

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A szem elülső szegmentumának érintettsége
gyulladásos bélbetegségekben**

Dr. Czompa Levente

Témavezetők: Dr. Kemény-Beke Ádám †

Dr. Barta Zsolt



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGIOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2024

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK ÉRINTETTSÉGE GYULLADÁSOS
BÉLBETEGSÉGEKBEN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Czompa Levente, általános orvos, fogorvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori
Iskolája

Témavezetők:

Dr. Kemény-Beke Ádám, PhD †

Dr. Barta Zsolt, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Lekli István, PhD

Dr. Pósa Anikó, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora

tagok: Dr. Lekli István, PhD

Dr. Pósa Anikó, PhD

Dr. Sohár Nicolette, PhD

Prof. Dr. Juhász Béla

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK

Belgyógyászati Intézet A Épület Tanterem

2024. 08. 29., 13:00

1. Bevezetés

A gyulladássos bélbetegség (IBD) olyan krónikus immunmediált betegség, amely több szervrendszerre kiterjedhet. Az extraintesztinális manifesztációk (EIM) az IBD-s betegek 5-50%-ánál fordulnak elő és rendszerint jelentős problémákat okoznak, sokszor még nagyobb, mint maga a bélbetegség. Az EIM-ek súlyossága és előfordulása, valamint az IBD béltüneteinek aktivitásával való korrelációjuk változó. A legtöbb EIM közvetlenül összefügg a bélgyulladással, mások függetlenek a bélbetegség aktivitásától. EIM kialakulhat az IBD diagnózisa előtt vagy után is és a tapasztalatok szerint egy EIM jelenléte növeli a további EIM-ek kialakulásának valószínűségét is.

Az IBD komplex betegség, számos tápcsatornát érintő és azon kívüli manifesztációkkal, amelyek kihívást jelenthetnek az egészségügyi szakemberek számára. Mint ilyen, különböző szakterületek összefogását igényli, melyek ideális esetben összehangolják tevékenységüket, nyílt kommunikációt folytatnak, és összetartó szakmaközi csapatként működnek együtt. A betegek életminőségének javítása és a morbiditás csökkentése érdekében elengedhetetlen az IBD EIM-ek azonnali felismerése, értékelése és kezelése.

1.1. Célkitűzések

Vizsgálataink során két fontos területre összpontosítottunk: az IBD-s betegek leggyakoribb másodlagos szemészeti manifesztációjának, a DED tüneteinek elemzésére, valamint az IBD-ben szenvedő páciensek elülső szegmentumának részletes vizsgálatára. A fentiek alapján az alábbi célkitűzéseket határoztuk meg:

1. A DED vizsgálatára alkalmazott részletes objektív klinikai tesztek kivántuk elvégezni IBD-ben szenvedő páciensek körében, valamint a kontroll csoportban, majd az így kapott eredményeket összehasonlítani a csoportok között.

2. Az IBD-ben szenvedő betegek DED-del kapcsolatos szubjektív panaszainak felmérése és összevetése a kontroll csoporttal.

3. IBD-ben szenvedő betegek elülső szegmentumának paramétereit Pentacam vizsgálattal terveztük meghatározni és a kontroll populáció eredményeivel összehasonlítani.

4. Továbbá, célul tűztük ki az elülső szegmentum értékek és a DED szempontjából különös jelentőséggel bíró egyéb klinikai változók közötti összefüggések felmérését.

1.2. A gyulladós bélbetegségek (IBD)

A gyulladós bélbetegség mindkét nemben megközelítően azonos arányban fordul elő. Etnikai csoportonként és földrajzi régióként az IBD prevalenciája és incidenciája eltérő, az utóbbi évtizedekben előfordulása emelkedő tendenciát mutat. Legmagasabb incidenciák értékek Európában (CD: 12,7/100.000, UC: 24,3/100.000), Ázsiában és a Közel-Keleten (CD: 5,0/100.000, UC: 6,3/100.000), Észak-Amerikában (CD: 20,2/100.000, UC: 19,2/100.000). A legmagasabb prevalencia értékeket Európában (CD: 322/100.000 lakos; UC: 505/100.000 lakos) és Észak-Amerikában találták (CD: 319/100.000 lakos; UC: 249/100.000 lakos). Míg az IBD incidenciája és prevalenciája Észak-Európában és Észak-Amerikában relatíve konstans, ezzel ellentétben Ázsiában és Dél-Európában egyre emelkedik, melynek lehetséges oka ezen területek „elnyugatiasodása” az étkezési szokások és az életvitel szempontjából. Hazai tanulmányok szerint, a magyarországi lakosság esetén is folyamatos emelkedés tapasztalható az IBD-s betegek számában. Egy Veszprém megyében végzett prospektív, populáció alapú vizsgálatban 1977 és 2001 között az jelentős növekedést figyeltek meg az IBD incidenciájában. Az UC incidenciája 1.66/100.000 főről 11.01/100.000 főre, a CD incidenciája 0.41/100.000 főről 4.68/100.000 főre emelkedett, ezen kívül a UC/CD hányados 4.0-ről 2.3-ra csökkent. Az IBD incidenciája a 2002-2006 évek között végzett vizsgálatok során további emelkedést mutatott.

Az IBD multikauzális betegség. Kialakulásában az örökletes tényezők, a környezeti hatások, a bél mikrobiom, valamint a mucosalis immunrendszer kölcsönhatásai együttesen vesznek részt. Ezek alapján a genetikai és a környezeti (toxikológiai, mikrobiológiai, stb.) faktorok fontos tényezők lehetnek a betegségre való hajlam kialakításában, feltehetően ezek határozzák meg a betegség lefolyását, valamint az alkalmazott kezelés eredményességét CD-ben és UC-ban egyaránt, habár az eddig végzett tanulmányokban egyetlen olyan faktort sem tudtak kimutatni, amely önmagában hozzájárulhat a betegség kialakulásához. Így valószínűsíthető, hogy számos etiológiai faktor együttesen, egymással vesz részt komplex kölcsönhatásban a gyulladós bélbetegségek kialakításában.

Mivel az IBD kiváltó okát pontosan nem ismerjük, ezért a kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, valamint az életminőség javítása és a lehetséges szövődmények megelőzése. A kezelésben hazánkban is követendő irányelveket az European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ajánlások foglalják össze.

Az a felismerés, hogy a krónikus és kezeletlen gyulladás (még ha tünetmentes is a beteg) végső soron rossz kimenetelt eredményez, a közelmúltban paradigmaváltáshoz vezetett az orvosi kezelés és a betegség nyomon követése terén; ma már elfogadott, hogy a korai beavatkozás és az intenzív nyomon követés megelőzheti a szövődményeket. A betegek prognosztikai kockázati tényezőik szerinti csoportosítása és a terápia egyénre szabása kulcsfontosságú lépések a betegkezelés optimalizálására. A gyógyszeres terápia megválasztását számos tényező befolyásolja. A kezelési mód kiválasztásánál figyelembe kell venni a betegség aktivitását, a kiterjedését, a fenotípusát, valamint a korábban alkalmazott kezelések/gyógyszerek hatékonyságát, mellékhatását és az extraintesztinális manifesztációkat.

A "step up" megközelítés követése esetén a betegség súlyosbodását először aminoszalicilátokkal (fekélyes vastagbélgyulladásban) vagy kortikoszteroidokkal, például prednizolon és budesoniddal kezelik. Sikertelenség esetén, vagy a szteroidmentes remisszió elérése érdekében immunmodulánsok, biológiai szerek és kismolekulájú gátlók (fekélyes vastagbélgyulladásban) jönnek szóba. Egyre több bizonyíték szól a "top-down" megközelítés mellett is bizonyos rossz prognosztikai kimenetelű esetekben.

A középsúlyos és a súlyos aktivitású CD és UC betegek esetében a szteroidok a remisszió indukciójának hatékony gyógyszerei, azonban a remisszió hosszú távú fenntartására nem alkalmazhatóak.

Középsúlyos és enyhe aktivitással rendelkező UC betegek esetében több vizsgálat is bebizonyította az 5-aminosalicilát (5-ASA) készítmények hatékonyságát a remisszió elérésében, valamint fenntartásában, azonban a napi dózis egyszeri vagy több adagban való bevétele nem befolyásolta a remisszió elérését. Az 5-ASA készítményeknek két típusát különíthetjük el, a sulfasalazint és a mesalazint, ezek hatékonysága megegyezik aktív UC esetén, bár a sulfasalazinhoz képest a mesalazin jobban tolerálható. CD esetében 5-ASA készítmények alkalmazása az ECCO ajánlás alapján nem indokolt, mivel a remisszió fenntartásában és elérésében budesoniddal vagy placeboval összehasonlítva nem bizonyultak hatékonyabbnak

Immunszuppresszív kezelés esetében az azathioprin (AZA) középsúlyos és enyhe UC-ban és CD-ben a remisszió fenntartása céljából alkalmazható, remisszió indukciójára CD-ben alkalmazható, de csak kiegészítő kezelésként a lassú hatáskezdet miatt. A methotrexát azoknál a CD betegeknél javasolt, akiknél az anti-TNF terápia vagy az azathioprin hatástalannak bizonyult, illetve velük szemben intolerancia áll fenn. Aktív CD esetén remisszió indukciójára és fenntartására is alkalmazható. UC esetében a remisszió fenntartásában nem hatékony. Súlyos, szteroidrezisztens UC betegek esetében a cyclosporin kezelés bizonyult hatékonynak.

Biológiai terápia esetében adalimumab (ADA) és infliximab (IFX) IgG1 anti-TNF monoklonális antitesteket alkalmaznak leggyakrabban. Az ADA humán anti-TNF- α monoklonális antitest, az IFX pedig humán-egér monoklonális antitest kíméra. Ezen antitestek a TNF- α -t, a gyulladás egyik központi molekuláját célozzák meg. Hatékonyságuk az IBD kezelésében több tanulmányban igazolást nyert. Az együttes immunszuppresszív szer alkalmazásának előnyét a SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) tanulmány alátámasztotta, amelyben leírták, hogy naiv CD betegeknél AZA kezeléssel kombinált infliximab terápia esetében klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulás (a terápia 26. hetében) nagyobb arányban volt elérhető a, mint IFX vagy AZA monoterápiában részesülő betegeknél. Az IFX kezelés UC betegeknél is hatékonynak bizonyult: a kezdetben szteroidkezelésben részesülő mérsékelt, vagy súlyosan aktív UC betegek közül a 30. hétre a placebohoz képest szignifikánsan többen kerültek szteroidmentes klinikai remisszióba IFX kezelés hatására. UC betegek esetében is elmondható, hogy a kombinált AZA-IFX kezelés hatékonyabbnak bizonyult az IFX monoterápiához képest. Adalimumab kezelés hetente, illetve kéthetente történő alkalmazása CD betegek esetében szintén pozitív eredményt hozott, mivel a klinikai remisszió szignifikánsan magasabb volt, valamint a nyálkahártya gyógyulás aránya a placebo terápiához képest a terápia 26. hetében. Az adalimumab kezelés a placebohoz képest UC betegek esetében is hatékonyabb volt, mivel az 52. héten a vizsgálat kezdetén a szteroidkezelésben részesített betegek 13.3%-a szteroidmentes klinikai remisszióba került.

A jelenleg rendelkezésre álló biológiai gyógyszerek olyan monoklonális antitestek, amelyek különböző gyulladásos útvonalakat céloznak meg, mint az előzőekben részletezett tumor nekrozis faktor-alfa (anti-TNF- α), az interleukin 12/23, az antiintegrinek és a kismolekulájú Janus kináz (JAK) inhibitorok, mint például a

tofacitinib. Annak kiválasztása, hogy melyik biológiai szer a legmegfelelőbb az egyes betegek számára, néha kihívást jelenthet, különösen egyidejű EIM-ek jelenléte esetén.

1.3. A gyulladós bélbetegségek szemészeti manifesztációi

Az IBD-vel kapcsolatos gyulladós manifesztációk az UC-ben szenvedő betegek 1.6-4.6%-nál, a CD-ben szenvedő betegek 3-5.6%-nál fordul elő. A szemészeti manifesztációkat elsődleges, másodlagos és véletlenszerű kategóriákba sorolják. Az elsődleges szövődmények az IBD időbeli súlyosbodásához kapcsolódnak és általában a bélgyulladás szisztémás kezelésével meg is oldódnak. Ide tartoznak az episcleritis, scleritis és a keratopathia, kevésbé gyakori szövődmények a perifériás keratitis, a retinitis, choroiditis, papillitis. A másodlagos szövődmények általában az elsődleges szövődményekből eredeztethetők, vagy IBD kezelés hatására alakulnak ki. Ilyen például a kortikoszteroid kezelésre kialakult szürkehályog és glaucoma, a scleritis kezelése miatti scleromalacia, valamint a bélszakasz eltávolítását követő hypovitaminosis A miatti száraz szem betegség (dry eye disease: DED) kialakulása. A véletlenszerű szövődmények nem kapcsolódnak kizárólagosan az IBD-hez, de a populáció alapú vizsgálatokban gyakoribbak IBD-s betegek körében, mint az egészséges populációban. Ilyen szövődmények a kötőhártya-gyulladás, a szaruhártya visszatérő eróziói és a szaruhártya fekély.

Ezek a szemészeti megnyilvánulások jelentős vizuális morbiditást okozhatnak. Habár az IBD bélrendszerre specifikus, mégis egy szisztémás gyulladós megbetegedés, mely több szervet is érint beleértve a szemet is. Ezért fontos a lehetséges szemészeti manifesztációk felderítése, valamint megfelelő kezelés kialakítása, mellyel jelentősen csökkenthetjük a látást veszélyeztető körülmények kialakulását.

Az IBD-vel kapcsolatos leggyakoribb szemészeti manifesztáció az episcleritis, a scleritis és az uveitis anterior. Az episcleritist a sclera és a kötőhártya fájdalommentes gyulladása jellemzi a látás elvesztése nélkül. Egyes tanulmányok szerint az episcleritis szorosan tükrözi az IBD aktív szakaszát, valamint jól reagál az IBD-ben alkalmazott gyulladásgátló kezelésekre.

Az uveitis először szubakut, majd akut formában jelenhet meg, a betegség sokszor tünetmentes, de előfordulhat szemvörösség, ritkán fájdalom, homályos látás. A látásélességben nem következik be változás kivéve, ha a hátsó uveális strukturák vagy a retina érintett. Az anterior uveitis időbeli összefüggése a bélbetegséggel kevésbé

kiszámítható és előfordulása megelőzheti az IBD diagnózisát. Az uveitisben szenvedő betegeknél azonnal szisztémás vagy lokális szteroidkezelésre van szükség, a vakság kialakulásának megelőzése érdekében.

Az IBD és a DED kapcsolatáról kevés publikáció áll rendelkezésünkre. Felekis és munkatársai 60 IBD (37 UC és 23 CD) betegnél könnyfilm felszakadási időt mértek, Schirmer tesztet és rose-bengal szaruhártya festést alkalmaztak a DED vizsgálatához. Megállapították, hogy a betegek 50 százaléka szenved DED-ben, mely az egyik leggyakoribb másodlagos szemészeti manifesztációja az IBD-nek. Egy másik vizsgálatban, ahol 48 CD, 40 UC és 24 kontroll páciens vett részt, megállapították, hogy a szemészeti tünetek gyakoriak IBD-ben szenvedő betegeknél, valamint a DED 44 %-uknál volt jelen. Ezen kívül arra is rávilágítottak, hogy erős az összefüggés az 5-ASA (>3g/nap) felhasználása és a DED között. Ezzel szemben Cloché és munkatársai nem találtak kapcsolatot IBD gyógyszerei és a DED között, azonban a DED-et ők is a betegség másodlagos manifesztációjának minősítették. Egy másik tanulmány 36 CD-ben és 25 UC-ben szenvedő beteget vizsgált és megállapította, hogy a leggyakoribb véletlenszerű szemészeti extraintestinalis manifesztáció a DED volt, amelyet 57% -os prevalencia támasztott alá, szemben a kontrollcsoport 21,3% -ával. Li és munkatársai kínai populációban végzett vizsgálatai kimutatták, hogy IBD-s betegeknél 2% a szemészeti extraintestinalis manifesztáció (beleértve a DED-t), ami meglehetősen alacsonyabb, mint az európai és amerikai országokban végzett tanulmányokban közölt arányok.

2. Betegek és módszerek

2.1. A DED objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak vizsgálata IBD-s betegekben

2.1.1. Beteg és kontroll csoport

A betegcsoport tagjai a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gasztroenterológiai Tanszék járóbetegei. A betegség diagnózisának felállítása a Montreal klasszifikáció alapján történt. Másodlagos Sjögren-szindróma nem fordult elő a beválogatás során, valamint az azt követő egy éves követési idő alatt egyik beteg esetében sem. A betegség időtartama alatt minden páciens legalább egy kolonoszkópián átesett, és a kutatás során IBD inaktívok voltak. A betegek életkora, a betegség időtartama és a vizsgálatot megelőző hat hónapon belül, valamint a vizsgálat alatt szedett gyógyszerek rögzítésre kerültek.

Vizsgálataink során a beteg és a kontrollcsoport tagjainál egyaránt kizáró kritériumként szerepelt a szemcsepp használat - a vizsgálat napjaiban, valamint az azt megelőző két hétben - a kortikoszteroidokkal történő kezelés, a kontaktlencse-viselés és a szemhéj rendellenesség. Ez idő alatt a betegek nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

Az egészséges kontroll csoport tagjait olyan személyek közül válogattuk ki, akik nemben és korban a betegcsoportéhoz illeszkedtek, kisebb refrakciós hibákkal ($\pm 1,0$ dioptriával) jelentkeztek rutinszerű kivizsgálásra, és kórelőzményükben nem szerepel emésztési rendellenesség, továbbá autoimmun, szisztémás vagy kötőszöveti megbetegedés sem.

2.1.2. Szemészeti vizsgálatok

Mindkét csoport részletes szemészeti vizsgálaton esett át, mely során a látóéleséget Snellen-féle tábla segítségével határoztuk meg. A réslámpás vizsgálat során a szem elülső szegmentumát, a töröközegeket, valamint a fundust vizsgáltuk, ezt követően non-contact tonométerrel (Huvitz NT-1/1P, Huvitz Company, Dongan-gu, Republic of Korea) mértük az intraocularis nyomást (IOP).

Szemfelszíni Betegség Kérdőív (OSDI): a legismertebb és legszélesebb körben használt OSDI kérdőív 12 kérdésből áll és a DED-el kapcsolatos tünetek és ezen tünetek

látásra gyakorolt hatásának értékelésére szolgál. A kérdések a betegek elmúlt egy hétben tapasztalt szempanaszaira vonatkoznak, úgy mint a fényérzékenység, az idegentestérzés, a szemfájdalom és a homályos látás. A kérdőív segítségével elemezni lehet a szárazszem-panaszok funkcionális hatását (Tv nézés, számítógéphasználat, olvasás közben jelentkező panaszok) továbbá a környezeti faktorok (légkondicionáló használat, száraz levegőjű helyiség, szeles időjárás) lehetséges szerepét. A válaszadó egy 5 fokozatú Likert-típusú skálán értékeli a fennálló panaszok gyakoriságát (0 – egyetlen alkalommal sem, 1 – az idő kis részében, 2 – az idő felében, 3 – az idő nagy részében, 4 – egész idő alatt). A teljes OSDI pontszámot a következő képlet alapján számoltuk:

$$\text{OSDI} = \frac{\text{a megválaszolt kérdések pontszámainak összege} \times 25}{\text{a megválaszolt kérdések számának összege}}$$

Az így kapott értéket egy 0-100-ig tartó skálán jelöltük, ahol a magasabb pontszám a nagyobb szubjektív panaszt jelentette. Az OSDI pontszám alapján a szemfelszíni eltérés lehet:

normális:	0-12 pont
enyhe:	13-22 pont
mérsékelt:	23-32 pont
súlyos:	33-100 pont.

A könnyfilm stabilitás mérése, tBUT(könnyfilm felszakadási idő): a méréshez használt fluorescein-csíkra egy csepp 0,9%-os steril sóoldatot cseppentettünk, majd egy rövid ideig a vizsgált szem alsó conjunctivalis fornixához érintettünk. A vizsgálat közben a szem stimulációja elkerülendő. Néhány pislogást követően réslámpával, kobaltkék-fényű megvilágítás mellett vizsgáltuk a könnyfilmet. Az utolsó pislogástól, a precornealis könnyfilm felszakadását jelző, sötét, festékmentes folt megjelenéséig eltelt időintervallum adta meg a könnyfilm felszakadási időt másodpercben. A mérést minden vizsgált egyén mindkét szemén elvégeztük, majd a kapott 3-3 tBUT-mérés átlagát rögzítettük.

A könnytermelés mérése (Schirmer-I teszt): a könnytermelés mérésére előzetes érzéstelenítés nélküli, azaz Schirmer-I tesztet alkalmaztunk. A standard méretű mérőpapír behajlított végét a vizsgált személyek alsó szemhéjának középső és temporális harmadának határára helyeztük, figyelve, hogy a corneát ne érintsük. Majd a szemhéjak óvatos zárása után arra kértük a pácienseket, hogy a szemüket ne mozgassák.

A behelyezéstől számított 5 perc elteltével az átnedvesedett mérőpapír hosszát mm-ben kifejezve határoztuk meg (mm/5perc). Egyes esetekben a két szemén mért értékek átlagát vettük figyelembe, máshol ezeket külön kezeltük.

Lisszamin-zöld (LG) festés: a lisszamin-zöld a kötő- és szaruhártya károsodását mutató, vízdékony, vitális festék. A vizsgálat kivitelezéséhez előre impregnált teszt papírt alkalmaztunk. A tesztcsíkra egy csepp steril fiziológiás sóoldatot cseppentettünk és azt az alsó áthajlás közelében a bulbaris kötőhártyához érintettük. Majd a páciens egy-két pislogása után, a réslámpa fényerejét fokozatosan növelve – Foulks javaslata alapján – megfigyeltük az így láthatóvá vált LG festődést. Az értékelést a Bron-féle beosztás szerint végeztük (Oxford Grading Charts): 16x nagyítás mellett Haag-Streit réslámpa mellett. A használt beosztás:

0. fokozat: 0-9 festődő pont a bulbaris conjunctiván (a nasalis és a temporális rész külön osztályozva)

1. fokozat: 10-32 festődő pont

2. fokozat: 33-100 festődő pont

3. fokozat: több mint festődő 100 pont.

LIPCOF: a kötőhártya laterális, alsó kvadránsánál kialakult redők párhuzamosak az alsó szemhéjszélel, mely szignifikáns összefüggést mutat a DED-ben. Ahhoz, hogy kiértékeljük a szemhéjszélel párhuzamos redők súlyosságát LIPCOF meghatározást alkalmaztunk. A teszt során néhány pislogásra, majd egyenes előre tekintésre kértük a pácienseket. Az alsó szemhéj közepétől a temporális harmadáig terjedő területen lévő vízszintes kötőhártya redőket réslámpával vizsgáltuk, miközben a réslámpa fényerejét fokozatosan növeltük. Az értékelés során a kötőhártya redők mérete és a normál könnymeniszkusz magasságát vettük figyelembe. A használt beosztás:

0. fokozat: nincs jelen tartós redő

1. fokozat: van egy kis redő, de ez kisebb, mint a normális könnymeniszkusz

2. fokozat: több redő, a normál könnymeniszkusz magasságáig terjed

3. fokozat: több redő, ami a normál könnymeniszkusznál magasabb.

2.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben

2.2.1. Betegek és egészséges kontrollok

A betegcsoportba a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszéken IBD-vel, azon belül CD-vel és UC-vel kezelt betegek közül válogattuk be. A CD és UC diagnózisának és fenotípusának felállítása a klinikai, képalkotó, endoszkópikus és hisztopatológiai vizsgálatok után, az aktuális nemzetközi kritériumoknak megfelelően történt. A páciensek IBD-je inaktív állapotú volt valamint mindenkinek legalább egy alkalommal részt kellett vennie kolonoszkópián a betegség időtartama alatt. Az egészséges kontroll csoport tagjai azon páciensek közül kerültek ki, akik a szemészetben rutinszerű kivizsgálásra jelentkeztek kisebb refrakciós hibák ($\pm 1,0$ dioptriával) miatt. Ezen páciensek nemben és korban a betegcsoportéhoz illeszkedtek, valamint kórelőzményükben nem szerepelt autoimmun, egyéb szisztémás, valamint kötőszöveti megbetegedés. Ezekon kívül a beválogatási kritérium részét képezte, hogy a beteg- és a kontrollcsoport tagjai semmilyen szemcseppet nem használtak a vizsgálat napjaiban és az azt megelőző két hétben.

A betegcsoport esetében a gyakran előforduló extraintestinalis manifesztációk, mint az episcleritis, a cornealis infiltrátumok és a hátsó szegmentum manifesztációi kizáró kritériumok voltak. Továbbá szemhéj-rendellenesség, kontaktlencse-viselés, glaucoma, uveitis, előzetes szemészeti beavatkozások, és a könnycsatorna elvezetőrendszerében kialakult elváltozások is kizáró kritériumok voltak.

Szemészeti vizsgálatok során látásélességet határoztunk meg, valamint réslámpás vizsgálat történt. A DED kiértékeléséhez a következő sorrendben zajlottak a vizsgálatok: OSDI kérdőív kitöltése a pácienssel, könnyfilm felszakadási idő mérése, és Schirmer-I teszt. Majd a szem elülső szegmensének vizsgálatához Pentacam készüléket használtunk.

2.2.2. A szem elülső szegmentumának vizsgálata IBD-s betegekben Pentacam készülékkel

A szem elülső szegmentumáról Pentacam készülékkel végeztünk méréseket. A vizsgálat nem tágított pupilla mellett zajlott, mindkét szemem 3 egymást követő mérés átlagát vettük figyelembe. A magas felbontású Scheimpflug-kamera saját szoftvere

segítségével a következő paramétereket vizsgáltuk – ahol releváns, ott a cornea külső felszínét (front) és belső felszínét (back) érintően is:

keratometriás érték a leglaposabb tengelyben (K1)

keratometriás érték a legmeredekebb tengelyben (K2)

átlagos keratometriás érték (Km)

astigmia (K1-K2) – csak a teljesség kedvéért adtam meg

a cornea legkisebb sugara (Rmin) – csak a teljesség kedvéért adtam meg

pachymetriai adatok (central corneal thickness vagyis centrális cornea vastagság - CCT, csúcs, legvékonyabb hely és maximális törőerő - Kmax)

szaruhártya térfogat (corneal volume - CV)

elülső csarnok térfogat (anterior chamber volume - ACV)

elülső csarnok mélység (anterior chamber depth - ACD)

elülső csarnok szög szélesség (anterior chamber axis - ACA)

pupilla átmérő.

2.3. Statisztikai elemzés

Első vizsgálatunk során kapott eredményeink statisztikai elemzéséhez az IBM SPSS 24 statisztikai szoftvert (IBM Corp. Armonk, New York, USA / GraphPad Software Inc., San Diego, USA) alkalmaztuk. Az értékek Gauss eloszlását D'Agostino-Pearson teszttel, valamint Shapiro-Wilk normalitás teszttel vizsgáltuk, majd az értékek összehasonlításához egy-szemponos varianciaanalízist (one-way ANOVA) alkalmaztunk. Az egyes mennyiségek közötti korrelációt jellemző együtthatókat Pearsons vagy Spearman módszerével határoztuk meg. Az adatok átlagértékeit tüntettük fel (\pm SD). A 0,05-nél alacsonyabb P-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Második vizsgálatunkban a folyamatos változókat átlag \pm SD formában, míg a kategorikus változókat gyakoriságuk százalékában adtuk meg. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. Az adatok eloszlása alapján Student-féle t-tesztet és Mann-Whitney U tesztet használtunk a folyamatos változók összehasonlítására. A kategorikus adatok összehasonlítására Chi²-tesztet és Fisher-féle tesztet használtunk. A változók közötti korreláció együtthatóit Pearson vagy Spearman módszerével számítottuk ki. A 0,05-nél kisebb P-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3. Eredmények

3.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelése IBD-s betegekben

3.1.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői

Az első vizsgálatba bevont betegek közül 39-et CD-vel diagnosztizáltak (21 nő, 18 férfi), akiknek az átlagéletkora 42.26 ± 12.36 év, valamint 26 UC-vel diagnosztizált beteg (7 nő, 19 férfi), akiknek átlagéletkora 46.38 ± 12.75 év volt, és mindet a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Tanszék, Járóbeteg Szakrendelésén kezelték. A betegség átlagos időtartama hosszabb volt CD (12.74 ± 6.63 év), mint UC (11.27 ± 7.34 év) esetén. A kontroll csoport korban és nemben a vizsgált betegpopuláció jellemzőinek megfelelő, 39 egészséges önkéntesből állt, akik közül 24 nő és 15 férfi volt (átlagéletkoruk 48.51 ± 15.92 év). Sem az életkor, sem a nemek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

3.1.2. Szemészeti vizsgálatok eredményei

Az átlagos OSDI értékek a kontroll csoportnál 10.88 ± 5.54 , CD betegeknél 30.59 ± 16.68 , UC betegeknél pedig 24.67 ± 23.48 . A DED szubjektív szemészeti tünetei nagyobb szignifikancia értéket mutattak CD betegek esetén a kontroll csoporttal összehasonlítva, mint UC betegek esetén, azonban ez utóbbi csoport is szignifikáns eltérést eredményezett a kontroll csoporthoz nézve.

Amikor az egészséges kontroll csoport DED objektív paramétereit hasonlítottuk össze a beteg csoportok paramétereivel, a CD betegek esetében szignifikánsabb eltéréseket tapasztaltunk, mint az UC betegek esetén. Az egészséges kontroll csoportban jóval több a 0 érték, mint a beteg csoportok esetén, ami az egészségesebb kötő és szaruhártyára utal.

A korrelációs analízis gyenge összefüggést mutatott ki a szubjektív tünetek és a betegek életkora, valamint a betegségének időtartama között a két betegcsoporton belül. Csak az UC betegcsoport esetében tapasztaltunk szignifikáns pozitív korrelációt a betegek életkora és az OSDI értékek között ($r = 0,5302$, $p = 0,01$).

Az egészséges kontroll csoportban az OSDI értékek és az objektív teszt eredmények közötti kapcsolat szignifikánsan korrelál egymással. A CD csoporton belül

kizárólag LG értékek mutattak szignifikáns pozitív korrelációt az OSDI pontszámokkal, míg UC esetében a könny termelődést kivéve minden más objektív eredmény szignifikáns korrelációt mutatott a csoporton belüli OSDI értékekkel.

3.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben

3.2.1. Betegek és kontroll demográfiai jellemzői

A második vizsgálatba bevont egyének közül 30 volt CD beteg, 36 beteg szenvedett UC-ben (mindannyian a DE KK Belgyógyászati Tanszék Járóbeteg Szakrendelésén voltak kezelve), továbbá 80-an korban és nemben illesztett egészséges önkéntesek voltak (kontroll csoport). Sem az életkor, sem a nemek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között.

3.2.2. Szemészeti és klinika vizsgálatok eredményei

Az OSDI értékek átlaga CD betegeknél és UC betegeknél is nagyobbak mutatkoztak a kontroll csoport átlagértékéhez képest (25.02 ± 17.24 , 19.46 ± 15.02 , 15.55 ± 9.63), amely különbség a CD betegek és a kontroll csoport értékei között szignifikánsnak bizonyult. A DED objektív tüneteinek kiértékelése során a jobb szem tBUT és ST_I(Schirmer-I teszt) értékei a kontroll csoporttal összehasonlítva szignifikánsan kisebbek voltak CD beteg csoport esetén, míg UC betegek esetében csak a jobb szem tBUT érték mutatkozott szignifikánsan kisebbnek a kontroll csoport értékéhez képest, a ST_I értékek a normál tartományban maradtak, ezzel szemben a baloldali intraocularis szemnyomás szignifikánsan nagyobb volt UC csoport esetén. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy CD betegeknél nagyobb a hajlam a DED tüneteinek kialakulására. Az IOP értékek normál tartományban voltak, a BCVA (legjobb korrigált látóélesség) értékek pedig 1.0-hoz közelítettek mind az IBD betegek, mind a kontrollcsoport tagjai között, azonban CD esetén a bal szem BCVA érték szignifikánsan eltért a kontroll csoportéhoz képest. Az UC és CD betegcsoportok DED objektív paramétereinek összehasonlításainál az ST_I értékek szignifikánsan kisebbnek mutatkoztak CD beteg csoport esetén.

3.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készülékkel

A Pentacam készülékkel mért valamennyi pachymetriás érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a beteg csoportok esetében a kontroll csoporthoz viszonyítva,

illetve a maximális corneális törőerő (Kmax) értékek minden IBD beteg esetében emelkedett, azonban szignifikáns különbség csak UC betegek jobb szemének esetében figyelhető meg. Ezenkívül az UC beteg csoport esetén mindkét szem CV értékei és a jobb szem ACD értékei szignifikánsan alacsonyabb értéket mutattak, amikor a kontroll csoporttal hasonlítottuk össze.

CD betegeknél az elülső átlagos cornea törőerő (Km) az egyik szemnél szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest, valamint az ACA érték esetében szignifikáns eltérés volt tapasztalható a két betegcsoport összehasonlításakor. UC betegek esetében az egyik oldal Kmax és ACD értékei szignifikánsan emelkedtek a kontroll csoporthoz képest, míg a jobb corneal front Rmin értékek szignifikánsan alacsonyabbak a kontrollhoz viszonyítva.

A corneális paraméterek és a könnytermelés mérési eredményeinek korrelációs analízise során szignifikánsan negatív korrelációt tapasztaltunk a CV értékek és a ST_I értékek között mindkét oldalon. Míg a bal szemben az egyéb corneális paraméterek (pachymetriailag mért apex, tinnest és center) is szignifikáns negatív korrelációt mutattak az ST_I értékekkel összehasonlítva.

A betegek által alkalmazott gyógyszerek esetében a két beteg csoport közötti gyógyszerelést összehasonlítva szignifikáns különbség volt tapasztalható az immunszuppresszánsok használatában ($p=0.040$).

4. Megbeszélés

4.1. A száraz szem betegség okozta objektív klinikai tünetek és szubjektív panaszok IBD-ben

Jelen vizsgálatunk az első olyan tanulmány, mely IBD-ben szenvedő betegek DED szubjektív és objektív tüneteit vizsgálja, felmérve a betegek életkorát, a betegség időtartamát, a gyógyszeres terápiát és a tüneteket. Eredményeink alapján elmondható, hogy az UC-ban szenvedőkkel szemben a CD-s betegek jellemzőbbek a DED-del kapcsolatos tünetek, melyet alátámasztanak az általunk végzett könnyfilm karakterisztika vizsgálatok eredményei, ahol CD esetén rosszabb értékeket kaptunk, ha a beteg csoportokat a kontroll csoport eredményeivel hasonlítottuk össze.

Tanulmányunkban a DED szempontjából egészséges kontroll csoport OSDI értékei (mint a DED szempontjából szubjektív paraméterek) szignifikáns összefüggést mutattak a könnytermelés és a könnyfilm stabilitás minden objektív paraméterével. Ugyanakkor a szubjektív és objektív paraméterek közötti korreláció szignifikánsnak mutatkozott az UC beteg csoport esetén is, kivételt képezett a könny termelődés összehasonlítása a szubjektív teszt eredményeivel. A szubjektív paramétereket összehasonlítva az életkorral és a betegség időtartamával a CD beteg csoport esetében nem tapasztaltunk korrelációt csakúgy, mint az UC csoport betegség időtartamát nézve sem. Azonban az UC betegek által kitöltött OSDI teszt eredményeinek és az életkoruk közötti összehasonlítás szignifikáns korrelációt eredményezett. A kontroll csoportban igazolt, az objektív és szubjektív tünetek közötti korreláció nem mutatkozott a CD csoport esetén, azonban UC csoportban szignifikáns összefüggés mutatkozott az OSDI eredmények és a méréssel igazolt eredmények között.

Fontos, hogy a klinikusok felismerjék az IBD-ben előforduló szemészeti problémákat, mivel a 40 év felettiéknél fokozott kockázatot jelent az ilyen jellegű komplikációk kialakulása, ennek köszönhetően a korai diagnózis és kezelés segíthet megelőzni a súlyos szövődményeket, amelyek a látást is veszélyeztetik. Ezen okból kifolyólag ajánlott, hogy az IBD-s betegeket rendszeresen ellenőrizzék szemész szakemberek és az esetleges szemészeti problémákat időben kezeljék.

A szemészeti manifesztációk egyes esetekben megelőzhetik az IBD diagnózisát, azonban az IBD korai diagnosztizálása a szaruhártya refrakciós műtéteknél kiemelten

fontos, mivel a nem kezelt immunmediált betegségek esetén a keratorefraktív műtétek ellenjavalltak.

A CD betegek esetében az OSDI segítségével felmért szubjektív szemészeti tünetek erőteljesebben jelennek meg, mint UC betegek esetében. Mindazonáltal minden objektív könnytermeléssel kapcsolatos paraméter CD és UC betegek esetén is változott értékeket mutat, ezért fontos az UC betegek figyelmét felhívni a DED terápia alkalmazására, a szemfelszín egészsége és a látás megőrzése érdekében.

Vizsgálatunkban szignifikáns különbséget tapasztaltunk CD betegek és a kontroll csoport könnyfilm karakterisztikájában. A ST₁ és a tBUT értékek kivételével az UC betegek értékei közelebb álltak a normál értékhez, mint a CD betegek értékei. Ezen eredmények megerősítik azt a tényt, hogy a könny mennyisége értékei meglehetősen hasonlóak a kontroll értékekhez, a könny minősége mégis romlik, amit megváltozott összetételével lehet magyarázni.

4.2. Az elülső szegmentumparamétereinek vizsgálatával kapcsolatos eredmények értékelése IBD-ben

A szaruhártya anatómiai, fiziológiai jellemzőinek megtartása, megőrzése rendkívül fontos, mivel ezek ismeretében a szemfelszín és a cornea betegségei, gyulladásos folyamatai megelőzhetőek. Ezen felül szerepet játszanak a cornea és az elülső szegmentum műtéteinek megtervezésében, a precíz beavatkozás kivitelezésében. Azt is fontos kiemelni, hogy az immunrendszerrel kapcsolatos rendellenességek növelhetik a szaruhártya beavatkozások során az intra- és posztoperatív komplikációk kockázatát. A szaruhártya változásai jelentős hatást gyakorolnak a szaruhártya refraktív műtétek tervezhetőségére, valamint a műtét utáni kezelésre, sebgyógyulásra. A szaruhártya lézeres műtétét illetően az autoimmun vagy immun-mediált betegségeket relatíve ellenjavallottnak tartják, azonban történtek sikeres LASIK eljárással végzett beavatkozások, melyek a refraktív hibák kijavítását célozta meg 2 CD-ben és aritriszben szenvedő beteg, valamint 1 UC-ben és aritriszben szenvedő beteg esetében. A legfontosabb következmény azonban az autoimmun betegek lézeres szem műtéteinek esetében, hogy a műtét hegesedő képlet kialakulását okozhatja. Az eseménytelen LASIK eljárást követően kialakult nekrotizáló keratitis különösen nagy nehézségeket okozhat, mivel előfordulhat stabil, kontrollált IBD esetén is.

Ezen ismeretek kiemelik a részletes anamnézis fontosságát, különös tekintettel az autoimmun betegségekre, emellett a sebészeknek gyakran együtt kell működni immunológusokkal a műtét megfelelő időpontjának meghatározása érdekében. A szaruhártya refrakciós műtét csak annál a betegnél javasolt, akinek a betegsége a szűrés idején nem igényel szisztémás kezelést és akinél nem jelentkezik semmilyen autoimmun betegséggel kapcsolatos szemészeti probléma.

Irodalmi adatok szerint az IBD-vel kapcsolatos szaruhártya érintettség ritkán fejlődik ki. 1925-ben Crohn ismertette először a szaruhártya érintettséget – keratomalacia és xerophthalmia - 2 UC páciensnél. Knox és munkatársai 4 CD-s beteget mutattak be kétoldalú, kicsi, szimmetrikus subepithelialis infiltrációval és hegeképződéssel, melyek perifériás lokalizációjuk miatt nem befolyásolták a látásélességet. A Heidelberg Retina Tomograph cornea modulját használva a cornea basalis epitheliumában szabálytalan alakú hiperreflexiós pontokat észleltek a CD betegek 40%-nál, melyeket nem mutatta volna ki egy normál réslámpás vizsgálat. Ezen kívül a CD betegek többségében nyomon követhető volt a stroma keratociták aktiválása, ami szintén alátámasztja a szubklinikai gyulladás lehetőségét. Troncoso és munkatársai egy áttekintő cikkben néhány eltérő szaruhártya érintettségről számolt be. Több tanulmányban is leírták, hogy a szaruhártya károsodás a szaruhártya különböző rétegeiben fordulhat elő, de fontos megjegyezni, hogy egyes esetekben a szaruhártya érintettség meglehetősen szokatlan lehet, és egyéb gyulladásos rendellenességekkel is kapcsolatban állhatnak. Az IBD-vel kapcsolatos szaruhártya érintettségek vizsgálatához már különféle diagnosztikai eszközöket alkalmaznak, például videokeratográfiát, vagy konfokális mikroszkópiát; ennek ellenére a szaruhártya és az elülső szegmentum paramétereit eddig még nem vizsgálták részletesen.

Vizsgálatunkban a szaruhártya vastagságának adatait vetettük össze más klinikai változók méréseivel. Eredményeink alapján a szaruhártya vastagsága és a CV értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az összes IBD betegnél, mint a kontrollok esetében. A vizsgált pácienseknél kimutattuk, hogy számos egyéb elülső szegmens érték egyoldalúan romlott, ezenkívül negatív korrelációt tapasztaltunk a szaruhártya paramétereit és az ST₁ között. Felmérésünkben különös figyelmet fordítottunk a DED-re, mivel gyakran összefüggésbe hozható IBD-vel és csökkent könnyfilm stabilitás értékekhez vezet. Vizsgálatainkból kiderül, hogy a csökkent könnytermelés nem csak a CD-s betegek esetében mutatható ki, de eredményeink alapján a DED kialakulása

inkább a CD betegekre jellemző társbetegség. A betegcsoport esetében a szaruhártya értékek és a DED paraméterek értékeinek összefüggését vizsgálva szignifikánsan negatív korreláció mutatható ki a könny mennyiség és a szaruhártya vastagság között. A korreláció a pachymetriai értékek és a DED paraméterek között a szaruhártya kollagének biokémiai és ultrastrukturális változásaival magyarázható az IBD immunológiai rendellenességei miatt.

A metotrexátnak jól ismert mellékhatásai vannak az elülső szegmensben (szaruhártya léziók, szürkehályog), míg a hátsó szegmensben cystoid makulaödémát, retinopathiát vagy ischaemias optikai neuropathiát indukálhat. A szaruhártya vékonyodásáért az immunszuppresszánsok is felelősek lehetnek a CD betegek esetén. Mivel vizsgálataink során különféle szaruhártya és elülső szegmens károsodásokat észleltünk, érdemes megvizsgálni a lehetséges patofiziológiai hátteret. A szem gyulladásos eredetű problémái - jellemzően az uveitis – gyakran kapcsolódnak az IBD-hez erythema nodusommal és ízületi gyulladásokkal együtt, mint az IBD extraintestinalis manifesztációi. Kiderült továbbá egy szoros kapcsolat a HLA-B27, B58 és a HLADRB1 haplotípusokkal, azonban az általunk észlelt változások nem vezettek gyulladásos károsodáshoz.

A szaruhártya manifesztációk és az IBD kapcsolatának elemzése a genetikai hajlamon kívül komplex patomechanizmust tár fel, beleértve a citokin egyensúlyhiányát, mivel a szaruhártya különösen érzékeny a kollagének biokémiai és ultrastrukturális változásaira immunológiai rendellenességek esetén. A kollagén metabolizmusa, a mátrix metalloproteináz és az extracelluláris mátrix szintézise megváltozik IBD-ben, csökkent kollagénhálózatot eredményezve. A szaruhártya stróma esetében, az interlamelláris elágazásoknak különböző nyúlványai vannak, és ezen kollagén lamellák elrendezése és iránya az elülső strómában különbözik a hátsó strómától. Ezek az anatómiai tulajdonságok és patofiziológiai folyamatok a szaruhártya és az elülső szegmentum paramétereinek elváltozásait eredményezhetik, melyek jelentős vagy csaknem szignifikáns különbségeket mutathatnak az IBD-s betegek és a kontrollok között. A retina strukturális elváltozásai és a szaruhártya változások egy időben is létezhetnek.

Komplex betegségként az IBD multidiszciplináris megközelítést igényel. A szemészeti tünetek azonosítása mind szemészeti, mind gasztroenterológiai tekintetben fontos, mivel a szemészeti tünetek érzékeny markerei lehetnek a betegség prognózisa

szempontjából. A klinikusoknak tisztában kell lenniük az IBD-vel kapcsolatos szemészeti manifesztációk széles spektrumával és ennek megfelelően rutinszerű szemvizsgálatokat kell végezniük a látás védelmében. Szeretnénk kihangsúlyozni azonban, hogy az IBD-s betegeket szigorú kritériumok alapján vontuk be, vagy zártuk ki a vizsgálatból, így eredményeink nem vonatkoznak minden IBD-s esetre.

5. Összefoglalás

A gyulladós tápcsatorna betegségek (IBD) két legfontosabb formája a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC), melyek nem teljesen ismert etiológiájú, krónikus, hullámzó intenzitású gyulladással járó kórállapotok. A CD és az UC kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása játszhat szerepet. Elsősorban a bélrendszert érintik, de számos extraintestinalis manifesztációjuk fordul elő, amelyek érintheti a szemet és környezetét is.

Kutatásunk során két területre összpontosítottunk: a leggyakoribb másodlagos szemészeti manifesztáció, a száraz szem betegség (DED) tüneteinek előfordulására és kapcsolatára az IBD-vel, valamint a szem elülső szegmentumának morfológiájára az IBD betegek körében. A szemészeti szövödmények az IBD bármely szakaszában előfordulhatnak, érinthetik a szem elülső és hátulsó szegmentjét, valamint a periokuláris szöveteket is. Ezen elváltozások többsége életminőségromlással, esetenként maradandó látáskárosodással vagy akár a látás teljes elvesztésével is járhat.

Az egészséges kontroll csoport szubjektív szemészeti paraméterei (az OSDI értékek) szignifikáns összefüggést mutattak a könnytermelés és a könnyfilm stabilitás minden objektív paraméterével. A szubjektív és az objektív paraméterek közötti korreláció (a könnytermelést kivéve) szignifikánsnak mutatkozott az UC betegeknél is, a CD betegcsoportban azonban nem. A szubjektív paraméterek kontroll csoportban megfigyelt szignifikáns korrelációja az életkorral csak az UC betegeknél maradt meg, a CD betegeknél nem. A szubjektív paraméterek korrelációja a betegség időtartamával nem volt szignifikáns sem a CD, sem az UC betegek esetében.

A szaruhártya morfológiai jellemzőinek megőrzése fontos a látás épségének megtartásához és a szaruhártyán végzendő esetleges beavatkozások intra- és posztoperatív komplikációinak elkerüléséhez. IBD-ben szaruhártya érintettség ritkán ugyan, de kifejlődhet, melyek súlyosságáról kevés információnk volt. Vizsgálataink kiderítették, hogy a szaruhártyának mind a vastagsága, mind a térfogata szignifikánsan kisebb volt mind a CD-ben, mind az UC-ben szenvedő betegek esetében az egészséges kontroll személyekkel összehasonlításban.

Általánosságban megállapíthatjuk, hogy az IBD során a szemészeti tünetek azonosítása fontos a páciens életminősége szempontjából, ugyanakkor a szemészeti tüneteknek prognosztikus értéke is lehet.

6. Új eredmények

Első vizsgálatunk során azt találtuk, hogy CD-ben könnyebben fejlődik ki DED, mint UC-ben, mivel a könnyfilmjük nagyobb mértékben károsodott.

Bár a UC betegek könnyfilmjének jellemzői viszonylag közel voltak az egészséges kontroll személyekéhez (beleértve a könny mennyiségét is), azonban a könny minősége náluk is rosszabb volt az egészségesekéhez képest.

Az egészséges kontroll egyéneknél és a UC betegekben a szubjektív tünetek (OSDI értékek) szignifikáns korrelációt mutattak a könnytermelés és a könnyfilm stabilitás minden objektív paraméterével. Ez a korreláció jóval gyengébb volt CD-ben (csak a lisszamin-zöld pontszámok korreláltak szignifikánsan az OSDI értékekkel).

A száraz szem szindróma súlyossága sem CD-ben, sem UC-ben nem korrelált az életkorral vagy a betegség időtartamával, vagyis az IBD egyéni háttérű sajátosságai domináltak.

Második vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az IBD-ben szenvedő betegek szaruhártyájának vastagsága és térfogata szignifikánsan kisebb volt, mint az egészséges kontroll személyeké.

A CD-s betegek Schirmer-I teszttel mérhető könnytermelése szignifikánsan kisebb volt, mint a kontroll személyeké, míg az UC-s betegeké nem szignifikánsan nagyobb volt a kontroll értéknél. Ugyanakkor – a CD-s és UC-s adatokat összevonva – az IBD-ben szenvedő betegek szaruhártyájának vastagsága és térfogata szignifikáns negatív korrelációt mutatott a Schirmer-I teszt értékeivel (tehát a könnytermelés volumenével), ami a könny rosszabb minőségét kompenzáló túltermelést sugall.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom néhai témavezetőmnek, Dr. Kemény-Beke Ádám Tanár Úrnak a publikációk és a disszertáció megírása során nyújtott folyamatos iránymutatását, szakmai segítségét, és bátorítást.

Köszönöm szépen témavezetőmnek, Dr. Barta Zsolt Tanár Úrnak a PhD értekezés elkészítése során nyújtott támogatást, valamint a gasztroenterológiai páciensek tanulmányozásában nyújtott segítségét.

Hálásan köszönöm Dr. Boda Róbertnek, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika igazgatójának, hogy klinikai elfoglaltságaimon túl lehetőséget biztosított a tudományos munka teljesítéséhez.

Ugyancsak köszönöm Hassan Ziad és Németh Gábor kollégáknak a Pentacam vizsgálatok kivitelezésében nyújtott hasznos tanácsaikat, valamint a publikációk formába öntése során tett ajánlásait.

Köszönöm a vizsgálatban részt vett összes gasztroenterológiai páciensnek és a kontrollcsoport tagjainak, hogy részvételükkel segítették ennek a projectnek a sikerét.

Továbbá köszönöm feleségemnek, hogy kitartásra ösztönzött, családomnak és barátaimnak, akik bíztattak és szeretetükkel, türelmükkel a kutatások és az értekezés megvalósulását előmozdították.

8. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/429/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Czompa Levente

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Czompa, L.**, Barta, Z., Ziad, H., Németh, G., Rentka, A., Zakarné Aszalós, Z., Zöld, É., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Corneal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.
Semin Ophthalmol. 34 (7-8), 543-550, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2019.1684525>
IF: 1.205
2. Barta, Z.*, **Czompa, L.***, Rentka, A., Zöld, É., Gálné Remenyik, J., Biró, A., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Evaluation of objective signs and subjective symptoms of dry eye disease in patients with inflammatory bowel disease.
Biomed. Res. Int. 2019, 1-9, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8310583>
* These authors contributed equally to this work.
IF: 2.276

További közlemények

3. Tatár, T. Z., Kis, A., Szabó, É., **Czompa, L.**, Boda, R., Tar, I., Szarka, K.: Prevalence of human papillomaviruses in the healthy oral mucosa of women with high-grade squamous intra-epithelial lesion and of their partners as compared to healthy controls.
J. Oral Pathol. Med. 44 (9), 722-727, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12302>
IF: 1.859
4. Hernádi, K., Gyöngyösi, E., Mészáros, B., Szakács, L., Szalmás, A., Csoma, E., **Mogyorósi, R.**, **Czompa, L.**, Veress, G., Varga, I., Márton, I., Kónya, J.: Elevated Tumor Necrosis Factor- α Expression in Periapical Lesions Infected by Epstein-Barr Virus.
J. Endod. 39 (4), 456-460, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.12.028>
IF: 2.788





5. Hernádi, K., Szalmás, A., Mogyorósi, R., **Czompa, L.**, Veress, G., Csoma, E., Márton, I., Kónya, J.: Herpeszvírusok előfordulása humán periodontitis apicalis mintákban.
Fogorv. Szle. 105 (4), 135-140, 2012.
6. Hernádi, K., Szalmás, A., Mogyorósi, R., **Czompa, L.**, Veress, G., Csoma, E., Márton, I., Kónya, J.: Prevalence and Activity of Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus in Symptomatic and Asymptomatic Apical Periodontitis Lesions.
J. Endod. 36 (9), 1485-1489, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.008>
IF: 3.291

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,419

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,481**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.09.15.

