

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Czompa Levente

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK ÉRINTETTSÉGE
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN**

DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK
ÉRINTETTSÉGE GYULLADÁSOS
BÉLBETEGSÉGEKBEN**

Dr. Czompa Levente

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám †

Dr. Barta Zsolt



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI
DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK.....	1
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	2
1.1. A gyulladásos bélbetegségek áttekintése	2
1.2. Történelmi áttekintés.....	2
1.3. IBD epidemiológiája	3
1.4. Gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise	4
1.4.1. Mikrobiológiai tényezők:.....	5
1.4.2. Környezeti tényezők:	5
1.4.3. Genetikai tényezők:.....	6
1.6. IBD extraintesztinális manifesztációinak patofiziológiája.....	8
1.7. IBD kezelése	9
1.8. Szemészeti manifesztációk.....	11
1.9. A könnyfilm szerkezete, és a könnymeniszkusz.....	13
1.10. A száraz szem betegség (DED) diagnosztikája.....	15
1.11. Az elülső szegmentum vizsgálata Pentacam készülékkel	17
2. CÉLKITŰZÉS.....	19
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	20
3.1. A száraz szem betegség (DED) objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak vizsgálata.....	20
3.1.1. A betegcsoportok és a kontrollcsoport.....	20
3.1.2. Szemészeti vizsgálatok	20
3.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben.....	23
3.2.1. Betegek és egészséges kontrolllok	23
3.2.2. A szem elülső szegmentumának vizsgálata IBD-s betegekben Pentacam készülékkel.....	24
3.3. Statisztikai elemzés	24
4. EREDMÉNYEK	26
4.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelése IBD-s betegekben.....	26
4.1.1. A betegek és kontrolllok demográfiai jellemzői	26
4.1.2. Szemészeti vizsgálatok eredményei.....	26
4.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben.....	30

4.2.1. Betegek és kontrollok demográfiai jellemzői	30
4.2.2. DED-re irányuló vizsgálatok eredményei	30
4.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készülékkel.....	31
5. MEGBESZÉLÉS.....	35
5.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelésével kapcsolatos eredmények értékelése IBD-ben.....	35
5.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálatával kapcsolatos eredmények értékelése IBD-ben.....	37
6. ÚJ EREDMÉNYEK.....	40
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	41
8. SUMMARY	42
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	43
10. KÖZLEMÉNYEK.....	57
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	59

RÖVIDÍTÉSEK

5-ASA – 5-aminosalicilát

ACA – anterior chamber angle (elülső csarnok szögszélesség)

ACD – anterior chamber depth (elülső csarnok mélység)

ACV – anterior chamber volume (elülső csarnok térfogat)

ADA – adalimumab

AZA – azathioprin

BCVA – best corrected visual acuity (legjobb korigált látóélesség)

CCT – central corneal thickness (centrális cornea vastagság)

CD – Crohn-betegség

CDAI – Crohn's Disease Activity Index

CI – konfidencia intervallum

CV – corneal volume (szaruhártya térfogat)

DED – dry eye disease (száraz szem betegség)

ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation

EIM – extraintesztinális manifesztáció

IBD – inflammatory bowel disease (gyulladásos bélbetegségek)

IFX – infliximab

IOP – intraocularis nyomás

K1 – keratometriás érték a leglaposabb tengelyben

K2 – keratometriás érték a legmeredekebb tengelyben

K_m – átlagos keratometriás érték

K_{max} – legnagyobb törőerő

LG – lisszamin-zöld

TMH –könnymeniszkusz magassága (tear meniscus height)

TMR –könnymeniszkusz felszíni görbületi sugara (tear meniscus radius)

NIBUT – nem invazív könnyfilm felszakadási idő (Non Invasive tear Break Up Time)

OSDI – Szemfelszíni betegség kérdőív (Ocular Surface Disease Index)

SCCAI – Simple Clinical Colitis Activity Index

SONIC – Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease

ST_I – Schirmer-I teszt

tBUT –könnymeniszkusz felszakadási idő (tear Break Up Time)

TNF – tumor nekrosis faktor

UC – colitis ulcerosa (ulcerative colitis)

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. A gyulladáshos bélbetegségek áttekintése

A gyulladáshos bélbetegségekhez (Inflammatory Bowel Disease, IBD) klasszikusan a Crohn-betegséget (Crohn's disease, CD) és a colitis ulcerosát (ulcerative colitis, UC, fekélyes vastagbélgyulladás) soroljuk. Ezek krónikus, gyulladáshos, tápcsatornai megbetegedések, melyek pontos etiológiája nem ismert, de azt tudjuk, hogy etiopatogenezisükben genetikai, immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása játszik szerepet (Hashash és mtsa, 2017), és jelen tudásunk szerint a környezeti ingerekre (így a bél mikrobiomra) adott rendellenes immunválaszok komplex összjátéka okoz. Az IBD-ben a veleszületett és adaptív immunválaszok változásai döntő szerepet játszanak a bélgyulladás elindításában és fenntartásában. A CD és az UC esetében a gyulladáshos mintázat és a betegség helye az emésztőrendszerben eltérő. A CD valójában az egész emésztőrendszert érinti, a szájüregtől a végbélnyílásig bármely szakaszon kialakulhat, míg az UC-t a végbélben kezdődő gyulladáshos folyamat jellemzi, amely fokozatosan terjed át a teljes vastagbéltre. Makroszkóposan a CD transzmurális gyulladást okoz, míg az UC csak a mucosát és a submucosát érinti. A gyomor-bél traktuson kívüli szervek érintettségét "extraintesztinális manifesztációknak" nevezzük. Ezek az extraintesztinális manifesztációk változó arányban fordulnak elő az IBD-s betegeknel, és gyakran egy betegnel több ilyen manifesztáció is előfordul. Az IBD egyes extraintesztinális manifesztációi a bélgyulladáshoshoz kapcsolódnak, míg mások függetlenek a betegség lefolyásától.

1.2. Történelmi áttekintés

A nem specifikus gyulladáshos bélbetegségekről már az idősámításunkat megelőző korokból vannak információink, pl. Hippocrates leírásai által, aki egy krónikus hasmenéssel és véres székllettel járó állapotot írt le. A későbbiekben, a középkorban is találunk említést Nagy Alfréd kapcsán. A történelem előrehaladásával Morgagni (1769, De Sedibu et causis morborum) a Crohn-betegsége jellemző elváltozásokat írt le, Sir Samuel Wilks (1859, Medical Times and Gazette) pedig az első modern leírását adta a colitis ulcerosának. Miután Koch 1882-ben azonosította a tuberkulózis kórokozóját, világossá vált, hogy egyeseknel a béltuberkulózishoz hasonló betegség alakult ki, de nem tudták kimutatni náluk a tuberkulózis kórokozóját. Fenwick 1889-es, Dalziel 1913-as, Weiner 1914-es, Moschowitz és Wilensky 1923-as és 1927-es, valamint Goldfarb és Suissman 1931-es tanulmányai megelőzték Crohn, Ginzburg és

Oppenheimer 1932-es, a terminális ileitist (ileitis regionalis) leíró, mérföldkőnek számító publikációját (Crohn és mtsai, 1932). Ezt a megbetegedést nevezték el később Crohn-betegségnek. Később Lockhart-Mummery és Morson leírták a granulomatosus vastagbélgyulladást, látták, hogy a betegség a vastagbelet is érintheti (Sands és mtsai, 2007).

E betegségek nozológiai megkülönböztetésének felismerésével együtt jártak a sebészeti és gyógyszeres kezelésükre tett kísérletek. A betegség etiológiai koncepciójától függően különböző terápiákkal próbálkoztak. Például sokan úgy gondolták, hogy a betegséget egy még fel nem ismert kórokozó okozza. De ezt eddig nem sikerült bizonyítani. A szulfaszalazint, az IBD-ben alkalmazott első valóban hatékony szert szerencsésen fedezték fel, amikor megfigyelték, hogy ez a reumaellenes szer mind a hasmenés, mind az ízületi panaszok megszűnését eredményezte az UC betegeknél, akiket ezzel a szerrel kezeltek ízületi betegségük miatt. Aztán kiderült, hogy a szulfaszalazin aktív része az 5-aminoszalicilsav (5-ASA), ami jobban használható IBD-ben. Az 1950-es években megfigyelték, hogy mind a CD, mind az UC betegek tünetei reagáltak a kortikoszteroidokra (Kirsner és mtsai, 1951), ami felvetette immunológia háttér lehetőségét is. Mindazonáltal a kortikoszteroidok kétélű kardnak bizonyultak az IBD kezelésében, ezért hatásosabb immunmoduláns szereket alkalmaztak az IBD kezelésére. 1997-ben Targan és munkatársai közzétették azt a tanulmányukat, melyben beszámoltak a tumor nekrozis faktor alfa elleni antitestek, különösen a cA2 kiméra monoklonális antitest hatásosságáról a Crohn-betegség kezelésében. A cA2 egyszeri infúziója hatékony rövid távú kezelést jelentett számos, közepesen súlyos vagy súlyos, kezelésre rezisztens Crohn-betegségben szenvedő betegnél (Targan és mtsai, 1997). Az IBD patogenezisében részt vevő egyre inkább feltárt komplex immunutak terápiás célpontok széles skáláját kínálják, eltérő erősségekkel és gyengeségekkel. A jelenleg rendelkezésre álló terápiák közül többek között aminoszalicilátok, tiopurinok, metotrexát, monoklonális antitestek egyaránt megtalálhatók.

1.3. IBD epidemiológiája

A gyulladós bélbetegség mindkét nemből megközelítően azonos arányban fordul elő. Korábbi adatok CD-ben enyhe női dominanciát, míg UC-ben férfi dominanciát mutattak, azonban az újabb közlemények alapján a kimutatott különbség csak a magas incidenciájú területekre igaz és az UC-ban tapasztalható férfi dominancia elsősorban az idősebb kori esetekre vonatkozik (Lakatos, 2006; Loftus, 2004).

Az IBD már gyermekkorban is előfordul, főleg a húszas-harmincas életévekben gyakori, azonban brit tanulmányokban megfigyeltek egy második, kisebb mértékű növekedést a hatvan feletti korosztályban, de ezeket az adatokat más országokban nem sikerült megerősíteni (Kyle, 1992).

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) (Molodecky, 2012). Míg az IBD incidenciája és prevalenciája Észak-Európában és Észak-Amerikában relatíve konstans, ezzel ellentétben Ázsiában és Dél-Európában egyre emelkedik (Loftus és mtsai, 2004), 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 (Lakatos és mtsai, 2006; Kurti és mtsai, 2016). 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 (Lakatos és mtsai, 2004). Az IBD incidenciája a 2002-2006 évek között végzett vizsgálatok során további emelkedést mutatott (Lakatos és mtsai, 2010).

1.4. Gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise

Az IBD multikauzális betegség. Kialakulásában az örökletes tényezők, a környezeti hatások, a bél mikrobiom, valamint a mucosális immunrendszer kölcsönhatásai együttesen vesznek részt (Lakatos és mtsai, 2006). 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 gyulladásos bélbetegségek kialakításában.

1.4.1. Mikrobiológiai tényezők:

Az IBD patogenezisében kulcsfontosságú tényező a mucosalis immunrendszer diszregulációja következtében kialakult helytelen immunválasz (Strober és mtsai, 2007). Számos tanulmányban leírták a betegek megváltozott bélflóra összetételét, továbbá csökkent diverzitást az egészséges populációhoz képest, azonban az nem egyértelmű, hogy ez kiváltó ok vagy következmény a betegség kialakulásában (Manichanh és mtsai, 2006). A gyors ütemben zajló urbanizáció, nyugatias életmód, antibiotikum használat, kedvezőbb higiénés körülmények is szerepet játszhatnak az IBD kialakulásában (Zuo és mtsai, 2018). Évtizedek óta lehetséges primer oki szerepet tulajdonítanak valamely kórokozónak a betegség létrejöttében, azonban egyértelmű bizonyítékot a mai napig nem találtak rá. A „cold chain” hipotézis (Hugot és mtsai, 2003) szerint a hűtőszekrények elterjedése és a CD gyakoriságának növekedése összefüggést mutat. Az elmélet lényege, hogy a psychotrop baktériumok -1 és +10 fok között is képesek szaporodni, így a hűtőszekrényben tárolt ételek folyamatosan bakteriális környezetben vannak, és ezen ételek elfogyasztása kismértékű, de állandó bakteriális expozíciót okoz. Ilyen psychotrop baktériumok például a *Clostridium perfringens* és a *Listeria monocytogenes*.

1.4.2. Környezeti tényezők:

Számos tanulmányban vizsgálták az étrend szerepét IBD patogenezisében, és magas cukor- valamint telített zsírsav fogyasztás esetén a CD kialakulásának emelkedett rizikójáról számoltak be. Azonban egyes vizsgálatok kimutatták, hogy magas rostbevitel esetén az IBD kialakulásának alacsonyabb a rizikója (Amre és mtsai, 2007; Hou és mtsai, 2011).

A dohányzásnak is van szerepe, mint környezeti tényezőnek, az IBD kialakulásában ill. a betegség lefolyásában, UC és CD esetén azonban ellentétes hatás figyelhető meg. A dohányzás és IBD kapcsolatát 1982-ben Harris és munkatársai publikálták először, melyben leírták, hogy CD betegekhez és a kontrollcsoporthoz viszonyítva alacsony a dohányosok aránya UC betegek körében (Harries és mtsai, 1982). Több tanulmányban leírták, a dohányosok szignifikánsan magasabb arányát a CD betegek körében a kontroll csoporthoz képest (Somerville és mtsai, 1984; Mahid és mtsai, 2006). Ezzel szemben UC-ban a dohányzás csökkenti a betegség kialakulásának esélyét, valamint a betegség lefolyását kedvezően befolyásolja. A betegség első sorban nem dohányzóknál, valamint egykori dohányosoknál alakul ki. A dohányzás elhagyása ebben az esetben növeli a betegség kialakulásának valószínűségét és súlyosbítja annak

lefolyását. Azonban az UC-ban kifejtett kedvező hatás csak férfiak esetében érvényesül, nők esetében a CD-re kifejtett káros hatás sokkal kifejezettebb (Cosnes és mtsai, 2004).

1.4.3. Genetikai tényezők:

A genetikai halmozódást leginkább család és ikervizsgálatok során mutatták ki. Családvizsgálatok esetében arra az eredményre jutottak, hogy a betegségben érintett közvetlen rokon esetében az IBD kialakulásának esélye 5-20x nagyobb az átlagpopulációhoz képest (Lakatos és mtsai, 2006). Az IBD patogenezisében feltehetően nagy szerepet játszanak a génmutációk, melyek közül már több száz került azonosításra. A legismertebbek ezek közül a Crohn betegek esetén a NOD2/CARD15 génmutációk, melyek körülbelül 25-50%-ban játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában, valamint összefüggést mutatnak a sztenotizáló betegségformával az ilealis lokalizációval (Lakatos és mtsai, 2005). Számos tanulmány kapcsolatba hozta az IL23R gén mutációját az IBD és más krónikus gyulladós betegségek patogenezisével, mivel a gén által kódolt fehérjének fontos szerepe van a bakteriális és vírusfertőzések esetén a gyulladós folyamat kialakításában, azáltal, hogy befolyásolja az IL-17 termelődését (Bojko és mtsai, 2018; Liu és mtsai, 2015; Naser és mtsai, 2012).

Az IBD-vel összefüggésbe hozott genetikai lókuszek mintegy 70%-a egy sor immunmediált gyulladós betegséggel (IMID) közös, ami hozzájárulhat az IBD és más autoimmun betegségek együttes előfordulásához. Vannak ezek között olyan lókuszek, melyek a T-sejtek differenciálódásával és a gyulladással kapcsolatosak, olyan folyamatokért felelősek, mint az interleukin (IL)-23/T-helper (Th) 17 jelátvitel, a gazda-mikrobiális kölcsönhatások, az autofágia és az integrin aktiváció, amelyeknek szerepe van az IBD-ben (Bastida és mtsai, 2023).

1.5. Az IBD osztályozása

Az IBD-nek klinikailag két fő típusa ismert: a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa. Azonban az esetek mintegy 10%-a nem sorolható be egyik típusba sem, ekkor indeterminált colitistről beszélünk.

Az UC és a CD klinikai fenotípusának osztályozására legtöbbször a Montreali klasszifikációt használják (**1. és 2. táblázat**) (Satsangi és mtsai, 2006).

Életkor a diagnóziskor (A=Age)	A1: 16 év alatt A2: 17-40 év A3: 40 év felett
Betegség lokalizáció (L=location)	L1: ileum L2: colon L3: ileocolon L4: felső gasztrointesztinális érintettség*
Betegség viselkedés (B=behavior)	B1: nem szükületes, nem penetráló B2: szükületes B3: penetráló p: perianális betegség*

1. táblázat. A Crohn betegség Montreali klasszifikációja. *: L4 hozzáadható az L1-L3-hoz, ha egyidejűleg felső gastrointestinalis érintettség is fennáll. A p hozzáadódik a B1-B3-hoz, ha egyidejű perianális betegség is fennáll.

E: Kiterjedés (extension)		
E1	Proctitis	A gyulladás a rectumra lokalizálódik, a sigmán nem terjed túl
E2	Baloldali colitis	A gyulladás nem terjed túl a bal flexurán
E3	Pancolitis	A gyulladás túlterjed a bal flexurán
S: Súlyosság (severity)		
S0	Klinikai remisszió	Nincsenek klinikai tünetek
S1	Enyhe UC	4≤véres széklet/nap, láz hiánya, pulzus<90/perc, Hb≥105, We<30mm/h
S2	Közepesen súlyos UC	Enyhe és súlyos UC közötti kép, szisztémás és toxikus tünetek hiánya
S3	Súlyos UC	≥6 véres hasmenés, pulzus>90/perc, >37,5C°, Hb<105, We>30mm/h

2. táblázat. A colitis ulcerosa (UC) Montreali klasszifikációja (Hb: hemoglobin, We: Westergren-érték, vörösvértest-süllyedés)

A klinikai aktivitás osztályozására UC-ban a Mayo score, és a SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index), CD-ben a CDAI (Crohn's Disease Activity Index), valamint a Harvey-Bradshaw index használata terjedt el (Best és mtsai, 1976; Harvey és mtsai, 1980; Schroeder és mtsai, 1987; Walmsley és mtsai, 1998). A CDAI az utóbbi hét napon észlelt tüneteket veszi alapul, ennek egyszerűsített változata a Harvey-Bradshaw index, mely az általános közérzet, a

hasi fájdalom, a hasi duzzanat, híg székletürítések száma, továbbá a Crohn-betegséggel összefüggő komplikációk meglétén alapszik. Az UC-nél használatos SCCAI az általános közérzetet, a nappal, valamint az éjszaka tapasztalt székletürítések számát, a sürgető székelési inger meglétét, a székletben a vér jelenlétét, továbbá az extraintesztinális manifesztációk meglétét veszi számításba.

1.6. IBD extraintesztinális manifesztációinak patofiziológiája

A leggyakoribb EIM-ek közé az ízületi-, illetve a nyálkahártya eltérések, valamint a szemészeti manifesztációk tartoznak. UC esetében EIM előfordulási gyakorisága 12-35%, szemben a CD-vel, amelynél 25-70% közötti (Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10):2300-2307)

Az IBD extraintesztinális megnyilvánulásainak patofiziológiája még nem teljesen tisztázott. Számos olyan mechanizmus – beleértve a cirkuláló antigén-antitest komplexeket vagy a celluláris antigének ellen termelődő autoantitest komplexeket – játszik szerepet, amelyek mind a tápcsatornában, mind pedig az extraintesztinális szervekben jelen vannak (Das, 1999). A bélepithelium nyálkahártyáját károsító gyulladás lehetővé teheti, hogy a fehérjék vagy mikroorganizmusok áthaladjanak az intesztinális barrieren, ezáltal reaktív nyirokszövet választ váltanak ki, ami antitest termeléshez, vagy antigén-antitest komplex kialakulásához vezet, melyek a véráramban cirkulálva szisztémás gyulladást okoznak testszerte. A genetikai hajlam, a környezeti tényezők, a bélmikrobiom elleni rendellenes immunreakció és a bélmikrobiom diszbiózisa mind fontos szerepet játszanak. UC-ban és CD-ben egyértelmű különbségek figyelhetők meg a betegségfenotípusok között a mikrobiális diszbiózis tekintetében is. Az egészséges egyénekhez képest a CD-betegek mikrobiomát a széklet és a nyálkahártya mikrobiális (faji) diverzitásának csökkenése, csökkent időbeli stabilitás és a specifikus baktériumfajok relatív gyakoriságának változása jellemzi (Bezzio és mtsai, 2022; Becker és mtsai, 2023). A mikrobiális kórokozók molekuláris mimikri révén szintén hozzájárulhatnak a patogenezishez, bár ez még kutatott terület (Mady és mtsai, 2015).

1.7. IBD kezelése

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 (Gomollón és mtsai, 2017; Harbord és mtsai, 2017; Torres és mtsai, 2020).

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 (Benchimol és mtsai, 2008; Rezaie és mtsai, 2015; Van Assche és mtsai, 2011).

Középsúlyos és enyhe aktivitással rendelkező UC betegek esetében több vizsgálat is bebizonyította az 5-aminoszalicilát (5-ASA) készítmények hatékonyságát a remisszió elérésében, valamint fenntartásában (Ford és mtsai, 2011; Ford és mtsai, 2012; Marshall és mtsai, 2010), azonban a napi dózis egyszeri vagy több adagban való bevétele nem befolyásolta a remisszió elérését (Flourie és mtsai, 2013). 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 (Wang és mtsai, 2016). 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 (Moja és mtsai, 2015).

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 (Chande és mtsai, 2015; Timmer és mtsai, 2016). A methotrexát azoknál a CD betegeknél javasolt, akiknél az anti-TNF terápia vagy az azathioprin hatástalannak bizonyult, illetve velük szemben intolerancia áll fenn (Herfarth és mtsai, 2016). Aktív CD esetén remisszió indukciójára és fenntartására is alkalmazható (McDonald és mtsai, 2014; Patel és mtsai, 2014). UC esetében a remisszió fenntartásában nem hatékony (Herfarth és mtsai, 2018). Súlyos, szteroidrezisztens UC betegek esetében a cyclosporin kezelés bizonyult hatékonynak (Williams és mtsai, 2016).

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 naív 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 (Colombel és mtsai, 2010). 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 (Rutgeerts és mtsai, 2005). UC betegek esetében is elmondható, hogy a kombinált AZA-IFX kezelés hatékonyabbnak bizonyult az IFX monoterápiához képest (Panaccione és mtsai, 2014). 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 (Colombel és mtsai, 2007; Rutgeerts és mtsai,

2012). 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 (Sandborn és mtsai, 2012).

A jelenleg rendelkezésre álló biológiai gyógyszerek olyan monoklonális antitestek, amelyek különböző gyulladási 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 (Ferretti és mtsai, 2022).

1.8. Szemészeti manifesztációk

Az IBD-vel kapcsolatos gyulladási manifesztációk az UC-ben szenvedő betegek 1.6-4.6%-ánál, a CD-ben szenvedő betegek 3-5.6%-nál fordulnak elő (Su és mtsai, 2002; Glover és mtsai, 2021). A szemészeti manifesztációk az ízületi és a nyálkahártya érintettség után a harmadik leggyakoribb EIM-megnyilvánulások. A szem érintettségének előfordulási gyakorisága függ a vizsgált népességcsoporttól és a tünetek meglététől vagy hiányától (Mady R, Grover W, Butrus S: Ocular complications of inflammatory bowel disease . ScientificWorldJournal. 2015, 2015:438402. 10.1155/2015/438402).

A szemészeti manifesztációk elsődleges, másodlagos és véletlenszerű kategóriákba sorolhatók (Akpek és mtsai, 2004). Az elsődleges szemészeti szövődményeket az IBD időbeli súlyosbodásához kapcsolódó akut fellángolási epizódok jellemzik, és általában a bélgyulladás szisztémás kezelésével enyhülést mutatnak. Ide tartoznak a scleritis, episcleritis, anterior uveitis és a keratopathia, kevésbé gyakori szövődmények a perifériás keratitis, a retinitis, a choroiditis és a papillitis (Thomas és mtsai, 2016). A másodlagos szövődmények általában az elsődleges szövődményekből eredeztethetők, vagy az IBD kezelésének mellékhatásaként alakulnak ki. Ilyen például a kortikoszteroid kezelés következtében kialakuló szürkehályog és glaucoma, a scleritis kezelése miatti scleromalacia, valamint a bélszakasz eltávolítását követő A-hypovitaminosis miatti száraz szem betegség (dry eye disease: DED) kialakulása. A véletlenszerű szövődmények nem kapcsolódnak kizárólagosan az IBD-hez, de a populáció alapú vizsgálatokban előfordulásuk gyakoribb az IBD-s betegek körében, mint az egészséges populációban. Ilyen szövődmények a kötőhártya-gyulladás, a szaruhártya visszatérő eróziói és a szaruhártya fekély.

Ezen szemészeti patológiás folyamatok egy része jelentősen befolyásolja a látást és a páciensek életminőségét is. Habár az IBD bélrendszerre specifikus, mégis egy szisztémás gyulladásos megbetegedés, mely több szervet is érint beleértve a szemet is. Ezért fontos a lehetséges szemészeti manifesztációk felderítése, valamint a megfelelő kezelés kiválasztása, mellyel jelentősen csökkenthetjük a látást veszélyeztető körülmények kialakulását (Kemény-Beke és mtsai, 2010; Mady és mtsai, 2015; Pytrus és mtsai, 2022; Cuny és mtsai, 2022).

Az IBD-vel kapcsolatos leggyakoribb szemészeti manifesztáció az episcleritis, a scleritis és az anterior uveitis (Su és mtsai, 2002).

Az episcleritis az IBD leggyakrabban előforduló szemészeti manifesztációja. Az episclera a sclera és a kötőhártya között elhelyezkedő gazdag vérellátású kötőszövet, gyulladása az IBD aktivitásával, illetve akut fellángolásaival szoros összefüggést mutat (Salmon és mtsai, 1991).

Tünetei az egy vagy mindkét szemet érintő akut hyperaemia, mely lehet szektor-szerű vagy diffúz. Enyhe szemfelszíni irritációval, égő érzéssel járhat, a szemfelszínre gyakorolt nyomáskor a páciens fájdalmat jelez. Réslámpás vizsgálattal kis körülírt halvány sárgásbarna csomó látható tágult episclerális erekkel, közöttük fehér sclera területekkel. Fenilefrin helyi alkalmazása az episclerális erek kifehéredését okozza, ezzel is elkülöníthető a súlyosabb scleritistől. Az episcleritis jól reagál az IBD-ben alkalmazott szisztémás gyulladásgátló kezelésekre.

A scleritis egy súlyos, akár a szemgolyó perforációjához vezető gyulladásos folyamat, amely a mélyebb sclerarészeket érinti. Az IBD-s páciensek kevesebb mint 1%-ában fordul elő, és maradandó látásvesztéshez vezethet, ezért felismerése igen fontos. A tünetek közé tartozik a szemvörösség, az érintésre való érzékenység és az erős fájdalom. Klinikailag a sclera vöröses vagy lilás, enyhén elődomborodó foltjai formájában jelentkezik (Licon Vera és mtsai, 2023). Kezelésként szisztémás kortikoszteroidra, illetve erre nem kellőképpen reagáló esetekben immunszuppresszív kezelésre lehet szükség. Az infliximab standard dózisban (5 mg/testtömegkilogramm) bizonyítottan hatásos ezen pácienseknél (Rogler és mtsai, 2021).

Az uveitis az uveális tractus gyulladása, amely magába foglalja az írisz, a corpus ciliare és a chorioidea gyulladást. Anatómiai szempontból anterior, intermedier illetve posterior formákba sorolható. IBD-s pácienseknél leggyakrabban anterior uveitis fordul elő szubakut vagy akut iritis, iridocyclitis formájában. Az episcleritissel és a scleritissel ellentétben jellemzően nem mutat összefüggést az alapbetegség aktivitásával (Vavricka és mtsai,). Az elülső

uveitis által okozott szubjektív tünetek a szemfájdalom, a fényérzékenység, a vörösség, változó módon a látóélesség csökkenés, illetve a könnyezés. Objektiv tünetei a ciliáris izgalom, a cornea endotél harmatozottsága, gyulladásosejtek jelenléte az elülső csarnokban (Tyndall-jelenség). Egyes esetekben precipitátumok, illetve elülső és hátsó összenövések is kialakulhatnak. A kórkép lokális kezelése a szteroid tartalmú illetve cikloplégias szemcseppek alkalmazásán alapul, súlyos esetekben szükség lehet szisztémás kortikoszteroid, immunszuppresszív vagy TNF-ellenes terápiára (Algaba és mtsai, 2021).

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 bengálvörös 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 (Felekis és mtsai, 2009). 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) alkalmazása és a DED között (Cury és mtsai, 2010). Ezzel szemben Cloché és munkatársai nem találtak kapcsolatot az IBD kezelésére alkalmazott gyógyszerek és a DED között, azonban a DED-et ők is a betegség másodlagos manifesztációjának minősítették (Cloché és mtsai, 2013). Egy másik tanulmány 36 CD-ben és 25 UC-ben szenvedő beteget vizsgált és megállapította, hogy a leggyakoribb véletlenszerű szemészeti extraintesztinális manifesztáció a DED volt, amelyet 57% -os prevalencia támasztott alá, szemben a kontrollcsoport 21,3% -ával (Lee és mtsai, 2017). Li és munkatársai kínai populációban végzett vizsgálatai kimutatták, hogy IBD-s betegeknél 2% a szemészeti extraintesztinális manifesztáció (beleértve a DED-t), ami meglehetősen alacsonyabb, mint az európai és amerikai országokban végzett tanulmányokban közölt arányok (Li és mtsai, 2016).

1.9. A könnyfilm szerkezete, és a könnymeniszkusz

A cornea integritásának, élettani és biológiai funkcióinak fenntartásában a megfelelő minőségű és mennyiségű könnyfilmréteg elengedhetetlen. A könny egy folyamatosan termelődő, nem invazív módon gyűjthető testnedv, mely fehérjék, lipidek, metabolitok és egyéb szerves, illetve szervetlen anyagok komplex rendszere. Funkcióját, hogy egyenletes optikai felszín biztosítson azáltal, hogy kitölti a szaruhártya epithelium felszíni egyenetlenségeit, táplálja és hidratálja a

felszín borító hámsejteket, továbbá antibakteriális hatású enzimek révén elsődleges védelmi vonalat képez a szemfelszínen (Korb és mtsai, 2002). A könnyfilmet hagyományosan három különböző rétegre különítették el, ma már azonban tudjuk, hogy a pislogások során egyes rétegek nem statikus, mondhatni inkább egyfajta dinamikusan változó réteget alkotnak. A három klasszikus értelemben vett réteg: a mucin, a vizes, valamint a lipid réteg.

A szemhéjakba ágyazott holokrin típusú Meibom-mirigyek által megtermelt zsírokból áll a külső, lipid természetű anyagokból felépülő réteg. Főbb feladatai: sima optikai felszín biztosítást -a szem nyitásakor szétterül a vizes fázison-, barrieret képez a szemfelszínre jutó törmelékekkel szemben, csökkenti a párolgást és a felületi feszültséget, továbbá vastagítja a precorneális könnyfilmet (Bron és mtsai, 2004). E lipid réteg kétfázisú, mivel benne nempoláris és poláris zsírok is találhatóak. A nempoláris lipidek a felszínen helyezkednek el, a mélyebben lévő mucin és vizes komponenseket tartalmazó réteget az általuk alkotott réteggel a poláris lipidek által képzett réteg kapcsolja össze (McCulley és mtsai, 2004).

A könnyfilm 80-90%-át adó vizes fázis a lipid réteg alatt található. Az orbita felső-külső harmadán elhelyezkedő fő könnymirigy, valamint a járulékos könnymirigyek termelik. A vizes fázisban többek között fehérjék, enzimek, elektrolitok, és különféle metabolitok találhatóak. A könny pH értékét a benne oldott hidrogén ionok mennyisége határozza meg, melynek normál értéke 7,5 körüli (Yamada és mtsai, 1997). A fehérjék a felületi feszültséget csökkentik, valamint az ozmolaritást szabályozzák. A vizes fázis tartalmaz többek között limfocitákat, polimorfonukleáris leukocitákat, albumint, komplement faktorokat, immunglobulinokat, illetve levált hámsejteket is (Das, 1999; Knox és mtsai, 1984; Mady és mtsai, 2015). Az immunsejtek jelenlétének kiemelkedően fontos szerepe van a környezetből érkező patogének eliminálásában.

A legbelső, mucin réteget alkotó mucinok részben a fő, valamint járulékos könnymirigyekben, részben a kötőhártya kehelysejtjeiben, továbbá a kötő- illetve szaruhártya epithel rétegében termelődnek (Inatomi és mtsai, 1995; Inatomi és mtsai, 1996; Paulsen és mtsai, 2004). A mucinoknak három típusát különböztetjük meg: az oldott mucin, a gélképző és a sejtfalhoz kötődő molekulákat (Gipson, 2004; Mantelli és mtsai, 2008). A szaruhártya epithel sejtjeinek mikrovillusait befedő, a sejtfalhoz kötődő mucinok glycocalyx réteget alkotnak (Nichols és mtsai, 1983). A kis szolubilis és a nagyméretű gélképző mucin molekulák a könnyfilm vizes fázisával keverednek. A mucin és a vizes fázis kapcsolata révén újabban három fázisúnak, de két rétegűnek tekintjük a könnyfilmet.

A mucin molekulák hidrofil tulajdonságúak, ezáltal a szaruhártya felszínét nedvesíthetővé teszik, hozzájárulnak olyan környezeti ágensek, mint a pollenek és egyéb törmelékek eltávolításához. Mindemellett a glycocalyx réteg csökkenti alváskor és pislogáskor a tarsalis kötőhártya és szaruhártya epithel rétegének közvetlen sűrűlódását (Gipson, 2004; Mantelli és mtsa, 2008; Sumiyoshi és mtsai, 2008). Bármely réteg mennyiségi vagy minőségi eltérése megakadályozza, hogy a könnyfilm továbbra is ellássa fontos élettani funkcióit, így a DED-re jellemző szentünetek kialakulásához (fényérzékenység, idegertest-érzés, szemfájdalom, homályos látás) és a szemfelszín károsodásához vezethet.

A szemhéjszél és szemgolyó találkozásánál összegyűlt, az alsó és felső szemhéjszél mentén elhelyezkedő könnyet könnymeniszkusznak nevezzük. A meniszkusz keresztmetszeti képe mondhatni háromszög alakú; határfelzíne, mely a levegővel érintkezik pedig konkáv (Golding és mtsai, 1997; Yokoi és mtsa, 2004). A meniszkusz azon felső része, amely a szemgolyó felszínére simul a könnyfilmben folytatódik.

A könnymeniszkusz méretét a felszín görbületének sugara (Tear Meniscus Radius - TMR), valamint a magassága (Tear Meniscus Height - TMH) határozza meg (Golding és mtsai, 1997; Johnson és mtsa, 2006; Yokoi és mtsa, 2004). Mivel a szemhéj centrális régiójában eltérő érték mérhető, mint a nasalis és temporális régiójában, ezért a magassága nem egyenletes, ezen kívül a felső szemhéj mentén kisebb a magassága, mint az alsó szemhéj mentén (García-Resúa és mtsai, 2009; Jones és mtsai, 2004). A könnymeniszkusz időbeli változékonysága abban nyilvánul meg, hogy a magassága, valamint a görbületi sugara pislogás után hirtelen nő, majd néhány másodperc eltelte után kisebb mértékben változik (Johnson és mtsa, 2006). A meniszkusz kvantitatív paraméterei a termelt könny mennyiségével szignifikánsan korrelálnak, ez adja a meniszkusz vizsgálatának a jelentőségét, így ezen paraméterek mérése jól alkalmazható DED-ben szenvedő betegek követésében és diagnosztikájában (Golding és mtsai, 1997; Johnson és mtsa, 2006; Uchida és mtsai, 2007; Yokoi és mtsa, 2004).

1.10. A száraz szem betegség (DED) diagnosztikája

A DED definíciója 2017 május óta világszerte a DEWS II Riport megfogalmazásában használatos, amely szerint a száraz szem a szemfelszín multifaktoriális betegsége, amelyet a könnyfilm homeosztázis elvesztése és következményes szemfelszíni eltérések jellemeznek, amelyekben a könnyfilm instabilitás, és hyperozmolaritás, szemfelszíni gyulladás és károsodás,

valamint neuroszenzoros abnormalitások játszanak etiológiai szerepet (Berta és mtsai, 2018). Az új definíció hangsúlyozza a tünetek és jelek meglétét is, amely az új alcsoportokra való osztás alapját is képezi. 2017-ben a száraz szem klasszifikációja is módosult az új nemzetközi konszenzus nyilatkozat alapján. Míg a korábbi felosztások könnyhiányos és evaporatív főcsoportokat különítettek el, a főcsoportokon belül pedig intrinsic és extrinsic alcsoportokat, addig az új felosztás figyelembe veszi, hogy a DED egy multifaktoriális betegség. A felosztás alapja a tünetek, illetve jelek megléte vagy hiánya, ennek segítségével történik a diagnózis felállítása, illetve a terápiás terv megválasztása. A korábbi klasszifikációkkal ellentétben az új nem von éles határt a vízhiányos és az evaporatív száraz szem között, hiszen legtöbbször a krónikus vízhiányos szem előbb a kevert, majd az evaporatív formába alakul át (Craig és mtsai, 2017).

A DED diagnózisának felállítása komplex feladat, mivel a betegek által tapasztalt szubjektív szempanaszok és a rendelkezésünkre álló kvalitatív és kvantitatív tesztek mérési eredményei nem mindig korrelálnak egymással (Nichols és mtsai, 2004). A klasszikus koppenhágai kritériumrendszer (melyet 1985-ben hoztak létre) alapjául szolgáló vizsgálatok a diagnózis felállításában ma is használatosak (Berta, 1991; Manthorpe, 1986). Ezen vizsgálatok a könnyfilm felszakadási idő mérése (tBUT: tear breakup time), a könnytermelés mennyiségi mérésére használható Schirmer teszt és a szemfelszín bengálvörös festése (Németh és mtsai, 1985).

A DED altípusának meghatározásában segítséget nyújthat a szemhéjszél vizsgálata, valamint patológiás elváltozásainak megfigyelése; úgymint a szemhéjszél hyperaemiája, a teleangiesctasiák, a Meibom-mirigyek orificiumainak teltsége és a szemhéjszéli crusták.

A betegek szubjektív szempanaszait és ezek életminőségükre kifejtett hatását a klinikai gyakorlatban a legegyszerűbben a Szemfelszíni Betegség Kérdőívvel (OSDI: Ocular Surface Disease Index) mérhetjük fel (Li és mtsai, 2012).

Az objektív tünetek vizsgálatában alkalmazott klasszikus triász: a könnytermelés mérése és a szemfelszíni festődés értékelése – mellett a könnyfilm felszakadási idő - valamint a könny ozmolaritásának meghatározása is javasolt, ami gyakran emelkedett DED-ben (Szalai és mtsai, 2012; Willcox és mtsai, 2017; Wolffsohn és mtsai, 2017). Azonban mindegyik eljárás hátránya a viszonylagos invazivitás. (A lakrimális funkcionális egység vizsgálatára már léteznek nem

vagy csak minimálisan invazív módszerek, azonban hazánkban ezek még nem rutinszerűen használatosak.)

A neminvazív könnyfilm-felszakadási idő (NIBUT) vizsgálatának az az alapja, hogy a szem felszínén valamilyen mintázatot, valamint e mintázat könnyfilmen való tükröződésének időbeli változását elemezzük. A tükröződő minta torzulása jelzi a könnyfilm felszakadását, egyenetlenné válását (Nichols és mtsai, 1983). A könnyfilm felszakadási idő mérésére hullámfront-analizátorok is alkalmazhatók. A könnytermelés jellemzéséhez a szemhéjszél menti könny meniszkusz vizsgálatát alkalmazzák a Schirmer-próba helyett, ekkor a meniszkusz magasságát (tear meniscus height, TMH) illetve a meniszkusz felszíni görbületi sugarát (tear meniscus radius, TMR) mérik. E két meniszkusz paraméterről elmondható, hogy jól korrelálnak egymással, illetve a megtermelt könny mennyiségével (Golding és mtsai, 1997; Johnson és mtsai, 2006; Yokoi és mtsai, 2004). A legpontosabb módszernek az optikai koherencia tomográf (OCT) bizonyult a könny meniszkuszt vizsgáló eljárás közül (Lemp és mtsai, 2007; Yokoi és mtsai, 2004).

Azonban ezen technikák esetében figyelembe kell venni, hogy szorosan kapcsolódik a corneához a precorneális könnyfilm, ez a kapcsolat pedig arra ad okot, hogy ne csak a könnyfilmet elemző technikákat alkalmazzuk, hanem azon képalkotó módszereket is, melyek lehetővé teszik a cornea, a precorneális könnyfilm, illetve az elülső szegmentum leképezését.

1.11. Az elülső szegmentum vizsgálata Pentacam készülékkel

A szem elülső szegmentumának (szaruhártya, elülső csarnok, írisz, szemlencse) vizsgálatára számos, különböző fizikai elven működő eszköz alkalmas. A szemészeti diagnosztika műszerek dinamikus fejlődésének köszönhetően a részletes, precíz, jól ismételtető vizsgálatok egyre szélesebb körben elérhetőek.

A pachymetria a szaruhártya vastagság megítélésére szolgáló mérési eljárás, melynek két fő formája az optikai és az ultrahangos módszer. A két eljárás közül az ultrahangos módszer napjainkban a szaruhártya mérés standard eljárása, melyet Henderson és Kremer vezetett be 1980-ban (Kim és mtsai, 2008; Mohan és mtsai, 2007; Ponce és mtsai, 2009). A 90-es évektől kezdődően ezen vizsgálatok jelentősége megnőtt, hiszen a refraktív sebészeti beavatkozások tervezése során a pachymetria egyre több helyen vált elérhetővé.

Az elmúlt évtizedben általánosan használt Pentacam eszköz az elülső szegmentum vizsgálatára komplex módon alkalmas. Ennek működése a Scheimpflug képalkotás elvén alapul. A készülék neve öt funkciójára utal: denzitometria, corneatopográfia, elülső csarnok analízis, pachymetria, 3D-s elülső szegmentum modell előállítás (Módis és mtsai, 2004). Egy ilyen vizsgálat során a műszer kék, 475 nm hullámhosszú ultraibolya komponens nem tartalmazó fényt alkalmaz. A Scheimpflug elven működő topográf egy speciális kamerát használ, mely a szem előtt mozog függőleges kör mentén, és 2 másodperc alatt 50 felvételt készít. Minden képről elmondható, hogy 500 képpontból áll, vagyis egy szem vizsgálatánál 25000 mérési pontot értékel maximálisan. Elsőként anatómiai képet készít az elülső szegmentumról, majd ezután 25000 elevációs pont alapján a szoftver 3D-s képet hoz létre matematikai számítások segítségével. Az elülső csarnok paramétereit közül képes az elülső csarnok térfogat (anterior chamber volume – ACV), az elülső csarnok szög (anterior chamber angle – ACA), és az elülső csarnok mélység (anterior chamber depth – ACD) meghatározására is. A szemfelszín törőerő térképét a készülék corneatopográf funkciójával készíthetjük el. Denzitometriai vizsgálatokat a szemlencse átvilágításával tágított pupilla mellett végez a műszer, ezáltal a szemlencse elszürkülésének mértékét is meghatározhatjuk. Pachymetriás vizsgálat során képes a cornea vastagságát meghatározni limbustól limbusig. Ebben az esetben a műszer nagy előnye, hogy a szemfelszín érintése nélkül képes képet készíteni, tehát non-kontakt módszer (O'Donnell és mtsa, 2005).

2. CÉLKITŰZÉS

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 elvégzését kívántuk 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.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A száraz szem betegség (DED) objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak vizsgálata

3.1.1. A betegcsoportok és a kontrollcsoport

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.

3.1.2. Szemészeti vizsgálatok

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

3.1.2.1. Szemfelszíni Betegség Kérdőív (OSDI)

A legismertebb és legszélesebb körben használt OSDI kérdőív (Allergan, Inc. Irvine, CA, USA) 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 idegtestestézés, 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.

3.1.2.3. A könnyfilm stabilitás mérése (tBUT)

A méréshez használt fluorescein-csíkra (Haag-Streit, Koenitz, Switzerland) egy csepp 0,9%-os steril sóoldatot cseppentettünk, majd egy rövid ideig a vizsgált szem alsó conjunctivalis fornixához érintettünk, elkerülve a szemfelszín irritációját. 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.

3.1.2.4. A könnytermelés mérése (Schirmer-I teszt)

A könnytermelés mérésére előzetes érzéstelenítés nélküli, azaz Schirmer-I tesztet alkalmaztunk. A standard méretű mérőpapír (Alcon Laboratory, Fort Worth, Texas, USA)

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).

3.1.2.5. Lisszamin-zöld (LG) festés

A lisszamin-zöld a kötő- és szaruhártya károsodását mutató, vízdékony, vitális festék. A vizsgálat kivitelezéséhez előre impregnált teszt papírt alkalmaztunk (HUB Pharmaceuticals, Rancho Cucamonga, CA, USA). 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-os nagyítás mellett Haag-Streit réslámpa használatával (Foulks és Bron, 2003). Az alkalmazott besorolás:

- 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 100 festődő pont.

3.1.2.6. LIPCOF

A kötőhártya laterális, alsó kvadránsánál kialakult redők párhuzamosak az alsó szemhéjszéllel, melyek jellemzőek DED-ben. Ahhoz, hogy kiértékeljük a szemhéjszéllel 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 könnyemeniszkusz magasságát vettük figyelembe. A használt beosztás:

- 0. fokozat: nincs jelen tartós redő
- 1. fokozat: van egy kis redő, de ez kisebb, mint a normális könnyemeniszkusz
- 2. fokozat: több redő, a normál könnyemeniszkusz magasságáig terjed
- 3. fokozat: több redő, ami a normál könnyemeniszkusznál magasabb.

3.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben

3.2.1. Betegek és egészséges kontrollok

A betegcsoportba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Gasztroenterológiai Tanszéken IBD-vel, azon belül CD-vel és UC-vel kezelt betegek közül történt a beválogatás. A második vizsgálatba bevont betegek közül 30 CD-vel diagnosztizált (16 nő, 14 férfi), akiknek az átlagéletkora 45.80 ± 11.55 év, valamint 36 UC-vel diagnosztizált beteg (14 nő, 22 férfi), akiknek átlagéletkora 52.00 ± 16.05 év, mindannyian a DE KK Belgyógyászati Tanszék Járóbeteg Szakrendelésén kezelt betegek voltak. A betegség átlagos időtartama CD pácienseknél 12.72 ± 5.83 év, UC betegeknél 15.94 ± 10.09 év. A kontroll csoport tagjai korban és nemben a vizsgált betegpopuláció jellemzőinek megfelelő, 80 egészséges önkéntesből álltak, akik közül 39 nő és 41 férfi volt, átlagéletkoruk pedig 50.68 ± 14.62 év.

A CD és UC diagnózisának és fenotípusának felállítása a klinikai, képalkotó, endoszkópos 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 DE KK Szemklinikán rutinszerű kivizsgálásra jelentkeztek kisebb refrakciós hibák ($\pm 1,0$ dioptria) miatt. Ezen páciensek nemben és korban a betegcsoporthoz 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 okuláris EIM-ek, mint az episcleritis, a cornealis infiltrátumok és a hátsó szegmentum eltérései, 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 látóéleséget 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.

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

A szem elülső szegmentumáról Pentacam készülékkel (Pentacam HR, Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Germany) végeztünk méréseket. A vizsgálat nem tágitott 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 (K_m)
- astigmia (K1-K2)
- a cornea legkisebb sugara (R_{min})
- pachymetriai adatok (central corneal thickness vagyis centrális cornea vastagság - CCT, csúcs, legvékonyabb hely és maximális törőerő - K_{max})
- 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.

3.3. 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.

4. EREDMÉNYEK

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

4.1.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői

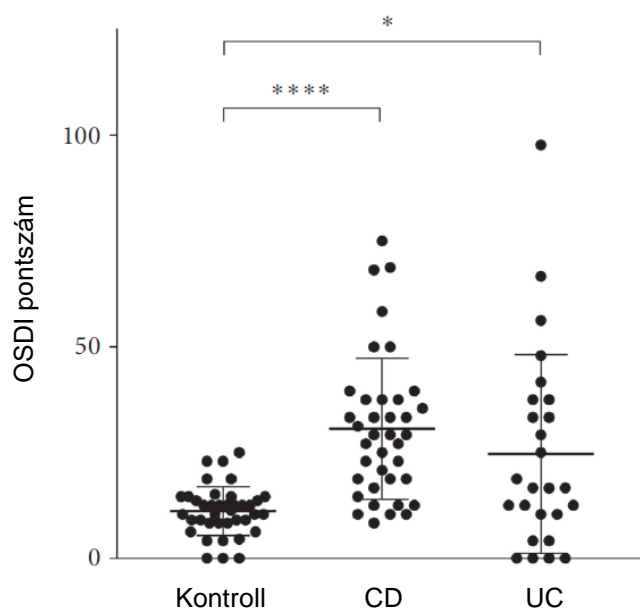
Az első vizsgálatba bevont betegek közül 39-et CD-vel diagnosztizáltak (21 nő, 18 férfi), akiknek az átlagéletkora 42.26 ± 12.36 év, valamint 26 UC-vel diagnosztizált beteg (7 nő, 19 férfi), akiknek átlagéletkora 46.38 ± 12.75 év volt, és mindegyikőjüket a DE KK Belgyógyászati Tanszék Járóbeteg Szakrendelésén 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.

4.1.2. Szemészeti vizsgálatok eredményei

Az átlagos OSDI érték a kontrollcsoportnál 10.88 ± 5.54 , CD betegeknél 30.59 ± 16.68 , UC betegeknél pedig 24.67 ± 23.48 (**1. ábra**). Az ábra szerint 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 képest (**3. táblázat**).

Amikor az egészséges kontroll csoport DED-re irányuló objektív paramétereit hasonlítottuk össze a beteg csoportok paramétereivel, a CD betegek esetében szignifikánsabb eltéréseket tapasztaltunk, mint az UC betegek esetén. Azonban jól látható, hogy az egészséges kontrollcsoportban jóval több a 0 érték, mint a betegcsoportok esetén, ami az egészségesebb kötő- és szaruhártyára utal (**2. ábra**). Az ábrákon látható eredmények számadatait az 1. táblázat tartalmazza, ahol jól láthatóak a szignifikáns különbségek a DED objektív és szubjektív paramétere között, ha a betegcsoportokat hasonlítjuk össze a kontroll csoporttal (**3. táblázat**).

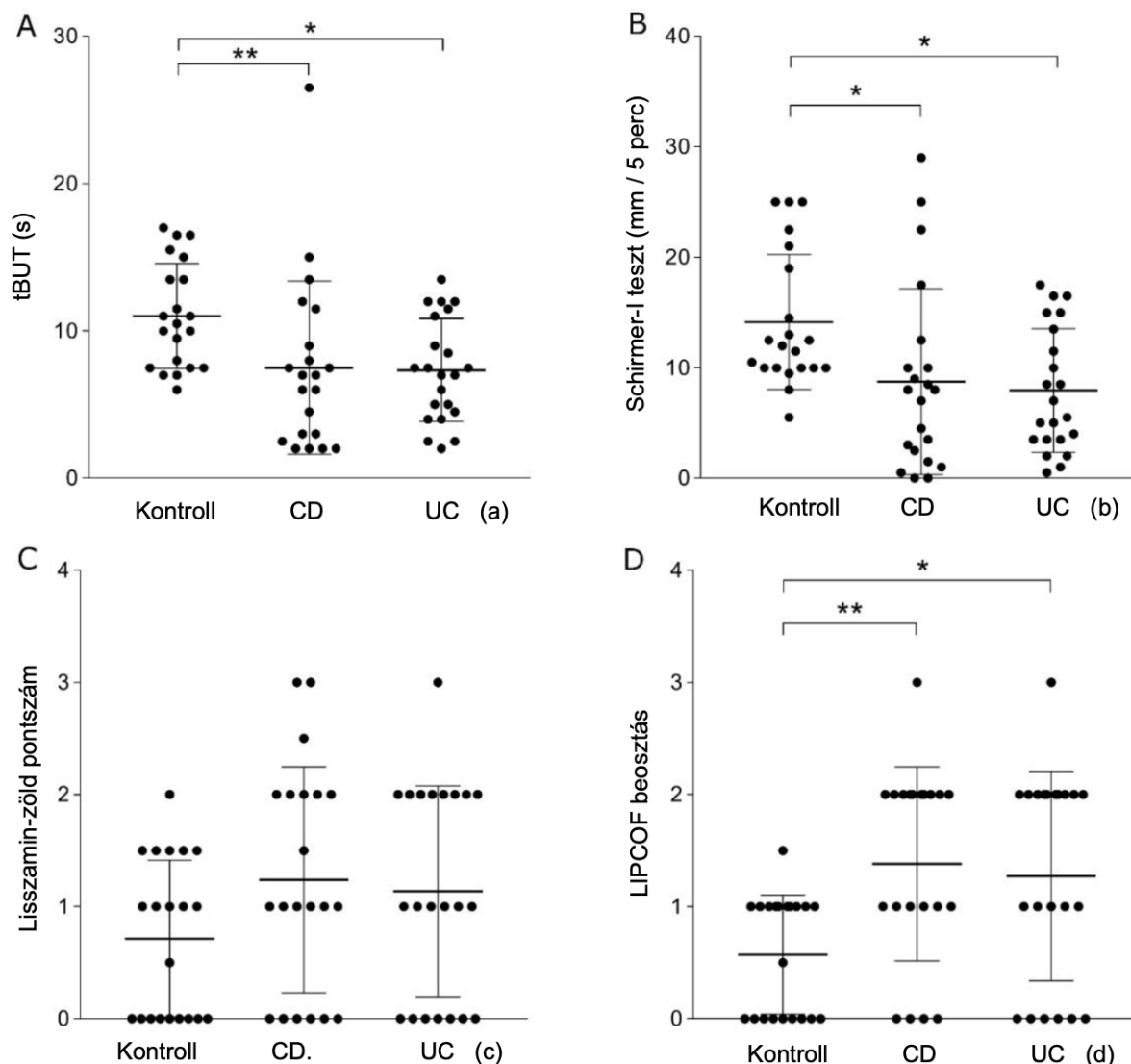
A korrelációs analízis gyenge összefüggést mutatott ki a szubjektív tünetek és a betegek életkora, valamint a betegségének időtartama között a két betegcsoporton belül. Csak az UC betegcsoport esetében tapasztaltunk szignifikáns pozitív korrelációt a betegek életkora és az OSDI értékek között ($r = 0,5302$, $p = 0,01$) (**3. ábra**).



1. **ábra.** OSDI értékek a kontroll, a Crohn beteg és a colitis ulcerosában szenvedő beteg csoportok esetében. *: UC vs kontroll $p < 0,05$; ****: CD vs kontroll, $p < 0,0001$

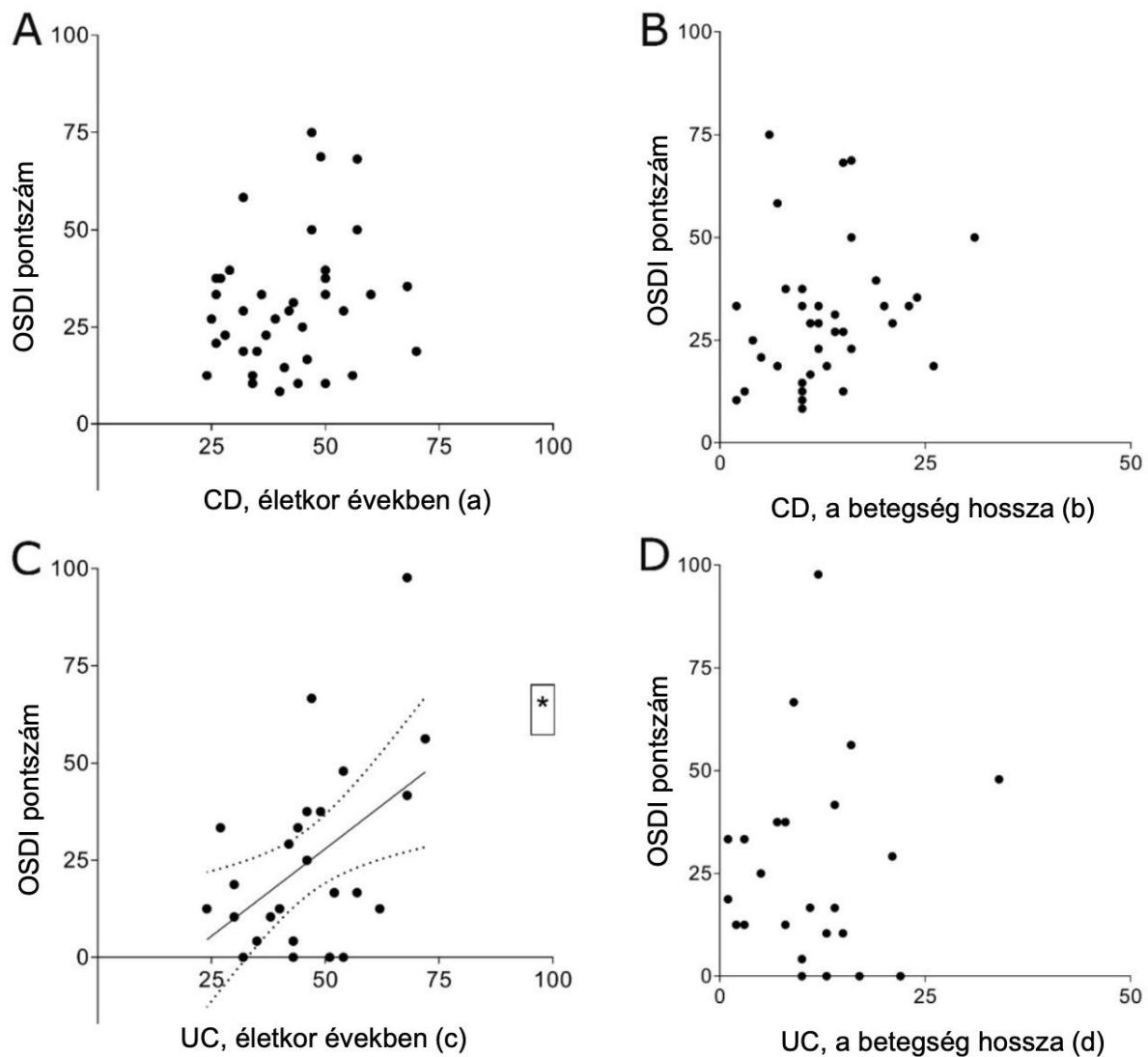
	Kontroll	CD	UC	p: Co vs CD p: Co vs UC
Kor (évek)	48.51 ± 15.92	42.26 ± 12.36	46.38 ± 2.75	0.2015 0.6071
Betegség időtartama (évek)	-	13.9 ± 7.98	12 ± 7.52	(CD vs UC) 0.4249
tBUT (s)	11.23 ± 2.98	7.43 ± 5.16	7.52 ± 3.59	0.0075 0.0214
Schirmer I teszt (mm/5 min)	13.19 ± 4.86	9.11 ± 7.58	8.52 ± 6.13	0.0328 0.0112
Lissamine-zöld pontszám	0.59 ± 0.63	1.14 ± 0.91	1.12 ± 0.99	0.0282 0.2758
LIPCOF beosztás	0.51 ± 0.52	1.31 ± 0.82	1.19 ± 0.94	0.0065 0.0219
OSDI pontszám	10.88 ± 5.54	30.59 ± 16.68	24.67 ± 3.48	0.0001

3. **táblázat.** A DED objektív és szubjektív vizsgálati eredmények paraméterei, valamint a demográfiai mutatók összehasonlítása a kontroll vs. CD, valamint a kontroll vs. UC csoportok között.



2. ábra. (a): A tBUT (s) a könnyfilm stabilitás mérése; (b): Schirmer-I teszt (mm/5 min) a könnytermelés mérése; (c): a Lissamine green a kötő- és szaruhártya károsodását mutató vizsgálat, valamint a (d): LIPCOF meghatározás a száraz szem betegségben összefüggésbe hozható kötőhártya redők súlyossága; a kontroll, CD és UC csoportok esetében. (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

Az egészséges kontrollcsoportban az OSDI értékek és az objektív vizsgálatok eredményei 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 (**4. táblázat**).



3. ábra. Korreláció analízis az OSDI pontszámok, az életkor és a betegségben eltöltött évek száma között a különböző csoportok esetén. (a): OSDI pontszám és a CD betegek életkora; (b): OSDI pontszám és a CD betegségben eltöltött évek száma; (c): OSDI pontszám és UC betegek életkora; (d) OSDI pontszám és UC-ben eltöltött évek száma. A (c) panel esetén lineáris regressziót alkalmaztunk, a szignifikáns korreláció vizualizálására (a folytonos vonal az illesztett egyenes; a pöttyözött vonalak a 95%-os konfidencia sávok; $r = 0,5302$, $p = 0,01$).

Kontroll	OSDI vs. tBUT (s)	OSDI vs. Schirmer test (mm/5 min)	OSDI vs. Lissamine Green score	OSDI vs. LIPCOF
r (Pearson)	-0.3344	-0.3532	0.3658	0.5076
95% CI	-0.5909 to -0.01649	-0.6046 to -0.03784	0.05223 to 0.6137	0.2243 to 0.7118
p`	0.0402 *	0.0296 *	0.0239 *	0.0011 **
CD	OSDI vs. tBUT (s)	OSDI vs. Schirmer test (mm/5 min)	OSDI vs. Lissamine Green score	OSDI vs. LIPCOF
r (Pearson)	-0.09736	-0.05682	0.3399	0.1243
95% CI	-0.4127 to 0.2388	-0.3783 to 0.2769	0.01277 to 0.6013	-0.2129 to 0.4351
p`	0.5721	0.742	0.0425 *	0.4701
UC	OSDI vs. tBUT (s)	OSDI vs. Schirmer test (mm/5 min)	OSDI vs. Lissamine Green score	OSDI vs. LIPCOF
r (Pearson)	-0.5512	-0.3646	0.6049	0.607
95% CI	-0.7771 to -0.1995	-0.6589 to 0.02654	0.2841 to 0.8039	0.2871 to 0.8051
p`	0.0043 **	0.0671	0.0011 **	0.001 **

4. táblázat. Az egészséges (kontroll) és a beteg (CD, UC) csoportokon belüli OSDI pontszámok és a DED objektív paramétereinek közötti összefüggéseit tartalmazó táblázat. A rövidítések megtalálhatóak a jegyzékben. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Munkám során személyesen részt vettem a száraz szem betegség vizsgálata során alkalmazott objektív és szubjektív tesztek elvégzésében, továbbá az adatok rögzítésében és kiértékelésében ($\approx 50\%$).

4.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata IBD-ben

4.2.1. Betegek és kontrollok 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 (**5. táblázat**).

4.2.2. DED-re irányuló vizsgálatok eredményei

Az OSDI értékek átlaga CD betegeknél és UC betegeknél is nagyobbak mutatkoztak a kontrollcsoport átlagértékéhez képest (25.02 ± 17.24 , 19.46 ± 15.02 , 15.55 ± 9.63), amely különbség a CD betegek és a kontrollcsoport értékei között szignifikánsnak bizonyult. A DED

objektív tüneteinek kiértékelése során a jobb szem tBUT és ST₁ 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 kontrollcsoport értékéhez képest, a ST₁ 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 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 kontrollcsoportéhoz képest. A UC és CD betegcsoportok DED objektív paramétereinek összehasonlításainál az ST₁ értékek szignifikánsan kisebbnek mutatkoztak CD beteg csoport esetén (**5. táblázat**).

	CD (n= 30)	UC (n= 36)	Kontroll (n= 80)			
	számtani közép ± SD			p: CD vs US	p: CD vs Kontroll	p: UC vs Kontroll
Életkor (év)	45.80±11.55	52.00±16.05	50.68±14.62	0.145	0.073	0.654
Betegség időtartama (év)	12.72±5.83	15.94±10.09	-	0.128	-	-
OSDI	25.02±17.24	19.46±15.02	15.55±9.63	0.134	0.005	0.363
tBUT, jobb szem (s)	7.69±3.67	8.33±3.88	10.20±2.84	0.603	0.008	0.014
tBUT, bal szem (s)	8.40±4.13	9.22±3.95	10.36±3.00	0.355	0.057	0.295
Schirmer-I, jobb szem (mm / 5 perc)	8.21±4.48	12.61±7.83	10.86±2.77	0.025	0.006	0.536
Schirmer-I, bal szem (s) (mm / 5 perc)	9.23±4.81	13.83±8.93	11.05±2.84	0.032	0.069	0.203
BCVA, jobb szem	0.959±0.15	0.908±0.21	0.978±0.06	0.329	0.718	0.311
BCVA, bal szem	0.990±0.04	0.892±0.19	0.916±0.14	0.018	0.006	1.000
IOP, jobb szem (Hg mm)	15.38±2.04	15.44±1.52	15.74±2.89	0.703	0.736	0.976
IOP, bal szem (Hg mm)	15.73±2.00	16.50±1.83	15.48±2.54	0.176	0.367	0.015

5. táblázat. A páciensek demográfiai jellemző (kor, betegség időtartama), a DED objektív és szubjektív paramétere, a BCVA és az IOP értékek az általunk vizsgált betegek körében (a rövidítések a jegyzékben megtalálhatóak)

4.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készülékkel

A Pentacam készülékkel mért valamennyi pachymetriás érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a beteg csoportok esetében a kontroll csoportéhoz viszonyítva, illetve a maximális corneális törőerő (K_{max}) érték 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 (**5. táblázat**).

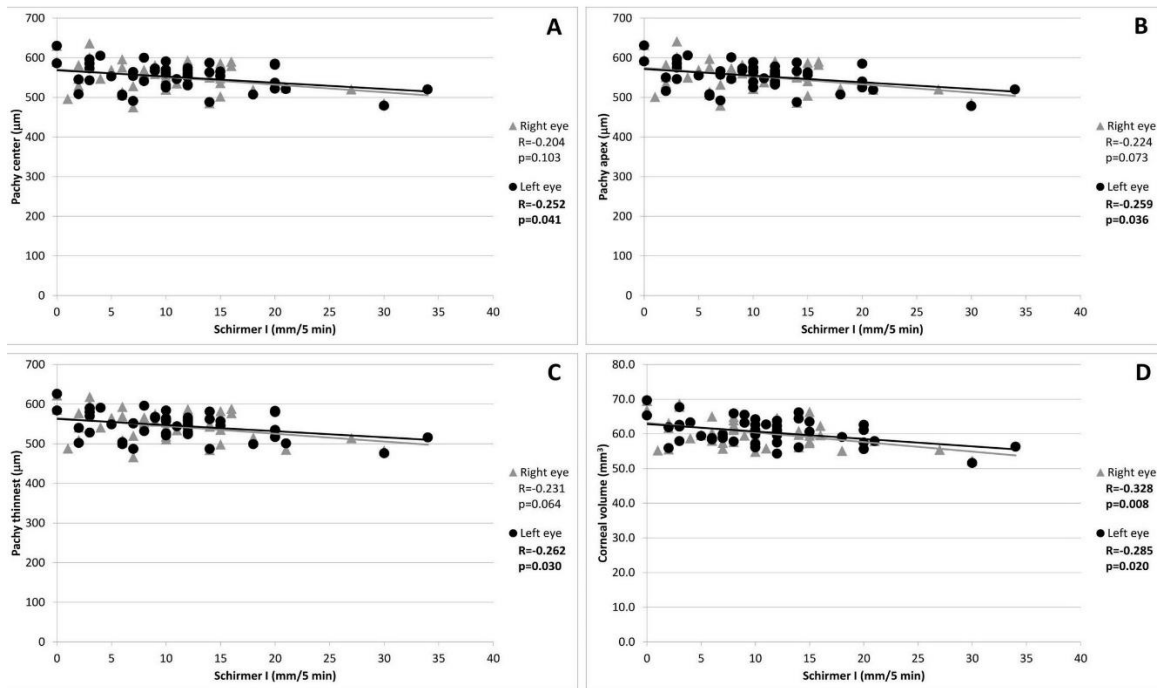
CD betegeknel az átlagos cornea törőerő (K_m) az egyik szemnél szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest, valamint az ACA érték esetében szignifikáns eltérés volt tapasztalható a két betegcsoport összehasonlításakor. UC betegek esetében az egyik oldal K_{max} és ACD értékei szignifikánsan emelkedtek a kontrollcsoportéhoz képest, míg a jobb corneal front R_{min} értékek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a kontrollhoz viszonyítva (**6. táblázat**).

Pentacam data	Side	CD (n = 30)	UC (n = 36)	Kontroll (n = 80)	p CD-UD	p CD-Control	p UC-Control
Cornea elülső felszín K1 (D):	R	43.23±1.27	42.94±1.17	42.71±1.19	0.262	0.121	0.566
	L	43.28±1.22	42.98±1.17	42.70±1.18	0.346	0.067	0.336
Cornea elülső felszín K2 (D):	R	44.01±1.20	43.84±1.32	43.54±1.16	0.843	0.189	0.225
	L	44.17±1.21	43.84±1.35	43.58±1.15	0.347	0.056	0.316
Cornea elülső felszín K_m (D):	R	43.62±1.22	43.40±1.14	43.12±1.13	0.492	0.134	0.232
	L	43.72±1.18	43.41±1.22	43.14±1.11	0.346	0.047	0.267
Cornea elülső f. astigmia (D):	R	-0.53±0.714	-0.85±1.047	-0.61±0.885	0.979	0.845	0.802
	L	-0.65±0.771	-0.78±0.692	-0.61±0.977	0.776	0.357	0.218
Cornea elülső felszín R_{min} (mm):	R	7.60±0.202	7.57±0.23	7.67±0.20	0.413	0.209	0.022
	L	7.57±0.21	7.56±0.24	7.66±0.21	0.897	0.106	0.064
Cornea hátsó felszín K1 (D):	R	-6.16±0.22	-6.09±0.20	-6.08±0.21	0.131	0.127	0.766
	L	-6.14±0.19	-6.06±0.17	-6.06±0.21	0.199	0.157	0.923
Cornea hátsó felszín K2 (D):	R	-6.46±0.22	-6.39±0.30	-6.38±0.24	0.216	0.190	0.764
	L	-6.48±0.21	-6.39±0.27	-6.38±0.22	0.144	0.067	0.923
Cornea hátsó felszín K_m (D):	R	-6.30±0.20	-6.23±0.21	-6.23±0.21	0.115	0.150	0.682
	L	-6.31±0.18	-6.23±0.19	-6.22±0.21	0.205	0.087	0.777
Cornea hátsó f. astigmia (D):	R	0.30±0.148	0.31±0.259	0.29±0.160	0.259	0.251	0.730
	L	0.33±0.152	0.33±0.188	0.31±0.140	0.348	0.497	0.777
Cornea hátsó felszín R_{min} (mm):	R	6.04±0.21	6.07±0.34	6.10±0.27	0.240	0.225	0.793
	L	6.05±0.19	6.04±0.29	6.12±0.24	0.897	0.164	0.349
Cornea vastagság középen (μ m)	R	553.62±33.91	547.22±38.48	571.32±27.41	0.285	0.009	<0.001
	L	555.10±30.97	545.61±35.02	569.88±27.10	0.257	0.022	<0.001
Cornea apikális vastagság (μ m)	R	555.66±33.45	549.61±39.12	566.48±64.04	0.406	0.013	0.001
	L	557.30±30.68	547.50±35.26	570.93±27.29	0.273	0.030	0.001
Cornea legkisebb vastagság (μ m)	R	548.55±34.21	539.83±39.40	567.21±27.32	0.285	0.006	<0.001
	L	549.47±31.26	540.33±34.97	565.88±27.62	0.321	0.011	<0.001
K_{max} (D)	R	44.44±1.18	44.61±1.36	44.02±1.12	0.420	0.219	0.023
	L	44.62±1.27	44.67±1.42	44.09±1.19	0.877	0.100	0.060
CV (mm^3)	R	60.96±3.88	59.61±4.04	61.79±3.33	0.136	0.231	0.003
	L	61.19±3.52	59.61±3.67	61.58±3.18	0.153	0.417	0.009
ACV (mm^3)	R	158.79±40.87	142.00±29.78	153.05±38.99	0.073	0.444	0.149
	L	158.43±42.74	141.89±29.32	154.49±37.98	0.087	0.601	0.101
ACD (mm)	R	3.53±0.62	3.28±0.42	3.41±0.47	0.063	0.537	0.047
	L	3.53±0.68	3.31±0.51	3.41±0.49	0.089	0.587	0.077
ACA	R	36.10±7.79	31.99±6.63	34.33±7.40	0.013	0.215	0.128
	L	36.78±9.44	32.86±7.18	34.90±7.23	0.050	0.217	0.310
Pupilla átmérő (mm)	R	3.06±0.52	3.48±0.97	3.08±0.84	0.166	0.558	0.023
	L	2.95±0.44	3.23±1.05	2.98±0.82	0.661	0.524	0.393

6. táblázat. Pentacam készülékkel mért jobb és bal szem értékeinek összehasonlítása a kontroll és a betegcsoportok között. CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; R: jobb szem; L: bal szem; D: dioptria; K1: a törőerő a leglaposabb meridián mentén; K2: a törőerő a legdomborúbb meridián mentén; K_m : átlagos törőerő; R_{min} : a szaruhártya legkisebb sugara; AC: elülső csarnok; K_{max} : maximális törőerő; CV: a szaruhártya térfogata; ACV: az elülső csarnok térfogata; ACD: az elülső csarnok mélysége; ACA: az elülső csarnokzug szöge.

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 szemén az egyéb corneális paraméterek (a cornea csúcsa, legvékonyabb

pontja és centruma)) is szignifikáns negatív korrelációt mutattak az ST_I értékekkel összehasonlítva (4. ábra; 7. táblázat).



4. ábra. Korreláció a Schirmer-I. (x tengely) és egyes corneális paraméterek (y tengely) között. A: Pachymetria a centrumban, B: Pachymetria a cornea csúcsánál (apex), C: Pachymetria a legvékonyabb pontban (thinnest), D: a cornea térfogata.

		Kor (év)	A betegség tartama (év)	OSDI	tBUT jobb (s)	tBUT bal (s)	Schirmer-I. jobb (mm / 5 perc)	Schirmer-I. bal
Cornea vastagság közepén (µm)	Right	R=-0.188 p=0.135	R=0.083 p=0.517	R=0.036 p=0.776	R=0.001 p=0.996		R=-0.204 p=0.103	
	Left	R=-0.234 p=0.058	R=0.090 p=0.478	R=0.021 p=0.865		R=-0.111 p=0.377		R=-0.252 p=0.041
Cornea apikális vastagság (µm)	Right	R=0.151 p=0.231	R=0.091 p=0.476	R=0.033 p=0.794	R=0.007 p=0.954		R=-0.224 p=0.073	
	Left	R=-0.220 p=0.076	R=0.080 p=0.526	R=0.017 p=0.894		R=-0.125 p=0.319		R=-0.259 p=0.036
Cornea legkisebb vastagság (µm)	Right	R=-0.164 p=0.192	R=0.119 p=0.348	R=0.045 p=0.723	R=0.003 p=0.981		R=-0.231 p=0.064	
	Left	R=-0.218 p=0.078	R=0.118 p=0.350	R=-0.009 p=0.944		R=-0.117 p=0.349		R=-0.262 p=0.030
K _{max} (D)	Right	R=-0.048 p=0.705	R=-0.228 p=0.070	R=0.092 p=0.467	R=-0.021 p=0.869		R=0.045 p=0.724	
	Left	R=0.006 p=0.965	R=-0.179 p=0.154	R=-0.160 p=0.201		R=-0.019 p=0.879		R=-0.203 p=0.105
CV (mm ³)	Right	R=-0.434 p<0.001	R=-0.116 p=0.361	R=-0.028 p=0.823	R=-0.054 p=0.671		R=-0.328 p=0.008	
	Left	R=-0.490 p<0.001	R=-0.095 p=0.452	R=-0.037 p=0.768		R=-0.132 p=0.291		R=-0.285 p=0.020

7. táblázat. Korreláció a corneális paraméterek és az IBD betegségben szenvedők kora, a betegség időtartama, az objektív és szubjektív DED paraméterei között. K_{max}: maximális törőerő; CV: a szaruhártya térfogata

A betegek által alkalmazott gyógyszerek esetében a két betegcsoport közötti gyógyszerelést összehasonlítva szignifikáns különbség az immunosuppresszánsok használatában volt tapasztalható ($p=0.040$) (**8. táblázat**).

	CD (n= 30)	UC (n= 36)	p CD-UC
Szisztémás szteroid (%-ban):	27 (90%) 3 (10%)	26 (72%) 10 (28%)	0.119
Helyi szteroid (%-ban):	28 (93%) 2 (7%)	30 (83%) 6 (17%)	0.275
5-amino-szalicilsav (5-ASA):	30 (100%) 0	34 (94%) 2 (6%)	-
Immunosuppresszívumok:	21 (70%) 9 (30%)	15 (42%) 21 (58%)	0.040
TNF- α gátlók:	12 (40%) 18 (60%)	8 (22%) 28 (78%)	0.195

8. táblázat. A betegcsoportok (CD, UC) által alkalmazott gyógyszeres kezelés, szignifikáns különbség az immunosuppresszáns alkalmazása között volt tapasztalható. A helyi szteroid kezelés a gasztrointesztinális kezelést jelenti (pl. budesonid).

Munkám során személyesen részt vettem a Pentacam vizsgálatok elvégzésében, továbbá az adatok rögzítésében és kiértékelésében ($\approx 50\%$).

5. MEGBESZÉLÉS

Az IBD egy olyan krónikus immunmediált betegség, amely magába foglalja a Crohn betegséget és az ulcerative colitist. Elsősorban a bélrendszert érinti, de számos EIM-ja fordul elő, amely érintheti a szemet és a perioculáris szöveteket.

Szisztémás betegség lévén változatos szemészeti elváltozásokat indukálhat. Ezek a szemészeti manifesztációk az IBD bármely szakaszában előfordulhatnak, érinthetik a szem elülső és hátulsó szegmentumát, valamint a szemkörnyéki szöveteket. Ezen elváltozások egy része maradandó látáskárosodással, vagy akár a látás teljes elvesztésével járhat (Gomes és mtsai, 2015; Grubbs és mtsai, 2014).

Vizsgálataink során az IBD, ezen belül a CD és az UC szemészeti elváltozásai közül a DED tüneteit, valamint az elülső szegmentum paramétereit elemeztük és az egészséges kontrollcsoport tagjainak értékeihez viszonyítottuk.

5.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelésével kapcsolatos eredmények értékelése IBD-ben

A DED rizikófaktorainak vizsgálata nagy számú irodalmi anyagot ölel át. A betegség gyakorisága leginkább a kor előrehaladtával növekszik, a 80 évnél idősebb betegek esetében eléri a 19%-ot, mivel az idősebb korosztályt jobban jellemzi néhány olyan nem szemészeti megbetegedés és tényező, mint például az arthritis, a pajzsmirigy betegség, a dohányzás, a koffein és multivitamin használat, valamint a cukorbetegség, mely esetekben nagy számban kimutatható a DED is (Moss és mtsai, 2000). A felsorolt megbetegedések nagy részének immunológiai vonatkozásai vannak, ez egybevág azzal a ténnyel, hogy az IBD is egy immunrendszert érintő megbetegedés, ami fokozhatja az idős kori DED gyakoriságát.

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 jellemzőire irányuló vizsgálatok eredményei, ahol CD esetén rosszabb értékeket kaptunk, ha a betegcsoportokat a kontrollcsoport eredményeivel hasonlítottuk össze.

Tanulmányunkban a DED-ben nem szenvedő, egészséges kontrollcsoport 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 könnytermelés összehasonlítása a szubjektív teszt eredményeivel. A szubjektív paramétereket összehasonlítva az életkorral és a betegség időtartamával a CD betegcsoport esetében nem tapasztaltunk korrelációt csakúgy, mint az UC csoport betegség időtartalmát nézve sem. Azonban az UC betegek által kitöltött OSDI kérdőív eredményeinek és az életkoruk közötti összehasonlítás szignifikáns korrelációt eredményezett. A kontrollcsoportban igazolt, az objektív és szubjektív tünetek közötti korreláció nem mutatkozott a CD csoport esetén, azonban UC csoportban szignifikáns összefüggés mutatkozott az OSDI eredmények és az objektív vizsgálatokkal igazolt eredmények között.

A szemészeti manifesztációk egyes esetekben megelőzhetik az IBD diagnózist (Li és mtsai, 2016). Az IBD korai diagnosztizálása a szaruhártya refrakciós műtéteknél kiemelten fontos, mivel a nem kezelt immunmediált betegségek esetén a keratorefraktív műtétek ellenjavalltak (Alió és mtsai, 2005; Cobo-Soriano és mtsai, 2006).

Az IBD viszonylag ritka betegségnek számít, az érintett betegek legtöbb idejüket feltételezhetően egészséges társaik között töltik, akik jó általános állapotban vannak. Ennek okán az IBD-s betegek hajlamosak megfeledkezni a szemszárzság kezelésére szolgáló terápiájuk alkalmazásáról.

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 eltérő 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 kontrollcsoport könnyfilm jellemzőiben. 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.

További vizsgálatok szükségesek a CD és UC könny mennyiségre és minőségre gyakorolt hatása, valamint a gyógyszeres kezelés könnyparaméterekre gyakorolt hatása esetében. Mivel a vizsgálat fő korlátjai a viszonylag kis mintamennyiség, valamint a társbetegségekkel kapcsolatos információk hiánya, így szándékunkban áll, mind a beteg, mind a kontrollcsoport számát bővíteni.

5.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálatával kapcsolatos eredmények értékelése IBD-ben

A szaruhártya anatómiai, fiziológiai jellemzőinek vizsgálata rendkívül fontos, mivel ezek ismeretében a szemfelszín és a cornea betegségei, gyulladásoz folyamatok diagnosztizálhatóak és követhetőek. 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 (Bower és mtsai, 2014), azonban történtek sikeres Laser in situ keratomielusis (LASIK) eljárással végzett beavatkozások, melyek a refraktív hibák javítását célozta meg 2 CD-ben és artritiszben szenvedő beteg, valamint 1 UC-ben és artritiszben szenvedő beteg esetében (Alió és mtsai, 2005). A legfontosabb következmény azonban az autoimmun betegek lézeres szemműtéteinek esetében, hogy a műtét hegesezés kialakulását okozhatja. Az eseménytelen LASIK eljárást követően kialakult nekrotizáló keratitis (Carp és mtsai, 2010) különösen nagy nehézségeket okozhat, mivel előfordulhat stabil, kontrollált IBD esetén is (Aman-Ullah és mtsai, 2012).

Ezen ismeretek kiemelik a részletes anamnéziszfelvétel fontosságát, különös tekintettel az autoimmun betegségekre, emellett a szemsebészeknek gyakran együtt kell működniük immunológusokkal a műtét megfelelő időpontjának meghatározása érdekében. A szaruhártya refraktív műtét elvégzése 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 (Torricelli és mtsai, 2014).

Irodalmi adatok szerint az IBD-vel kapcsolatos szaruhártya érintettség ritkán alakul ki. 1925-ben Crohn ismertette először a szaruhártya érintettséget – keratomalacia és xerophthalmia - 2

UC páciensnél (Crohn, 1925). Knox és munkatársai 4 CD-s beteget mutattak be kétoldali, kicsi, szimmetrikus subepithelialis infiltrációval és hegeképződéssel, melyek perifériás lokalizációjuk miatt nem befolyásolták a látóéleséget (Knox és mtsai, 1980). A Heidelberg Retina Tomograph cornea modulját használva a cornea basalis epitheliumában szabálytalan alakú hiperreflexiós pontokat észleltek a CD betegek 40%-nál, melyeket nem mutatott volna ki a réslámpás vizsgálat. Ezen kívül a CD betegek többségében nyomon követhető volt a stroma keratociták aktiválása, ami szintén alátámasztja a szubklinikai gyulladás lehetőségét (Ceresara és mtsai, 2011). Troncoso és munkatársai egy áttekintő cikkben néhány eltérő szaruhártya érintettségéről számoltak be (Troncoso és mtsai, 2017). Több tanulmányban is leírták, hogy a szaruhártya károsodás a szaruhártya különböző rétegeiben fordulhat elő (epithel réteg, mély stroma réteg, endothel réteg), de fontos megjegyezni, hogy egyes esetekben a szaruhártya érintettség meglehetősen szokatlan lehet, és egyéb gyulladásos rendellenességekkel is kapcsolatban állhat (Chowers és mtsai, 1998; Lange és mtsai, 2009; Ong és mtsai, 2017; Paroli és Ilari, 2007; Rocha és mtsai, 2013; Roszkowska és mtsai, 2013; Tan és mtsai, 2006; Williams és mtsai, 2010; Moshirfar Williams és mtsai, 2022). Az IBD-vel kapcsolatos szaruhártya eltérések vizsgálatához már különféle diagnosztikai eszközöket alkalmaznak, például videokeratográfiát (Geerards és mtsai, 1997), vagy konfokális mikroszkópiát (Gemignani és mtsai, 2010); ennek ellenére a szaruhártya és az elülső szegmentum paramétereit eddig még nem vizsgálták részletesen.

Vizsgálatunkban a szaruhártya vastagságának adatait vetettük össze más klinikai változók mérésével. 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 ST_I között. Felmérésünkben különös figyelmet fordítottunk a DED-re, mivel gyakran összefüggésbe hozható IBD-vel (Dogan és mtsai, 2018; Lee és mtsai, 2017) 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 mennyisége és a szaruhártyavastagság 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 methotrexátnak jól ismert mellékhatásai vannak az elülső szegmensben (szaruhártya léziók, szürkehályog) (Galor és mtsai, 2008), míg a hátsó szegmensben cystoid makulaödémát, retinopathiát vagy ischaemias optikus neuropathiát indukálhat (Clare és mtsai, 2005). 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 gyulladással eredetű problémái (főleg az uveitis) gyakran kapcsolódnak az IBD-hez erythema nodosummal és ízületi gyulladásokkal együtt, mint az IBD extraintesztinális manifesztációi. Kiderült továbbá egy szoros kapcsolat a HLA-B27, B58 és a HLADRB1 haplotípusokkal (Orchard és mtsai, 2002), azonban az általunk észlelt változások nem vezettek gyulladással károsodáshoz.

A szaruhártya elváltozások és az IBD kapcsolatának elemzése a genetikai hajlamon túl komplex patomechanizmust tár fel, beleértve a citokin egyensúly hiányát, mivel a szaruhártya különösen érzékeny a kollagén biokémiai és ultrastrukturális változásaira immunológiai rendellenességek esetén. A kollagén metabolizmusa, a mátrix metalloproteináz és az extracelluláris mátrix szintézise megváltozik IBD-ben, csökkent kollagénhálózatot eredményezve (O'Sullivan és mtsai, 2015; Petrey és mtsai, 2017). A szaruhártya stróma esetében, az interlamelláris elágazásoknak különböző nyúlványai vannak, és ezen kollagén lamellák elrendezése és iránya az elülső strómában különbözik a hátsó strómától (Ma és mtsai, 2018). 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 jelen lehetnek (Sahebjada és mtsai, 2015).

Komplex betegségként az IBD multidiszciplináris megközelítést igényel. A szemészeti tünetek azonosítása szemészeti és gasztroenterológiai tekintetben is fontos, mivel a szemészeti tünetek sokszor érzékeny markerei a betegség prognózisának (Patil és mtsai, 2013). Az IBD páciensek rutin-szerű szemészeti vizsgálata ajánlott még tünetek hiányában is, ugyanis a szubklinikai eltérések is befolyásolhatják a IBD-re alkalmazandó szisztémás terápia megválasztását.

A tartós glükokortikoid-terápiában részesülő páciensek követése a szürkehályog és a glaukóma fokozott kockázata miatt indokolt.

Szeretnénk hangsúlyozni azonban, hogy az IBD-s betegeket szigorú kritériumok alapján vontuk be, vagy zártuk ki a vizsgálatból, így eredményeink nem vonatkoznak minden IBD-s esetre.

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 egyénekben 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. ÖSSZEFOGLALÁS

A gyulladásoos bélbetegségek (Inflammatory Bowel Disease: IBD) két klasszikus képviselője a Crohn-betegség (Crohn's disease: CD) és a colitis ulcerosa (ulcerative colitis: UC). Ezek nem teljesen ismert etiológiájú, krónikus, gyulladásoos tápcsatorna betegségek, melyek kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása játszhat szerepet. Kutatásunk során két területre összpontosítottunk: az IBD betegek leggyakoribb másodlagos szemészeti manifesztációjának, a DED tüneteinek előfordulására és kapcsolatára az IBD-vel, valamint a szem elülső szegmentumának morfológiájára az IBD betegek körében. A következő új eredményeink születtek:

Első vizsgálatunk során azt találtuk, hogy Crohn-betegekben könnyebben fejlődik ki száraz szem betegség, mint colitis ulcerosás betegekben, mivel a könnyfilmjük nagyobb mértékben károsodott, mint a colitis ulcerosás betegeké.

Bár a colitis ulcerosás 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 egyénekben és a colitis ulcerosás betegekben a szubjektív tünetek (OSDI értékek) szignifikáns korrelációt mutattak a könnytermelés és a könnyfilm stabilitás minden objektív paraméterével. Ez a korreláció jóval gyengébb volt Crohn-betegekben (csak a lisszamin-zöld pontszámok korreláltak szignifikánsan az OSDI értékekkel).

A száraz szem szindróma súlyossága sem Crohn-betegségben, sem colitis ulcerosában 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.

Összefoglalásképpen megállapíthatjuk, hogy a multidiszciplináris megközelítést igénylő IBD kezelése során a szemészeti tünetek azonosítása fontos a páciens életminősége szempontjából, ugyanakkor a szemészeti tüneteknek prognosztikus értéke is lehet.

8. SUMMARY

Crohn's disease and ulcerative colitis, the two classic forms of inflammatory bowel diseases (IBD), are chronic, inflammatory diseases of not entirely recognized etiology. In their development, combined effects of genetic, immunological and environmental factors may play a role. In our work, we focused on two areas: the occurrence and relationship of symptoms of dry eye disease (keratoconjunctivitis sicca), the most common ophthalmic manifestation of IBD, and the morphology of anterior segment of the eye in IBD patients. Our new findings were the following:

In our first study, we have found that dry eye disease develops more easily in Crohn's patients than in ulcerative colitis patients, because their tear film is damaged to a greater extent than that of ulcerative colitis patients.

Although characteristics of the tear film in ulcerative colitis patients were relatively close to those in healthy control persons (including the amount of tear), the tear quality in ulcerative colitis patients was worse than that in the healthy controls.

In healthy control persons and ulcerative colitis patients, subjective symptoms (characterized with OSDI values) showed a significant correlation with all objective parameters of tear production and tear film stability. This correlation was much weaker in Crohn's patients (only lissamine green scores were significantly correlated with OSDI values).

The severity of dry eye syndrome, in either Crohn's disease or ulcerative colitis, did not correlate with age or duration of the disease, i.e. the features of individual background of IBD prevailed.

In our second study, we found that the thickness and volume of the cornea in patients with IBD was significantly smaller than that in healthy control persons.

In summary, we can state that during the treatment of IBD requiring a multidisciplinary approach, the identification of symptoms affecting the eye is important with regard to the quality of life of the patient, furthermore the ophthalmic symptoms may have a prognostic value as well.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Akpek, E. K., Thorne, J. E., Qazi, F. A., Do, D. V., & Jabs, D. A. (2004). Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology*, 111(3), 501-506.
2. Algaba, A., Guerra, I., Ricart, E., Iglesias, E., Mañosa, M., Gisbert, J.P., Guardiola, J., Mínguez, M., Castro, B., de Francisco, R., Nos, P., Bertoletti, F., Mesonero, F., Barrio, J., Martín-Arranz, M.D., Calvet, X., García-López, S., Sicilia, B., Alcaín, G., Esteve, M., Márquez, L., Piqueras, M., Jiménez, L., Perez-Calle, J.L., Bujanda, L., García-Sepulcre, M., Fernández, A., Moraleja, I., Lorente, R.H., García-Bosch, O., Lambán, A., Blázquez, I., Rodríguez, E., Huguet, J.M., Lucendo, A.J., Almela, P., Busquets, D., Ramírez de la Piscina, P., Pérez, M., Domenech, E., Bermejo, F.; Spanish GETECCU Group (ENEIDA Project). (2021). Extraintestinal Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study Based on the ENEIDA Registry. *Dig Dis Sci*, 66(6), 2014-2023.
3. Alió, J. L., Artola, A., Belda, J. I., Perez-Santonja, J. J., Muñoz, G., Javaloy, J., ... & Galal, A. (2005). LASIK in patients with rheumatic diseases: a pilot study. *Ophthalmology*, 112(11), 1948-1954.
4. Aman-Ullah, M., Gimbel, H. V., Purba, M. K., & van Westenbrugge, J. A. (2012). Necrotizing keratitis after laser refractive surgery in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Case Reports in Ophthalmology*, 3(1), 54-60.
5. Amre, D. K., D'souza, S., Morgan, K., Seidman, G., Lambrette, P., Grimard, G., ... & Chotard, V. (2007). Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *American Journal of Gastroenterology*, 102(9), 2016-2025.
6. Bastida, G.; Mínguez, A.; Nos, P.; Moret-Tatay, I. (2023). Immunoepigenetic Regulation of Inflammatory Bowel Disease: Current Insights into Novel epigenetic Modulations of the Systemic Immune Response. *Genes*, 14, 554. DOI: 10.3390/genes14030554
7. Becker HEF, Demers K, Derijks LJJ, Jonkers DMAE, Penders J. (2023). Current evidence and clinical relevance of drug-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1107976.
8. Benchimol, E. I., Seow, C. H., Steinhart, A. H., & Griffiths, A. M. (2008). Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
9. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1116-1122.

10. Berta, A. (1991). A Sjögren-szindróma koppenhágai kritériumai. *Szemészet*, 128, 76-78.
11. Berta, A., Tóth-Molnár, E., Csutak, A. (2018). Új nemzetközi konszenzusnyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról. *Orvosi Hetilap*, 159(20), 775-785.
12. Best, W. R., Beckett, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F. (1976). Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70(3), 439-444.
13. Bezzio C, Della Corte C, Venero M, Di Luna I, Manes G, Saibeni S. Inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases: looking at the less frequent associations. (2022). *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15. doi: 10.1177/17562848221115312
14. Bojko, A., Ostasz, R., Białocka, M., Klimowicz, A., Malinowski, D., Budawski, R., ... & Kurzawski, M. (2018). IL12B, IL23A, IL23R and HLA-C* 06 genetic variants in psoriasis susceptibility and response to treatment. *Human Immunology*, 79(4), 213-217.
15. Bower, K. S., & Woreta, F. (2014). Update on contraindications for laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 25(4), 251-257.
16. Bredvik, B. K., & Trocme, S. D. (1995). Ocular manifestations of immunological and rheumatological inflammatory disorders. *Current Opinion in Ophthalmology*, 6(6), 92-96.
17. Bron, A. J., Tiffany, J. M., Gouveia, S. M., Yokoi, N., & Voon, L. W. (2004). Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*, 78(3), 347-360.
18. Carp, G. I., Verhamme, T., Gobbe, M., Ayliffe, W. H., & Reinstein, D. Z. (2010). Surgically induced corneal necrotizing keratitis following LASIK in a patient with inflammatory bowel disease. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 36(10), 1786-1789.
19. Ceresara, G., Fogagnolo, P., De Cillà, S., Panizzo, V., Danelli, P. G., Orzalesi, N., & Rossetti, L. (2011). Corneal involvement in Crohn's disease: an in vivo confocal microscopy study. *Cornea*, 30(2), 136-142.
20. Chande, N., Patton, P. H., Tsoulis, D. J., Thomas, B. S., & MacDonald, J. K. (2015). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
21. Chowers, I., Siganos, C. S., Solomon, A., & Frucht-Pery, J. (1998). Deep stromal inflammation—a possible new ocular manifestation of Crohn's disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 6(1), 59-62.

22. Clare, G., Colley, S., Kennett, R., & Elston, J. S. (2005). Reversible optic neuropathy associated with low-dose methotrexate therapy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 25(2), 109-112.
23. Cloché, V., Buisson, A., Tréchet, F., Batta, B., Locatelli, A., Favel, C., ... & Massoure, M. P. (2013). Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 45(3), 195-199.
24. Cobo-Soriano, R., Beltrán, J., & Baviera, J. (2006). LASIK outcomes in patients with underlying systemic contraindications: a preliminary study. *Ophthalmology*, 113(7), 1118-e1.
25. Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., ... & Tang, K. L. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(15), 1383-1395.
26. Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Panaccione, R., ... & Pollack, P. F. (2007). Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132(1), 52-65.
27. Cosnes, J., Nion-larmurier, I., Afchain, P., Beaugerie, L., & Gendre, J. P. (2004). Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(1), 41-48.
28. Craig, .JP., Nelson, J.D., Azar, D.T., Belmonte, C., Bron, A.J., Chauhan, S.K., de Paiva, C.S., Gomes, J.A.P., Hammitt, K.M., Jones, L., Nichols, J.J., Nichols, K.K., Novack, G.D., Stapleton, F.J., Willcox, M.D.P., Wolffsohn, J.S., Sullivan, D.A. (2017). TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*, 15(4), 802-812.
29. Crohn, B. B. (1925). Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *The American Journal of The Medical Sciences*, 169, 260-267.
30. Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (1932). Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, 99(16), 1323-1329.
31. Cuny A, Guillo L, Baumann C, Netter P, Danese S, Caron B, Peyrin-Biroulet L, Angioi K. (2022). Ocular Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease in the Biologics Era. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4538.
32. Cury, D. B., & Moss, A. C. (2010). Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(8), 1393-1396.
33. Danese S, Fiocchi C. (2006) Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 12: 4807-4812.

34. Das, K. M. (1999). Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis). *Digestive Diseases and Sciences*, 44(1), 1-13.
35. Dogan, M., Özcan, S., Acartürk, G., & Özdemir, Ç. (2018). Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with inflammatory bowel disease. *Eye & Contact Lens*, 44, S420-S425.
36. Felekis, T., Katsanos, K., Kitsanou, M., Trakos, N., Theopistos, V., Christodoulou, D., ... & Tsianos, E. V. (2009). Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(1), 29-34.
37. Ferretti F, Monico MC, Cannatelli R, Carmagnola S, Lenti MV, Di Sabatino A, ... & Ardizzone S. (2022). The impact of biologic therapies on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 9, 933357.
38. Flourie, B., Hagege, H., Tucat, G., Maetz, D., Hébuterne, X., Kuyvenhoven, J. P., ... & Probert, C. S. (2013). Randomised clinical trial: once-vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(8), 767-775.
39. Ford, A. C., Achkar, J. P., Khan, K. J., Kane, S. V., Talley, N. J., Marshall, J. K., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 601-616.
40. Ford, A. C., Khan, K. J., Achkar, J. P., & Moayyedi, P. (2012). Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 107(2), 167-176.
41. Foulks, G. N. and Bron, A. J (2003). Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *The Ocular Surface*, 3:107-26.
42. Galor, A., Jabs, D. A., Leder, H. A., Kedhar, S. R., Dunn, J. P., Peters III, G. B., & Thorne, J. E. (2008). Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*, 115(10): 1826-1832.
43. García-Resúa, C., Santodomingo-Rubido, J., Lira, M., Giraldez, M. J., & Vilar, E. Y. P. (2009). Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 29(5), 526-534.
44. Geerards, A. J., Beekhuis, W. H., Remeyer, L., Rijneveld, A. J., & Vreugdenhil, W. (1997). Crohn's colitis and the cornea. *Cornea*, 16(2), 227-231.

45. Gemignani, F., Ferrari, G., Vitetta, F., Giovanelli, M., Macaluso, C., & Marbini, A. (2010). Non-length-dependent small fibre neuropathy. Confocal microscopy study of the corneal innervation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(7), 731-733.
46. Gipson, I. K. (2004). Distribution of mucins at the ocular surface. *Experimental Eye Research*, 78(3), 379-388.
47. Glover K, Mishra D, Singh TRR. (2021). Epidemiology of Ocular Manifestations in Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 744396.
48. Golding, T. R., Bruce, A. S., & Mainstone, J. C. (1997). Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea*, 16(6), 649-661.
49. Gomes, B. A., Santhiago, M. R., Jorge, P. A., Kara-José, N., Moraes Jr, H. V., & Kara-Junior, N. (2015). Corneal involvement in systemic inflammatory diseases. *Eye & Contact Lens*, 41(3), 141-144.
50. Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., ... & Rieder, F. (2017). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 3-25.
51. Grubbs Jr, J. R., Tolleson-Rinehart, S., Huynh, K., & Davis, R. M. (2014). A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea*, 33(2), 215.
52. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ... & de Sousa, H. T. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), 769-784.
53. Harries, A. D., Baird, A., & Rhodes, J. (1982). Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *British Medical Journal*, 284(6317), 706.
54. Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*, 315(8167), 514.
55. Hashash, J.G., Binion, D.G. (2017). Exercise and Inflammatory Bowel Disease: Insights into Etiopathogenesis and Modification of Clinical Course. *Gastroenterology Clinics of North America*. 46(4), 895-905.
56. Herfarth, H. H., Kappelman, M. D., Long, M. D., & Isaacs, K. L. (2016). Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(1), 224-233.

57. Herfarth, H., Barnes, E. L., Valentine, J. F., Hanson, J., Higgins, P. D., Isaacs, K. L., ... & Long, M. D. (2018). Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 155(4), 1098-1108.
58. Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 563-573.
59. Hugot, J. P., Alberti, C., Berrebi, D., Bingen, E., & Cézard, J. P. (2003). Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *The Lancet*, 362(9400), 2012-2015.
60. Inatomi, T., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A. S., & Gipson, I. K. (1995). Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 36(9), 1818-1827.
61. Inatomi, T., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A. S., Zhan, Q., Feldman, S. T., & Gipson, I. K. (1996). Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37(8), 1684-1692.
62. Javaloy, J., Vidal, M. T., Villada, J. R., Artola, A., & Alió, J. L. (2004). Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *Journal of Refractive Surgery*, 20(1), 29-34.
63. Johnson, M. E., & Murphy, P. J. (2006). Temporal changes in the tear menisci following a blink. *Experimental Eye Research*, 83(3), 517-525.
64. Jones, L. W., Rahman, S., Leech, R., Simpson, T., & Fonn, D. (2004). Determination of inferior tear meniscus height and inferior tear meniscus volume using optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(13), 144-144.
65. Kemeny-Beke, A., Barta, Z., Toth, L., Nemes, Z., Gesztelyi, R., Modis, L. Jr., Facsko, A., Berta, A., Szodoray, P. (2010). Total nasolacrimal duct obstruction in 2 patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 16(10), 1637-1639.
66. Kim, H. Y., Budenz, D. L., Lee, P. S., Feuer, W. J., & Barton, K. (2008). Comparison of central corneal thickness using anterior segment optical coherence tomography vs ultrasound pachymetry. *American Journal of Ophthalmology*, 145(2), 228-232.
67. Kirsner, J. B., & Palmer, W. L. (1951). Effect of Corticotropin (ACTH) in Chronic Ulcerative Colitis: Observations in Forty Patients. *Journal of the American Medical Association*, 147(6), 541-549.
68. Knox, D. L., Schachat, A. P., & Mustonen, E. (1984). Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology*, 91(2), 163-173.

69. Knox, D. L., Snip, R. C., & Stark, W. J. (1980). The keratopathy of Crohn's disease. *American Journal of Ophthalmology*, 90(6), 862-865.
70. Korb, D. R., Craig, J., Doughty, M. J., Guillon, J. P., Tomlinson, A., & Smith, G. (2002). *The tear film: structure, function, and clinical examination*. 2002. Rochester, UK: Butterworth-Heinemann.
71. Kurti, Z., Vegh, Z., Golovics, P. A., Fadgyas-Freyler, P., Gecse, K. B., Gonczi, L., Gimesi-Orszagh, J., Lovasz, D. B., & Lakatos, P. L. (2016). Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: a population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Digestive and Liver Disease*, 48(11), 1302-1307.
72. Kyle J. (1992) Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology*, 103:392-399.
73. Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World Journal of Gastroenterology*, 12: 6102-8
74. Lakatos, L., Kiss, L. S., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., Mester, G., Balogh, M., Szipocs, I., Molnar, Cs., Komaromi, E., & Lakatos, P. L. (2010). Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(12), 2558-2565.
75. Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G., & Lakatos, P. L. (2004). Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World Journal of Gastroenterology*, 10(3), 404.
76. Lakatos, P. L., 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 Journal of Gastroenterology*, 12(12), 1829.
77. Lakatos, P. L., Lakatos, L., Szalay, F., Willheim-Polli, C., Österreicher, C., Tulassay, Z., et al. (2005). Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn’s disease: phenotype-genotype correlations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(10), 1489.
78. Lange, A. P., Bahar, I., Sansanayudh, W., Kaisermann, I., & Slomovic, A. R. (2009). Salzmann nodules-a possible new ocular manifestation of Crohn's disease: a case report. *Cornea*, 28(1), 85-86.

79. Lee, H. J., Song, H. J., Jeong, J. H., Kim, H. U., Boo, S. J., & Na, S. Y. (2017). Ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, 15(3), 380.
80. Lemp, M. A., & Foulks, G. N. (2007). The definition and classification of dry eye disease. *Ocular Surface*, 5(2), 75-92.
81. Li, M., Gong, L., Chapin, W. J., & Zhu, M. (2012). Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(9), 5722-5727.
82. Li, Y. C., Li, W. Z., Wu, C. R., Feng, Y., Ren, L., Mi, C., & Li, Y. (2016). Prevalence and characteristics of ophthalmological extra-intestinal manifestations in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Ophthalmology*, 9(10), 1476.
83. Licona Vera, E., Betancur Vasquez, C., Peinado Acevedo, J. S., Rivera Bustamante, T., Martinez Redondo, J. M. (2023). Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, 15(6), e40299.
84. Liu, J. Z., Van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A., ... & Abedian, S. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, 47(9), 979-986.
85. Loftus Jr, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517.
86. Ma, J., Wang, Y., Wei, P., & Jhanji, V. (2018). Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Survey of Ophthalmology*, 63(6), 851-861.
87. Mady, R., Grover, W., & Butrus, S. (2015). Ocular complications of inflammatory bowel disease. *The Scientific World Journal*, 2015.
88. Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006, November). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 81, No. 11, pp. 1462-1471). Elsevier.
89. Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., Nalin, R., Jarrin, C., Chardon, P., Marteau, P., Dore, J., & Roca, J. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205-211.
90. Mantelli, F., & Argüeso, P. (2008). Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8(5), 477.

91. Manthorpe, R. (1986). The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 61, 19-21.
92. Marshall, J. K., Thabane, M., Steinhart, A. H., Newman, J. R., Anand, A., & Irvine, E. J. (2010). Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
93. McCulley, J. P., & Shine, W. E. (2004). The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Experimental Eye Research*, 78(3), 361-365.
94. McDonald, J. W., Wang, Y., Tsoulis, D. J., MacDonald, J. K., & Feagan, B. G. (2014). Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
95. Mengher, L. S., Pandher, K. S., & Bron, A. J. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmologica*, 64(4), 441-444.
96. Módis, L., Vajas, A., Tóth, E., Kolozsvári, B., & Berta, A. (2004). Pentacam (komplett elülső szegmentum elemző készülék). *Szemészet*, 141, 343-349.
97. Mohan, S., Aggarwal, A., Dada, T., Vanathi, M., & Panda, A. (2007). Pachymetry: A review. *DOS Times*, 12(10), 19-28.
98. Moja, L., Danese, S., Fiorino, G., Del Giovane, C., & Bonovas, S. (2015). Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(11), 1055-1065.
99. Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh S., Barkema H. W., & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.
100. Moshirfar M, Fuhriman DA, Ali A, Odayar V, Ronquillo YC, Hoopes PC. (2022). Inflammatory Bowel Disease Guidelines for Corneal Refractive Surgery Evaluation. *Jornal of Clinical Medicine*, 11(16), 4861.
101. Moss, S. E., Klein, R., & Klein, B. E. (2000). Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Archives of Ophthalmology*, 118(9), 1264-1268.
102. Naser, S. A., Arce, M., Khaja, A., Fernandez, M., Naser, N., Elwasila, S., & Thanigachalam, S. (2012). Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(5), 412.

103. Németh, J., & Gy, P. (1985). A Sjögren-szindróma klasszikus szemészeti tesztjei. *Szemészet*, 122, 70-75.
104. Nichols, B., Dawson, C. R., & Togni, B. (1983). Surface features of the conjunctiva and cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 24(5), 570-576.
105. Nichols, K. K., Nichols, J. J., & Mitchell, G. L. (2004). The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 23(8), 762-770.
106. O'Sullivan, S., Gilmer, J. F., & Medina, C. (2015). Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators of Inflammation*, 2015.
107. O'Donnell, C., & Maldonado-Codina, C. (2005). Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea*, 24(8), 920-924.
108. Ong, S. S., Walter, S. D., Chen, X., Vora, G. K., Daluvoy, M., Proia, A. D., & Mruthyunjaya, P. (2017). Ocular surface epithelial atypia mimicking squamous neoplasia in association with ulcerative colitis. *Cornea*, 36(4), 502-505.
109. Orchard, T. R., Chua, C. N., Ahmad, T., Cheng, H., Welsh, K. I., & Jewell, D. P. (2002). Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*, 123(3), 714-718.
110. Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., ... & Rutgeerts, P. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2), 392-400.
111. Paroli, M. P., Bruscolini, A., Carlo, L. D., Papale, A., & Mannino, G. (2007). Ring keratopathy in a patient with psoriatic arthritis and ulcerative rectocolitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 15(1), 51-56.
112. Patel, V., Wang, Y., MacDonald, J. K., McDonald, J. W., & Chande, N. (2014). Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
113. Patil, S. A., & Cross, R. K. (2013). Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports*, 15(3), 314.
114. Paulsen, F., Langer, G., Hoffmann, W., & Berry, M. (2004). Human lacrimal gland mucins. *Cell and Tissue Research*, 316(2), 167-177.
115. Petrey, A. C., & Carol, A. (2017). The extracellular matrix in IBD: a dynamic mediator of inflammation. *Current Opinion in Gastroenterology*, 33(4), 234.

116. Ponce, C. M. P., Rocha, K. M., Smith, S. D., & Krueger, R. R. (2009). Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 35(6), 1055-1062.
117. Pytrus W, Akutko K, Pytrus T, Turno-Kręcicka A. (2022). A Review of Ophthalmic Complications in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(24), 7457.
118. Ratay, M. L., Balmert, S. C., Bassin, E. J., & Little, S. R. (2018). Controlled release of an HDAC inhibitor for reduction of inflammation in dry eye disease. *Acta Biomaterialia*, 71, 261-270.
119. Rezaie, A., Kuenzig, M. E., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., Otley, A. R., Steinhart, A. H., ... & Seow, C. H. (2015). Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
120. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrügger R, Langholz E, Munkholm P; European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. (2006) Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 101: 1539-1545.
121. Rocha, G., & Mednick, Z. D. (2013). Progressive cicatrizing endotheliitis associated with leucocytoclastic vasculitis and Crohn disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 21(3), 241-243.
122. Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A., Rubin, D. T. (2021). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*, 161(4), 1118-1132.
123. Roszkowska, A. M., Spinella, R., & Aragona, P. (2013). Recurrence of Salzmann nodular degeneration of the cornea in a Crohn's disease patient. *International Ophthalmology*, 33(2), 185-187.
124. Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johans, J., ... & De Villiers, W. J. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2462-2476.
125. Rutgeerts, P., Van Assche, G., Sandborn, W. J., Wolf, D. C., Geboes, K., Colombel, J. F., ... & Lomax, K. G. (2012). Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*, 142(5), 1102-1111.
126. Sahebjada, S., Amirul Islam, F. M., Wickremasinghe, S., Daniell, M., & Baird, P. N. (2015). Assessment of macular parameter changes in patients with keratoconus using optical coherence tomography. *Journal of Ophthalmology*, 2015.

127. Salmon, J. F., Wright, J. P., & Murray, A. D. (1991). Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology*, 98(4), 480-484.
128. Sands BE. (2007). Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*, 42(1): 16-25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7
129. Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., Colombel, J. F., D'Haens, G., Wolf, D. C., ... & Thakkar, R. B. (2012). Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142(2), 257-265.
130. Sankar, V., Brennan, M. T., Kok, M. R., Leakan, R. A., Smith, J. A., Manny, J., ... & Pillemer, S. R. (2004). Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 50(7), 2240-2245.
131. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753.
132. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 317(26), 1625-1629.
133. Somerville, K. W., Logan, R. F., Edmond, M., & Langman, M. J. (1984). Smoking and Crohn's disease. *British Medical Journal*, 289(6450), 954-956.
134. Strober, W., Fuss, I., & Mannon, P. (2007). The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(3), 514-521.
135. Su, C. G., Judge, T. A., & Lichtenstein, G. R. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 31(1), 307-327.
136. Sumiyoshi, M., Ricciuto, J., Tisdale, A., Gipson, I. K., Mantelli, F., & Argüeso, P. (2008). Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(1), 197-203.
137. Szalai, E., Berta, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Módis, L. (2012). Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sjögren and Sjögren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System. *Cornea*, 31, 867-871.
138. Tan, M. H., Chen, S. D., Rubinstein, A., & Bron, A. J. (2006). Corneal perforation due to severe peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Cornea*, 25(5), 628-630.
139. Targan, S. R., Hanauer, S. B., Van Deventer, S. J., Mayer, L., Present, D. H., Braakman, T., DeWoody, K. L., Schaible T. F., & Rutgeerts, P. J. (1997). A short-term study of chimeric

monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 337(15), 1029-1036.

140. Thomas, A. S., & Lin, P. (2016). Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, 27(6), 552-560.

141. Timmer, A., Patton, P. H., Chande, N., McDonald, J. W., & MacDonald, J. K. (2016). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

142. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, ... & Fiorino G. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4-22.

143. Torricelli, A. A., Bechara, S. J., & Wilson, S. E. (2014). Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea*, 33(10), 1051-1055.

144. Troncoso, L. L., Biancardi, A. L., de Moraes Jr, H. V., & Zaltman, C. (2017). Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology*, 23(32), 5836.

145. Uchida, A., Uchino, M., Goto, E., Hosaka, E., Kasuya, Y., Fukagawa, K., ... & Tsubota, K. (2007). Noninvasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 144(2), 232-237.

146. Van Assche, G., Vermeire, S., & Rutgeerts, P. (2011). Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut*, 60(1), 130-133.

147. Vavricka, S. R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Prinz Vavricka, B. M., Zeitz, J., Rogler, G., Schoepfer, A. M. (2011). Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 110-9.

148. Walmsley, R. S., Ayres, R. C. S., Pounder, R. E., & Allan, R. N. (1998). A simple clinical colitis activity index. *Gut*, 43(1), 29-32.

149. Wang, Y., Parker, C. E., Bhanji, T., Feagan, B. G., & MacDonald, J. K. (2016). Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

150. Willcox, M. D., Argüeso, P., Georgiev, G. A., Holopainen, J. M., Laurie, G. W., Millar, T. J., ... & Suarez, T. (2017). TFOS DEWS II tear film report. *The Ocular Surface*, 15(3), 366-403.

151. Williams, J. G., Alam, M. F., Alrubaiy, L., Arnott, I., Clement, C., Cohen, D., ... & Jawhari, A. U. (2016). Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(1), 15-24.
152. Williams, K., & Ilari, L. (2010). Persistent corneal endothelial deposits associated with rifabutin therapy for Crohn's disease. *Cornea*, 29(6), 706-707.
153. Wolffsohn, J.S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, P.K., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B.D., Tomlinson, A., Tong, L., Villani, E., Yoon, K.C., Jones, L., Craig, J.P. (2017). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*, 15(3), 539-574.
154. Yamada, M., Mochizuki, H., Kawai, M., Yoshino, M., & Mashima, Y. (1997). Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. *Current Eye Research*, 16(5), 482-486.
155. Yokoi, N., & Komuro, A. (2004). Non-invasive methods of assessing the tear film. *Experimental Eye Research*, 78(3), 399-407.
156. Zuo, T., Kamm, M. A., Colombel, J. F., & Ng, S. C. (2018). Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(7), 440-452.

10. 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., Megyórosi, R., **Czompa, L.**, Veress, G., Varga, I., Márton, I., Kónya, J.: Elevated Tumor Necrosis Factor-alpha 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.



11. 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.