

# A HLA genotípus szerepe a coeliakia klinikai képének alakításában

Doktori (Ph.D.) értekezés

2020



dr. Bajor Judit

I.sz. Belgyógyászati Klinika

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar -  
Gyógyszerésztudományi Kar

Gyógyszertudomány Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: prof. dr. Pintér Erika

Programvezető: prof. dr. Hegyi Péter

Témavezető: dr. Vincze Áron

<b>TARTALOMJEGYZÉK</b> .....	1
<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	3
<b>BEVEZETÉS</b> .....	5
1. Coeliakia .....	5
1.1. A coeliakia meghatározása, előfordulása .....	5
1.2. Patomechanizmus .....	6
1.3. Genetikai háttér.....	7
1.4. Klinikai kép, tünetek.....	9
1.5. Rizikócsoportok, társuló betegségek, szövődmények .....	10
1.6. Daganatos betegségek.....	12
1.7. A coeliakia diagnózisa.....	12
2. HLA .....	14
2.1. Fogalma, fajtái .....	14
2.2. A coeliakia patomechanizmusában szerepet játszó HLA molekulák .....	16
2.3. A HLA meghatározás módszere.....	18
2.4. A HLA vizsgálat jelentősége, szerepe a coeliakia diagnosztikájában.....	20
3. HLA-DQ2 gén-dózis szerepe coeliakiában .....	21
3.1. A gén-dózis fogalma.....	21
3.2. Coeliakia rizikó HLA haplotípusok szerint.....	21
3.3. Experimentális adatok .....	23
3.4. Klinikai vizsgálatok.....	24
3.5. A gén-dózis prognosztikai jelentősége .....	24
<b>CÉLKITŰZÉS</b> .....	25
<b>VIZSGÁLATOK</b> .....	26
4. Metaanalízis .....	26
4.1. Módszer .....	26
4.1.1. Szisztematikus áttekintő közlemények és a metaanalízis .....	26
4.1.2. Klinikai kérdés .....	27
4.1.3. Protokoll.....	27
4.1.4. Szisztematikus irodalomkeresés.....	27
4.1.5. Beválogatási kritériumok, szelekció és adatgyűjtés.....	27
4.1.6. Adatfeldolgozás, analízis és torzítóhatások értékelése .....	28
4.2. Eredmények .....	29
4.2.1. Keresés és szelekció .....	29

4.2.2.	A gén-dózis és a klinikai fenotípus összefüggése .....	34
4.2.3.	A gén-dózis és a diagnóziskori életkor összefüggése .....	35
4.2.4.	A gén-dózis és a diagnosztikus vékonybél-hisztológia összefüggése.....	36
4.2.5.	A gén-dózis és a coeliakia szövödményeinek összefüggése.....	37
4.2.6.	Szenzitivitás analízis .....	38
4.3.	A metaanalízis erősségei és limitációi.....	40
4.4.	A metaanalízis eredményeiből levonható következtetések .....	41
5.	Kohorsz vizsgálat.....	42
5.1.	Módszer .....	42
5.1.1.	A klinikai vizsgálatok felosztása: a kohorsz vizsgálat.....	42
5.1.2.	A vizsgálat kérdése .....	42
5.1.3.	Adatforrások, HLA tipizálás és etikai engedély .....	43
5.1.4.	Adatfeldolgozás és analízis .....	43
5.2.	Eredmények .....	44
5.2.1.	A vizsgált populáció és jellemzői .....	44
5.2.2.	A gén-dózis és a diagnóziskori életkor, a klinikai fenotípus, a szerológia és a vékonybél-hisztológia összefüggése .....	45
5.2.3.	A gén-dózis és a diagnóziskori anémia és metabolikus csontbetegség összefüggése .....	46
5.2.4.	A gén-dózis és a társuló autoimmun betegségek összefüggése .....	46
5.2.5.	A gén-dózis és a malignus tumorok összefüggése.....	47
5.3.	A kohorsz vizsgálat limitációi .....	48
5.4.	A kohorsz vizsgálat eredményeiből levonható következtetések .....	48
	<b>MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>49</b>
	<b>EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>53</b>
	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>54</b>
	<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>55</b>
	<b>PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....</b>	<b>71</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	gliadin ellenes ellenanyag ( <i>anti gliadin antibody</i> )
APC	antigén prezentáló sejt
CD	coeliakia ( <i>celiac disease</i> )
CD4+ T sejt	T helper sejt
CT	komputer tomográfia
CTLA-4	citotoxikus T-limfocita-antigén 4
DED	fogzománchiány ( <i>dental enamel defect</i> )
DGP	deamidált gliadin peptid
DH	dermatitis herpetiformis
DEXA	kettős röntgensugár elnyelés ( <i>dual energy x-ray absorptiometry</i> )
DNS	deoxiribonukleinsav
EATL	enteropátia asszociált T-sejtes lymphoma
ELISA	enzimhez kapcsolt immunsorbens vizsgálat ( <i>enzyme linked immunosorbent assay</i> )
EMA	endomysium ellenes ellenanyag ( <i>endomysium antibody</i> )
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GWAS	teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok ( <i>genome-wide association studies</i> )
HLA	humán leukocita antigén
IEL	intraepiteliális limfocita
IFN- $\gamma$	interferon gamma
IgA	immunglobulin A
IL	interleukin
MD	átlagkülönbség ( <i>mean difference</i> )
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex ( <i>major histocompatibility complex</i> )
MICA	enterocita stressz szignál ( <i>MHC class I chain-related sequence A</i> )
MICB	enterocita stressz szignál ( <i>MHC class I chain-related sequence B</i> )
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

NKG2C	természetes ölüsejt receptor ( <i>natural killer group 2C</i> )
NKG2D	természetes ölüsejt receptor ( <i>natural killer group 2D</i> )
mtsai	munkatársai
OR	esélyhányados ( <i>odds ratio</i> )
PCR	polimeráz láncreakció ( <i>polymerase chain reaction</i> )
PET-CT	pozitronemissziós tomográfia
RAS	vissztérő szájüregi fekélyek ( <i>recurrent aphthous stomatitis</i> )
RCD	refrakter coeliakia ( <i>refractory celiac disease</i> )
SBC	vékonybél carcinoma ( <i>small bowel carcinoma</i> )
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SNP	egyetlen nukleotidot érintő változás ( <i>single nucleotide polymorphism</i> )
SSO	szekvencia specifikus oligonukleotid
SSP	szekvencia specifikus primer
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TLR	toll-like receptor
TNF- $\alpha$	tumor nekrozis faktor alfa
tTG	szöveti transzglutamináz enzim
WHO	World Health Organisation

## BEVEZETÉS

### 1. Coeliakia

#### 1. 1. A coeliakia meghatározása, előfordulása

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia, nem trópusi sprue, lisztérzékenység) genetikailag fogékony egyénben glutén hatására kialakuló szisztémás autoimmun betegség. A kalászos gabonákban (búza, árpa, rozs) található glutén, annak  $\alpha$ -gliadin frakciója indítja el a vékonybélben a T-sejt-mediált immuválaszt, mely a nyálkahártya károsodásához, boholyszerkezetének pusztulásához vezet (Bajor, 2017; Shannahan és Leffler, 2017; Lebwohl és mtsai., 2018; Kelly, 2019). A glutén által kiváltott immunfolyamat nem csak a vékonybelet, hanem az egész szervezetet érinti, így számos extraintesztinális tünet jelenhet meg. A kórkép kialakulásában a genetikai meghatározottságnak fontos szerepe van: életre szóló gluténintolerancia kizárólag a HLA-DQ2 és HLA-DQ8 hordozókban alakul ki. A betegség specifikus markerei a szöveti transzglutamináz (tTG) enzim ellen termelődő antitestek és a gliadin-specifikus T-lymphocyták (Korponay-Szabo, 2014; Jabri és Sollid, 2017).

A coeliakia Magyarországon és világszerte a népesség kb. 1%-át érinti (Lionetti és mtsai., 2015). A betegség földrajzi elterjedését a gluténfogyasztás mértéke és a genetikai hajlam (HLA-DQ2 gyakorisága) határozza meg, az ázsiai országokban igen ritka, kiemelkedően gyakori viszont pl. egyes nyugat szaharai arab-berber törzsekben. Prevalenciája világszerte – hasonlóan más autoimmun betegségekhez – emelkedő tendenciát mutat (Catassi és mtsai., 2014; Castillo és mtsai., 2015; Lionetti és mtsai., 2015). Ez valószínűleg a javuló diagnosztikának és betegséggel kapcsolatos ismeretek egyre szélesebb körben való elterjedésének tudható be, de egyes országokban a diétás szokások változásának, a gluténbevitel jelentős növekedésének is köszönhető lehet. A betegséget női dominancia jellemzi, nőkben kétszer-háromszor gyakrabban fordul elő. Korábban leginkább csecsemőkben, kisgyermekekben diagnosztizálták a kórképet, ma már azonban egyre gyakrabban felnőttben, akár időskorban kerül felismerésre (Collin és mtsai., 2018).

## 1.2. Patomechanizmus

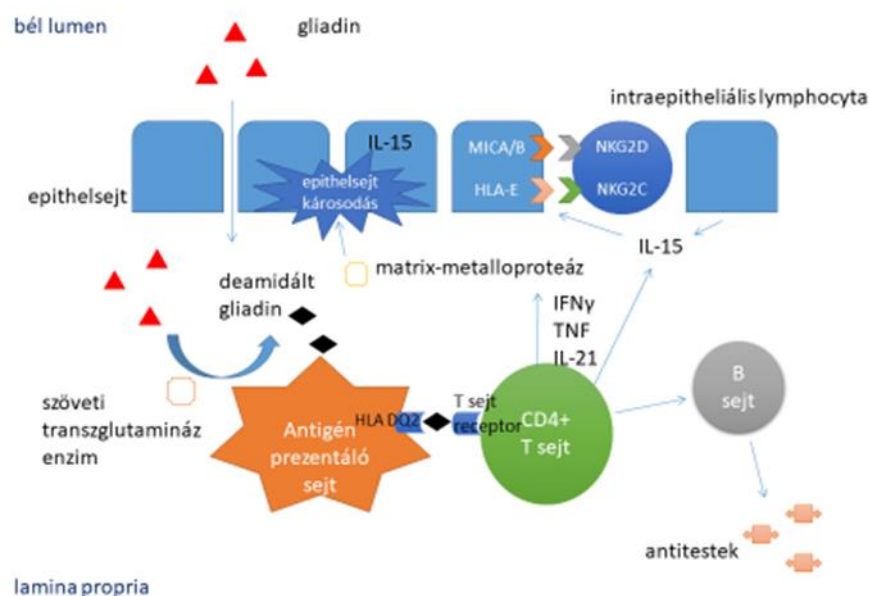
A betegség kialakulásában genetikai tényezőknek, környezeti faktoroknak és az immunrendszer kóros működésének van szerepe (De Re és mtsai., 2017; Parzanese és mtsai., 2017; Lebowitz és mtsai., 2018; Serena és mtsai., 2019).

A coeliakia triggere a glutén, mely egy, a búzában és más gabonafélékben található tárolófehérje, mely gluteninekből és prolaminokból áll. A prolaminok prolinban és glutaminban gazdag fehérjék, melyek az emésztőenzimek általi lebontásnak ellenállnak. A búza prolaminjának, a gliadinnak kóros szerepe egyértelmű a coeliakia kialakulásában. A gliadin különböző frakciói közül legnagyobb jelentősége az  $\alpha$ - és az  $\omega$ -gliadinnak van (Koning, 2012). Az árpa és a rozs homológ fehérjéi (hordein, szekalin) hasonló hatással bírnak, míg a zab aveninje kevésbé immunogén hatású. Egyre több adat utal arra, hogy a glutén mellett a búza más fehérjéi, elsősorban az amiláz-tripszin-inhibitorok a veleszületett immunrendszer erős aktivátoraként szintén szerepet játszanak a coeliakia kialakulásában (Schuppan és Zavallos, 2015; Schuppan és Dietrich, 2019).

A gyomor és a vékonybél emésztőenzimeit által csak részben emésztett glutén a bélnyálkahártyát polipeptid formájában éri el. Az  $\alpha$ -gliadin különböző szekvenciái a veleszületett és szerzett immunrendszer számos komponensét képesek befolyásolni, egyes részek citotoxikus, mások immunmoduláns ill. permeabilitást fokozó hatással bírnak (ez utóbbi hatás segíti a gliadin bejutását a nyálkahártyába) (Clemente és mtsai., 2003; Barone és mtsai., 2014). A T-sejtes választ aktiváló fő immunogén gliadinszekvencia 33 aminosavból áll, prolinban és glutaminban gazdag. Ez önmagában kis affinitással képes kötődni a HLA-DQ2 molekulához, de a lamina propria bejutva, az ott jelen lévő 2-es típusú (szöveti) transzglutamináz enzimhez kapcsolódva deamidálódik, így olyan peptidepitop jön létre, amelyhez az antigénprezentáló sejtek felszínén található DQ2 és a DQ8 molekula nagy affinitással képes kapcsolódni (Kupfer és Jabri, 2012; De Re és mtsai., 2017). A HLA kötött peptideket a CD4+ T-sejtek felismerik, ennek hatására aktiválódnak és elindítják a T-sejtes választ, ami a veleszületett immunrendszer aktiválódásával együtt szöveti károsodáshoz, újabb szöveti transzglutamináz kiáramláshoz vezet. Így a glutén-specifikus T-sejtes válasz a lamina propria-ban felerősödik (Koning, 2014; Iacomino és mtsai., 2016). A Th1 típusú, proinflammatorikus citokinek (elsősorban IFN $\gamma$  és IL-21) vezérelte lokális gyulladás a bohólyszerkezet károsodásához és az extracelluláris mátrix lebomlásához, a nyálkahártya remodellingjéhez vezet: IFN $\gamma$  hatására az aktivált macrofágok és myofibroblastok TNF $\alpha$ -

t és proteolytikus hatású mátrix-metalloproteázokat termelnek, melyek a fibrilláris kollagént, a mátrix-glikoproteineket és -proteoglikánokat bontják le. A humorális (Th2) immunválasz egyidejű aktiválódása (B sejtek aktiválódása és klonális expanziója) is megfigyelhető, ezt az IgA típusú (gliadin és transzglutamináz-2 specifikus) autoantitestek megjelenése jelzi. A veleszületett immunválasz elemei szintén hozzájárulnak az eseményekhez, ebben az IL-15-nek van kulcsszerepe. A glutén egyes citotoxikus részei epiteliális stressz választ indítanak el, az enterocitákon stressz szignálok (MICA, MICB és HLA-E) jelennek meg, és az epitel- és antigénprezentáló sejtek IL-15 termelése megnő. IL-15 hatására az intraepiteliális limfociták NK-receptorokat expresszálnak (NKG2D és NKG2C) ami képessé teszi őket arra, hogy az epitelsejtek stressz-szignáljait felismerve ölüsejteké váljanak és az epitelkárosodást teljessé tegyék (Kupfer és Jabri, 2012; Barone és mtsai., 2014; Bajor, 2017) (1. ábra).

1. ábra: A coeliakia patomechanizmusa. A lamina propriába bejutó gliadin a szöveti transzglutamináz enzim segítségével deamidálódik, így az antigénprezentáló sejtek felszínén található HLA heterodimerekhez nagy affinitással tud kapcsolódni. A HLA-kötött peptideket a CD4+ T sejtek felismerik, ennek hatására aktiválódnak és elindítják a T-sejtes választ, melyet a B sejtek aktivációja és antitesttermelés kísér (Bajor, 2017).



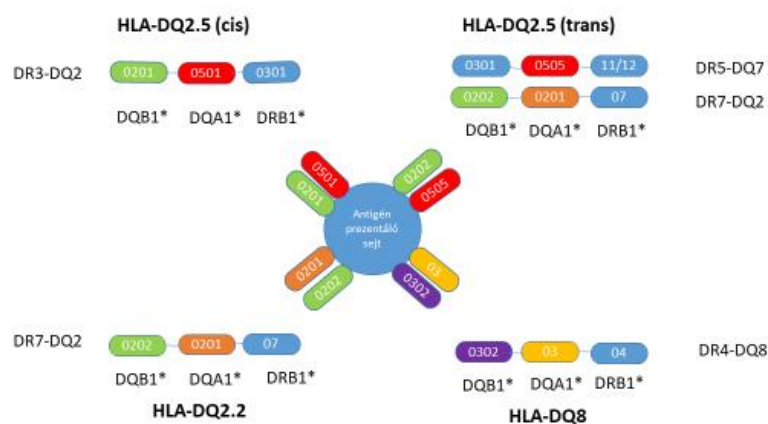
### 1.3. Genetikai háttér

A coeliakia egyike a leggyakoribb genetikai háttérű betegségeknek, öröklése polygén (Green és Jabri, 2003). A genetikai tényezők közül legfontosabb a HLA-DQ



meghatározottság (HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8 megléte). Ennek oka, hogy a gliadin peptideket a T-limfociták csak akkor tudják felismerni, ha azokat a felszínükön DQ2 vagy DQ8 heterodimert hordozó antigén prezentáló sejtek mutatják be nekik, így a HLA-DQ2 vagy a HLA-DQ8 haplotípus gyakorlatilag minden coeliakiásban előfordul (Lebwohl és mtsai., 2018; Serena és mtsai., 2019). A specifikus HLA allélek jelenléte azonban csak szükséges, de nem elégséges feltétele a betegség kialakulásának, hiszen ezek a népesség 30-40%-ában megtalálhatók (Bai és mtsai., 2013; Korponay-Szabo és mtsai., 2015). A coeliakiára hajlamosító haplotípusokat a 2. ábra mutatja be. A HLA-DQ2 a betegek 90-95%-ában van jelen. A DQ2 heterodimert két külön allél,  $\alpha$  láncát a HLA-DQA1\*05,  $\beta$  láncát pedig a HLA-DQB1\*02 allél kódolja. Az allélek elhelyezkedhetnek azonos kromoszómán, cis helyzetben (DR3/DQ2 haplotípus), vagy a másik kromoszómán, un. trans helyzetben (DR5/DQ7 és DR5/DQ2 haplotípus) (Sollid és Thorsby, 1993; van Heel és mtsai., 2005). A DQ2 heterodimereknek két formája van, ezek közül a DQ2.5 (DQA1\*0501/B1\*0201) hordozás magas, a DQ2.2 (DQA1\*0201/B1\*0202) hordozás alacsony kockázatot jelent a coeliakia kialakulása szempontjából. A HLA-DQ8 a betegek 5-10%-ában igazolható, a heterodimer  $\beta$  láncát a HLA-DQB1\*0302, az  $\alpha$  láncot a HLA-DQA1\*0301 kódolja (DR4-gyel kapcsolatosan öröklődik, DR4/DQ8 haplotípus). A betegek igen kis hányadában (<1%) a DQ2 heterodimer egyik fele (vagy a DQA\*05 vagy a DQB\*02) található csak meg és úgy tűnik, hogy ez is biztosítja a sikeres antigénprezentáció létrejöttét (Karell és mtsai., 2003; Korponay-Szabo és mtsai., 2015).

2. ábra: Coeliakiára hajlamosító HLA haplotípusok: HLA-DQ2.5, DQ8 és DQ2.2 (saját ábra)



A coeliakia megjelenésével bizonyos nem-HLA molekulák genetikai polimorfizmusa is összefüggést mutat (van Heel és mtsai., 2005; Wolters és Wijmenga, 2008; Kocsis és mtsai., 2014; Serena és mtsai., 2019). A teljes génállományra kiterjedő asszociációs vizsgálatok (genom-wide association studies, GWAS) számos olyan nem-HLA lókuszt fedeztek fel, melyek kapcsolatba hozhatók a coeliakia patomechanizmusával (Hunt és mtsai., 2008; Kumar és mtsai., 2012; Ricano-Ponce és mtsai., 2015). Ezek nagy része az immunrendszer működésének szabályozásában játszik szerepet (pl. CTLA-4, myosin 1XB, IL2, IL21 gén) és szoros átfedést mutat más autoimmun betegségekre (pl. Hashimoto-thyreoiditis, 1-es típusú diabetes mellitus, Addison-kór) hajlamosító génekkel. A CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita-antigén 4) például a limfocita-túlélés és apoptózis szabályozásában döntő szerepet játszó sejtfelszíni receptorokat kódolja.

#### **1.4. Klinikai kép, tünetek**

A coeliakia klinikai képe nagyon változatos, számos szerv érintett lehet, ahol a tTG előfordul. A betegség viszonylagos gyakorisága ellenére a betegek nagy része sokáig felismeretlen marad. Ennek oka, hogy a klasszikus, jellegzetes malabszorpciós tünetek a betegek csak kis hányadában alakulnak ki. A felnőtt betegek több mint 50%-ának nincs típusos emésztőszervi tünete. A klinikai megjelenést az Oslo definíció szerint ítéljük meg: ennek alapján a tüneteket klasszikus és nem-klasszikus klinikai megjelenésre különítjük el (Ludvigsson és mtsai., 2013). Klasszikus formáról beszélünk, ha a betegnek jellegzetes felszívódási zavarra utaló tünetei vannak: hasmenés, fogyás, hiánytünetek (albuminhiány, vitamin-és nyomelemhiány, stb.), gyermek esetében fejlődésben való elmaradás (Elli és mtsai., 2017). Nem-klasszikus megjelenésre utal a malabszorpciós tünetek hiánya, atípusos hasi panaszok (pl. puffadás, hasi fájdalom), de ide tartoznak az extraintesztinális tünetek (májfunkciós eltérések, dermatitis herpetiformis, metabolikus csontbetegség, 1-es típusú diabetes mellitus, infertilitás, neurológiai tünetek, stb.) is (Schuppan és Dietrich, 2019).

A klasszikus megjelenés elsősorban csecsemő- és gyermekkorban gyakori (Reilly és mtsai., 2012; Rubio-Tapia és mtsai., 2013; Schuppan és Dietrich, 2019). Krónikus hasmenés a vezető tünet, mely világos, zsírfényű, nagytömegű, bűzös, gyakori a haspuffadás, étvágytalanság, esetleg hányás. A gyermek növekedése stagnál, a hasfali és végtagizomzat atrofizál, a has elődomborodik, puffadt, a bőr turgora csökken, a haj ritka, töredezett. A beteg sokszor ingerlékeny, rosszkedvű, étvágytalan. Laboratóriumi

vizsgálatokkal hiányállapotok jeleit találjuk: anémia, albuminhiány, vitaminhiány (A, D, K, B, folsav), véralvadási zavar igazolható (Shannahan és Leffler, 2017). A hasmenés miatti folyadékvesztés néha súlyos állapothoz vezet (coeliakiás krízis). Idősebb gyermeknél hasfájás, sápadtság, súly-és növekedésben való elmaradás, kései pubertás lehet a vezető tünet. A javuló diagnosztikának köszönhetően ma már kevés az elhanyagolt, súlyosan leromlott állapotú csecsemő, diagnosztikus kihívást sokkal inkább az atípusos tünetek felismerése jelent. Felnőttkorban is találkozunk lesoványodott, súlyos malabszorpciós, hasmenéses esettel, de az esetek mintegy fele tünetszegény: a széklet nem mindig hasmenéses, inkább váltakozó állagú, sőt szorulás sem ritka.

Az un. nem-klasszikus megjelenés is bármely életkorban előfordulhat (Vivas és mtsai., 2008; Tanpowpong és mtsai., 2012; Poddar, 2013; Ciccocioppo és mtsai., 2015; Collin és mtsai., 2018). Ilyenkor nincs hasmenés és a hasi panaszok akár teljesen hiányozhatnak is, de a betegségre jellegzetes bőrtünet (dermatitis herpetiformis), vagy más extraintestinális tünet, pl. vashiányos anémia, korai osteoporosis, infertilitás hívja fel a betegségre a figyelmet. Társuló autoimmun betegségeként az I-es típusú diabetes mellitus és az autoimmun thyreoiditis a leggyakoribb (Parzanese és mtsai., 2017; Goodwin, 2019; Kelly, 2019; Schuppan és Dietrich, 2019).

Komoly kihívást jelent azoknak a betegeknek a megtalálása, akiknél a kórkép panasz- és tünetmentesen alakul ki (Choung és mtsai., 2017; Schuppan és Dietrich, 2019). Ezeket az egyéneket csupán szűrővizsgálattal ismerjük fel (néma, silent, tünetmentes coeliakia). A coeliakiára fajlagos antitestek és a boholyatrófia ezekben a betegekben is kimutatható, és a tünetmentesség ellenére számukra is javasolt a gluténmentes diéta.

### **1.5. Rizikócsoportok, társuló betegségek, szövődmények**

A coeliakia jelentős genetikai meghatározottsága miatt legnagyobb rizikónak a coeliakiás betegek családtagjai vannak kitéve. A betegek elsőfokú rokonai között 10-20%-ban mutatható ki a kórkép, akár teljesen panaszmentes formában. Az egypetéjű ikrek konkordanciája az élet folyamán 75-80%-os (Kupfer és Jabri, 2012). Halmozottan fordul elő a betegség bizonyos triszómia szindrómákban (Down-, Turner-, Williams-szindróma). Jellegzetes társbetegség az IgA-hiány (Al-Toma és mtsai., 2019).

A dermatitis herpetiformis a coeliakia bőrmanifesztációja, melyhez ritkán társulnak jellegzetes emésztőrendszeri tünetek, boholyatrófia és coeliakiára fajlagos antitestek sincsenek mindig jelen (Sapone és mtsai., 2012; Korponay-Szabo, 2014). Bőrbíopsziás vizsgálattal vagy a bőr direkt immunfluoreszcens vizsgálatával ugyanakkor ki tudjuk

mutatni a dermális papillákban deponálódott IgA csapadékot (ezek TG-3 elleni antitestek), mely kórjelző értékű. Klinikailag a könyökön, térdeken, fartájékon, a nyak hátsó felszínén és a hajás fejbőrön észlelhető erythemas, erősen viszkető, hólyagos bőrelváltozás, mely a kezelésére alkalmazott dapson terápiára gyorsan, gluténmentes diétára lassan, de tartósan visszafejlődik.

A coeliakiához még számos immunmechanizmusú kórkép társulhat, ennek szájüregi megnyilvánulásai a fogzománc hipoplázia (DED) és a visszatérő szájüregi afták (RAS) (Majorana és mtsai., 2010; Erriu és mtsai., 2011; Erriu és mtsai., 2013). Jellegzetes gluténfüggő neurológiai kórkép a glutén ataxia, mely progresszív Purkinje-sejt pusztulás következtében alakul ki (itt TG-6 elleni antitestek igazolhatók), törzs- és járási ataxia, szemmozgászavar, beszédzavar jellemzi (Sapone és mtsai., 2012; Al-Toma és mtsai., 2019). Általában későn ismerik fel és a károsodás gluténmentes diéta mellett sem reverzibilis.

A szövődmények egy része a hosszan fennálló felszívódási zavar következtében alakul ki. Leggyakoribb eltérés a vashiányos anémia, mely akár egyetlen tünete lehet a betegségnek (Bai és mtsai., 2013). A kalcium és D vitaminhiány következtében a csontanyagcsere zavarai már fiatal korban is jelen lehetnek, osteopenia, osteoporosis formájában, mely a csonttörési rizikó fokozódásával jár (Malamut és Cellier, 2015a). Részben a felszívódási zavarnak tudhatóak be a gyakran észlelhető reproduktív zavarok (kései pubertás, korai menarche, infertilitás, spontán abortuszok, koraszülés), de ebben más tényezők, pl. hiperprolaktinémia ill. gyulladáscitokinek is szerepet játszanak (Green és Jabri, 2003). A fertilitás gluténmentes diéta mellett általában helyreáll. A máj és egyéb parenchymás szervek a coeliakiában zajló immunfolyamatokban gyakran érintettek. Coeliakiás hepatitis, kardiomiopátia, IgA-nefropátia, restriktív tüdőbetegség alakulhat ki, mely diétára jól reagál (Hill és mtsai., 2016; Schuppan és Dietrich, 2019). Az emésztőszervi társuló betegségek közül a mikroszkópos colitis és az eosinophil oesophagitis szerepére a közelmúltban derült fény (Schuppan és Dietrich, 2019).

A coeliakia és egyéb autoimmun betegségek kapcsolata jól ismert, ennek alapját a közös genetikai háttér teremti meg (Troncone és mtsai., 2004; Troncone és Discepolo, 2014; Goodwin, 2019). A társuló autoimmun betegség jellemzően gyermekkorban (1-es típusú diabetes mellitus) vagy fiatal felnőttkorban jelentkezhet (autoimmun thyreoiditis). Sjögren szindróma, SLE, Addison kór, rheumatoid arthritis, autoimmun májbetegségek, myasthenia gravis előfordulása szintén gyakoribb, csakúgy, mint a gyulladáscitokinek társuló bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) társulása (Malamut és Cellier, 2015a).

A refrakter coeliakia ritka, de súlyos szövődménye a lisztérzékenységnek: a betegek kb. 1-2%-ában fordul elő, 1 év diéta után is megmaradó súlyos felszívódási zavar, boholyatrófia jellemzi (Malamut és Cellier, 2015b). A diagnózis felállításában kapszula endoszkópia és ballonos enteroszkópia, egyéb képalkotó vizsgálatok (MRI enteroclysis, PET-CT), ill. célzott szövettani mintavétel és a minta immunhisztokémiai, PCR és flow-cytometriai vizsgálatai segítenek. A jobb prognózisú 1-es típus (RCD-I) a kezeletlen coeliakiához hasonló, itt normál sejtfelszíni markereket hordozó poliklonális intraepiteliális limfocita (IEL) szaporulat észlelhető. A 2-es típusban (RCD-II) T-sejt abnormalitás, T-sejt receptor klonális génátrendeződés, monoklonális IEL szaporulat alakul ki, a prognózis rossz (Rubio-Tapia és Murray, 2010). Immunszuppresszív terápia mellett biológiai terápia (alemtuzumab - CD52 monoclonalis antitest), citosztatikum (cladribine, fludarabin) adása vagy autolog csontvelő transzplantáció segíthet, de a betegek jelentős hányadában kezelés ellenére is ulceratív jejunitis majd enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma (EATL) alakul ki.

### **1.6. Daganatos betegségek**

A coeliakia legsúlyosabb szövődménye, az EATL ritka kórkép, és szinte kizárólag csak coeliakiásokban fordul elő (Al-Toma és mtsai., 2006; Malamut és Cellier, 2015a; Lebwohl és mtsai., 2018). Leginkább a HLA-DQ2 homozigóták veszélyeztetettek, és azok, akiknél a diagnózis késlekedése miatt hosszú gluténterhelés állt fenn és boholyatrófiájuk súlyos. A tumor általában multiplex, kifelé nyúló, lumenbe emelkedő szövetszaporulat formájában jelenik meg a jejunumban és az ileumban. Klinikailag súlyos malabszorpció, hasmenés, fogyás, láz, gasztrointesztinális vérzés, perforáció, ascites, bélelzáródás jellemzi. Kezelésében műtét, antracyclin alapú kombinált kemoterápia, brentuximab vedotin adása (anti-CD30 kiméra antitest, melyhez egy hatásos mitózisgátló szert kapcsoltak) és csontvelő transzplantáció jöhet szóba. Prognózisa így is rendkívül rossz, az 5 éves túlélés 25% alatti. Egyéb daganatok előfordulásának a kockázata is fokozott: más lymphoproliferatív betegségek, vékonybél adenocarcinoma, nyelvöcső, garat tumor kialakulását is leírták (Lebwohl és mtsai., 2015; Kelly, 2019).

### **1.7. A coeliakia diagnózisa**

A coeliakia diagnózisa a klinikai kép, a szerológiai és szövettani vizsgálatok értékelésén alapul. Coeliakiában jellegzetes autoantitestek mutathatók ki, melyek az aktív coeliakiás immunreakciót jelzik és nagyon fajlagosak. A szöveti transzglutamináz antitest (tTG At) és az endomysium antitest (EMA) a szöveti transzglutamináz 2-es típusa ellen

termelődött IgA osztályú (IgA hiányos betegekben IgG típusú) antitestek (Fasano és Catassi, 2012; Kelly, 2019). A tTG antitestek jelenléte sokkal érzékenyebben és korábban jelzi a betegség jelenlétét (szenzitivitása és specificitása is meghaladja a 95%-ot), mint a klinikai tünetek vagy a szövettani eltérések, ezért jelentőségük a diagnosztikában egyre nő. Az antitest vizsgálatokat mindig gluténtartalmú étrend mellett végezzük. Az irányelvek egyszeri tTG IgA meghatározást javasolnak, az IgA szint meghatározása mellett. IgA hiány esetén IgG típusú antitest vizsgálat végzése szükséges. Az endomysium antitest vizsgálata rutinszerűen nem, csak diagnosztikus bizonytalanság esetén javasolt. Gliadin ellenes antitest (AGA) meghatározása alacsony fajlagossága és érzékenysége miatt nem ajánlott, a coeliakia diagnosztikájában már nincs helye (Al-Toma és mtsai., 2019). Előfordul, hogy a beteg a diagnózis felállítása előtt már gluténmentes diétát kezdett, mely mellett az antitest titer normalizálódik. Ilyenkor a betegnek HLA-DQ vizsgálatot, vagy ha az nem kizáró értékű, gluténterhelést javasolunk (Coburn és mtsai., 2013). Ez utóbbi esetben 6-8 hétig normál gluténtartalmú diéta (legalább 10-15 g glutén/nap) fogyasztását követően szerológiai és szövettani vizsgálatot végzünk. A kórisme felállításának „aranystandardja” a szövettani vizsgálat, mely megerősíti a tünetek és az antitest vizsgálatok alapján felmerült diagnózist. A szövettani mintavétel elhagyására az Európai Gyermek-gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) 2019-es ajánlása alapján gyermekkorban van mód, kellően magas (normálértéket tízszeresen meghaladó) tTG antitestszint, egyidejű EMA pozitívitás esetén (Al-Toma és mtsai., 2019). Ennek alapja, hogy a tTG antitest magas titere megbízhatóan jelzi a boholykárosodás mértékét, az együttes EMA pozitívitás esetén pedig a pozitív prediktív érték közel 100%-os. Alacsony antitest titer mellett gyermekekben is szövettani megerősítés szükséges. A felnőttekre vonatkozó ajánlások egyelőre nem ilyen megengedőek, itt a szövettani mintavétel csak kivételes esetben hagyható el (Ludvigsson és mtsai., 2014). A szövettani minta értékelése leggyakrabban a módosított Marsh klasszifikáció szerint történik, mely a boholykárosodás mértéke mellett a kripták állapotát és az intraepiteliális limfocitaszám emelkedését is figyelembe veszi (1. táblázat) (Marsh, 1992; Oberhuber és mtsai., 1999). Gluténmentes diéta mellett ismételt szövettani mintavételre, a nyálkahártya regenerálódás igazolására rutinszerűen nincs szükség (Ludvigsson és mtsai., 2014).

1. táblázat. A coeliakia szövettani értékelése, a módosított Marsh-féle (Marsh-Oberhuber) osztályozás (Marsh, 1992; Oberhuber és mtsai., 1999)

	<b>Marsh 0</b>	<b>Marsh 1</b>	<b>Marsh 2</b>	<b>Marsh 3</b>
Intraepiteliális limfocitaszám	normál	emelkedett	emelkedett	emelkedett
Kripta hiperplázia	nincs	nincs	van	van
Boholyatrófia	nincs	nincs	nincs	<b>a:</b> enyhe <b>b:</b> mérsékelt <b>c:</b> súlyos

Az újabban bevezetett Corazza-Villanacci féle osztályozás 3 szövettani súlyosságot különböztet meg (2. táblázat) (Corazza és Villanacci, 2005).

2. táblázat. A Marsh-Oberhuber és a Corazza-Villanacci klasszifikációk összehasonlítása (Marsh, 1992; Corazza és Villanacci, 2005)

<b>Marsh-Oberhuber</b>	<b>Corazza-Villanacci</b>
Marsh 1	Grade A
Marsh 2 Marsh 3a Marsh 3b	Grade B1
Marsh 3c	Grade B2

Gluténmentes diéta mellett a boholy szerkezet regenerálódása nem feltétlenül következik be (Szakacs és mtsai., 2017). A gluténmentes diéta hatását ellenőrző, un. követő biopszia prognosztikai szerepe ennek ellenére kérdéses (Szakacs és mtsai., 2019).

## 2. HLA

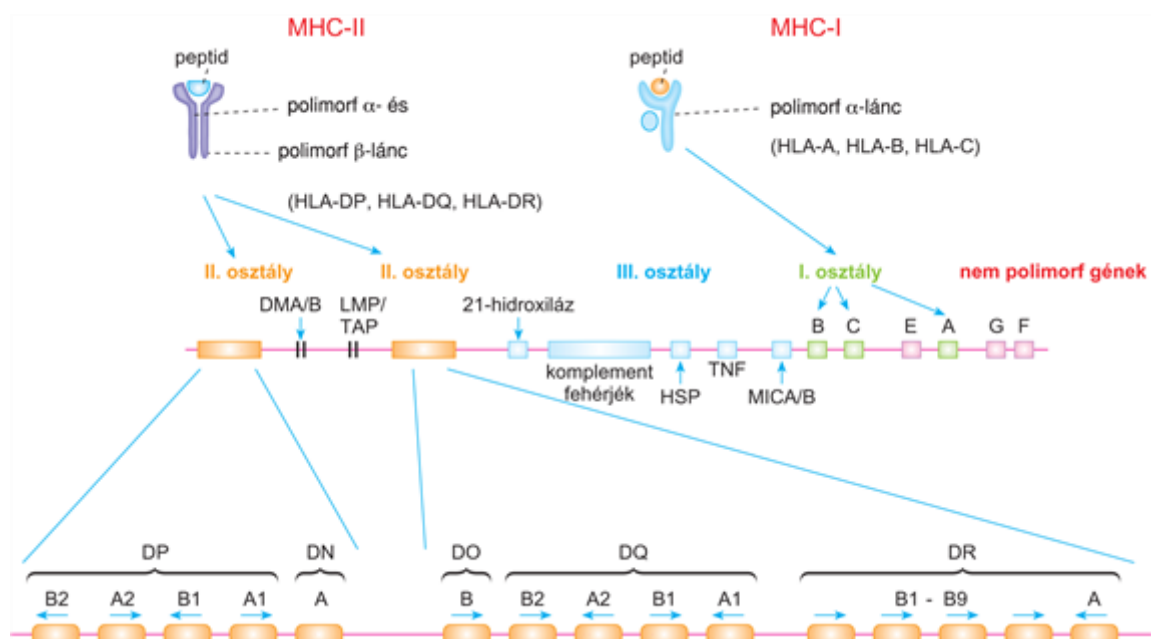
### 2.1 Fogalma, fajtái

Az emberi hisztokompatibilitási rendszer (MHC) az emberi genom egyik legfontosabb és legkomplexebb génállománya. Az MHC-I és MHC-II un.klasszikus MHC-génjei által kódolt antigéneket HLA antigéneknak nevezzük. A HLA-molekulákat kódoló géncsalád a 6. kromoszóma rövid karján található és nagyszámú gént tartalmaz,

ezek a különböző lókuszek (3. ábra). A HLA lókuszek mindegyikének számos ismert variánsa van (ezek a polimorfizmusok). Az MHC-II molekulák az antigénprezentáló sejtek felszínén expresszálódnak, élettani szerepük az extracelluláris antigének bemutatása (Sollid és Thorsby, 1993). A coeliakiával kapcsolatos HLA allélek a DQ lókuszon találhatóak. A HLA-DQA1 a DQ molekula  $\alpha$  láncát, a HLA-DQB1 lókuszon a  $\beta$  láncát kódolja, melyek összekapcsolódva az antigén prezentáló sejtek felszínén heterodimert képeznek.

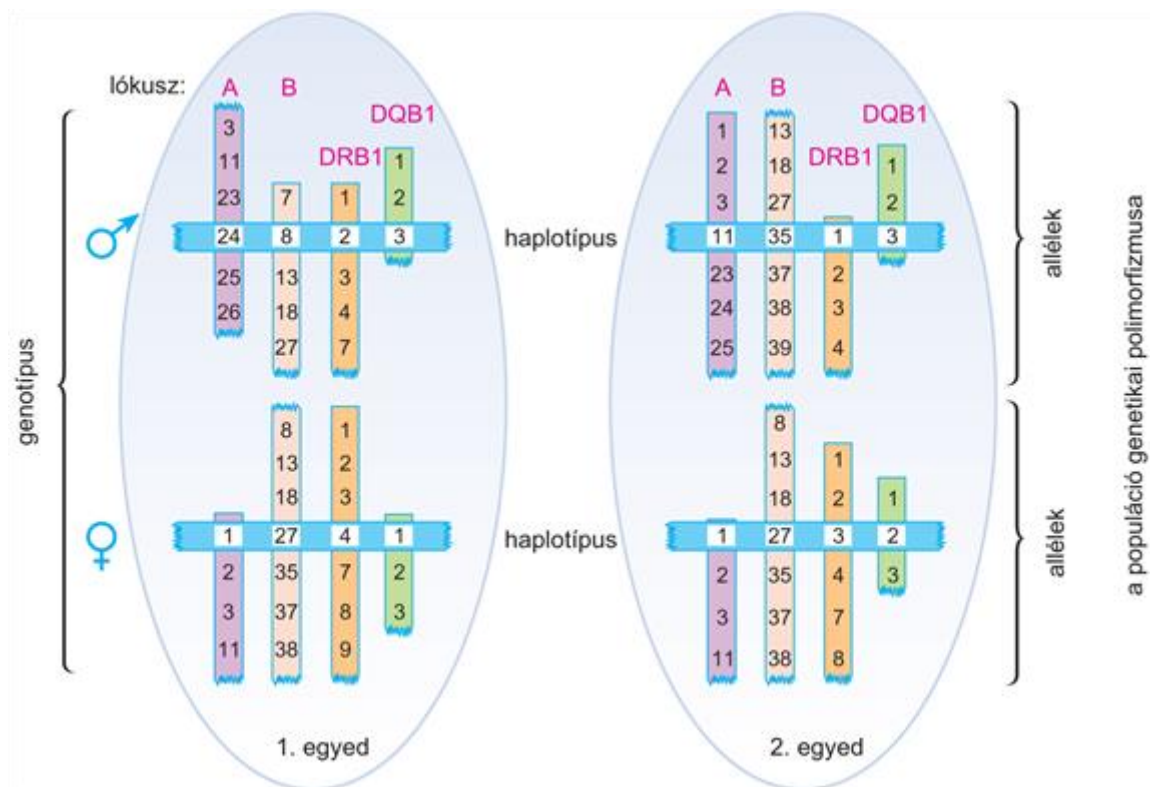
A HLA rendszer szerológiai alapú nomenklatúrája a lókuszt betűvel (pl. DQ), az allélt számmal (pl. DQ2) jelöli (4. ábra). A genetikai módszerekre épülő nevezéktan az allél precízebb, DNS szintű meghatározását teszi lehetővé (pl. DQB1\*0201).

3. ábra: A HLA rendszer felépítése. A coeliakiával kapcsolatos HLA-DQ allélek az MHC-II hisztokompatibilitási gének csoportjába tartoznak. Jellemzőjük a nagyfokú genetikai polimorfizmus (Erdei és mtsai., 2012).





4. ábra. Genetikai alapfogalmak. Genotípus: génekben tárolt információk összessége (anyai+apai). Haplotípus: egy adott egyénben az egyik kromozómán kifejeződő allélok készlete. Lókusz: egy adott gén valamelyik allélját tartalmazó hely a kromozómán. Allélek: a kromoszóma egy adott lókuszán előforduló gének variációi. (Erdei és mtsai., 2012; Brown és mtsai., 2019)

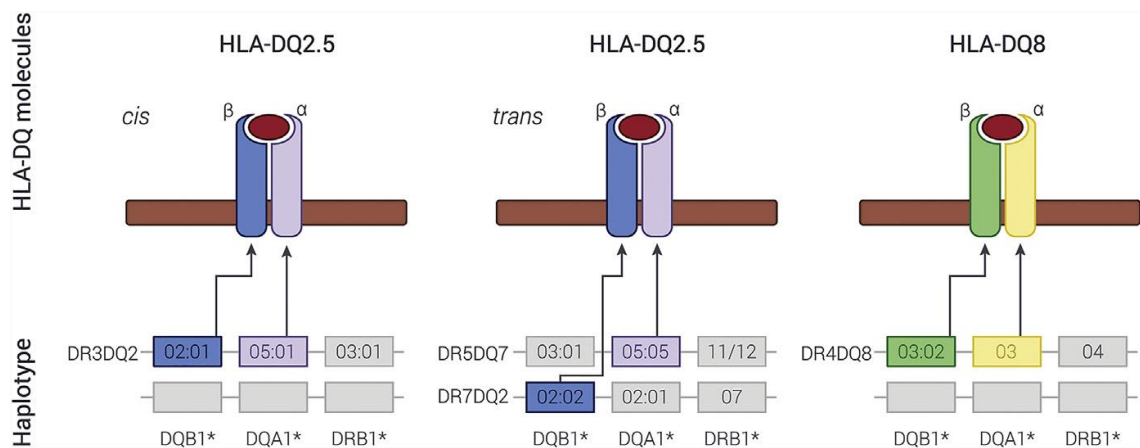


## 2.2 A coeliakia patomechanizmusában szerepet játszó HLA molekulák

Coeliakiára hajlamosító HLA molekulák a HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2 és a HLA-DQ8, melyek jelentőségét az adja, hogy a betegség patomechanizmusában szerepet játszanak (5. ábra). A peptid - HLA kötődés erőssége, kinetikai stabilitása kulcsfaktor a glutén elleni T-sejtes válasz kialakulásában és a coeliakia kifejlődésében. A glutén peptidek okozta T-sejt stimuláció az expresszáldott DQ2 molekulák számától és minőségétől függ. A DQ2.5-nek különleges képessége van stabilan megkötni a prolin-gazdag glutén szekvenciákat, így nagyszámú glutén peptidet képes prezentálni, amik rezisztensek a degradációra (Vader és mtsai., 2003; van Belzen és mtsai., 2004; Bergseng és mtsai., 2008). A DQ8 kevesebb peptidet képes prezentálni, ezek kevésbé rezisztensek (Koning, 2012). A DQ2.2 önmagában a DQ2.5-től különböző gliadin peptideket prezentál, peptidkötő képessége korlátozott, a kötés kevésbé stabil, így a T limfociták aktivációja kevésbé effektív (Bergseng és mtsai., 2008; Fallang és mtsai., 2009). Ha azonban az egyik kromozómán DQ2.2-t, a másikon DQ7.5-t kódoló allél található, fel

tud épülni a funkcionális DQ2.5 molekula (DQ2 trans) (Bodd és mtsai., 2012; Mubarak és mtsai., 2013a; Delgado és mtsai., 2014; Korponay-Szabo és mtsai., 2015). A DQ2.2 csak akkor hajlamosít CD-re, ha DQ7-tel vagy DQ2.5-el együtt van jelen (Vader és mtsai., 2003; Rostami-Nejad és mtsai., 2014; Almeida és mtsai., 2016; Cabrera és mtsai., 2018).

5. ábra: HLA-DQ2.5 és DQ8 heterodimerek kialakulása (Lazar-Molnar és Snyder, 2018).



Az APC molekulák felszínén található heterodimerek minőségén kívül a mennyiség is számít: minél több DQ-glutén komplex jön létre, annál nagyobb a T-sejtes válasz és a betegség rizikója (Koning, 2012). HLA-DQ2 homozigótákban az APC felszínén nagyszámú DQ2 heterodimer van, míg heterozigótákban kevesebb, ezért a coeliakia rizikója homozigótaság esetén a legnagyobb (Jabri és Sollid, 2017).

Coeliakia kialakulására hajlamosító genotípusok a következők (3. táblázat):

**DQ2.5/DQ2.5:** Ez a DQ2 homozigóta genotípus 100%-ban DQ2.5 molekulákat produkál, minden DQ molekula egyforma, az antigénprezentáció erőssége maximális (van Belzen és mtsai., 2004; Fallang és mtsai., 2009).

**DQ2.5/DQ2.2:** Ez a genotípus 50%-ban produkál DQ2.5-t, a másik 50% DQ2.2-t, a peptidkötő képesség hasonló, de kisebb, mint DQ2.5/DQ2.5 esetén (Tjon és mtsai., 2010).

**DQ2.2/DQ7.5:** Ebben az esetben gliadint kötő funkcionális heterodimer úgy jön létre, hogy a DQ7  $\alpha$  lánc (\*0505) kapcsolódik a DQ2.2  $\beta$  láncával (\*0202) (Korponay-Szabo és mtsai., 2015).

**DQ2.5/DQX:** Itt 4 különböző heterodimer kombináció jöhet létre, a nagy gluténkötő képességű DQ2.5 kialakulásának esélye 25% (Vader és mtsai., 2003; van Belzen és mtsai., 2004).

**DQ2.2/X:** A HLA-DQ2.2 önmagában korlátozott számú peptidet képes prezentálni csökkent peptidkötő képessége miatt, az így létrejövő limitált T-sejtes válasz nem feltétlenül eredményez betegséget. A nagy affinitású gluténkötő képességű heterodimer kialakulásának esélye 0% (Vader és mtsai., 2003; Fallang és mtsai., 2009).

**HLA-DQ8:** A T sejtes válasz elindulásához a gliadint két pozícióban szükséges deamidálni (míg DQ2.5 esetén csak egyben). Az antigénprezentáció erőssége gyengébb, mint DQ2.5 esetében (Tjon és mtsai., 2010).

3. táblázat: Coeliakiára hajlamosító HLA molekulák, allélek és haplotípusok (Sollid, 2017).

HLA molekula	HLA allélek	HLA haplotípus	Coeliakia rizikója
DQ2.5 cis	DQA1*0501-DQB1*0201	DR3-DQ2	magas
DQ2.5 trans	DQA1*0505-DQB1*0301 DQA1*0201-DQB1*0202	DR5-DQ7 DR7-DQ2	magas
DQ2.2	DQA1*0201-DQB1*0202	DR7-DQ2	alacsony
DQ7.5	DQA1*0505-DQB1*0301	DR5-DQ7	nagyon alacsony
DQ8	DQA1*03-DQB1*0302	DR4-DQ8	alacsony

### 2.3 A HLA meghatározás módszere

A HLA tipizálás egyidejűleg jelenti a gének és a gének által kódolt fehérje meghatározását. A korábbi, szerológiai módszer a HLA típusok meghatározását a sejtfelszínen kimutatható antigének (pl. HLA-DQ2) azonosításával végezte. Ekkor a DQ lókuszhoz közeli DR régióra is kiterjesztették a vizsgálatot, így határozták meg a haplotípust (pl. DRB1\*0301-DQA1\*05-DQB1\*02). Ennek az az alapja, hogy bizonyos allélok egy kromoszóma szegmensről gyakran együtt öröklődnek (pl. a DRB1, a DQA1 és a DQB1), így egy haplotípust alkotnak. A HLA antigének részben, egy, a polipeptid láncban található aminosav szintjén különböznek csak egymástól. Ezeknek a jelentős részben azonos struktúráknak a szerológiai eszközökkel történő azonosítása szinte lehetetlen, ezért a módszer meghatározási kapacitása korlátozott.

A HLA-tipizálás korszerű módszere a polimeráz láncreakcióval (PCR) végzett génszintű meghatározás (molekuláris módszer), mely segítségével allél szintű meghatározás válik lehetővé (pl. DQB1) (Fasano és mtsai., 2015; Lazar-Molnar és Snyder, 2018). Mivel a legfontosabb HLA allélek DNS szekvenciái ismertek, a szekvenciák variációi DNS szinten azonosíthatóak szintetikus oligonukleotidok segítségével. Ezzel a módszerrel a szerológiai eljárással azonosítható allotípusoknál lényegesen több MHC-allél mutatható ki.

A polimeráz láncreakció egy in vitro technika két ismert szekvencia között található DNS szakasz megsokszorozására. A PCR a DNS fizikai tulajdonságait (reverzibilis de- és renaturációs képesség), valamint egy DNS polimeráz enzim (leggyakrabban Taq) hőstabilitását használja ki.

A PCR-SSO (szekvencia specifikus oligonukleotid) hibridizáció során a PCR amplifikáció termékének SSO-technikával végzett hibridizálásával allélek és allélcsoportok különíthetők el. Az első (generikus) PCR-termékekkel a HLA-DR, -DP, -DQ gének alacsony felbontású, a második csoport-specifikus amplifikálással a HLA-DRB1, -DPB1, -DQB1 gének termékeinek nagy felbontású tipizálása lehetséges (Fasano és mtsai., 2015).

A PCR-SSP (szekvencia specifikus primer) amplifikáció során a reakció az enzimátikus primer-hosszabbodás specificitásán alapul: csak akkor következik be, ha DNS-minta tartalmazza a vizsgálandó szekvenciamotívum-párhoz tervezett primerek 3'-végével komplementer DNS-szekvenciát.

SNP meghatározáson alapuló HLA-DQ tesztelés (tagSNP alapú analízis, mely valós idejű PCR meghatározáson alapszik TaqMan próbák alkalmazásával) során már 6 SNP meghatározásával is azonosíthatóak a kérdéses allélek (HLA-DQ2.5, DQ2.2 és DQ8) és a homo/heterozigóta állapot is megadható. A módszer gyors, egyszerű és relatíve olcsó, így nagylétszámú minta vizsgálatára is alkalmas (Monsuur és mtsai., 2008; Bastos és mtsai., 2017).

Újabb, gyors és egyszerű, automatizált rendszerekben használható eljárások is rendelkezésre állnak, melyek ugyan nem rendelkeznek nagy felbontással (csak azt az információt adják meg, hogy az egyén hordoz-e DQ2-t vagy DQ8-at, részletes allél meghatározás nem történik) de előnyük, hogy akár populáció szűrésre is alkalmazhatók (Verma és mtsai., 2018).

## 2.4. A HLA vizsgálat jelentősége, szerepe a coeliakia diagnosztikájában

HLA vizsgálat rutinszerű végzését a jelenlegi nemzetközi irányelvek nem javasolják, a diagnózis felállításához nincs rá szükség (4. táblázat). A HLA-DQ2 ill. -DQ8 pozitívítás nem igazolja a betegség fennállását, hiszen ez a népesség harmadában megtalálható. Magas szenzitivitása és negatív prediktív értéke miatt azonban a HLA tipizálás megfelelő teszt a coeliakia diagnózisának kizárására: a HLA-DQ2 ill. -DQ8 hiánya gyakorlatilag kizárja azt (Díaz-Redondo és mtsai., 2015). Jelentősége azokban az esetekben van, amikor a coeliakia diagnosztika egyéb elemei (szerológia, szövettan) valamilyen okból nem értékelhetőek, és más betegségek is komolyan felmerülnek (Husby és mtsai., 2020). A HLA vizsgálat nagy előnye, hogy eredményét a gluténbevitel nem befolyásolja. Megkezdett gluténmentes diéta mellett – ha az egyén nem hajlandó gluténterhelésre – HLA-DQ meghatározás elvégzése a coeliakia kizárását teszi lehetővé (Kelly, 2019).

4. táblázat: HLA vizsgálat szerepével kapcsolatos irányelvek coeliakiában

Irányelv	Év	HLA szerepe
European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines (Husby és mtsai., 2020)	2019	Magas pozitív tTG és EMA pozitívítás mellett a coeliakia diagnózisához nem szükséges a HLA vizsgálat. A HLA DQ2/DQ8 hiánya esetén a coeliakia rizikója nagyon kicsi. Pozitívítás esetén nem igazolja a diagnózist.
European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) (Al-Toma és mtsai., 2019)	2019	Rutinszerű vizsgálata nem ajánlott. Bizonyos klinikai szituációkban (gluténmentes diéta, szeronegativitás, Marsh 1-2 szövettan, diszkrepáns eredmények) coeliakia kizárására alkalmas.
World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (Bai és mtsai., 2013)	2017	Coeliakia kizárására alkalmas. Bizonytalan diagnózis esetén javasolt. Coeliakiás betegek elsőfokú rokonainak vizsgálatára javasolt, a további monitorozás szükségességének megítélésére.
NASPGHAN Clinical Report (Hill és mtsai., 2016)	2017	Diagnosztikus dilemma (pl. szeronegativitás, gluténmentes diéta) esetén javasolt vizsgálata.
Guidelines from the British Society of Gastroenterology (Ludvigsson és mtsai., 2014)	2014	Coeliakia kizárására alkalmas. Bizonytalan diagnózis esetén javasolt. Coeliakiás betegek elsőfokú rokonainak vizsgálatára javasolt, a további monitorozás szükségességének megítélésére.
ACG Clinical Guidelines (Rubio-Tapia és mtsai., 2013)	2013	Rutinszerű vizsgálata nem ajánlott. Bizonyos klinikai szituációkban (gluténmentes diéta, szeronegativitás, Marsh 1-2 szövettan, diszkrepáns eredmények) coeliakia kizárására alkalmas.

### 3. HLA-DQ2 gén-dózis szerepe coeliakiában

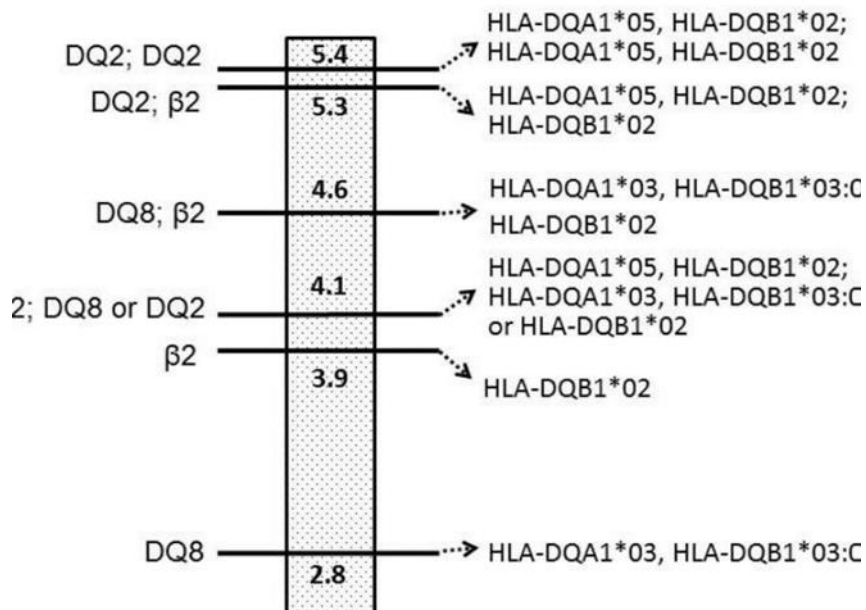
#### 3.1. A gén-dózis fogalma

A gén-dózis egy genomban található gén kópiaszámát jelenti. Ha egy adott génnek minden lókusznál azonos géntípus (allél) szerepel, az a homozigóta állapot. Humán vonatkozásban ez két azonos allélt jelent, vagyis egy allélből dupla dózist. Heterozigóták esetében az adott lókuszon két különböző allél szerepel, így ők egy adott allélből egyszeres, szimpla dózissal bírnak. Zéró dózisú egy allél száma, ha az adott lókuszon egy sem található belőle (Brown és mtsai., 2019). Coeliakia esetén a gén-dózis megítélésénél a glutén perzentációra alkalmas heterodimert kódoló allélek számának van jelentősége. A gén-dózis klinikai jelentőségét coeliakiában Ploski vetette fel elsőként (Ploski és mtsai., 1993).

#### 3.2. Coeliakia rizikó HLA haplotípusok szerint

A különböző HLA típusok a coeliakia kialakulásának rizikójára különböző mértékű kockázatot jelentenek, így az irodalom megkülönböztett magas, ill. alacsony rizikót jelentő haplotípusokat. Ennek meghatározásában azonban a különböző közlemények nem egységesek (5. táblázat). A közelmúltban megjelent metaanalízis a coeliakia rizikóját több mint ötszörösnek találta DQ2 homozigóta állapot esetén (6. ábra).

6. ábra: A coeliakia kockázata HLA státusz alapján. A pontozott szalagban látható számok a coeliakia kockázatát jelzik (Capittini és mtsai., 2019).



5. táblázat: A coeliakia rizikó megítélése HLA genotípus alapján a különböző publikációkban.

Publikáció (szerző, év)	Coeliakia rizikója				
	Nagyon magas	Magas	Közepes	Alacsony	Nagyon alacsony
(Nenna és mtsai., 2008)		DQ2 homozigóták	DQ2 heterozigóták	DQ negatív	
(Ros és mtsai., 2010)	DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2.5/DQ7 és DQ2.2/DQ7	DQ2 heterozigóták	egyéb	
(Vermeulen és mtsai., 2009)	DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2.5/DQ7 és DQ2.2/DQ7	DQ2 heterozigóták	egyéb	
(Vader és mtsai., 2003)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2		DQ2.5/DQX	DQ2.2
(Koning, 2012)		DQ2.5		DQ8	DQ2.2
(Delgado és mtsai., 2014)	DQ2.5 homozigóták	DQ2.5/DQ2.2	DQ2.2/DQ7	DQ2 heterozigóták	DQ2.2/DQ2.2
(Gudjonsdottir és mtsai., 2009)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2 heterozigóták és DQ2.2/DQ7	egyéb	
(van Belzen és mtsai., 2004)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2		DQ2.5/DQX	
(Romanos és mtsai., 2009)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2.2/DQ2.2, DQ2.2/DQX, DQ2.5/DQX	egyéb	
(Medrano és mtsai., 2012)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2 heterozigóták és DQ2.2/DQ7.5		
(Piccini és mtsai., 2012)		DQ2 homozigóták	DQ2 heterozigóták és DQ8	egyéb	
(Megiorni és mtsai., 2009; Megiorni és Pizzuti, 2012)	DQ2/DQ2 és DQ2/DQ8	DQ8, DQ2.5/DQX		DQ2.2/DQX	DQX
(Rostami-Nejad és mtsai., 2014)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2 heterozigóták, DQ8, DQ2.2	DQX	
(Margaritte-Jeannin és mtsai., 2004)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2.5/DQX	DQX	
(Mubarak és mtsai., 2013b)		DQ2.5/DQ2.5 és DQ2.5/DQ2.2	DQ2.5/DQ8, DQ8/DQ2.2	egyéb	

X: bármely allél, kivéve 2.5, 2.2 és 8

### 3.3. Experimentális adatok

Mivel a DQ2 molekulának kulcsszerepe van a coeliakia patogenezisében, a HLA-DQB1\*0201 kópiák száma fontos következményekkel kell, hogy bírjon: homozigótákban minden szintetizálódó DQ molekula DQ2 típusú, míg heterozigótákban 4 különböző  $\alpha\beta$ -lánc kombináció jöhet létre, melyek közül nem mindegyik képes a gliadint prezentálni (csak a DQ2 és DQ8). Experimentális adatok támasztják alá ezt a teóriát: a DQ2 homo- és heterozigóta sejteken létrejövő DQ2-peptid komplexek száma szignifikánsan különbözik. A HLA-DQ2.5 homozigóták antigén prezentáló sejtjei (APC) több glutén peptidet képesek prezentálni, mint a HLA-DQ2.5 heterozigóták sejtjei (Vader és mtsai., 2003; van Belzen és mtsai., 2004).

Valószínűleg ezzel függ össze az a tény is, hogy a HLA-DQ2.5 homozigóták rizikója coeliakia kialakulására ötszörös a heterozigótákhoz képest (Vader és mtsai., 2003; van Belzen és mtsai., 2004; Pietzak és mtsai., 2009; Koning, 2012; Abraham és Inouye, 2015). A glutén kiváltotta immunválasz nagysága az antigénprezentáció erősségétől, ez pedig a HLA-DQ2.5 gén dóziséhez függ: maximális T-sejt aktivációra és proinflammatorikus válaszra a HLA-DQ2.5 homozigóták képesek. Minél több nagy gluténkötő képességű DQ2 molekula expresszálódik az APC-k felszínén, annál erősebb az immunrendszer aktivációja, a T-sejt-specifikus válasz és IFN produkció (Vader és mtsai., 2003). Ebből a szempontból a DQ2.5 heterodimer  $\alpha$  és  $\beta$  lánc nem egyenlő fontossággal bír, a  $\beta$  beta lánc szerepe a meghatározó (van Belzen és mtsai., 2004; Karinen és mtsai., 2006; Medrano és mtsai., 2012; Megiorni és Pizzuti, 2012; Piccini és mtsai., 2012; Pisapia és mtsai., 2016). Ezekre az in vitro vizsgálatokra alapozva feltételezhetjük, hogy a HLA-DQ2 gén dózisa - befolyásolva az immunválasz erősségét - a klinikai megjelenésre, elsősorban annak súlyosságára és a szövődményekre is hatással van.

A stabil gliadin peptid-DQ2.5 komplexek száma az APC felszínén kulcsfontosságú a gyulladással kapcsolatos kaszkád beindításához, de a genetikai alap önmagában nem elég, effektív génextpresszió is kell. Pisapia és mtsai. azt találták, hogy a specifikus T sejt válasz közelítően egyforma erős volt DR3/DQ2 homozigótákban és heterozigótákban. A DQA1\*05/DQB1\*02 mRNS-ek száma heterozigótákban több volt, mint 50%, így feltételezhető, hogy a CD asszociált DQ2.5 expressziója erősebb, mint más, nem CD asszociált DQ molekuláké (Pisapia és mtsai., 2016). A DQ2.5-t kódoló heterodimerek expressziója egy másik vizsgálatban is fokozott volt a nem-coeliakiás allélekhez (DQX)



képest DQ2.5/DQX heterozigótában (kivétel DQ2.5/8 esetében, ahol a kifejeződés egyensúlyban volt) (Farina és mtsai., 2019). A jelenség hátterében poszttranszkripció RNS módosítás szerepe merül fel.

### **3.4. Klinikai vizsgálatok**

Az experimentális adatokra alapozva számos – nagyrészt kis betegszámú, obszervációs, sokszor retrospektív – vizsgálat foglalkozott már ezzel a kérdéssel, de konszenzus nem született: egyes közlések támogatják, míg mások elvetik a HLA géndózis-hatás érvényesülését coeliakiában (lásd a 6. táblázatot az eredmények részénél).

Az eltérő eredmények, következtetések oka sokrétű lehet (pl. eltérő népesség, étkezési szokások, eltérő módszerek, eltérő rizikócsoporthoz alkalmazása). Ugyanakkor a klinikai megjelenés kialakításában feltehetően más, nem-HLA gének is részt vesznek, epigenetikai és környezeti hatások (pl. gluténbevitel, infekciók, mikrobiom) szerepét is figyelembe kell venni és valószínűleg ezen túl is számos – jelenleg még ismeretlen – tényező is befolyásolja (Greco és mtsai., 1998; van Heel és mtsai., 2005; Nenna és mtsai., 2008; Gudjonsdottir és mtsai., 2009; Vermeulen és mtsai., 2009; Piccini és mtsai., 2012; Kocsis és mtsai., 2014; Ricano-Ponce és mtsai., 2015). Ezt erősítette meg Romanos és mtsai vizsgálata is, mely 10 új, non-HLA lókuszt bevonva a rizikóbecslésbe, a betegek 10%-ának változtatta meg a megítélését: a közepes rizikójúkból a magas rizikójú csoportba kerültek (Romanos és mtsai., 2009).

### **3.5. A gén-dózis prognosztikai jelentősége**

A coeliakia klinikai képe igen változatos, a teljesen panaszmentes esetektől a súlyos malabszorpció állapotig széles a paletta. Jelenleg nem ismertek azok a tényezők, amelyek a klinikai képet meghatározzák és az sem ismert, van-e ennek prognosztikai jelentősége. Kívánatos lenne olyan paraméter vagy marker azonosítása, amely alapján a betegség lefolyása, későbbi szövődményekre (elsősorban daganatos betegségekre) való hajlam előre megjósolható lenne. Ugyanígy fontos lenne a rizikócsoporthoz tartozó egyéneknek (első fokú rokonok, autoimmun betegek, triszómia szindrómások, IgA hiányosok) kockázati becslése.

A HLA státusz egy életen át változatlan, gluténbeviteltől független marker, melynek a szerepe a diagnosztikában jól meghatározott, de prognosztikai markerként történő használata még tisztázásra vár.

## **CÉLKITŰZÉS**

Célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy a coeliakia klinikai képének alakulását a HLA-DQ2 gén dózisa befolyásolja-e és ha igen, mely paramétereket, milyen módon. A vizsgált klinikai paraméterek a következők voltak:

- i) klinikai megjelenés (klasszikus vs. nem-klasszikus),
- ii) diagnóziskori életkor,
- iii) hisztológiai kép,
- iv) anémia,
- v) csontanyagcsere zavar,
- vi) autoimmun társbetegségek megjelenése,
- vii) malignus szövődmények (tumorok) kialakulása.

A kérdés megválaszolásához egy metaanalízist és egy multicentrikus, retrospektív kohorsz vizsgálatot készítettünk.

## VIZSGÁLATOK

### 4. Metaanalízis

#### 4.1. Módszertan

##### 4.1.1. Szisztematikus áttekintő közlemények és a metaanalízis

A publikációk száma rohamosan nő, éves szinten több mint 1 millió közleményt jegyeznek be a MEDLINE adatbázisába, mely az angol nyelvű közlemények jelentős részét tartalmazza. A publikációs robbanás következtében rendkívül nehéz napra késznek lenni még egy szűk tudományterület közleményeivel is. Ez inspirálta az összegző közlemények születését, melyek célja, hogy tömören (gyorsan) szolgáljon hiteles információkkal az olvasó számára, így megkönnyítve a tudás feldolgozását.

Az összegző közlemények egy sajátos formája a szisztematikus áttekintő közlemény, melynek célja egy adott kérdéssel foglalkozó összes publikáció felderítése és kritikus összegzése. Amennyiben egy szisztematikus áttekintő közlemény már publikált adatokat kvantitatívan (statisztikai módszerek segítségével) összegez, a közleményt metaanalízisnek nevezzük (Szakács, 2019).

A metaanalízisek számos előnnyel rendelkeznek. A már publikált (kisebb-nagyobb mintaszámmal dolgozó) közlemények összegzése nagy mintaszámú publikációt eredményezhet, mely a béta típusú hiba kiküszöbölését elősegítheti. Feltehetőek az eredeti közlemények által priméren fel nem tett kérdések, mivel az adatok hozzáférhetőek lehetnek ismételt analízis célából. A módszer relatíve gyors és olcsó, akár fél-egy éven belül is kivitelezhető így egy jó minőségű, gyakorlati relevanciával rendelkező közlemény. Mivel beteg bevonására nem kerül sor, etikai engedély nem szükséges.

Meg kell említeni azonban a metaanalízisek fő limitációit is. Más közlemények adatainak aggregálását követően az összegzett eredmény magában hordozza az eredeti közlemények módszertani limitációit is (hiszen ezek nagy része az aggregáció során nem kivédhető, csak felfedezhető). Az eredmények különösen sebezhetőek a torzítóhatásokkal („bias”) szemben, melyek részletes vizsgálata szükséges az analízis során. Nehézséget jelenthet minden publikáció felderítése, hiszen a kisebb, nem angol nyelvű közlemények nem biztos, hogy a kereső látóterébe kerülnek.

A következőkben a metaanalízis módszertana segítségével igyekeztünk megválaszolni egy klinikai kérdést (lásd a Célkitűzések fejezetet).

#### **4.1.2. Klinikai kérdés**

A klinikai kérdés metaanalízishez való adaptálásában segített a PICO kérdés-struktúra (P: populáció, I: vizsgálati csoport, C: referenciacsoport, O: végpont). Vizsgálatunkban több klinikai végpontot (O) hasonlítottuk össze zéró dóziséjú HLA-DQB1\*02 allélt (I<sub>1</sub>), egyszeres HLA-DQB1\*02 allélt (I<sub>2</sub>) és dupla dóziséjú HLA-DQB1\*02 allélt hordozó (C) coeliakiás betegekben (P). Ebben a témában még nem született metaanalízis.

#### **4.1.3. Protokoll**

Metaanalízisünket a “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement” standardjai alapján készítettünk el (Moher és mtsai., 2009).

#### **4.1.4. Szisztematikus irodalomkeresés**

Az adatgyűjtés során 7 tudományos adatbázist vizsgáltunk, ezek a MEDLINE (PubMed), Embase, CENTRAL, Web of Science, WHO Global Health Library, ClinicalTrials.gov és Scopus. További keresést végeztünk a beválogatásra alkalmasnak talált cikkek irodalomjegyzékéből. A reprodukálhatóság megőrzése céljából csak publikált adatokat elemeztünk, a szerzőkkel nem vettük fel a kapcsolatot. A keresést 2018. október 22-én végeztük. Keresési filtert nem alkalmaztunk, nem angol nyelvű publikációkat is feldolgoztunk.

#### **4.1.5. Beválogatási kritériumok, szelekció és adatgyűjtés**

Azokat a közleményeket (konferencia absztraktokat is) kerestük, amelyek a mindenkori irányelveknek megfelelően diagnosztizált coeliakiás betegek HLA statusának (HLA-DQB1\*02 allél dóziséjú) PCR-alapú meghatározása mellett az általunk vizsgált klinikai adatokat is elemezték, közölték.

A keresés eredményeit egy referencia-kezelő programmal összesítettük (EndNote X7.4, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA), majd az így létrehozott közleménytárban duplikátumszűrést végeztünk. Ezt követően először cím, majd absztrakt, végül a teljes cikk alapján válogattuk a közleményeket. Csak komparatív vizsgálatokat válogattunk be. A szelekció minden lépését két szerző végezte egymástól függetlenül, a kérdéses esetekben egy harmadik vizsgáló döntött. Előre elkészített Excel táblázatba a következő adatok kerültek rögzítésre: a publikáció adatai, study design, populáció (a résztvevők száma és jellemzői), HLA-DQB1\*02 gén dóziséjú, diagnóziskori

életkor, szövettani és szerológiai eredmény, klinikai megjelenés, anémia, társuló betegségek, szövődmények.

#### **4.1.6. Adatfeldolgozás, analízis és a torzítóhatások értékelése**

A klinikai megjelenést az Oslo klasszifikáció alapján klasszikus és nem klasszikus csoportba osztottuk; klasszikus megjelenésűnek tekintve a malabszorpcióval, hasmenéssel, fogyással, fejlődésben való elmaradással járó eseteket, ill. külön vizsgáltuk az eseteket annak alapján, hogy a diagnóziskor hasmenéssel jártak-e vagy sem (Ludvigsson és mtsai., 2013). A diagnóziskori életkort és a tünetek jelentkezésekor életkort külön vizsgáltuk. A szövettani eredményeket is kétféle szempont szerint közelítettük meg: összehasonlítottuk a boholyatrófiával járó (Marsh 3) ill. anélküli (Marsh 1-2) eseteket és külön elemeztük az adatokat a boholyatrófia súlyossága szerint is (Marsh 3c vs. Marsh 3a-b). A szerológiai eredmények közül a szöveti transzglutamináz elleni antitestek titerét értékeltük.

A társuló betegségek, szövődmények közül az anémia, a csontanyagcserezavar, a dermatitis herpetiformis, egyéb autoimmun társbetegségek (pl. T1DM), fogászati szövődmények (DED, RAS) és malignus tumorok (EATL, vékonybél adenocarcinoma) előfordulását vizsgáltuk.

A HLA-DQB1\*02 gén dózis meghatározása a következőképpen történt azon közlemények esetében, ahol csupán a HLA-DQ2 gén dózis került megadásra: dupla dózis van jelen a HLA-DQ2.5 homozigóták (DQ2.5/DQ2.5) és compound heterozigóták (DQ2.5/DQ2.2) esetében; szimpla (egyszeres) dózis a HLA-DQ2.5 heterozigóták (DQ2.5/DQX) és a transz konfigurációban kódolt HLA-DQ2 hordozókban (DQ2.2/DQ7); és zéró dózis pedig az összes többi (HLA-DQ8/DQX és HLA-DQ2.2/DQX, ahol X bármilyen allél lehet a DQ2.5 kivételével) genotípusban.

A statisztikai analízis során Comprehensive Meta-Analysis szoftvert használtunk (Version 3, Biostat, Englewood, NJ). Az analízist a Transzlációs Medicina Központ biostatistikára szakosodott alcsoportja végezte. Dichotóm változók esetében (pl. klinikai kép, szövettan) esélyhányadost (odds ratio, OR), folytonos változók esetén (pl. életkor) átlagkülönbséget (mean difference, MD) számoltunk 95%-os megbízhatósági konfidencia intervallummal (confidence interval, CI). A statisztikai szignifikancia határának  $p < 0,05$ -öt tekintettük. A közlemények adatainak aggregálásánál a randomhatás modellt használtuk DerSimonian-Laird-féle pontbecsléssel (DerSimonian és Laird,

1986). Összehasonlításaink során referenciacsoportunk a dupla dózisú HLA-DQB1\*02 betegcsoport volt.

A heterogenitás értékelésére  $I^2$  tesztet használtunk. Ennek alapján a vizsgálatok közötti 0-40% heterogenitást elhanyagolhatóként, 30-60% mérsékeltként, 50-90% jelentősként, 75-100% nagyon jelentősként értékeltük; itt  $p < 0,10$  jelentette a statisztikai szignifikancia határát (Higgins és Green, 2011). Heterogenitás jelenléte metaanalízisekben olyan mértékű varianciát jelent az adatokban, mely a véletlen hatásainak nem tudható be, így ilyen helyzetekben rejtett torzítóhatások jelenlétére gondolunk.

Mivel a klinikai megjelenés gyermek és felnőttkorban különböző lehet, a diagnóziskori életkor hatásainak vizsgálatához alcsoportanalízist végeztünk gyermek és felnőtt alcsoportokkal. Az egyes közlemények főlegésre gyakorolt hatásának megbecslésére szenzitivitás-vizsgálatot végeztünk a közlemények egyenként történő kivételével, majd a maradék közlemény ismételt összegzésével. Az így nyert eredményt hasonlítottuk az eredeti analízisekhez, ebből következően a kivett közlemény hatására.

A publikációs torzítás megítélésére tölcser diagrammot (funnel plot) készítettünk.

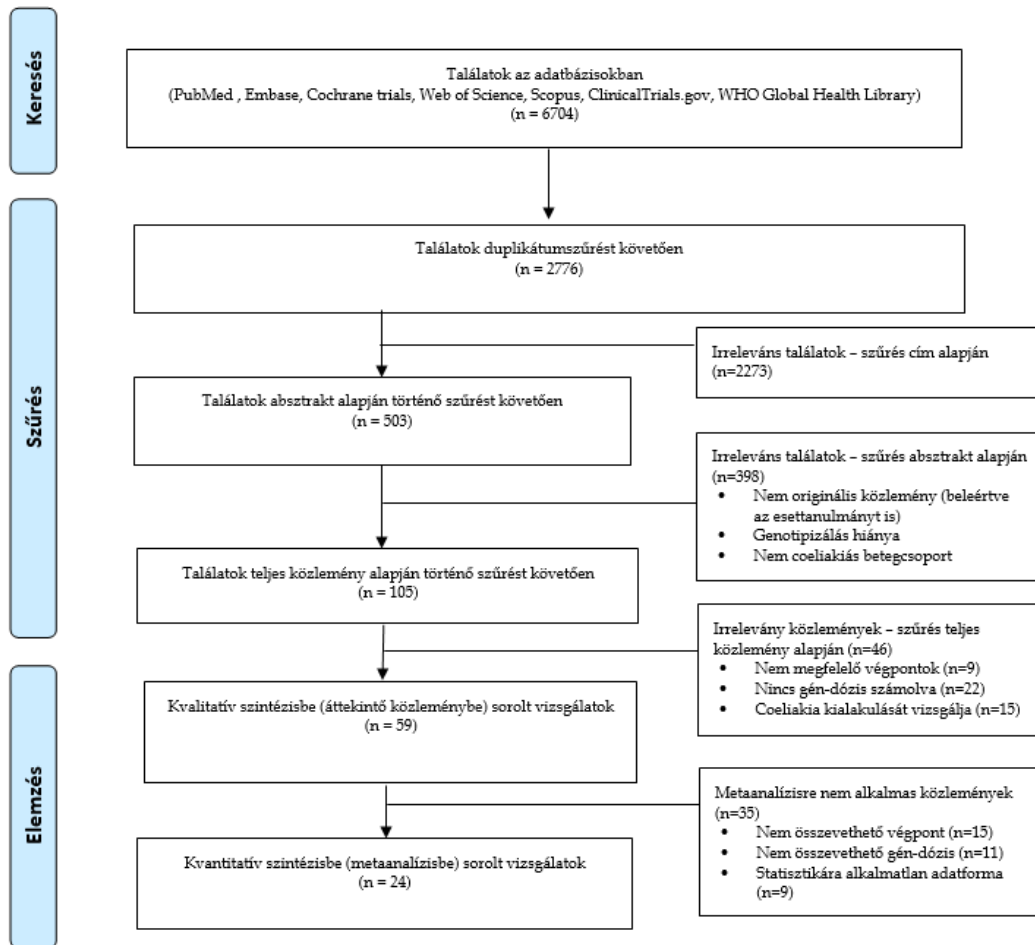
A vizsgálatokban potenciálisan előforduló torzítóhatásokat (risk of bias) egy, a Newcastle-Ottawa Scale alapján előzetesen kialakított pontrendszer szerint értékeltük (Függelék 1).

## **4.2. Eredmények**

### **4.2.1. Keresés és szelekció**

Keresési stratégiánk 6704 db közleményt eredményezett (Pubmed [Medline]: 954, Embase: 2277, CENTRAL: 43, Web of Science: 925, WHO Global Health Library: 795, ClinicalTrials.gov: 6, Scopus: 1704), melyből 59 db volt megfelelő kvalitatív szintézisre (szisztematikus áttekintő közlemény) és 24 db metaanalízisre. A metaanalízis folyamatábráját a 7. ábra, a vizsgálatokból kigyűjtött részletes adatokat a 7. táblázat, az eredmények összegzését a 8. táblázat mutatja be.

7. ábra: A metaanalízis folyamatábrája



7. táblázat: A metaanalízisbe beválogatott vizsgálatok fontosabb adatai

Szerző (év)	Ország	Vizsgálat típusa	Betegszám	Vizsgált populáció	Genotipizálás		
					Módszer	Gén dózis meghatározásának alapja	Betegszám (dupla/szimpla/zéró dózist hordozók)
(Akar és mtsai., 2015)	Törökország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	36 CD beteg	gyermek	PCR-SSP	HLA-DQB1*0201 allél dózis	5/24/7
(Araya és mtsai., 2015)	Chile	prospektív, egycentrumos, eset-kontroll	56 CD beteg és 166 első fokú rokon	gyermek és felnőtt	PCR-SSP	HLA-DQ2 genotípus	12/25/7
(Bastos és mtsai., 2017)	Brazília	prospektív, multicentrikus, eset-kontroll	66 CD beteg és 32 CD/TIDM beteg	gyermek és felnőtt (átlag életkor 14 év)	RT-PCR	HLA genotípus	16/52/30
(Cabrera és mtsai., 2018)	Spanyolország	prospektív, egycentrumos, eset-kontroll	196 CD beteg és 206 egészséges kontroll	gyermek	PCR-SSO	HLA genotípus	79/103/14
(Cakir és mtsai., 2014)	Törökország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	78 CD beteg	gyermek	PCR-SSO	HLA genotípus	28/34/14
(Colombe, 2015)	USA	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	89 CD beteg	felnőtt	PCR-SSP	HLA-DQB1*0201 allél dózis	45/7/37
(Congia és mtsai., 1994)	Olaszország	prospektív, egycentrumos, eset-kontroll	62 CD beteg és 89 egészséges kontroll	gyermek és felnőtt	PCR-SSO	HLA-DQB1*0201 allél dózis	30/31/1
(Eller és mtsai., 2006)	Izrael	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	175 Beduin rokon	gyermek és felnőtt	PCR-SSO	HLA-DQB1*0201 allél dózis	3/3/0
(Greco és mtsai., 1998)	Olaszország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	145 CD beteg	gyermek	PCR-SSO	HLA-DQB1*02 allél dózis	46/84/15
(Gudjonsdottir és mtsai., 2009)	Svédország, Norvégia	prospektív, multicentrikus, keresztmetszeti	224 CD beteg (HLA status ismert: 98 beteg)	gyermek és felnőtt	PCR-SSO	HLA-DQ2 genotípus	40/52/6
(Hanif MFM, 2017)	Pakisztán	prospektív, egycentrumos, observációs	12 CD beteg	gyermek	PCR	HLA-DQ2 genotípus	5/7/0
(Jores és mtsai., 2007)	Olaszország	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	187 CD beteg	gyermek	PCR-SSO	HLA-DQB1*0201 allél dózis	77/93/17



(Kabatova és Hustak, 2017)	Szlovákia	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	258 CD beteg (HLA status ismert: 217 beteg)	gyermek	PCR-SSP	HLA-DQ2 genotípus	42/97/78
(Karinen és mtsai., 2006)	Finnország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	144 CD beteg (csak testvérek 52 családból)	felőtt	PCR-SSP	HLA-DQB1*0201 allél dózis	32/103/9
(Mohammed és mtsai., 2014)	Egyiptom	prospektív, egycentrumos, eset-kontroll	31 CD/T1DM beteg	gyermek és felőtt	PCR-SSP	HLA-DQB1*02 allél dózis	16/8/7
(Nenna és mtsai., 2008)	Olaszország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	124 CD beteg	gyermek	PCR-SSP	HLA-DQB1*02 allél dózis	26/85/13
(Ros és mtsai., 2010)	Spanyolország	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	396 CD beteg	gyermek	PCR-SSO	HLA-DQ2 genotípus	168/206/17
(Rostami-Nejad és mtsai., 2014)	Irán	retrospektív, multicentrikus, eset-kontroll	59 CD beteg és 151 egészséges kontroll	gyermek és felőtt	PCR-SSP	HLA-DQ2 genotípus	15/30/14
(Schweiger és mtsai., 2016)	Szlovénia	prospektív, egycentrumos, eset-kontroll	68 CD beteg vs 69 CD/T1DM beteg	gyermek	PCR-SSO and SSP	HLA genotípus	41/81/12
(Thomas és mtsai., 2009)	UK	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	384 CD beteg (HLA status ismert: 360 beteg)	felőtt	PCR-SSP	HLA-DQB1*0201 allél dózis	71/247/42
(Vegas-Sanchez és mtsai., 2015)	Spanyolország	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	14 CD beteg	felőtt	PCR-SSO	HLA-DQB1*0201 allél dózis	2/7/3
(Vermeulen és mtsai., 2009)	Hollandia	retrospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	113 CD beteg	gyermek	PCR-SSO	HLA-DQ2 genotípus	45/58/10
(Viken és mtsai., 2017)	Norvégia	retrospektív, multicentrikus, eset-kontroll	327 CD beteg és 215 CD/T1DM beteg	gyermek	PCR-SSP	HLA-DQB1*0201 allél dózis	141/321/78
(Zubillaga és mtsai., 2002)	Spanyolország	prospektív, egycentrumos, keresztmetszeti	133 CD beteg	gyermek	PCR-SSP	HLA-DQB1*02 allél dózis	63/63/7

8. táblázat: A metaanalízis eredményei

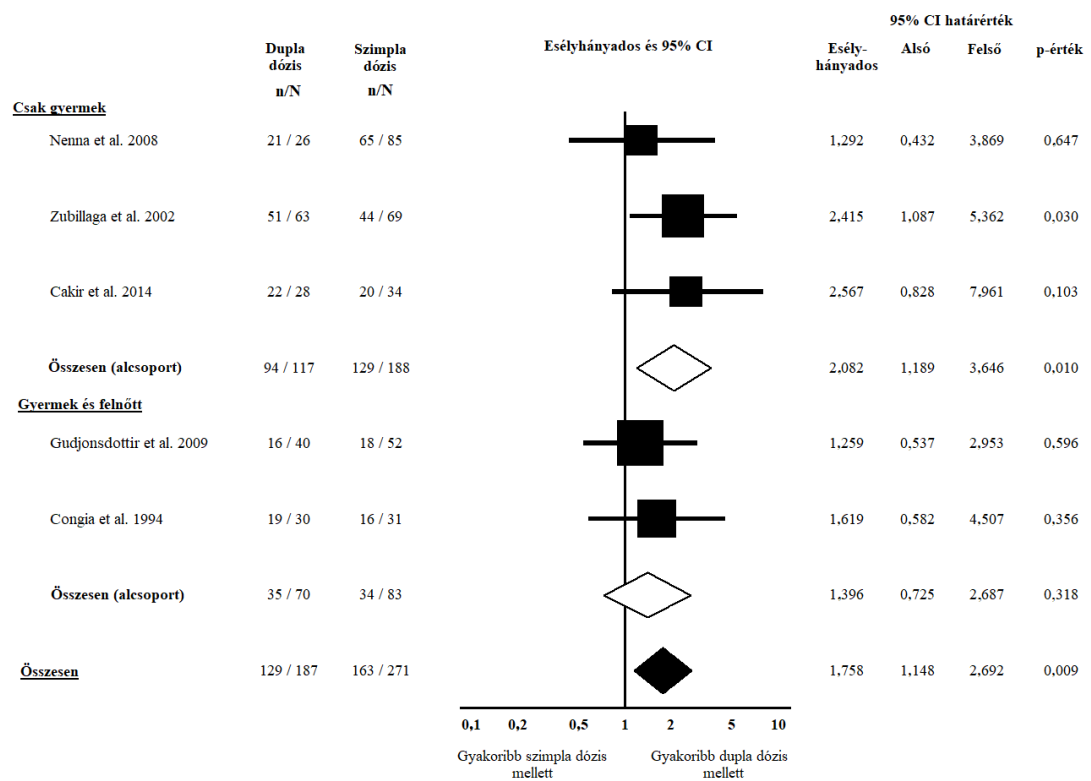
Klinikai végpontok alcsoportok szerint	Dupla vs. szimpla dózisu HLA-DQB1*02			Dupla vs. zéró dózisu HLA-DQB1*02		
	Betegszám	OR (95% CI), <i>p</i> -érték	Heterogenitás (I <sup>2</sup> , chi <sup>2</sup> )	Betegszám	OR (95% CI), <i>p</i> -érték	Heterogenitás (I <sup>2</sup> , chi <sup>2</sup> )
<b>Atrófiás vs. nem atrófiás</b>	722	0,991 (0,406-2,420), <i>p</i> =0,984	11,8%, <i>p</i> =0,338	430	2,626 (1,060-6,505), <i>p</i> =0,037*	21,3%, <i>p</i> =0,260
<b>gyermek</b>	237	1,729 (0,319-9,370), <i>p</i> =0,525	71,6%, <i>p</i> =0,061*	159	1,757 (0,236-13096), <i>p</i> =0,583	0,0%, <i>p</i> =0,542
<b>felöltt</b>	379	0,537 (0,175-1,652), <i>p</i> =0,278	0,0%, <i>p</i> =0,682	200	2,534 (0,675-9,507), <i>p</i> =0,168	0,0%, <i>p</i> =0,945
<b>Marsh 3c vs. Marsh 3a-b</b>	862	0,870 (0,514-1,470), <i>p</i> =0,602	39,7%, <i>p</i> =0,127	418	0,822 (0,333-2,032), <i>p</i> =0,671	46,8%, <i>p</i> =0,068*
<b>gyermek</b>	399	0,821 (0,401-1,681), <i>p</i> =0,590	0,0%, <i>p</i> =0,397	251	0,975 (0,296-3,208), <i>p</i> =0,967	65,2%, <i>p</i> =0,035*
<b>felöltt</b>	442	0,957 (0,420-2,184), <i>p</i> =0,918	82,4%, <i>p</i> =0,017*	147	0,753 (0,157-3,599), <i>p</i> =0,722	50,2%, <i>p</i> =0,134
<b>Klasszikus vs. nem klasszikus megjelenés</b>	458	1,758 (1,148-2,692), <i>p</i> =0,009*	0,0%, <i>p</i> =0,744	221	1,701 (0,725-3,991), <i>p</i> =0,222	40,7%, <i>p</i> =0,168
<b>gyermek</b>	305	2,082 (1,189-3,646), <i>p</i> =0,010*	0,0%, <i>p</i> =0,609	81	3,139 (1,142-8,630), <i>p</i> =0,027*	0,0%, <i>p</i> =0,747
<b>Hasmenéses vs. nem hasmenéses megjelenés</b>	934	1,147 (0,863-1,523), <i>p</i> =0,345	0,0%, <i>p</i> =0,860	421	1,092 (0,655-1,818), <i>p</i> =0,337	0,0%, <i>p</i> =0,856
<b>gyermek</b>	616	1,143 (0,819-1,593), <i>p</i> =0,432	0,0%, <i>p</i> =0,727	308	1,111 (0,569-2,170), <i>p</i> =0,758	0,0%, <i>p</i> =0,724
<b>felöltt</b>	318	1,158 (0,671-1,998), <i>p</i> =0,599	0,0%, <i>p</i> =1,000	113	1,065 (0,484-2,342), <i>p</i> =0,875	0,0%, <i>p</i> =1,000
<b>1-es típusú diabetes mellitus</b>	840	0,914 (0,437-1,912), <i>p</i> =0,811	71,8%, <i>p</i> =0,006*	411	1,169 (0,410-3,331), <i>p</i> =0,770	89,8%, <i>p</i> <0,001*
<b>gyermek</b>	766	0,597 (0,218-1,634), <i>p</i> =0,315	79,3%, <i>p</i> =0,008*	365	0,242 (0,045-1,312), <i>p</i> =0,100	79,4%, <i>p</i> =0,008*
	<b>Betegszám</b>	<b>MD (95% CI), <i>p</i>-érték</b>	<b>Heterogenitás (I<sup>2</sup>, chi<sup>2</sup>)</b>	<b>Betegszám</b>	<b>MD (95% CI), <i>p</i>-érték</b>	<b>Heterogenitás (I<sup>2</sup>, chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Diagnóziskori életkor</b>	512	-0,523 (-1,630 to 0,585), <i>p</i> =0,355	28,6%, <i>p</i> =0,231	147	-7,332 (-19,833 to 5,169), <i>p</i> =0,250	71,4%, <i>p</i> =0,015*
<b>gyermek</b>	377	-0,303 (-1,156 to 0,551), <i>p</i> =0,487	5,5%, <i>p</i> =0,366	106	-2,026 (-5,824 to 1,771), <i>p</i> =0,296	48,7%, <i>p</i> =0,142
<b>felöltt</b>	133	-5,000 (-10,876 to 0,876), <i>p</i> =0,095	0,0%, <i>p</i> =1,000	41	-15,000 (-25,509 to -4,491), <i>p</i> =0,005*	0,0%, <i>p</i> =1,000

\**p*<0,05(OR és MD) és *p*<0,10 (heterogenitás). CI: konfidencia intervallum, MD: átlagkülönbség, OR: esélyhányados

#### 4.2.2. A gén-dózis és a klinikai fenotípus összefüggése

A klinikai fenotípus vizsgálatok 5 közlemény adatait tudtuk értékelni dupla vs. szimpla (Congia és mtsai., 1994; Zubillaga és mtsai., 2002; Nenna és mtsai., 2008; Gudjonsdottir és mtsai., 2009; Cakir és mtsai., 2014) és 4 közleményt dupla vs. zéró dózis összehasonlítások (Congia és mtsai., 1994; Nenna és mtsai., 2008; Gudjonsdottir és mtsai., 2009; Cakir és mtsai., 2014). A HLA-DQB1\*02 allélt dupla dózisban hordozó betegek között szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a klasszikus klinikai fenotípus, mint a szimpla dózisban hordozók esetén 5 vizsgálat adatainak összegzése alapján (8. ábra; OR=1,758, CI:1,148- 2,692,  $p=0,009$ ) ( $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,744$ , mely az adathalmaz homogenitását jelzi).

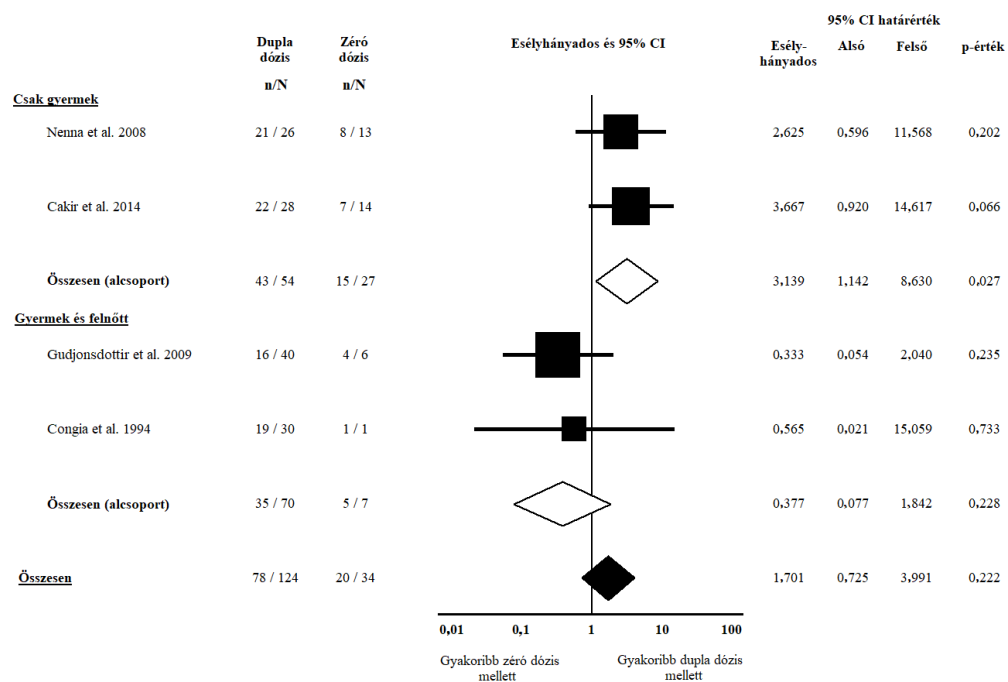
8. ábra: Klasszikus klinikai kép dupla vs. szimpla HLA-DQB1\*02 allél dózis mellett



A különbség még kifejezettebb volt, ha csak gyermekeket vizsgáltunk (8. ábra; OR=2,082, CI:1,189-3,646,  $p=0,010$ ) ( $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,609$ , mely az adathalmaz homogenitását jelzi).

A dupla dózis vs. zéró dózis összehasonlításában 4 vizsgálat adatainak összegzése alapján csak gyermekek esetében volt szignifikáns összefüggés (OR=3,139, CI:1,142 - 8,630,  $p=0,027$ ) ( $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,747$ , mely az adathalmaz homogenitását jelzi). Az adatokat a 9. ábra mutatja.

9. ábra Klasszikus klinikai kép dupla vs. zéró HLA-DQB1\*02 allél dózis mellett



Amikor a klinikai kép vonatkozásában csak a hasmenés meglétét vagy hiányát vettük figyelembe (a malabszorpcióra utaló egyéb jeleket és tüneteket nem) 5 közlemény adatait tudtuk feldolgozni az analízisben (Greco és mtsai., 1998; Thomas és mtsai., 2009; Vermeulen és mtsai., 2009; Ros és mtsai., 2010; Hanif MFM, 2017). Nem igazoltunk szignifikáns asszociációt a HLA-DQB1\*02 gén-dózissal, sem a dupla vs. szimpla, sem dupla vs. zéró dózis összehasonlítása esetén, mely a gyermek-alcsoportra is hasonlóan alakult (8. táblázat).

#### 4.3.3. A gén-dózis és a diagnóziskori életkor összefüggése

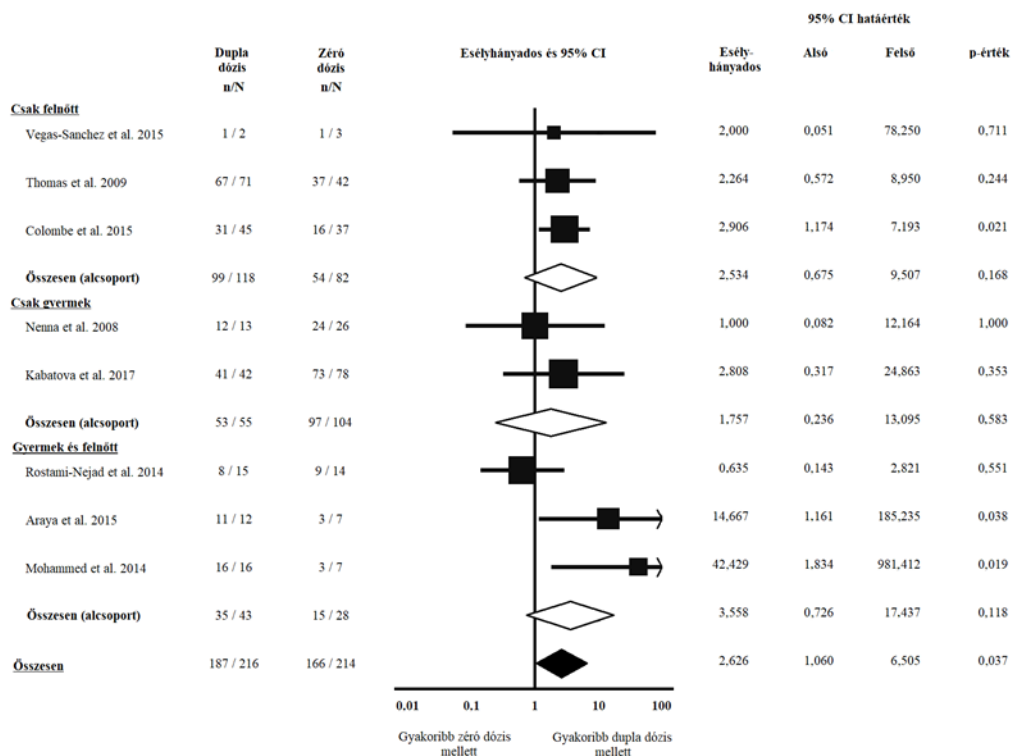
Diagnóziskori életkor és HLA-DQB1\*02 alléldózis kapcsolatát vizsgálva dupla vs. szimpla dózis esetén 4 (Karinen és mtsai., 2006; Nenna és mtsai., 2008; Vermeulen és mtsai., 2009; Akar és mtsai., 2015), dupla vs. zéró dózis esetén 5 (Zubillaga és mtsai., 2002; Karinen és mtsai., 2006; Nenna és mtsai., 2008; Vermeulen és mtsai., 2009; Akar és mtsai., 2015) vizsgálat tartalmazott megfelelő adatokat. A betegek életkora és a HLA-

DQB1\*02 alléldózis vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között, tehát a dupla dózis nem társult korábbi betegség-megjelenéssel (MD:-0,523, CI:-1,630+0,585,  $p=0,355$ ;  $I^2=28,60\%$  és MD:-7,332, CI:-19,833+5,169,  $p=0,250$ ;  $I^2=71,4\%$ , mely jelentős adatheterogenitásra utal). A gyermekekre vonatkozó alcsoportban hasonló eredmények mellett a heterogenitás jelenősen csökkent (8. táblázat)

#### 4.3.4. A gén-dózis és a diagnosztikus vékonybél-hisztológia összefüggése

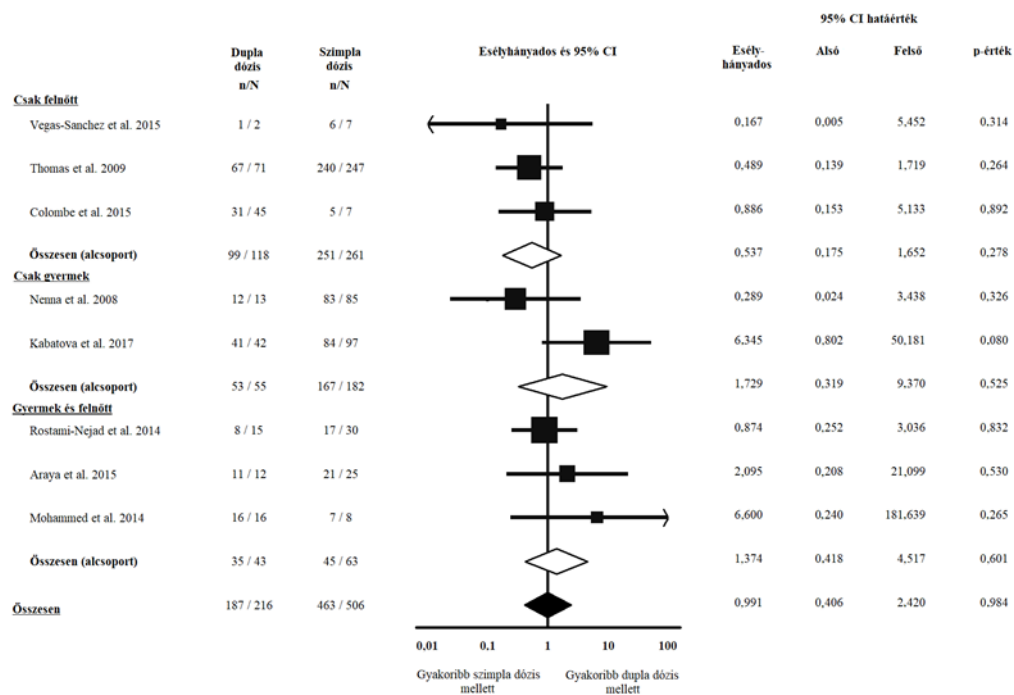
A szövettani eltérés és gén dózis vizsgálata során a boholytarófiás ill. anélküli esetek összehasonlítása során 8 közleményt értékeltünk (Nenna és mtsai., 2008; Thomas és mtsai., 2009; Mohammed és mtsai., 2014; Rostami-Nejad és mtsai., 2014; Araya és mtsai., 2015; Colombe, 2015; Vegas-Sanchez és mtsai., 2015; Kabatova és Hustak, 2017). Boholyatrófia a diagnóziskor szignifikánsan gyakoribb volt dupla, mint zéró dózisu HLA-DQB1\*02 esetében (10. ábra; OR=2,626, CI: 1,060 –6,505,  $p=0,037$ ). Ugyanakkor a dupla géndózist a szimpla dózishoz hasonlítva, szignifikáns eltérés nem volt igazolható (OR=0,991, CI: 0,406-2,420,  $p=0,984$ ) (11. ábra). Gyermekeket külön alcsoportként vizsgálva sem változott ez az eredmény.

10. ábra: Boholyatrófia dupla vs. zéró HLA-DQB1\*02 allél dózis mellett



A boholyatrófia súlyossága (Marsh 3c vs. Marsh 3a-3b) szerint értékelve a gén-dózis hatását, dupla vs. szimpla összehasonlításban 7 (Karinen és mtsai., 2006; Jores és mtsai., 2007; Nenna és mtsai., 2008; Thomas és mtsai., 2009; Mohammed és mtsai., 2014; Hanif MFM, 2017; Kabatova és Hustak, 2017) ill. dupla vs. zéró összehasonlításban 8 (Karinen és mtsai., 2006; Jores és mtsai., 2007; Nenna és mtsai., 2008; Thomas és mtsai., 2009; Mohammed és mtsai., 2014; Vegas-Sanchez és mtsai., 2015; Hanif MFM, 2017; Kabatova és Hustak, 2017) vizsgálat volt bevonható az analízisbe.

11. ábra: Boholyatrófia dupla vs. szimpla HLA-DQB1\*02 allél dózis mellett



A teljes boholyatrófia (Marsh 3c) gyakorisága nem függött a HLA gén-dózistól szignifikáns mértékben (OR=0,870, CI: 0,514-1,470,  $p=0,602$ ;  $I^2=39,7\%$ ,  $p=0,127$  és OR=0,822, CI: 0,333-2,032,  $p=0,671$ ;  $I^2=46,8\%$ ,  $p=0,068$ ) (8.táblázat). Alcsoport analízis során hasonló eredményt kaptunk.

#### 4.3.5. A gén-dózis és a coeliakia szövődményeinek összefüggése

A diagnóziskori életkor és szerológiai eredmények analíziséhez nem állt rendelkezésre megfelelő mennyiségű és minőségű adat, csakúgy, mint a társuló betegségek, szövődmények (anémia, csontanyagcsere-zavar, orális manifesztációk, refrakter coeliakia, tumorok) esetében sem. Analízisünkben egyedül az 1-es típusú diabetes mellitus társulását tudtuk vizsgálni, dupla vs. szimpla dózis összehasonlításba 5

(Eller és mtsai., 2006; Schweiger és mtsai., 2016; Bastos és mtsai., 2017; Viken és mtsai., 2017; Cabrera és mtsai., 2018), dupla vs. zéró dózis összehasonlításba 4 vizsgálatot vontunk be (Schweiger és mtsai., 2016; Bastos és mtsai., 2017; Viken és mtsai., 2017; Cabrera és mtsai., 2018). Szignifikáns gén-dózis hatást egyik esetben sem tapasztaltunk, és ezen az alcsoportok vizsgálata sem változtatott (8. táblázat).

Az analízisben vizsgált és nem vizsgált adatokat összefoglaló táblázatban mutatjuk be a szisztematikus áttekintő közlemény részeként (6. táblázat).

#### **4.3.6. Szenzitivitás analízis**

A közlemények egyenként történő kivétele nem változtatta meg az analízis eredményét, két esetet kivéve: Zubillaga és mtsai közleményét figyelmen kívül hagyva a klasszikus - nem klasszikus megjelenés összehasonlításnál dupla dózis vs. szimpla dózis vonatkozásában elvesztettük a statisztikai szignifikanciát. A diagnóziskori életkort vizsgálva Vermeulen és mtsai adatait kivéve az analízisből, dupla dózis vs. szimpla dózis összehasonlításban szignifikáns eredményt kaptunk (MD=-0.248, CI: -0.464 to -0.032,  $p=0.024$ ).

6. táblázat. Összefüggés klinikai paraméterek és HLA-DQ2 gén dózis között

Vizsgált paraméter	Pozitív összefüggés	Nincs kapcsolat	Negatív összefüggés
<b>Klinikai megjelenés</b>	(Congia és mtsai., 1994; Zubillaga és mtsai., 2002; Karinen és mtsai., 2006; Nenna és mtsai., 2008; Celestino és mtsai., 2011; Zamani és mtsai., 2014; Morreale és mtsai., 2016; Maxim és mtsai., 2018b)	(Greco és mtsai., 1998; Mustalahti és mtsai., 2002; Jores és mtsai., 2007; Murray és mtsai., 2007; Gudjonsdottir és mtsai., 2009; Laadhar és mtsai., 2009; Thomas és mtsai., 2009; Vermeulen és mtsai., 2009; Ros és mtsai., 2010; Piccini és mtsai., 2012; Delgado és mtsai., 2014; Akar és mtsai., 2015)	
<b>Életkor a panaszok kezdete idején</b>	(Zubillaga és mtsai., 2002)	(Polvi és mtsai., 1996; Greco és mtsai., 1998; Tuysuz és mtsai., 2001; Pena-Quintana és mtsai., 2003; Murray és mtsai., 2007; Constantinidou és mtsai., 2009; Ros és mtsai., 2010; Vegas-Sanchez és mtsai., 2015; Senapati és mtsai., 2016)	
<b>Diagnóziskori életkor</b>	(Congia és mtsai., 1994; Zubillaga és mtsai., 2002; Karinen és mtsai., 2006; Maxim és mtsai., 2018b)	(Greco és mtsai., 1998; Mustalahti és mtsai., 2002; Murray és mtsai., 2007; Thomas és mtsai., 2009; Vermeulen és mtsai., 2009; Akar és mtsai., 2015)	(Ploski és mtsai., 1993; Fernandez-Cavada-Pollo és mtsai., 2012)
<b>Szövettan</b>	(Karinen és mtsai., 2006; Jores és mtsai., 2007; Nenna és mtsai., 2008; Wu és mtsai., 2014; Colombe, 2015)	(Murray és mtsai., 2007; Constantinidou és mtsai., 2009; Thomas és mtsai., 2009; Vermeulen és mtsai., 2009; Delgado és mtsai., 2014; Akar és mtsai., 2015; Morreale és mtsai., 2016)	
<b>Anémia</b>	(Karinen és mtsai., 2006)	(Greco és mtsai., 1998; Nenna és mtsai., 2008; Thomas és mtsai., 2009; Ros és mtsai., 2010; Akar és mtsai., 2015)	
<b>Szerológia (tTGA)</b>	(Nenna és mtsai., 2008; Mubarak és mtsai., 2012; Delgado és mtsai., 2014; Mohammed és mtsai., 2014; Mills és mtsai., 2015; Morreale és mtsai., 2016)	(Klein és mtsai., 2005; Murray és mtsai., 2007; Thomas és mtsai., 2009; Wu és mtsai., 2014; Agardh és mtsai., 2015; Akar és mtsai., 2015; Maxim és mtsai., 2018a)	
<b>Autoimmun társbetegség</b>	(Eller és mtsai., 2006; Liu és mtsai., 2014; Schweiger és mtsai., 2016)	(Malamut és mtsai., 2013)	(Dezsofi és mtsai., 2008; Viken és mtsai., 2017)
<b>BMI</b>		(Thomas és mtsai., 2009; Ros és mtsai., 2010)	
<b>Osteoporosis</b>		(Thomas és mtsai., 2009)	
<b>Szájüregi manifesztációk (DED, RAS)</b>	(Majorana és mtsai., 2010; Erriu és mtsai., 2011; Erriu és mtsai., 2013)	(Thomas és mtsai., 2009)	
<b>Súlyos szövödmény (RCD, EATL, SBC)</b>	(Al-Toma és mtsai., 2006; Biagi és mtsai., 2012; Malamut és mtsai., 2013; Biagi és mtsai., 2014)	(Howell és mtsai., 1995)	
<b>Dermatitis herpetiformis</b>			(Hall és mtsai., 1996)



### 4.3. A metaanalízis erősségei és limitációi

Analízisünk erőssége, a téma újdonsága mellett, a transzparens és átfogó szisztematikus irodalomkeresés, szigorú szelekció és reprodukálható metaanalitikai módszertan. Az evidencia értékét azonban számos tényező limitálja. Az analízisbe bevont vizsgálatok nagy része eset-kontroll vagy keresztmetszeti vizsgálat volt, míg a kohorsz vizsgálatok erősebb bizonyítóerővel bírtak volna. A vizsgálatok száma limitált és az esetszámok sem nagyok néhány analízis esetében. Bár a publikációs torzítás vizsgálatakor a tölcsérdiagrammok szimmetrikusnak tűntek, a bevont vizsgálatok alacsony száma miatt a szimmetriát statisztikai tesztekkel nem tudtuk értékelni (minimum 10 vizsgálat/analízis a tesztelés feltétele) (ld. 2. Függelék). Egyes adathalmazokban statisztikai heterogenitás észlelhető, mely részben a módszertani (eltérő szövettani leletezés, eltérő HLA genotipizálási módszer) részben klinikai heterogenitásból (pl. életkor) adódhat. A heterogenitás alcsoportok képzése során (gyermek-felnőtt) egyes esetekben csökkent.

Az egyes vizsgálatokban klinikai adatok gyűjtése nagyrészt retrospektíven történt. Mindemellett a klinikai megjelenés (haspuffadás, hasi fájdalmak, hasi diszkomfort) értékelésének szubjektivitása megnehezíti az adatok objektív értékelését. Ennek kiküszöbölése céljából a hasmenés, mint vezető tünet értékelése mellett az irodalomban széles körben elfogadott Oslo klasszifikációt alkalmaztuk a coeliakia két fő klinikai megjelenésének (klasszikus vs. nem-klasszikus) az elkülönítésére (Ludvigsson és mtsai., 2013). A HLA státusz meghatározásának ideje nem befolyásolja az eredményeket, mivel ez az élet során változatlan marker.

A gén dózis jelentőségét leginkább a súlyos betegségek (autoimmun betegségek, daganatok) előrejelzésének lehetősége adná, de ezekre a klinikai kérdésekre adathiány, és az összehasonlításra alkalmatlan adatok miatt nem tudtunk számszerű választ kapni.

A torzítóhatások értékelését a 12. ábra mutatja. Az értékelés részletes szempontjai az 1. Függelékben találhatóak. A bevont vizsgálatokból csak 10-nél (41,7%) volt elsődleges célkitűzés a gén-dózis hatás vizsgálata. A gén-dózis megadása 13 esetben (54%) szerepel az eredeti közleményben (9 esetben HLA-DQB1\*0201, 4 esetben HLA-DQB1\*02), 11 esetben a rendelkezésre álló adatokból munkacsoportunk által történt a „Módszertan” fejezetben megadott szempontok szerint. A coeliakia diagnózisának felállításának módszertana 22 esetben (91,7%) tűnt megfelelően alaposnak, a szövettan értékelésének vonatkozásában ez 75% volt. A betegpopuláció csak a vizsgálatok 62,5%-

ában volt reprezentatív az átlagos coeliakiás populációra nézve a vizsgálatokban alkalmazott szigorú kizárási kritériumok miatt. Megfelelő „vakosítást” csak egy vizsgálatban említettek (Greco és mtsai., 1998).

12. ábra: A torzítóhatások értéklélése a módosított Newcastle-Ottawa Scale segítségével.

Zöld: Alacsony rizikó, Piros: Magas rizikó, Sárga: Bizonytalan rizikó, adathiány

	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7
(Akar és mtsai., 2015)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
(Araya és mtsai., 2015)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Red
(Bastos és mtsai., 2017)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Red
(Cabrera és mtsai., 2018)	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Green	Red
(Cakir és mtsai., 2014)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
(Colombe, 2015)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red
(Congia és mtsai., 1994)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
(Eller és mtsai., 2006)	Red	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red
(Greco és mtsai., 1998)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
(Gudjonsdottir és mtsai., 2009)	Red	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
(Hanif MFM, 2017)	Red	Green	Red	Yellow	Green	Green	Red
(Jores és mtsai., 2007)	Red	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
(Kabatova és Hustak, 2017)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
(Karinen és mtsai., 2006)	Red	Green	Green	Yellow	Red	Green	Green
(Mohammed és mtsai., 2014)	Red	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red
(Nenna és mtsai., 2008)	Red	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
(Ros és mtsai., 2010)	Green	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Green	Green
(Rostami-Nejad és mtsai., 2014)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Red
(Schweiger és mtsai., 2016)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
(Thomas és mtsai., 2009)	Red	Green	Green	Yellow	Green	Red	Green
(Vegas-Sanchez és mtsai., 2015)	Red	Green	Green	Yellow	Green	Red	Red
(Vermeulen és mtsai., 2009)	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green
(Viken és mtsai., 2017)	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Red
(Zubillaga és mtsai., 2002)	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green

#### 4.4. A metaanalízis eredményeiből levonható következtetések

Dupla dózisú HLA-DQB1\*02 allél hordozása hajlamosít klasszikus klinikai fenotípus és boholyatrófia kialakulására. Ennek alapján a magas rizikójú HLA csoportba tartozó (homozigóta) coeliakiás betegek szorosabb ellenőrzése indokolt lehet, hiszen ez a két klinikai jellemző a betegség súlyosabb klinikai megjelenésének megnyilvánulása, melyekben a szövödmények kialakulásának rizikója is fokozott. Nem tudunk azonban szignifikáns összefüggést igazolni a géndózis és a diagnóziskori életkor, önmagában a hasmenésre való hajlam, a boholyatrófia súlyossága és az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása között. A kérdés vizsgálatára további, nagy esetszámú. prospektív vizsgálatok szükségesek.

## **5. Kohorsz vizsgálat**

### **5.1. Módszer**

#### **5.1.1 A klinikai vizsgálatok felosztása: a kohorsz vizsgálat**

A humán klinikai vizsgálatok két nagy csoportra oszthatók: az experimentális vizsgálatokban az intervenció a vizsgálat miatt irányítottan történik, míg az obszervációs vizsgálatokban a vizsgáló csak az események passzív megfigyelője és rögzítője. Az obszervációs vizsgálatok tovább oszthatók analitikai (van kontroll csoport) és deskriptív (nincs kontroll csoport) vizsgálatokra, az előbbi csoporton belül helyezkednek el a keresztmetszeti és a longitudinális (azaz követéses) vizsgálatok.

A kohorsz vizsgálat a longitudinális vizsgálatok közé tartozik, melyben a beteg expozíció szerint allokálódik, majd a beteggel történő eseményeket rögzítik a megfigyelési időszak alatt. A kohorsz vizsgálatok két nagy csoportra oszthatók, mely szerint lehetnek retrospektívek (a végpontot a beteg már elérte a vizsgálatba történő beválasztáskor) és prospektívek (a végpontot a beteg még nem érte el a vizsgálatba történő beválogatáskor) (Grimes és Schulz, 2002). A vizsgálat típus ideális prognosztikai kérdések vizsgálatához. A következőkben a gén-dózis hatást vizsgáló retrospektív kohorsz vizsgálatunkat mutatjuk be.

#### **5.1.2. A vizsgálat kérdése**

A klinikai kérdés megfogalmazásában ismét a PICO kérdés-struktúrát használtuk. Vizsgálatunkban több klinikai végpontot (O) hasonlítottuk össze alacsony rizikójú, zéró dózisú HLA-DQB1\*02 allélt (I<sub>1</sub>), közepes rizikójú, egyszeres HLA-DQB1\*02 allélt (I<sub>2</sub>) és magas rizikójú, dupla dózisú HLA-DQB1\*02 allélt hordozó (C) coeliakiás betegekben (P).

A populációt azok a mindenkori nemzetközi irányelvek szerint diagnosztizált felnőtt coeliakiás betegek alkották, akiknél HLA tipizálás történt (ennek elvégzése nem kötelező a diagnózis felállításához) és a vizsgált klinikai adatok rendelkezésre álltak.

A HLA-DQB1\*02 allél-dózis meghatározása a HLA tipizálás eredménye alapján történt (9. táblázat). A betegeket a DQB1\*02 allél-dózis alapján rizikócsoportokba soroltuk: i) magas rizikójúak a HLA-DQ2.5 homozigóták (DQ2.5/DQ2.5) és a "compound" heterozigóták (DQ2.5/DQ2.2) akik dupla dózis DQB1\*02 alléllal rendelkeznek; ii) közepes rizikójúak a HLA-DQ2.5 heterozigóták (DQ2.5/DQX) és a transz HLA-DQ2 heterozigóták (DQ2.2/DQ7), akik egyszeres dózisú DQB1\*02 alléllal bírnak; iii) alacsony rizikójúak azok a HLA csoportok (HLA-DQ8/DQX, HLA-

DQ2.2/DQX, ahol X bármely allél lehet, kivéve a DQ2.5-t) akik DQB1\*02 alléllal nem rendelkeznek (zéró dózis).

A vizsgált végpontok között az elsődleges végpont a klinikai megjelenés volt, melyet itt is az Oslo definíció alapján határoztuk meg (Ludvigsson és mtsai., 2013). A vékonybélminták szövettani értékelését a Corazza-Villanacci klasszifikáció szerint végeztünk (Corazza és Villanacci, 2005). A szöveti transzglutamináz antitestek (tTGA) meghatározása ELISA-val történt. Magas titerűnek a normál érték 10-szeresét elérő vagy meghaladó értéket tekintettük, míg az ennél alacsonyabb titerűt alacsony titerként határoztuk meg (Husby és mtsai., 2020). Anémiát férfiben <130 g/l, nőben <120g/l érték alatt állapítottunk meg. Metabolikus csontbetegség diagnózisát a DEXA lelet alapján akkor állítottuk fel, ha a T score érték standard deviációja <-1,0 volt. A társuló autoimmun betegségekre, dermatitis herpetiformisra és daganatos betegségekre vonatkozó adatokat az elektronikus adatbázisokból nyertük ki.

### **5.1.3. Adatforrások, HLA tipizálás és etikai engedély**

A klinikai adatokat az orvosi dokumentációból a HLA státuszt nem ismerő vizsgálok gyűjtötték ki retrospektíven. A genotipizálás a pécsi és budapesti betegek esetében az Országos Vérellátó Központban, a debreceni betegek esetében a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. Perifériás vérből történt DNS izolálást követően (QIAamp DNA Blood Mini Kit) kereskedelmi forgalomban kapható PCR-SSP és PCR-SSO módszert alkalmazó kiteket (Inno-Train HLA Ready Gene PCR-SSP kit, Olerup PCR-SSO kit and SSO One Lambda Luminex kit) használtunk. A tipizálás során mind a DQA1 mind a DQB1 allélek meghatározásra kerültek.

Vizsgálatunkat három nagy egyetemi centrumban (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, 1. sz Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék Pécs; Semmelweis Egyetem, 2. sz Belgyógyászati Klinika, Budapest; Debreceni Egyetem) végeztük. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (45098-2/2016/EKU).

### **5.1.4. Adatfeldolgozás és analízis**

Pearson Chi<sup>2</sup>-teszt segítségével vizsgáltuk a HLA-rizikó és a kategorikus változók közötti asszociációt, míg egy-utas ANOVA segítségével hasonlítottuk össze a vizsgálati csoportok életkorát. A szignifikancia határa  $p < 0,05$  volt. A statisztikai analízist IBM SPSS Statistics v 20.0 szoftver segítségével végeztük (IBM's Corporate, New York, USA).

## 5.2. Eredmények

### 5.2.1. A vizsgált populáció és jellemzői

A három egyetemi klinikán 1997 november és 2016 május között 727 coeliakiás beteget kezeltünk, de csak 105 fő (14,4%) volt bevonható a vizsgálatba (mivel a HLA tipizálás nem szükséges a diagnózis felállításához, ezért nem történt meg minden betegnél). A betegek 35,3%-a magas, 52,3%-a közepes és 12,3%-a alacsony rizikójúnak bizonyult HLA-haplotípusuk alapján. Női dominancia mellett (73 nő, 32 férfibeteg) nem találtunk szignifikáns eltérést a nem és a gén-dózis között. A betegek klinikai megjelenés és HLA dózis szerinti osztályozást a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat. B1\*02 allél dózisos és a klinikai megjelenés kapcsolata

locus B1 PCR1	locus B1 PCR2	B1*02 allél dózis	HLA genotypus	Klasszikus klinikai megjelenés (n)	Nem-klasszikus klinikai megjelenés (n)
<b>Magas rizikó</b>				<b>15</b>	<b>22</b>
B1*0201	B1*0201	dupla	DQ2.5/DQ2.5	8	16
B1*0201	B1*0202	dupla	DQ2.5/DQ2.2	7	6
<b>Közepes rizikó</b>				<b>25</b>	<b>30</b>
B1*0201	B1*05	szimpla	DQ2.5/DQ5	5	9
B1*0201	B1*06	szimpla	DQ2.5/DQ6	3	7
B1*0201	B1*0301	szimpla	DQ2.5/DQ7	9	6
B1*0201	B1*0302	szimpla	DQ2.5/DQ8	2	4
B1*0201	B1*0303	szimpla	DQ2.5/DQ9	1	1
B1*0202	B1*0301	szimpla	DQ2.2/DQ7	5	3
<b>Alacsony rizikó</b>				<b>5</b>	<b>8</b>
B1*0202	B1*0202	zéró	DQ2.2/DQ2.2	0	0
B1*0202	B1*04	zéró	DQ2.2/DQ4	0	1
B1*0202	B1*06	zéró	DQ2.2/DQ5	1	0
B1*0202	B1*0302	zéró	DQ2.2/DQ8	2	1
B1*0302	B1*0302	zéró	DQ8/DQ8	0	1
B1*0302	B1*04	zéró	DQ8/DQ4	0	1
B1*0302	B1*06	zéró	DQ8/DQ6	0	1
B1*0302	B1*0301	zéró	DQ8/DQ7	2	3

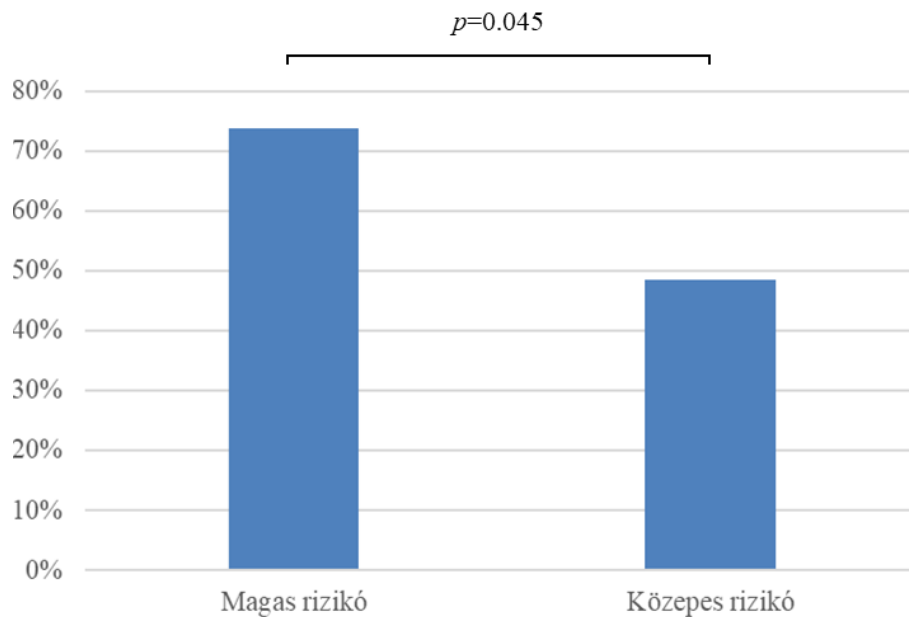
### 5.2.2. A gén-dózis és a diagnóziskori életkor, a klinikai fenotípus, a szerológia és a vékonybél-hisztológia összefüggése

Az életkor átlaga a diagnózis idején 31,2 év volt (SD: 15,747, range: 0,5-78 év). A diagnóziskori életkor nem különbözött szignifikánsan a HLA rizikócsoportok közt ( $p=0,549$ ).

A betegek 42,9%-a klasszikus, 57,1%-a nem-klasszikus klinikai megjelenést mutatott a diagnózis idején. Szignifikáns összefüggés nem igazolódott a klinikai kép és a gén dózis között ( $p=0,846$ ).

A coeliakia specifikus antitestek vizsgálata során 70 betegnél történt tTG meghatározás, 35 esetben a diagnózis felállítása EMA vizsgálat alapján történt. A 70 tTG vizsgálatból 9 volt szeronegatív (3 dupla, 2 szimpla, 4 zéró HLA-DQB1\*02 dózist hordozta). A magas rizikójú, dupla dózisú HLA-DQB1\*02 allélt hordozó betegek esetében szignifikánsan gyakoribb volt a normál érték 10x-esét meghaladó, magas tTG antitest titer a diagnózis idején ( $p=0,045$ ).

13. ábra: Magas tTG érték előfordulása a különböző rizikójú HLA csoportokban



Ugyanakkor nem igazoltuk a gén-dózis szignifikáns hatását a szövettani eltérések súlyosságára tekintetében ( $p=0,318$ ).

### 5.2.3. A gén-dózis és a diagnóziskori anémia és metabolikus csontbetegség összefüggése

A betegek 44,0%-ában volt jelen anémia a diagnóziskor de ennek megjelenését a HLA-DQB1\*02 allél dózis nem befolyásolta ( $p=0,611$ ). DEXA vizsgálati lelet 62 betegben volt csak elérhető. Közülük 61,3%-ban volt kimutatható metabolikus csontbetegség (osteopenia vagy osteoporosis), és ezek megjelenése sem függött össze az allél dóziséval ( $p=0,374$ ).

### 5.2.4. A gén-dózis és a társuló autoimmun betegségek összefüggése

A betegek 11,4%-ában volt jelen dermatitis herpetiformis, és bár kizárólag a magas és közepes rizikójú HLA csoportokban, szignifikáns különbséget - feltehetőleg az alacsony esetszám miatt - nem tudunk igazolni ( $p=0,381$ ).

A betegek 26,7%-ában volt jelen társuló autoimmun betegség, jelentős női dominanciával (3:1). Az előforduló autoimmun betegségeket a 10. táblázat mutatja be. A leggyakoribb társuló kórkép az autoimmun thyreoiditis volt. Ezen kívül 7 betegben gyulladáshoz vezető bélbetegség, 2 betegben alopecia areata, 1-1 betegben rheumatoid arthritis, myasthenia gravis, lichen ruber planus, sarcoidosis, psoriasis, sacroileitis és autoimmun májbetegség volt igazolható, de ezek megjelenése függetlennek bizonyult a HLA státusztól ( $p=0,837$ ).

10. táblázat: Autoimmun betegségek előfordulásának összefüggése a nemmel, életkorral, HLA státusszal és klinikai megjelenéssel

Beteg	Nem	Életkor a diagnózis idején (év)	HLA genotípus	B1*02 allél dózis	Klinikai megjelenés	Autoimmun betegség
1	nő	41	DQ2.5/DQ2.5	dupla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
2	férfi	18	DQ2.5/DQ2.5	dupla	klasszikus	colitis ulcerosa
3	nő	4	DQ2.5/DQ7	szimpla	klasszikus	Crohn betegség
4	férfi	25	DQ2.5/DQ5	szimpla	klasszikus	Crohn betegség
5	férfi	28	DQ2.5/DQ7	szimpla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
6	nő	20	DQ2.5/DQ2.5	dupla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
7	nő	36	DQ2.2/DQ7	szimpla	klasszikus	colitis ulcerosa
8	nő	26	DQ2.5/DQ8	szimpla	nem klasszikus	alopecia areata
9	nő	56	DQ2.5/DQ5	szimpla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség

10	nő	59	DQ2.5/DQ5	szimpla	klasszikus	sarcoidosis
11	nő	2	DQ2.5/DQ7	szimpla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
12	nő	27	DQ2.5/DQ7	szimpla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
13	nő	24	DQ2.5/DQ2.5	dupla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
14	nő	17	DQ2.5/DQ2.5	dupla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
15	nő	31	DQ2.5/DQ5	szimpla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
16	nő	51	DQ2.5/DQ5	szimpla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
17	nő	35	DQ2.5/DQ5	szimpla	nem klasszikus	lichen ruber planus
18	férfi	10	DQ8/DQ7	zéró	nem klasszikus	alopecia areata
19	nő	41	DQ2.2/DQ5	zéró	klasszikus	autoimmun májbetegség
20	nő	36	DQ2.5/DQ2.2	dupla	nem klasszikus	rheumatoid arthritis, myasthenia gravis
21	férfi	43	DQ2.5/DQ7	szimpla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
22	nő	23	DQ2.5/DQ2.5	dupla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
23	nő	46	DQ2.5/DQ2.2	dupla	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
24	nő	62	DQ2.5/DQ5	szimpla	klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség, colitis ulcerosa
25	férfi	37	DQ8/DQ7	zéró	nem klasszikus	autoimmun pajzsmirigy betegség
26	nő	29	DQ2.5/DQ2.5	dupla	nem klasszikus	psoriasis
27	nő	14	DQ2.5/DQ6	szimpla	klasszikus	colitis ulcerosa
28	férfi	30	DQ2.5/DQ6	szimpla	klasszikus	colitis ulcerosa, sacroileitis

### 5.2.5. A gén-dózis és a malignus tumorok összefüggése

Refrakter coeliakiás beteg nem fordult elő a beteganyagunkban. Malignus tumort 3 esetben diagnosztizáltak. Egy 38 éves nőbetegben (HLA-DQ2.2/DQ7), akinél a coeliakiát 36 évesen állapították meg, melanoma malignum alakult ki. Egy másik nőbeteg (HLA-DQ2.5 homozigóta), akinél a coeliakia diagnózisa 59 éves korban került felállításra, 75 évesen hasnyálmirigy rákban halt meg. Egy 46 évesen diagnosztizált férfibetegnél (HLA-DQ2.5 homozigóta) 55 éves korában alakult ki tüdődaganat. Mindhárom beteg közepes vagy magas HLA rizikójú csoportba tartozott, de a kis esetszám miatt analízisre nem volt lehetőség.



### **5.3. A kohorsz vizsgálat limitációi**

Vizsgálatunk limitációja a retrospektív adatgyűjtés és a kis esetszám, mely béta-típusú hiba lehetőségét veti fel. A kis esetszám oka, hogy a coeliakia diagnózisának felállításához nincs szükség HLA tipizálásra, az általunk vizsgált esetekben ez random módon, abban az időszakban történt, amikor azt az aktuális finanszírozás lehetővé tette. A kis esetszám miatt alcsoport analízisre (gyermekkor vs. felnőttkor diagnózis) sem volt lehetőség. A szubjektív megítélés elkerülésére a klinikai kép értékelésében az irodalomban elfogadott un. Oslo klasszifikációt alkalmaztuk a klasszikus – nem-klasszikus megjelenés elkülönítésére.

### **5.4. A kohorsz vizsgálat eredményeiből levonható következtetések**

Vizsgálatunk szignifikáns összefüggést igazolt a HLA-DQB1\*02 allél dózisa és a diagnóziskori tTG antitest szint között, de a gén-dózis hatást más klinikai paraméterek vonatkozásában nem erősítette meg.

## MEGBESZÉLÉS

In vitro vizsgálatok eredménye alapján feltételezhető, hogy a HLA-DQB1\*02 allél dózisa hatással van a coeliakia klinikai megjelenésére. Számos szerző vizsgálta már ezt a kérdést, de konszenzus nem született: egyes közlések támogatják, míg mások elvetik a gén-dózis hatás érvényesülését (6. táblázat). Jelen munkánkban célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy a coeliakia klinikai képének alakulását a HLA-DQ2 gén dózisa befolyásolja-e, és ha igen, mely paramétereket, milyen módon. Metaanalízisünk és kohorsz vizsgálatunk a HLA-DQB1\*02 gén-dózis hatás érvényesülésére utalnak. Adataink azt a megfigyelést erősítik, hogy a homozigóta állapot (dupla géndózis) erőteljesebb gyulladáshoz vezet valószínűsít (klasszikus klinikai kép, malabszorpció tünetek, boholyatrófia kialakulása a metaanalízisben, magasabb antitest titer a saját beteganyag elemzésében). Amennyiben a HLA status coeliakiás betegekben a betegség lefolyására hatással van, felmerül prognosztikai markerként való alkalmazhatósága.

Metaanalízisünk megjelenése után jelent meg egy gyermekek körében végzett obszervációs vizsgálat eredménye, melybe az eddigi egyik legnagyobb számú, 463 beteget vontak be. Eredményeik szintén a gén-dózis hatást támasztják alá: gyakoribb klasszikus megjelenést és súlyosabb szövettani eltérést igazoltak a HLA-DQ2.5 homozigótákban (dupla dózisu HLA-DQB1\*0201-t hordozókban). Hasonló kapcsolat volt látható a coeliakia specifikus antitestek vonatkozásban, de itt a különbség nem érte el a szignifikancia szintet (Martinez-Ojinaga és mtsai., 2019). Egy másik, kis esetszámú eset-kontroll vizsgálatban DQ2.5 dupla dózis vs. szimpla dózis vizsgálata kapcsán nem találtak különbséget a klinikai tünetekben. Érdekes módon a DQ2.5/2.2 heterozigótákban légúti allergia ritkább volt, mint DQ2.5/DQ2.5-ben (Cabrera és mtsai., 2019).

Bár a legújabb gyermekgyógyászati ajánlás csökkentette a HLA vizsgálat szerepét a coeliakia diagnosztikájában, a diétás trendek változása miatt a jövőben ez mégis felértékelődhet. Az elmúlt évtizedekben jelentősen nőtt a gluténmentes diétát önként követők aránya, akik - főként, ha panaszuk javulnak - nem hajlandók visszatérni a normál étrendre. Esetükben a szerológia és szövettan nem alkalmazható a coeliakia diagnosztikájában, ugyanakkor a HLA tipizálás a betegség kizárásának jó módszere (Coburn és mtsai., 2013).

A HLA rutinszerű meghatározásával kapcsolatos legnagyobb ellenérv a tradicionális, magas felbontású HLA tipizálás viszonylag magas ára. Takarékos szűrési stratégiát ajánlanak De Silvestri és mtsai.: mivel metaanalízisük eredménye alapján a

betegek több, mint 90%-ában a HLA-DQB1\*0201 allél jelen van, első lépésben ezt javasolják vizsgálni. Ennek negativitása esetén, 2. lépésben végeznék csak el a további allélek meghatározását (De Silvestri és mtsai., 2018). A vizsgálatuk is azt igazolta, hogy a DQ2 heterodimert alkotó  $\beta$  láncnak az  $\alpha$  lánchoz képest kiemelt szerepe van, a legerősebb genetikai hajlamot ennek a megléte adja. A legnagyobb rizikó (OR>5) dupla dózisu HLA-DQB1\*0201 allél esetén igazolható, a rizikót alig növeli tovább a teljes hetredimer jelenléte (Capittini és mtsai., 2019). Ez egyben epidemiológiai megerősítése annak az ismert experimentális adatnak, hogy rizikó szempontjából a  $\beta$  lánc szerepe a meghatározó. A kétlépcsős HLA szűrés előnyére további megerősítést adott ugyanennek a munkacsoportnak későbbi retrospektív vizsgálata, melyben a gyermekek több, mint 97%-a bizonyult HLA-DQB1\*0201 allél hordozónak (Poddighe, 2019). Ugyanakkor a klinikusok számára írt gyakorlati útmutatók továbbra is kiemelik mindkét allél meghatározásának fontosságát (Tye-Din és mtsai., 2015; Lazar-Molnar és Snyder, 2018; Brown és mtsai., 2019)

A HLA alapú rizikóbecslésnél klinikai kép szempontjából a legnagyobb jelentősége a társuló autoimmun betegségek (pl. 1-es típusú diabetes mellitus) és malignus szövödmények előrejelzésének van, hiszen a morbiditást és a mortalitást leginkább ezek határozzák meg. Autoimmun betegségek közül a coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus kapcsolata a leginkább felderített. Mindkét betegség HLA-asszociált kórkép, kialakulásukban a genetikai meghatározottságon túl az immunrendszer kóros működése mellett környezeti hatásoknak (pl. glutén, vírusok, microbiom) is fontos szerepe van (Dezsofi és mtsai., 2008; Goodwin, 2019). Jól ismert, hogy az 1-es típusú diabeteses gyermekekben fokozott a coeliakia kialakulásának kockázata, ennek egyik alapja, hogy a coeliakiára hajlamosító HLA (HLA2/DQ8) a T1DM betegek nagy százalékában jelen van és sokukban a coeliakia a diabetes diagnózisát követő években (ált. 5 éven belül) ki is alakul (Mitchell és mtsai., 2016). A két betegség együttes fennállására egyes szerzők szerint csupán a HLA-DQ2/DQ8 heterozigóta állapot (Dezsofi és mtsai., 2008; Viken és mtsai., 2017) míg mások szerint a HLA-DQ2 homozigóta állapot is hajlamosít (Elias és mtsai., 2015; Schweiger és mtsai., 2016).

Új, nagy betegszámú prospektív vizsgálatok támogatják a HLA alapú rizikó stratifikáció szerepét az autoimmunitás szempontjából magas rizikójú betegek kiválasztásában. USA-ban végzett, több, mint 10.000 egyén vizsgálata azt mutatta, hogy a DQ2 homozigótaság jelentősen megemeli az EMA pozitivitás rizikóját (OR:3,94)

(Pietzak és mtsai., 2009). A TEDDY Group beteganyagában 6403 gyermeket követtek 60 hónapon át. Úgy találták, hogy a DR3-DQ2 pozitív gyermekek, különösen a homozigóták rizikója magasabb a korai életkorban manifesztálódó coeliakiára (Liu és mtsai., 2014; Agardh és mtsai., 2015). Hasonló következtetésre jutottak a CELIPREV Studyban, ahol a HLA-DQ2 homozigótaság volt az egyetlen, ami szignifikánsan fokozta a coeliakiás autoimmunitás létrejöttét (Lionetti és mtsai., 2014). Egy másik vizsgálatban az újabb autoimmun betegségek nem, de a nyirokrendszeri komplikációk gyakoribbak voltak dupla dózisu HLA-DQ2-t hordozó coeliakiás betegekben (Malamut és mtsai., 2013).

HLA status jelentősége különösen fontossá válhat a coeliakia legsúlyosabb szövödménye, a daganatos betegségek kialakulásának esetében (Lebwohl és mtsai., 2015). A limitáltan rendelkezésre álló irodalmi adatok azt látszanak alátámasztani, hogy a dupla HLA-DQB1\*02 allél-dózissal bíró betegek (homozigóták) nagyobb kockázatnak vannak kitéve daganatos betegségek szempontjából. Al-Toma és mtsai úgy találták, hogy a HLA-DQ2.5 homozigótaság összefügg a coeliakia legsúlyosabb komplikációival, nevezetesen a 2-es típusú refrakter coeliakiával (RCD2) és EATL-lel (Al-Toma és mtsai., 2006). Ugyanezt erősítették meg Biagi és mtsai vizsgálatai, miszerint a HLA-DQ2 homozigótaság gyakrabban társul a coeliakia súlyos szövödményeivel (RCD1, RCD2, EATL, vékonybél adenocarcinoma) (Biagi és mtsai., 2012; Biagi és mtsai., 2014). Sajnos a kevés erre vonatkozó adat miatt sem metaanalízisünk, sem a retrospektív kohorsz vizsgálatunk nem adott erre a kérdésre választ.

A HLA alapú rizikóbecslés számos távolabbra vezető kérdést is felvet: pl. hogy a magas rizikójúnak tartott, de panaszmentes egyének életvitelét nem befolyásolja-e hátrányosan ez az információ, okoz-e számukra pszichés problémát (Murray és mtsai., 2007; Megiorni és Pizzuti, 2012). Ennek kivédésében az eredmények megfelelő interpretációjának fontos szerepe van (Pietzak és mtsai., 2009; Abraham és Inouye, 2015; Tye-Din és mtsai., 2015). Fontos kiemelni, hogy a prediktív genetikai modellek nem alkalmasak arra, hogy megmondják, hogy egy adott egyén beteg lesz-e, vagy lesz-e szövödménye, de valószínűséget jósolnak, és a rizikónak kitett egyén számára lehetőséget biztosítanak a megelőzésre és a korai intervencióra (Abraham és Inouye, 2015). Megválaszolatlan technikai kérdés, hogy kinél és mikor történjen pontosan a rizikóbecslés: csak a coeliakiásoknál, a diagnóziskor, vagy a családtagoknál is érdemes-e mielőbb elvégezni a vizsgálatot. Egyes szerzők felvetik, hogy a HLA vizsgálatot még a gluténbevitel megkezdése előtt hasznos lenne elvégezni, ill. csecsemőkorban, amikor az

antitest alapú diagnózis bizonytalan (Pietzak és mtsai., 2009). Sürgető lenne a magas rizikójú első fokú rokonok számára individuális szűrő stratégiát kidolgozni (főleg a nők és a DQ2 homozigóták veszélyeztetettek). Egyes szerzők gyermekkorban a szerológiai vizsgálatot magas rizikójú egyéneknél akár 2-5 évente javasolják elvégezni, a HLA vizsgálat azonban a követést a betegek egy részénél feleslegessé tenné (Wolters és Wijmenga, 2008; Wessels és mtsai., 2018). A coeliakia kialakulásának időbeni felismerése különösen homozigóta gyermekekben fontos, hogy a súlyos malabszorpció okozta növekedési zavar kialakulása elkerülhető legyen (Tye-Din és mtsai., 2015).

Vizsgálataink eredménye alapján egyetértünk azzal az állásponttal, hogy a magas rizikójú egyedek profitálnának a HLA alapú rizikóbecslésből: korai felismeréssel, a gluténmentes diéta mielőbbi bevezetésével, fokozott ellenőrzéssel a szövődmények (elsősorban az autoimmun és daganatos betegségek) talán hatékonyabban megelőzhetők és időben felismerhetők lennének (Ceylan és Tekedereli, 2009; Romanos és mtsai., 2009; Megiorni és Pizzuti, 2012; Piccini és mtsai., 2012; Biagi és mtsai., 2014; Lazar-Molnar és Snyder, 2018). Ez az „egyénre szabott” rizikóstratifikáció talán ösztönzően hathat a magas rizikójúnak minősített betegek diétahűségére, mely egyébként hosszú távon nem túl jó, kb. 17-80% (Moreno és mtsai., 2017). Elgondolkodtató új adat, hogy jó diétás adherencia mellett is van kimutatható mennyiségű glutén a székletben, ami még tudatosabb diétahűség mellett kiegészítő terápiák alkalmazásának szükségességét veti fel, melynek szintén a magasabb rizikóval bíró betegek esetén lenne kiemelt jelentősége (Silvester és mtsai., 2019). A HLA-státusz ismeretének a jövőben terápiás konzekvenciája is lehet: a HLA kötőhely blokkolása alapja lehet a magas kockázatú betegek célzott immunterápiájának (Pietzak és mtsai., 2009).

## EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, KÖVETKEZTETÉSEK

- Metaanalízisünk eredménye igazolta, hogy dupla dózisú HLA-DQB1\*02 allél hordozása hajlamosít klasszikus klinikai fenotípus és boholyatrófia kialakulására.
- Metaanalízisünk nem igazolt szignifikáns összefüggést a HLA-DQB1\*02 allél dózisa és a diagnóziskori életkor, önmagában a hasmenésre való hajlam, a boholyatrófia súlyossága és az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása között.
- Retrospektív kohorsz vizsgálatunk szignifikáns összefüggést igazolt a HLA-DQB1\*02 allél dózisa és a diagnóziskori tTGA-szint között.
- Retrospektív kohorsz vizsgálatunk HLA-DQB1\*02 allél dózis hatást más klinikai paraméterek (klinikai megjelenés, életkor, szövettani súlyosság, anémia, metabolikus csontbetegség, autoimmun társbetegség) vonatkozásában nem erősítette meg.
- Metaanalízisünk és kohorsz vizsgálatunk a HLA-DQB1\*02 gén dózis hatás érvényesülésére utalnak. Adataink azt a megfigyelést erősítik, hogy a homozigóta állapot (dupla géndózis) erőteljesebb gyulladásos választ valószínűsít (klasszikus klinikai kép, malabszorpciós tünetek, boholyatrófia kialakulása a metaanalízisben, magasabb antitest titer a saját beteganyag elemzésében).
- A HLA-státusz egy életen át változatlan, gluténbeviteltől független marker, mely alkalmas lehet coeliakiás betegek rizikóbecslésére. A magas rizikójú alléleket hordozó betegek azonosításával egyénre szóló terápiás és gondozási terv, megelőzési stratégia dolgozható ki: szigorú diétahűséggel és fokozott ellenőrzéssel a súlyos szövődmények egy része talán elkerülhetővé válik.

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Köszönetet szeretnék mondani prof. dr. Beró Tamásnak, aki a coeliakiás betegek gondozását rám bízta és a tudományos tevékenység iránti érdeklődésemet felkeltette.

Hálával tartozom témavezetőmnek, dr. Vincze Áronnak, aki munkám során mindig rendelkezésre állt tanácsaival, javító észrevételeivel. Alapossága példaértékű számomra.

Köszönet illeti prof. dr. Hegyi Pétert, aki lehetővé tette, hogy a kutatómunkám során igazi csapatban dolgozzak, támogatása nélkül a metaanalízis nem készülhetett volna el. Az ő hite a sikerben a legnehezebb pillanatokon is átsegített.

Legnagyobb köszönettel dr. Szakács Zsolt PhD hallgatónak tartozom, akivel minden munkát közösen végeztünk. Metodikai tudása, rendszerező gondolkodása nagy segítség volt mind a közlemények, mind a dolgozat megírása során. Személyében nagyszerű tudományos munkatársra és egyben baráttra leltem.

Köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy türelemmel viselték hiányomat, biztattak és támogattak.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Abraham, G. és Inouye, M. (2015). Genomic risk prediction of complex human disease and its clinical application. *Curr Opin Genet Dev* 33, 10-16.
2. Agardh, D., Lee, H.S., Kurppa, K., Simell, V., Aronsson, C.A., Jorneus, O., Hummel, M., Liu, E. és Koletzko, S. (2015). Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics* 135, 627-634.
3. Akar, H.H., Yildiz, M., Sevinc, E. és Sokucu, S. (2015). The influence of HLA-DQ2 heterodimers on the clinical features and laboratory of patients with celiac disease. *Nutr Hosp* 32, 2594-2599.
4. Al-Toma, A., Goerres, M.S., Meijer, J.W., Pena, A.S., Crusius, J.B. és Mulder, C.J. (2006). Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, 315-319.
5. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D.S., Cellier, C., Mulder, C.J. és Lundin, K.E.A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 7, 583-613.
6. Almeida, L.M., Gandolfi, L., Pratesi, R., Uenishi, R.H., De Almeida, F.C., Selleski, N. és Nobrega, Y.K.D.M. (2016). Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis* 2016, 5409653.
7. Araya, M., Oyarzun, A., Lucero, Y., Espinosa, N. és Perez-Bravo, F. (2015). DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* 7, 4955-4965.
8. Bai, J.C., Fried, M., Corazza, G.R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., Greco, L., Cohen, H., Ciacci, C., Eliakim, R., Fasano, A., Gonzalez, A., Krabshuis, J.H., Lemair, A. és World Gastroenterology, O. (2013). World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 47, 121-126.
9. Bajor, J. (2017). "Coeliakia" fejezet *Klinikai belgyógyászat* kötet, szerkesztette Z. Tullassay. Medicina Könyvkiadó.
10. Barone, M.V., Troncone, R. és Auricchio, S. (2014). Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci* 15, 20518-20537.



11. Bastos, M.D., Kowalski, T.W., Punales, M., Tschiedel, B., Mariath, L.M., Pires, A.L.G., Faccini, L.S. és Silveira, T.R. (2017). Search for DQ2.5 and DQ8 alleles using a lower cost technique in patients with type 1 diabetes and celiac disease in a population of southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab* 61, 550-555.
12. Bergseng, E., Sidney, J., Sette, A. és Sollid, L.M. (2008). Analysis of the binding of gluten T-cell epitopes to various human leukocyte antigen class II molecules. *Hum Immunol* 69, 94-100.
13. Biagi, F., Bianchi, P.I., Vattiato, C., Marchese, A., Trotta, L., Badulli, C., De Silvestri, A., Martinetti, M. és Corazza, G.R. (2012). Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 46, 46-50.
14. Biagi, F., Schieppatti, A., Malamut, G., Marchese, A., Cellier, C., Bakker, S.F., Mulder, C.J.J., Volta, U., Zingone, F., Ciacci, C., D'odorico, A., Andreali, A., Astegiano, M., Klersy, C. és Corazza, G.R. (2014). PROgnosticating COeliac patieNts SURvivaL: The PROCONSUL score. *PLoS One* 9, e84163.
15. Bodd, M., Kim, C.Y., Lundin, K.E. és Sollid, L.M. (2012). T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology* 142, 552-561.
16. Brown, N.K., Guandalini, S., Semrad, C. és Kupfer, S.S. (2019). A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol* 114, 1587-1592.
17. Cabrera, C.M., Mendez-Lopez, I.M. és Caballero, A. (2018). Risk variation in celiac disease in a population from Southern Spain: evaluating the influence of the DQB1\*02:02 allele frequency. *Scand J Gastroenterol* 53, 266-272.
18. Cabrera, C.M., Sanchez-Godoy, L. és Navas-Lopez, V.M. (2019). Is the double gene dose of DQ2.5 or DQ2.5/DQ2.2 an involved factor in the clinical features of celiac disease? *Scand J Gastroenterol* 54, 960-964.
19. Cakir, M., Baran, M., Uçar, F., Akbulut, U.E., Kaklıkkaya, N. és Ersöz, Ş. (2014). Accuracy of HLA-DQ genotyping in combination with IgA anti-tissue transglutaminase serology and a “scoring system” for the diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turkish Journal of Pediatrics* 56, 347-353.
20. Capittini, C., De Silvestri, A., Rebuffi, C., Tinelli, C. és Poddighe, D. (2019). Relevance of HLA-DQB1\*02 Allele in the Genetic Predisposition of Children with Celiac Disease: Additional Cues from a Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55, 190.

21. Castillo, N.E., Theethira, T.G. és Leffler, D.A. (2015). The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 3, 3-11.
22. Catassi, C., Gatti, S. és Fasano, A. (2014). The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59 Suppl 1, S7-9.
23. Celestino, S., Spagnut, G., Melli, P., Miotti, V., Collarile, P., De Carli, S. és Tenore, A. (2011). Association between clinical features and HLA genotyping in Celiac disease. *Dig Liver Dis* 43, S430-S431.
24. Ceylan, G. és Tekedereli, I. (2009). HLA typing of a family diagnosed with celiac disease. *Gazi Med J* 20, 181-183.
25. Choung, R.S., Larson, S.A., Khaleghi, S., Rubio-Tapia, A., Ovsyannikova, I.G., King, K.S., Larson, J.J., Lahr, B.D., Poland, G.A., Camilleri, M.J. és Murray, J.A. (2017). Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology* 152, 830-839.e835.
26. Ciccocioppo, R., Kruzliak, P., Cangemi, G.C., Pohanka, M., Betti, E., Lauret, E. és Rodrigo, L. (2015). The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients* 7, 8733-8751.
27. Clemente, M.G., De Virgiliis, S., Kang, J.S., Macatagney, R., Musu, M.P., Di Pierro, M.R., Drago, S., Congia, M. és Fasano, A. (2003). Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 52, 218-223.
28. Coburn, J.A., Vande Voort, J.L., Lahr, B.D., Van Dyke, C.T., Kroning, C.M., Wu, T.-T., Gandhi, M.J. és Murray, J.A. (2013). Human leukocyte antigen genetics and clinical features of self-treated patients on a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 47, 828-833.
29. Collin, P., Vilppula, A., Luostarinen, L., Holmes, G.K.T. és Kaukinen, K. (2018). Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther* 47, 563-572.
30. Colombe, B.W. (2015). The DQ2 allele, DQB1\*02:02, differentiates mild from severe histology in adult celiac disease patients. *Hum Immunol* 76, 67.
31. Congia, M., Cucca, F., Frau, F., Lampis, R., Melis, L., Clemente, M.G., Cao, A. és De Virgiliis, S. (1994). A gene dosage effect of the DQA1\*0501/DQB1\*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol* 40, 138-142.

32. Constantinidou, N.A., Moraloglou, O.S., Krini, M.G., Spanou, K.I., Varela, I.I., Panagiotou, I.V., Roma, E.S. és Kanariou, M.G. (2009). HLA DR, DQ alleles and haplotypes associated with susceptibility and clinical traits of celiac disease. *Tissue Antigens* 73, 491-492.
33. Corazza, G.R. és Villanacci, V. (2005). Coeliac disease. *J Clin Pathol* 58, 573-574.
34. De Re, V., Magris, R. és Cannizzaro, R. (2017). New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med (Lausanne)* 4, 137.
35. De Silvestri, A., Capittini, C., Poddighe, D., Valsecchi, C., Marseglia, G., Tagliacarne, S.C., Scotti, V., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M. és Tinelli, C. (2018). HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ beta chains. *Pediatr Res* 83, 564-572.
36. Delgado, J.F., Amengual, M.J., Veraguas, A., Rodriguez, E., De Los Santos, M.M. és Guallarte, M.P. (2014). Paediatric celiac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences. *Acta Paediatr* 103, e238-242.
37. Dersimonian, R. és Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7, 177-188.
38. Dezsofi, A., Szebeni, B., Hermann, C.S., Kapitany, A., Veres, G., Sipka, S., Korner, A., Madacsy, L., Korponay-Szabo, I., Rajczy, K. és Arato, A. (2008). Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47, 283-287.
39. Díaz-Redondo, A., Miranda-Bautista, J., García-Lledó, J., Gisbert, J.P. és Menchén, L. (2015). The potential usefulness of human leukocyte antigen typing for celiac disease screening: A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 107, 423-429.
40. Elias, J., Hoorweg-Nijman, J.J.G. és Balemans, W.A. (2015). Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabet Med* 32, 834-838.
41. Eller, E., Vardi, P., Babu, S.R., Bugawan, T.L., Erlich, H.A., Yu, L. és Fain, P.R. (2006). Celiac disease and HLA in a Bedouin kindred. *Hum Immunol* 67, 940-950.

42. Elli, L., Villalta, D., Roncoroni, L., Barisani, D., Ferrero, S., Pellegrini, N., Bardella, M.T., Valiante, F., Tomba, C., Carroccio, A., Bellini, M., Soncini, M., Cannizzaro, R. és Leandro, G. (2017). Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Dig Liver Dis* 49, 138-146.
43. Erdei, A., Sármy, G. és Prechl, J. (2012). Immunológia. Medicina Könyvkiadó
44. Erriu, M., Abbate, G.M., Pili, F.M.G., Novara, F., Orrù, G., Montaldo, C., Piras, V. és Levrini, L. (2013). Oral signs and HLA-DQB1\*02 haplotypes in the celiac paediatric patient: A preliminary study. *Autoimmune Dis* 2013, 389590.
45. Erriu, M., Sanna, S., Nucaro, A., Orru, G., Garau, V. és Montaldo, C. (2011). HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. *Open Dent J* 5, 174-178.
46. Fallang, L.-E., Bergseng, E., Hotta, K., Berg-Larsen, A., Kim, C.-Y. és Sollid, L.M. (2009). Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol* 10, 1096-1101.
47. Farina, F., Picascia, S., Pisapia, L., Barba, P., Vitale, S., Franzese, A., Mozzillo, E., Gianfrani, C. és Del Pozzo, G.G. (2019). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles, Conferring Susceptibility to Celiac Disease and Type 1 Diabetes, are More Expressed Than Non-Predisposing Alleles and are Coordinately Regulated. *Cells* 8.
48. Fasano, A. és Catassi, C. (2012). Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 367, 2419-2426.
49. Fasano, M.E., Dametto, E. és D'alfonso, S. (2015). HLA Genotyping: Methods for the Identification of the HLA-DQ2,-DQ8 Heterodimers Implicated in Celiac Disease (CD) Susceptibility. *Methods Mol Biol* 1326, 79-92.
50. Fernandez-Cavada-Pollo, M.J., Inmaculada, M., Peña, A., Pérez, M.L.V., Ruiz, J.M., Castellano, E.D., Del Valle, I.V.G. és Roiz, C.G. (2012). Different dose effect of HLA genotype in adult versus children patients with celiac disease. *Tissue Antigens* 79, 473.
51. Goodwin, G. (2019). Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr*, 1-8.

52. Greco, L., Percopo, S., Clot, F., Bouguerra, F., Babron, M.C., Eliaou, J.F., Franzese, C., Troncone, R. és Clerget-Darpoux, F. (1998). Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 26, 286-290.
53. Green, P.H.R. és Jabri, B. (2003). Coeliac disease. *Lancet* 362, 383-391.
54. Grimes, D.A. és Schulz, K.F. (2002). Cohort studies: marching towards outcomes. *The Lancet* 359, 341-345.
55. Gudjonsdottir, A.H., Nilsson, S., Naluai, A.T., Ek, J., Amundsen, S.S., Wahlstrom, J. és Ascher, H. (2009). Association between genotypes and phenotypes in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49, 165-169.
56. Hall, M.A., Lanchbury, J.S. és Ciclitira, P.J. (1996). HLA class II region genes and susceptibility to dermatitis herpetiformis: PBb1 and TAP2 associations are secondary to those of the DQ subregion. *Eur J Immunogenet* 23, 285-296.
57. Hanif Mfm, M.K., Luck Nh, Abbas Z, Mubarak M, Laeeq Sm, Tasneem Aa (2017). Clinicopathological study of seronegative celiac disease in adults in Pakistan: a pilot study. *Middle East J Dig Dis* 9, 94.
58. Higgins, J.P.T. és Green, S. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration, elérhető: <https://training.cochrane.org/handbook>.
59. Hill, I.D., Fasano, A., Guandalini, S., Hoffenberg, E., Levy, J., Reilly, N. és Verma, R. (2016). NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 63, 156-165.
60. Howell, W.M., Leung, S.T., Jones, D.B., Nakshabendi, I., Hall, M.A., Lanchbury, J.S., Ciclitira, P.J. és Wright, D.H. (1995). HLA-DRB, -DQA, and -DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Hum Immunol* 43, 29-37.
61. Hunt, K.A., Zhernakova, A., Turner, G., Heap, G.A., Franke, L., Bruinenberg, M., Romanos, J., Dinesen, L.C., Ryan, A.W., Panesar, D., Gwilliam, R., Takeuchi, F., McLaren, W.M., Holmes, G.K., Howdle, P.D., Walters, J.R., Sanders, D.S., Playford, R.J., Trynka, G., Mulder, C.J., Mearin, M.L., Verbeek, W.H., Trimble, V., Stevens, F.M., O'morain, C., Kennedy, N.P., Kelleher, D., Pennington, D.J., Strachan, D.P., Mcardle, W.L., Mein, C.A., Wapenaar, M.C., Deloukas, P., McGinnis, R., Mcmanus, R., Wijmenga, C. és Van Heel, D.A. (2008). Newly

- identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 40, 395-402.
62. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I., Kurppa, K., Mearin, M.L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hrobjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S.M., Popp, A., Stordal, K., Werkstetter, K. és Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 70, 141-156.
63. Iacomino, G., Marano, A., Stillitano, I., Aufiero, V.R., Iaquinto, G., Schettino, M., Masucci, A., Troncone, R., Auricchio, S. és Mazzarella, G. (2016). Celiac disease: role of intestinal compartments in the mucosal immune response. *Mol Cell Biochem* 411, 341-349.
64. Jabri, B. és Sollid, L.M. (2017). T Cells in Celiac Disease. *J Immunol* 198, 3005-3014.
65. Jores, R.D., Frau, F., Cucca, F., Grazia Clemente, M., Orru, S., Rais, M., De Virgiliis, S. és Congia, M. (2007). HLA-DQB1\*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 42, 48-53.
66. Kabatova, J. és Hustak, R. (2017). The role of serological testing and hla genotyping in the diagnosis of celiac disease in Slovak Cohort. can duodenal biopsies be omitted? *Int J Celiac Dis* 5, 104-107.
67. Karell, K., Louka, A.S., Moodie, S.J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P.J., Sollid, L.M., Partanen, J. és European Genetics Cluster on Celiac, D. (2003). HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 64, 469-477.
68. Karinen, H., Karkkainen, P., Pihlajamaki, J., Janatuinen, E., Heikkinen, M., Julkunen, R., Kosma, V.M., Naukkarinen, A. és Laakso, M. (2006). Gene dose effect of the DQB1\*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 41, 191-199.
69. Kelly, C. (2019). Diagnosis of celiac disease in adults. UpToDate, elérhető: <https://www.uptodate.com/>.

70. Klein, S., Neuhausen, S., Book, L., Hoff, C. és Zone, J. (2005). Lack Of Correlation Of Copy Number Of Hla Dqa1a\* 05 Dqb1\* 02 And Tissue Transglutaminase Levels In Untreated Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 493-494.
71. Kocsis, D., Beres, N., Veres, G., Szabo, D., Muller, K.E., Arato, A. és Juhasz, M. (2014). Genetic and epigenetic aspects of celiac disease. *Orv Hetil* 155, 83-88.
72. Koning, F. (2012). Celiac disease: quantity matters. *Semin Immunopathol* 34, 541-549.
73. Koning, F. (2014). Pathophysiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59 Suppl 1, S1-4.
74. Korponay-Szabo, I.R. (2014). Autoantibodies and CD: past and future of celiac antibody testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59 Suppl 1, S11-13.
75. Korponay-Szabo, I.R., Troncone, R. és Discepolo, V. (2015). Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 381-398.
76. Kumar, V., Wijmenga, C. és Withoff, S. (2012). From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 34, 567-580.
77. Kupfer, S.S. és Jabri, B. (2012). Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 22, 639-660.
78. Laadhar, L., Toumi, A., Kallel-Sellami, M., Zitouni, M., Bouraoui, S., Maherzi, A., Makni, S. és Ben Hariz, M. (2009). HLA class II polymorphism in children with coeliac disease in Tunisia: is there any influence on clinical manifestation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21, 1286-1290.
79. Lazar-Molnar, E. és Snyder, M. (2018). The Role of Human Leukocyte Antigen in Celiac Disease Diagnostics. *Clin Lab Med* 38, 655-668.
80. Lebwohl, B., Ludvigsson, J.F. és Green, P.H.R. (2015). Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ (Clinical research ed)* 351, h4347.
81. Lebwohl, B., Sanders, D.S. és Green, P.H.R. (2018). Coeliac disease. *Lancet* 391, 70-81.
82. Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Tonutti, E., Amarri, S., Barbato, M., Barbera, C., Barera, G., Bellantoni, A., Castellano, E., Guariso, G., Limongelli, M.G., Pellegrino, S., Polloni, C., Ughi, C., Zuin, G., Fasano, A., Catassi, C., Weaning, S.W.G.O. és Risk, C.D. (2014). Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 371, 1295-1303.

83. Lionetti, E., Gatti, S., Pulvirenti, A. és Catassi, C. (2015). Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 365-379.
84. Liu, E., Lee, H.S., Aronsson, C.A., Hagopian, W.A., Koletzko, S., Rewers, M.J., Eisenbarth, G.S., Bingley, P.J., Bonifacio, E., Simell, V. és Agardh, D. (2014). Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 371, 42-49.
85. Ludvigsson, J.F., Bai, J.C., Biagi, F., Card, T.R., Ciacci, C., Ciclitira, P.J., Green, P.H.R., Hadjivassiliou, M., Holdoway, A., Van Heel, D.A., Kaukinen, K., Leffler, D.A., Leonard, J.N., Lundin, K.E.A., MCGough, N., Davidson, M., Murray, J.A., Swift, G.L., Walker, M.M., Zingone, F., Sanders, D.S., Group, B.S.G.C.D.G.D. és British Society Of, G. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 63, 1210-1228.
86. Ludvigsson, J.F., Leffler, D.A., Bai, J.C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P.H., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C.P., Leonard, J.N., Lundin, K.E., Murray, J.A., Sanders, D.S., Walker, M.M., Zingone, F. és Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 62, 43-52.
87. Majorana, A., Bardellini, E., Ravelli, A., Plebani, A., Polimeni, A. és Campus, G. (2010). Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent* 20, 119-124.
88. Malamut, G., Caillat-Zucman, S., Verkarre, V., Sanaa, F., Chatenoud, L., Brousse, N., Cerf-Bensussan, N. és Cellier, C. (2013). Impact of HLA type ii on clinical expression of celiac disease. *United European Gastroenterol J* 1, A278-A279.
89. Malamut, G. és Cellier, C. (2015a). Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 451-458.
90. Malamut, G. és Cellier, C. (2015b). Refractory celiac disease: epidemiology and clinical manifestations. *Dig Dis* 33, 221-226.
91. Margaritte-Jeannin, P., Babron, M.C., Bourgey, M., Louka, A.S., Clot, F., Percopo, S., Coto, I., Hugot, J.P., Ascher, H., Sollid, L.M., Greco, L. és Clerget-Darpoux, F. (2004). HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 63, 562-567.



92. Marsh, M.N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 102, 330-354.
93. Martinez-Ojinaga, E., Fernandez-Prieto, M., Molina, M., Polanco, I., Urcelay, E. és Nunez, C. (2019). Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol* 19, 91.
94. Maxim, R., Plesa, A., Ciortescu, I., Cianga, P., Stanciu, C. és Trifan, A. (2018a). HLA- DQB1\*02 dose effect on anti-tissue transglutaminase autoantibody levels in celiac disease. *Neurogastroenterol Motil* 30, 288-292.
95. Maxim, R., Plesa, A., Mazilu, B., Clim, A., Cianga, P., Stanciu, C. és Trifan, A. (2018b). Age of onset and diagnosis of celiac disease may be influenced by the haplotypes inherited. *Neurogastroenterol Motil* 30, 202.
96. Medrano, L.M., Dema, B., Lopez-Larios, A., Maluenda, C., Bodas, A., Lopez-Palacios, N., Figueredo, M.A., Fernandez-Arquero, M. és Nunez, C. (2012). HLA and celiac disease susceptibility: new genetic factors bring open questions about the HLA influence and gene-dosage effects. *PLoS One* 7, e48403.
97. Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Nenna, R., Maiella, G., Lulli, P. és Mazzilli, M.C. (2009). HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* 70, 55-59.
98. Megiorni, F. és Pizzuti, A. (2012). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 19, 88.
99. Mills, J.R., Katzman, B.M., Ettore, M., Murray, J.A., Gandhi, M.J. és Snyder, M.R. (2015). Exploring associations between genotype and serology in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 143, A042.
100. Mitchell, R.T., Sun, A., Mayo, A., Forgan, M., Comrie, A. és Gillett, P.M. (2016). Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? *Arch Dis Child* 101, 230-233.
101. Mohammed, M.A., Omar, N.M., Shebl, A.M., Mansour, A.H., Elmasry, E. és Othman, G. (2014). Celiac disease prevalence and its HLA-genotypic profile in Egyptian patients with type 1 diabetes mellitus. *Trends Med Res* 9, 81-97.
102. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. és Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62, 1006-1012.

103. Monsuur, A.J., De Bakker, P.I.W., Zhernakova, A., Pinto, D., Verduijn, W., Romanos, J., Auricchio, R., Lopez, A., Van Heel, D.A., Crusius, J.B.A. és Wijmenga, C. (2008). Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 3, e2270.
104. Moreno, M.L., Rodriguez-Herrera, A., Sousa, C. és Comino, I. (2017). Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients* 9.
105. Morreale, G.C., Cappello, M., Arini, A., Scorsone, A., Provenzano, V., Cutrera, S. és Almasio, P. (2016). HLA testing in adult-onset celiac disease: Relationship with clinical presentation and mucosal damage. *Dig Liver Dis* 48, e115.
106. Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V., Van Hoogstraten, I., Kneepkens, C.M.F. és Houwen, R. (2013a). Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56, 428-430.
107. Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V.M. és Houwen, R. (2012). The human leukocyte antigen DQ B1\*02 is more frequent in patients with tissue-transglutaminase antibody levels  $\geq 100$  U/mL. *Gastroenterology* 142, S277.
108. Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V.M., Otten, H.G., Ten Kate, F.J.W. és Houwen, R.H.J. (2013b). Children with celiac disease and high tTGA are genetically and phenotypically different. *World J Gastroenterol* 19, 7114-7120.
109. Murray, J.A., Moore, S.B., Van Dyke, C.T., Lahr, B.D., Dierkhising, R.A., Zinsmeister, A.R., Melton, L.J., 3rd, Kroning, C.M., El-Yousseff, M. és Czaja, A.J. (2007). HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 1406-1412.
110. Mustalahti, K., Sulkanen, S., Holopainen, P., Laurila, K., Collin, P., Partanen, J. és Maki, M. (2002). Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 37, 161-165.
111. Nenna, R., Mora, B., Megiorni, F., Mazzilli, M.C., Magliocca, F.M., Tiberti, C. és Bonamico, M. (2008). HLA-DQB1\*02 dose effect on RIA anti-tissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47, 288-292.
112. Oberhuber, G., Granditsch, G. és Vogelsang, H. (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, 1185-1194.

113. Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrinicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., Elli, L. és Grizzi, F. (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 8, 27-38.
114. Pena-Quintana, L., Torres-Galvan, M.J., Deniz-Naranjo, M.C., Ortigosa-Castillo, L., Ramos-Varela, J.C., Calvo-Hernandez, F., Fiuza-Perez, M.D., Rodriguez-Gallego, J.C. és Sanchez-Garcia, F. (2003). Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37, 604-608.
115. Piccini, B., Vascotto, M., Serracca, L., Luddi, A., Margollicci, M.A., Balestri, P., Vindigni, C., Bassotti, G. és Villanacci, V. (2012). HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 104, 248-254.
116. Pietzak, M.M., Schofield, T.C., McGinniss, M.J. és Nakamura, R.M. (2009). Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 966-971.
117. Pisapia, L., Camarca, A., Picascia, S., Bassi, V., Barba, P., Del Pozzo, G. és Gianfrani, C. (2016). HLA-DQ2.5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response. *J Autoimmun* 70, 63-72.
118. Ploski, R., Ek, J., Thorsby, E. és Sollid, L.M. (1993). On the HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens* 41, 173-177.
119. Poddar, U. (2013). Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences. *Indian J Gastroenterol* 32, 283-288.
120. Poddighe, D. (2019). HLA-DQB1\*02 Allele in First-degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 69, e148-e149.
121. Polvi, A., Eland, C., Koskimies, S., Maki, M. és Partanen, J. (1996). HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 23, 221-234.
122. Reilly, N.R., Fasano, A. és Green, P.H.R. (2012). Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 22, 613-621.
123. Ricano-Ponce, I., Wijmenga, C. és Gutierrez-Achury, J. (2015). Genetics of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 399-412.
124. Romanos, J., Van Diemen, C.C., Nolte, I.M., Trynka, G., Zhernakova, A., Fu, J., Bardella, M.T., Barisani, D., Mcmanus, R., Van Heel, D.A. és Wijmenga, C.

- (2009). Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 137, 834-840.
125. Ros, I., Ros, L., Sanchez-Valverde, F. és Gimeno, J.J. (2010). Hla-genotype doesn't influence on celiac disease phenotype. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50, E75.
126. Rostami-Nejad, M., Romanos, J., Rostami, K., Ganji, A., Ehsani-Ardakani, M.J., Bakhshipour, A.R., Zojaji, H., Mohebbi, S.R., Zali, M.R. és Wijmenga, C. (2014). Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 20, 6302-6308.
127. Rubio-Tapia, A., Hill, I.D., Kelly, C.P., Calderwood, A.H., Murray, J.A. és American College Of, G. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 108, 656-676.
128. Rubio-Tapia, A. és Murray, J.A. (2010). Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 59, 547-557.
129. Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P.H.R., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Rostami, K., Sanders, D.S., Schumann, M., Ullrich, R., Villalta, D., Volta, U., Catassi, C. és Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 10, 13.
130. Schuppan, D. és Dietrich, C.G. (2019). Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestation of celiac disease in adults. UpToDate, elérhető: <https://www.uptodate.com/>.
131. Schuppan, D. és Zevallos, V. (2015). Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 33, 260-263.
132. Schweiger, D.S., Mendez, A., Jamnik, S.K., Bratanic, N., Bratina, N., Battelino, T., Breclj, J. és Vidan-Jeras, B. (2016). High risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease. *Hla* 87, 233-233.
133. Senapati, S., Sood, A., Midha, V., Sood, N., Sharma, S., Kumar, L. és Thelma, B.K. (2016). Shared and unique common genetic determinants between pediatric and adult celiac disease. *BMC Med Genomics* 9, 44.
134. Serena, G., Lima, R. és Fasano, A. (2019). Genetic and Environmental Contributors for Celiac Disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 19, 40.
135. Shannahan, S. és Leffler, D.A. (2017). Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 27, 79-92.

136. Silvester, J.A., Comino, I., Kelly, C.P., Sousa, C., Duerksen, D.R. és Group, D.B.S. (2019). Most Patients With Celiac Disease on Gluten-free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology*.
137. Sollid, L.M. (2017). The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics* 69, 605-616.
138. Sollid, L.M. és Thorsby, E. (1993). HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 105, 910-922.
139. Szakács, Z. (2019). TM Tudás. Transzlációs Medicina Alapítvány.
140. Szakacs, Z., Gede, N., Gyongyi, Z., Solymar, M., Csupor, D., Eross, B., Vincze, A., Miko, A., Vasas, A., Szapary, L., Dobszai, D., Baliko, V., Hagendorn, R., Hegyi, P. és Bajor, J. (2019). A Call for Research on the Prognostic Role of Follow-Up Histology in Celiac Disease: A Systematic Review. *Front Physiol* 10, 1408.
141. Szakacs, Z., Matrai, P., Hegyi, P., Szabo, I., Vincze, A., Balasko, M., Mosdosi, B., Sarlos, P., Simon, M., Marta, K., Miko, A., Pecsi, D., Demcsak, A. és Bajor, J. (2017). Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS One* 12, e0187526.
142. Tanpowpong, P., Broder-Fingert, S., Katz, A.J. és Camargo, C.A., Jr. (2012). Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol* 3, e9.
143. Thomas, H.J., Ahmad, T., Rajaguru, C., Barnardo, M., Warren, B.F. és Jewell, D.P. (2009). Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 44, 1076-1083.
144. Tjon, J.M., Van Bergen, J. és Koning, F. (2010). Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 62, 641-651.
145. Troncone, R., Auricchio, R., Paparo, F., Maglio, M., Borrelli, M. és Esposito, C. (2004). Coeliac disease and extraintestinal autoimmunity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39 Suppl 3, S740-741.
146. Troncone, R. és Discepolo, V. (2014). Celiac disease and autoimmunity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59 Suppl 1, S9-S11.
147. Tuysuz, B., Dursun, A., Kutlu, T., Sokucu, S., Cine, N., Suoglu, O., Erkan, T., Erginel-Unaltuna, N. és Tumay, G. (2001). HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 57, 540-542.

148. Tye-Din, J.A., Cameron, D.J.S., Daveson, A.J., Day, A.S., Dellsperger, P., Hogan, C., Newnham, E.D., Shepherd, S.J., Steele, R.H., Wienholt, L. és Varney, M.D. (2015). Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective. *Intern Med J* 45, 441-450.
149. Vader, W., Stepniak, D., Kooy, Y., Mearin, L., Thompson, A., Van Rood, J.J., Spaenij, L. és Koning, F. (2003). The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 12390-12395.
150. Van Belzen, M.J., Koeleman, B.P., Crusius, J.B., Meijer, J.W., Bardoel, A.F., Pearson, P.L., Sandkuijl, L.A., Houwen, R.H. és Wijmenga, C. (2004). Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun* 5, 215-220.
151. Van Heel, D.A., Hunt, K., Greco, L. és Wijmenga, C. (2005). Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19, 323-339.
152. Vegas-Sanchez, M.D.C., Calabia-González, O., Llorente-Jiménez, P. és García-Delgado, R. (2015). Predictive value and clinical utility of HLA-DQ typing in diagnosis of celiac disease in patients over 50. *Rev Lab Clin* 8, 131-137.
153. Verma, A.K., Singh, A., Gatti, S., Lionetti, E., Galeazzi, T., Monachesi, C., Franceschini, E., Ahuja, V., Catassi, C. és Makharia, G.K. (2018). Validation of a novel single-drop rapid human leukocyte antigen-DQ2/-DQ8 typing method to identify subjects susceptible to celiac disease. *JGH Open* 2, 311-316.
154. Vermeulen, B.A., Hogen Esch, C.E., Yuksel, Z., Koning, F., Verduijn, W., Doxiadis, Ii, Schreuder, G.M. és Mearin, M.L. (2009). Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol* 44, 40-45.
155. Viken, M.K., Flam, S.T., Skriverhaug, T., Amundsen, S.S., Sollid, L.M., Drivvoll, A.K., Joner, G., Dahl-Jorgensen, K. és Lie, B.A. (2017). HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease. *Hla* 89, 278-284.
156. Vivas, S., Ruiz De Morales, J.M., Fernandez, M., Hernando, M., Herrero, B., Casqueiro, J. és Gutierrez, S. (2008). Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 103, 2360-2365; quiz 2366.

157. Wessels, M.M.S., De Rooij, N., Roovers, L., Verhage, J., De Vries, W. és Mearin, M.L. (2018). Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients. *Eur J Pediatr* 177, 1585-1592.
158. Wolters, V.M. és Wijmenga, C. (2008). Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 103, 190-195.
159. Wu, R., Moleski, S., Kistler, C.A., Colombe, B. és Di Marino, A. (2014). The clinical characteristics of HLA genotype DQ 2.2 in a united states adult celiac disease population. *Am J Gastroenterol* 109, S114.
160. Zamani, M., Modares-Sadegi, M., Shirvani, F., Zamani, H. és Emami, M.H. (2014). The involvement of the HLA-DQB1 alleles in the risk and the severity of Iranian coeliac disease patients. *Int J Immunogenet* 41, 312-317.
161. Zubillaga, P., Vidales, M.C., Zubillaga, I., Ormaechea, V., Garcia-Urkia, N. és Vitoria, J.C. (2002). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34, 548-554.

## A PHD DOLGOZAT TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK

### A PHD dolgozathoz közvetlenül felhasznált közlemények (IF:4,838)

1. **Bajor J**, Szakács Zs, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, Pétervári E, Balaskó M, Pár G, Sarlós P, Szűcs Á, Czimmer J, Szemes K, Huszár O, Varjú P, Vincze Á. Classical coeliac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1\*02: A systematic review with meta-analysis. PLoS ONE, 2019, 14(2): e0212329. **IF: 2,776 (Q1)**
2. **Bajor J**, Szakács Zs, Juhász M, Papp M, Kocsis D, Szegedi É, Földi I, Farkas N, Hegyi P, Vincze Á: HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of celiac disease: a multicentre study. Int J Immunogenet, 2019, 46(2): 74-81. **IF: 1,031 (Q3)**
3. **Bajor J**, Szakács Zs, Vincze Á: Response to Letter to the Editor: Relevance of HLA-DQB1\*02 allele in predisposing to Celiac Disease. Int J Immunogenet, 2019, 46(4): 276-277. **IF: 1,031 (Q3)**

### Egyéb, a dolgozat témájával kapcsolatos közlemények

4. Szakács Zs, Gede N, Gyöngyi Z, Solymár M, Csupor D, Eröss B, Vincze Á, Mikó A, Vasas A, Szapáry L, Dobszai D, Balikó V, Hágendorn R, Hegyi P, **Bajor J**: A call for research on the prognostic role of follow-up histology in celiac disease: a systematic review. Front Physiol, 2019 Nov 19; 10:1408. **IF: 3,201 (Q2)**
5. Szakács Zs, Csiszár B, Kenyeres P, Sarlós P, Eröss B, Hussain A, Nagy A, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bodis E, Márta K, Szentesi A, Tőkes-Fuzesi M, Berki T, Vincze Á, Toth K, Hegyi P, **Bajor J**: Haemorheological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case-control study protocol. BMJ Open 2019;9:e026315. **IF: 2,376 (Q1)**
6. **Bajor J**: A malasszimiláció okai, diagnosztikája és kezelése. Orvostovábbképző Szemle, 2018, 25 (11): 17-18.
7. Szakács Zs, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, Mosdósi B, Sarlós P, Simon M, Márta K, Mikó A, Pécsi D, Demcsák A, **Bajor J**: Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: a meta-analysis. Plos One, 2017, 12: (11) e0187526 **IF: 2,806 (Q1)**
8. **Bajor J**: Coeliakia – 2016, MBA, 69:321-327.
9. **Bajor J**: Gluténmentes diéta – az új divat? MBA, 2015, 68, 279-284.
10. **Bajor J**, Kocsis D, Juhász M: Nem-coeliakiás glutén-szenzitivitás – új glutén-asszociált entitás? CEUJGH, 2015, 1 (1): 14-18
11. **Bajor J**: Glutén szenzitivitás, az új glutén asszociált kórkép, MBA, 2014, 67, 93-96.
12. **Bajor J**: Irritábilis bél szindróma vagy glutén szenzitivitás, egy új entitás a glutén asszociált betegségek körében, HTSZ, 2014,19: 2-5.
13. Kocsis D, **Bajor J**, Papp M, Miheller P, Hersényi L, Tulassay Zs, Juhász M: Questionnaire survey of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in outpatients' cohorts of three Hungarian gastroenterology referral centres. Zeitschrift für Gastroenterologie 05/2015; 53(05). **IF:0,291**
14. **Bajor J**: Coeliakia. Orvosi Hetilap. 2007, 148(15): 709-711.



15. Lomb Z, **Bajor J**, Garamszegi M, Grexa E, Bogner B, Tóvári L, Beró T: Peumatosis cystoides intestinalis. Orvosi Hetilap, 2005, 146 (8): 369-374.
16. **Bajor J**, Lomb Z, Anga B, Beró T: Szülést követően manifesztálódó coeliakia. Orvosi Hetilap, 2003, 144 (52): 2665-2669.

#### **A dolgozat témájához kapcsolódó poszter nemzetközi kongresszuson**

1. Szakács Zs, Nagy M, Csiszár B, Kenyeres P, Sarlós P, Erőss B, Hussain A, Nagy Á, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bódis E, Márta K, Szentesi A, Tőkés-Füzesi M, Berki T, Vincze Á, Tóth K, Hegyi P, **Bajor J**: Hemorheological and hemostatic alterations in celiac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-celiac, non-IBD subjects (HERMES): Preliminary results of a case-control study. UEGW, 2019, október 19-23, Barcelona, Spanyolország.
2. **Bajor J**, Szakács Zs, Farkas N, Hegyi P, Vincze Á: Non-classical clinical presentation of celiac disease is more prevalent in the 21<sup>st</sup> century. A single center experience. UEGW, 2018, október 20-24. Bécs, Ausztria.
3. Korponay-Szabó IR, Gyimesi J, Barkaszi-Szabó Z, Riznik P, Balogh M, Tokodi I, Pollák É, Guthy I, Horváth Á, Werkstetter K, Koletzko S, Bódi P, Kis I, **Bajor J**, Csoszanszki N, Nemes É, Kadenczki O, B. Kovács J, Dolinsek J, Dolinsek J: Utilisation of diagnostic tools for coeliac disease in children in 2016-2017 - A nation-wide survey. UEGW, 2018, október 20-24. Bécs, Ausztria.
4. **Bajor J**, Zsolt Szakács Zs, Farkas N, Juhász M, Papp M, Kocsis D, Földi I, Szegedi É, Hegyi P, Vincze Á: HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of celiac disease: a multicenter study. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.
5. Szakács Zs, Csiszár B, Kenyeres P, Sarlós P, Erőss B, Hussain A, Nagy Á, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bódis E, Márta K, Szentesi A, Tőkés-Füzesi M, Berki T, Vincze Á, Tóth K, Hegyi P, **Bajor J**: Hemorheological and hemostatic alterations in celiac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-celiac non-IBD subjects (HERMES): preliminary results of a case-control study. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.
6. Szakács Zs, Gede N, Gyöngyi Z, Solymár M, Csupor D, Erőss B, Vincze Á, Mikó A, Vasas A, Szapáry L, Dobszai D, Balikó V, Hágendorn R, Hegyi P, **Bajor J**: Follow-up histology has a limited prognostic role in coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.
7. Szakács Zs, **Bajor J**: Follow-up histology – what does it tell us in celiac disease - a meta-analysis and systematic review. 11<sup>th</sup> European Workshop on Immune Mediated Inflammatory Diseases, 2017, December 14-16. Utrecht, Netherlands.
8. **Bajor J**, Beró T: Rare co-existence of coeliac disease with Turner syndrome, myasthenia gravis and chronic myeloid leukaemia, 164. Falk Symposium, Budapest, 2008. 05.02-03.
9. **Bajor J**, Beró T: Celiac disease associated rare complications. Report of two cases of liver cirrhosis and a case of lichen oris. 160. Falk Symposium. Portoroz, Szlovénia. 2007. 06.14-16.
10. **Bajor J**, Gódi Sz, Beró T: Coeliac disease during pregnancy and puerperium. 4. Central European Gastroenterology Meeting (CERUGEM), Visegrád, 2006.06.29-07.02.

11. Beró T, **Bajor J**, Gódi Sz, Anga B: Result of our coeliac health survey. 4. Central European Gastroenterology Meeting (CERUGEM), Visegrád, 2006.06.29-07.02.

#### **A dolgozat témájához kapcsolódó könyvfejezetek**

12. **Bajor J**: Coeliakia (Klinikai belgyógyászat, Szerk: Tulassay Zs, 2017), 323-330.
13. **Bajor J**: A coeliakia és a házi orvos (Gasztróenterológia a házi orvosi gyakorlatban. Szerk: Magyar A, Bajor J, 2019)

#### **Egyéb, a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények**

1. Bor R, Fábrián A, Matuz M, Szepes Z, Farkas K, Miheller P, Szamosi T, Vincze Á, Rutka M, Szántó K, Bálint A, Nagy F, Milassin Á, Tóth T, Zsigmond F, **Bajor J**, Müllner K, Lakner L, Papp M, Salamon Á, Horváth G, Sarang K, Schäfer E, Sarlós P, Palatka K, Molnár T. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Dec 6:1-9. **IF: 3,974 (Q1)**
2. Szakó L, Mátrai P, Hegyi P, Pécsi D, Gyöngyi Z, Csupor D, **Bajor J**, Eröss B, Mikó A, Szakács Z, Dobszai D, Meczker Á, Márta K, Rostás I, Vincze Á: Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis. *Pancreatology.* 2019 Oct 31. pii: S1424-3903(19)30760-4. **IF: 3,241 (Q1)**
3. Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, **Bajor J**, Gódi S, Sarlós P, Gede N, Izbéki F, Halász A, Márta K, Dobszai D, Török I, Farkas H, Papp M, Varga M, Hamvas J, Novák J, Mickevicius A, Maldonado ER, Sallinen V, Illés D, Kui B, Eröss B, Czakó L, Takács T, Hegyi P: Multiple Hits in Acute Pancreatitis: Components of Metabolic Syndrome Synergize Each Other's Deteriorating Effects. *Front Physiol.* 2019 Sep 20;10:1202. **IF: 3,201 (Q2)**
4. Farkas N, Hanák L, Mikó A, **Bajor J**, Sarlós P, Czimmer J, Vincze Á, Gódi S, Pécsi D, Varjú P, Márta K, Hegyi PJ, Eröss B, Szakács Z, Takács T, Czakó L, Németh B, Illés D, Kui B, Darvasi E, Izbéki F, Halász A, Dunás-Varga V, Gajdán L, Hamvas J, Papp M, Földi I, Fehér KE, Varga M, Csefkó K, Török I, Hunor-Pál F, Mickevicius A, Maldonado ER, Sallinen V, Novák J, Ince AT, Galeev S, Bod B, Sümegi J, Pencik P, Szepes A, Szentesi A, Párniczky A, Hegyi P. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. *Front Physiol.* 2019 Sep 4;10:1092. **IF: 3,201 (Q2)**
5. Szakács Z, Eröss B, Soós A, Mátrai P, Szabó I, Pétervári E, **Bajor J**, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, Balaskó M, Sarlós P, Szűcs Á, Czimmer J, Vincze Á, Pár G. Baveno Criteria Safely Identify Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease Who Can Avoid Variceal Screening Endoscopy: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019 Aug 13;10:1028. **IF: 3,201 (Q2)**
6. Erös A, Farkas N, Hegyi P, Szabó A, Balaskó M, Veres G, Czakó L, **Bajor J**, Alizadeh H, Rakonczay Z, Mikó A, Habon T, Eröss B, Bérczi B, Sarlós P: Anti-TNF $\alpha$  agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019 Aug;51(8):1086-1095. **IF: 3,037 (Q2)**
7. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, Illés D, Koncz B, Márta K, Mikó A, Mosztbacher D, Németh BC, Pécsi D, Szabó A, Szűcs Á, Varjú P, Szentesi A, Darvasi E, Eröss B, Izbéki F, Gajdán L, Halász A, Vincze Á, Szabó I, Pár G, **Bajor J**, Sarlós P, Czimmer J, Hamvas J, Takács T, Szepes Z,

- Czakó L, Varga M, Novák J, Bod B, Szepes A, Sümegi J, Papp M, Góg C, Török I, Huang W, Xia Q, Xue P, Li W, Chen W, Shirinskaya NV, Poluektov VL, Shirinskaya AV, Hegyi PJ, Bátorvský M, Rodriguez-Oballe JA, Salas IM, Lopez-Diaz J, Dominguez-Munoz JE, Molero X, Pando E, Ruiz-Rebollo ML, Burgueño-Gómez B, Chang YT, Chang MC, Sud A, Moore D, Sutton R, Gougol A, Papachristou GI, Susak YM, Tiuliukin IO, Gomes AP, Oliveira MJ, Aparício DJ, Tantau M, Kurti F, Kovacheva-Slavova M, Stecher SS, Mayerle J, Poropat G, Das K, Marino MV, Capurso G, Małecka-Panas E, Zatorski H, Gasiorowska A, Fabisiak N, Ceranowicz P, Kuśnierz-Cabala B, Carvalho JR, Fernandes SR, Chang JH, Choi EK, Han J, Bertilsson S, Jumaa H, Sandblom G, Kacar S, Baltatzis M, Varabei AV, Yeshy V, Chooklin S, Kozachenko A, Veligotsky N, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology*. 2019 Jun;19(4):488-499. **IF: 3,241 (Q1)**
8. Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, Csupor D, **Bajor J**, Eröss B, Mikó A, Szakó L, Meczker Á, Hágendorn R, Márta K, Szentesi A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group: Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):729-743. **IF: 3,411 (Q1)**
  9. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, **Bajor J**, Czopf L, Gyöngyi Z, Kiss Z, Márta K, Simon M, Szilágyi ÁL, Veres G, Mosdósi B. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Jan 18;17(1):4. **IF: 2,673 (Q2)**
  1. Bajor J: Fizikai aktivitással összefüggő emésztőrendszeri tünetcsoport, *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 2019, 72 : 4 pp. 195-199. 5 p.
  2. Bérczi B, Gerencsér G, Farkas N, Hegyi P, Veres G, **Bajor J**, Czopf L, Hussain A, Rakonczay Z, Vigh É, Eröss B, Szemes K, Gyöngyi Z: Összefüggés az AIRE gén polimorfizmusai és a rheumatoid arthritis között: szisztematikus irodalmi áttekintés és eset-kontrollos vizsgálatok meta-analízise. *Népegészségügy*, 2018, 96 (1): 23-28.
  3. Sarlós P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Pétervári E, Vincze Á, Pár G, **Bajor J**, Czimmer J, Huszár O, Varjú P, Farkas N: Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *JCC*, 2018, 12: 489-498. **IF: 7,827 (Q1/D1)**
  4. Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, **Bajor J**, Sarlós P, Márta K, Eröss A, Mikó A, Szakács Z, Pécsi D, Mátrai P, Hegyi P, Veres G: Eosinophil counts in the small intestine and colon in children without apparent gastrointestinal disease: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):6-12. **IF: 3,015 (Q1/D1)**
  5. Mikó A, Farkas N, Garami A, Szabó I, Vincze Á, Veres G, **Bajor J**, Alizadeh H, Rakonczay Z Jr, Vigh É, Márta K, Kiss Z, Hegyi P, Czakó L. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2018, 47(8):917-923. **IF: 2,675 (Q2)**
  6. Mikó A, Pótó L, Mátrai P, Hegyi P, Füredi N, Garami A, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, Sarlós P, **Bajor J**, Tenk J, Rostás I, Pétervári E: Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018, 18(1):107. **IF: 2,818 (Q1)**
  7. Szapáry L, Tinusz B, Farkas N, Márta K, Szakó L, Meczker Á, Hágendorn R, **Bajor J**, Vincze Á, Gyöngyi Z, Mikó A, Csupor D, Hegyi P, Eröss B:

- Intralesional steroid is beneficial in benign refractory esophageal strictures: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018, 24(21):2311-2319. **IF: 3,411 (Q1)**
8. Gódi Sz, Eröss B, Gyömbér Zs, Szentesi A, Farkas N, Párniczky A, Sarós P, **Bajor J**, Czimmer J, Mikó A, Márta K, Hágendorn R, Márton Zs, Verzár Zs, Czakó L, Szepes Z, Vincze Á, Hegyi P: Centralized care for acute pancreatitis significantly improves outcomes. *JGLD*, 2018, 27 (2):151-157. **IF: 2,063 (Q2)**
  9. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, **Bajor J**, Czopf L, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Márta K, Mikó A, Szakács Z, Pécsi D, Hegyi P, Szabó IL: PPIs not responsible for elevating cardiovascular risk in patients on clopidogrel - a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*, 2018,9:1550. **IF: 3,201 (Q2)**
  10. **Bajor J**: Protonpumpagátlók alkalmazása savdependens kórképekben. *Medical Tribune*, 2018, 16:12.
  11. Gasztonyi B, **Bajor J**, Tihanyi M, Herszényi L: A laktóztolerancia gyakorlati megközelítése. *CEJGH*, 2018, 4 (1): 217-222.
  12. Szakács Z, Faluhelyi N, Fincsur A, Papp A, Vincze Á, **Bajor J**: Infliximab terápia mellett kialakuló appendicitis perianalis Crohn-betegben. *Orv Hetil*. 2018, 159 (10):405-409. **IF: 0,564 (Q3)**
  13. Berczi B, Gelencsér G, Farkas N, Hegyi P, Veres G, **Bajor J**, Czopf L, Alizadeh H, Rakonczay Z, Vigh E, Eröss B, Szemes K, Gyöngyi Z: Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1): 14096. **IF: 4,259 (Q1)**
  14. Márta K, Szabó AN, Pécsi D, Varjú P, **Bajor J**, Gódi Sz, Sarlós P, Mikó A, Szemes K, Papp M, Tornai T, Vincze Á, Márton Zs, Vincze PA, Lankó E, Szentesi A, Molnár T, Hágendorn R, Faluhelyi N, Battyani I, Kelemen D, Papp R, Miseta A, Verzár Zs, Lerch MM, Neoptolemos JP, Sahin-Tóth M, Petersen OH, Hegyi P: High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ open*, 2017, 7: (9): e015874. **IF: 2,369 (Q1)**
  15. Mosztbacher D, Farkas N, Solymár M, Pár G, **Bajor J**, Szűcs Á, Czimmer J, Márta K, Mikó A, Rumbus Z, Varjú P, Hegyi P, Párniczky A: Restoration of energy level in the early phase of acute pediatric pancreatitis. *WJG*, 2017, 23(6): 957-963. **IF: 3,365 (Q1)**
  16. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, **Bajor J**, Szűcs Á, Huszár O, Pécsi D, Czimmer J: *Plos One*, 2017, 12 (8), e0182942. **IF: 2,806 (Q1)**
  17. Huszár O, Kokas B, Mátrai P, Hegyi P, Pétervári E, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, **Bajor J**, Czimmer J, Mosztbacher D, Márta K, Zsiborás Cs, Varjú P, Szűcs Á: Meta-analysis of the long term successrate of different interventions in benign biliary strictures, *Plos One*, 2017, 12: (1), e0169618. **IF: 2,806 (Q1)**
  18. Illés A, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Solymár M, Pétervári E, Balaskó M, Pár G, Sarlós P, **Bajor J**, Szűcs Á, Czimmer J, Szemes K, Vincze Á: Is Heller myotomy better than ballon dilation? A meta-analysis. *JGLD*, 2017, 26 (2): 121.127. **IF: 1,837 (Q2)**
  19. Hágendorn R, Farkas N, Vincze Á, Gyöngyi Z, Csupor D, **Bajor J**, Eröss B, Csécei P, Vasas A, Szakács Zs, Szapáry L, Hegyi P, Mikó A: Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *WJG*, 2017, 23 (47):8415-8425. **IF: 3,365 (Q1)**

20. Szabó IL, Mátics R, Hegyi P, Garami A, Illés A, Sarlós P, **Bajor J**, Szűcs A, Mosztbacher D, Márta K, Szemes K, Csekő K, Kővári B, Rumbus Z, Vincze Á: PPIs prevent aspirin-induced gastrointestinal bleeding better than H2RAs. A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017 Dec;26(4):395-402. **IF: 1,964.**
21. Vincze P, Lankó E, Szabóné Schirm Sz, **Bajor J**, Botz L: A tápláltsági állapot intézményi költségekre kifejtett hatásának vizsgálati lehetőségei. *IME: Interdiszciplináris Magyar Egészségügy/Informatika és Menedzsment az Egészségügyben*, 2017: 16 84): 61-65.
22. **Bajor J**: A tartós protonpumpa-gátló kezelés hatásaink kritikus elemzése. *CEJGH*, 2017, 3 (3): 129-133.
23. Parniczky,A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szucs A, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, **Bajor J**, Godi Sz,Vincze A, Illes, A Szabo I, Par G, Takacs T, Czako L Szepes Z, Rakonczay Z, Izbeki F, Gervain J, Halasz A, Crai S, Novak J, Hritz I, Gog C, Sumegi J, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Muller,M Papp Z, Sahin-Toth M, Hegyi P, Pancreatic Study group. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *Plos One*, 2016, 11(10) e165309. **IF: 2,806 (Q1)**
24. Lakatos G, Balázs A, Kui B, Gódi Sz, Szűcs Á, Szentesi A, Szentkereszty Z, Pár G, **Bajor J**, Szabó I, Izbéki F, Halász A, Leindler L, Farkas G Jr, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Hegyi P, Kahán Z: Pancreatic cancer: multicenter prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group, *J Gastrointestin Liver Dis*, 2016, 25: 219-225. **IF: 1,837 (Q4)**
25. Márta K, Farkas N, Szabó I, Illés A, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, **Bajor J**, Szűcs Á, Czimmer J, Mosztbacher D, Párniczky A, Szemes K, Pécsi D, Hegyi P.: Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis. *Int J Mol Sci*, 2016, Oct 20, 17(10). pii:E1691. **IF: 3,226 (Q2)**
26. Parniczky A, Hritz I, Balázs A, Gódi Sz, Halász A, Kui B, Mosztbacher D, Szucs Á, Sümegi J, Bod B, Novák J, Crai,S, Hamvas J, Kiss T, Varga M, Csefkó K, Sarlós P.
27. **Bajor J**, Szabó I, Izbéki F, Gervain J, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Bor R, Szidor V, Hegyi P: Vital importance of the dissemination of IAP/APA guidelines: dramatic results during the validation on a nationwide cohort study. *Pancreatology*, 2015, S65 **IF: 2,406 (Q3)**
28. Lomb Z, **Bajor J**: Lemmel szindróma, *CEUJGH*, 2015, 1 (1): 34-35.
29. Pár G, Trosits A, Pakodi F, Szabó I, Czimmer J, Illés A, Gódi Sz, **Bajor J**, Sarlós P, Kenyeres P, Miseta A, Vincze Á, Pár A: Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis, *Orvosi Hetilap* 02/2014; 155(7):270-6. **IF: 0,31**
30. **Bajor J**: Vastúlterheléses szindrómák, *Magy Belorv Arch*, 2013, 66: 192-197.
31. **Bajor J**: Minden szakma érintett: a hasmenéshez vezető okokról és kezelésükről, *Medical Tribune*, 2013, 11 (4): 15.
32. Kálmán J, **Bajor J**, Gáll J, Harsányi L, Horváth HC, Kerékgyártó O, László A, Novák J, Salamon A, Wacha J: A gyulladáshoz vezető bélbetegségek szülészetinőgyógyászati vonatkozásai. *Orv Hetil.*2012 Nov 18;153(46):1832-8.
33. **Bajor J**: Achlorhydria – a protonpumpagátló-kezelés lehetséges kockázata? *Magy Belorv Arch* 2012, 65: 5-14.
34. **Bajor J**: A vashiányos anaemia diagnózisa és kezelése IBD-ben, *Magy Belorv Arch*, 2012, 65 (1): 27-33.

35. **Bajor J:** Táplálkozás-táplálkozási anomáliák. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2010, 15 (4): 546-550.
36. Beró T, **Bajor J:** Diabetesz enteropátia. Diabetes: A veszprém megyei diabetesz egyesület lapja, 2010, 6: 26-27.
37. **Bajor, J:** Gastrointestinal Stromal Tuomours in Patient with type 1 Neurofibromatosis, CEMED, 2009, 3 (2): 247-254.
38. **Bajor J,** Beró T: Hasmenés a gasztroenterológus szemszögéből, Orvosi Hetilap, 2009, 150 (35): 1655-1661.
39. **Bajor J:** A fiatal gasztroenterológusok szakmai perspektívája, Eur J Gastroenterol Hepatol, (magyar kiadás), 2009, 13 (2): 41-44.
40. **Bajor J:** Gastrointestinalis stroma tumorok 1,típusú neurofibromatosisban, Orvosi Hetilap, 2009, 150 (4):149-153.
41. **Bajor J:** Hasmenés és láz gasztroenterológiai kórképekben, Infekció és infékcókontroll, 2008, 3-4: 148-153.
42. **Bajor J,** Grexa E, Rostás T, Kravják A, Beró T: Multifokális gócos zsírmáj, LAM, 2008, 18 (6-7):515
43. **Bajor J:** Peptikus fekélybetegség, Orvostovábbképző Szemle, 2008, 4(114): 32-34.
44. **Bajor J:** Rifaximin alkalmazása a mindennapi gyakorlatban. Orvosi Hetilap, 2006, 147 (3): 139-140
45. **Bajor J:** Utazók hasmenése. Praxis. 2005, 14: 21-24.
46. Solt J, **Bajor J,** Szabó M, Horváth ÖP: long-term results of balloon catheter dilatation for benign gastric outlet stenosis. Endoscopy, 2003, 35(6): 490-495. **IF: 3,227 (Q1)**
47. **Bajor J,** Garamszegi M, Grexa E, Anga B, Papp G, Beró T: Epeúti obstrukciót okozó neurofibroma Recklinghausen-kóros betegben. Orvosi Hetilap, 2002, 143(33): 1947-1950.
48. **Bajor J,** Beró T, Garamszegi M, Anga B, Szilágyi K: Ductus choledochus tumor kialakulása fiatal colitis ulcerosás nőbetegben. Orvosi Hetilap, 2001, 142(23): 1231-1234.
49. Solt J, **Bajor J,** Moizs M, Grexa E, Horváth ÖP: Primary cricopharyngeal dysfunction: treatment with balloon catheter dilatation. Gastrointestinal Endoscopy. 2001, 54(6): 767-771. **IF: 3,8 (Q1)**
50. Solt J, **Bajor J,** Szabó M, Horváth Ö.P: Gyomorkimenet szűkületeinek ballonkatéteres tágítása: hosszútávú eredmények. Orvosi Hetilap, 2000, 141: 1975-1980.
51. Solt J, **Bajor J,** Moizs M, Grexa E: Primer cricopharyngealis achalasia és ballonkatéteres tágító kezelése. Orvosi Hetilap. 2000, 140(42): 2287-2292.
52. Solt J, **Bajor J,** Anga B: Varix ligatio (six shooter) szerepe a nyelőcső varicositas, ruptura ellátásában. Orvosi Hetilap, 1999, 140(44): 2445-2451.
53. Solt J, **Bajor J,** Moizs M, Krucsó É: Botulinum toxin intraspinctericus injiciálása achalasiában. Endoscopia és miniálisan invaziv terápia. 1999, 2(6): 115-118.
54. Solt J, Boros Sz, Zoltán I, Horváth Ö.P, Andics L, **Bajor J:** Malignus oesophago-respiratoricus fistula és nyelőcsőstenosis kezelése Gianturco Z-stenttel. Orvosi Hetilap, 1998, 139(41): 2447-2453.

## **A dolgozat témájához nem kapcsolódó poster nemzetközi kongresszuson**

1. **Bajor J**, Beró T, Garamszegi M, Grexa E, Anga B, Szilágyi K: Ulcerative colitis associated with adenocarcinoma of the common bile duct. 140.Falk Symposium, Innsbruck, Austria, 2005.03.10-12.
2. Solt J, **Bajor J**, Moizs M, Grexa E, Horváth ÖP: The primary cricopharyngeal achalasia and its dilatation with balloon catheter. Groupe européen d'Étude des Maladies de l' Oesophage Meeting. Würzburg, Germany, 2000.03.2-4.

## **Egyéb, a dolgozat témájához nem kapcsolódó könyvfejezet**

1. **Bajor J**: Laktóz intolerancia (Klinikai belgyógyászat, szerk: Tulassay Zs, 2017) 330-331.
2. **Bajor J**: Krónikus hasmenések a mindennapokban (Gasztroenterológia a háziiorvosi gyakorlatban. szerk: Magyar A, Bajor J, 2019) 65-77.
3. **Bajor J**: NOTES – a gasztroenterológus szemével, Gastro Update Kiadvány, 2009. 496-504.
4. **Bajor J**: A belek kettős ballon endoszkópos vizsgálata. Gastro Update kiadvány, 2008. 168-177.
5. **Bajor J**, Beró T: GIST kapcsolata más kórképekkel, Gastro Update kiadvány 2007. 518-522.

## **Tudományos mérőszámok**

Összes közlemények száma: 183

Összes hivatkozások száma: 392

Független hivatkozások száma: 340

Összesített impakt faktor: 102,787

Hirsch index: 9

## FÜGGELÉK

### F1.

A metaanalízisbe beválogatott közlemények torzításértékelése a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) témára adaptált verziójának segítségével történt. A közlemények minőségét értékelő az eszköz előre meghatározott kritériumainak megfelelően határozta meg a potenciális torzítóhatásokat közleményenként. Az eszköz 7 domént és számos aldoment tartalmaz (az alábbiakban ismertetve), melyek mindegyikére magas, alacsony vagy bizonytalan rizikóminősítést lehet adni, mely minősítés a torzítóhatások jelenlétét valószínűsít. Mivel a pontozás szerinti értékelés önkényes alapú lenne, az értékelés eredményét a közlemény diszkussziójában az evidencia értékelésénél vettük csak figyelembe.

Domének

**Item 1, reprezentativitás:** ez az elem a vizsgálati betegcsoportból nyert adatok általános coeliakiás populációra való generalizálhatóságát vizsgálja.

✓ *Alacsony rizikó:* speciális szempontok szerint nem szelektált betegpopuláció (konszekutív vagy random mintavételezéssel). Megfelelően megindokolt kizárási kritériumok, melyek nem hordoznak kockázatot: diagnosztikai bizonytalanság a coeliakia jelenlétét illetően (pl. giardiasis, olmesartan-enteropátia).

✗ *Magas rizikó:* indokolatlan kizárási kritériumok

? *Bizonytalan rizikó:* a közlemény alapján nem megítélhető

**Item 2, a coeliakia diagnózisa**

✓ *Alacsony rizikó:* a diagnózis a jelenlegi irányelveknek megfelelően vagy vékonybél-biopsziával lett felállítva

✗ *Magas rizikó:* az előző állítás biztosan nem teljesül

? *Bizonytalan rizikó:* a közlemény alapján nem megítélhető

**Item 3, HLA-rizikó szerinti stratifikáció**

✓ *Alacsony rizikó:* HLA-DQB1\*02 gén-dózsist meghatározták és leírták

✗ *Magas rizikó:* HLA-DQB1\*02 gén-dózis általunk került meghatározásra a Módszerek fejezetben leírtaknak megfelelően a közölt adatok alapján

? *Bizonytalan rizikó:* a közlemény alapján nem megítélhető

**Item 4, maszkolás:** a klinikai tüneteket értékelő személy tudatában volt-e a gén-dózsinak az értékelés előtt/alatt?

✓ *Alacsony rizikó:* megfelelő maszkolás

✗ *Magas rizikó:* maszkolás nem volt

? *Bizonytalan rizikó:* a közlemény alapján nem megítélhető

**Item 5, a végpontok definiáltsága: hisztológia a diagnózis idején**

✓ *Alacsony rizikó:* az atrófiás és nem atrófiás hisztológia a következők szerint volt definiálva: Marsh, Marsh-Oberhuber, vagy Corazza klasszifikáció vagy boholy-kripta arány <2(3):1.



✗ *Magas rizikó*: az előző állítás biztosan nem teljesül

? *Bizonytalan rizikó*: a közlemény alapján nem megítélhető

**Item 6, lemorzsolódás**: ez az elem a vizsgálatba beválogatott és az analízisben feldolgozott betegszámok közötti különbséget írja le.

✓ *Alacsony rizikó*: nincs vagy minimális a különbség

✗ *Magas rizikó*: a különbség jelentős és valószínűleg torzít

? *Bizonytalan rizikó*: a közlemény alapján nem megítélhető a lemorzsolódás

**Item 7, elsődleges vizsgálati célkitűzés**:

✓ *Alacsony rizikó*: A vizsgálat elsődleges célkitűzése a HLA-DQ2 gén-dózis és a klinikai fenotípus kapcsolatának tisztázása.

✗ *Magas rizikó*: az előző állítás nem teljesül

? *Bizonytalan rizikó*: a közlemény alapján nem megítélhető

## F2. Tölcsérdiagram (funnel plot)

A publikációs torzítás: gén-dózis és a klinikai fenotípus összefüggése vizsgálatok a tölcsérdiagram szimmetrikusnak tűnik

