

A szisztémás autoimmun betegségek szerepe a chronicus gastritis tünettánában, lefolyásában és kimenetelében, valamint előfordulási gyakoriságuk gyomorkarcinómában

Doktori (Ph.D.) értekezés

2022.



Dr. Zádori Noémi

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Transzlációs Medicina Intézet

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: dr. Pintér Erika, PhD, DSc

Programvezető: dr. Hegyi Péter, PhD, DSc

Témavezető: **Dr. med. habil. Czimmer József, PhD**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs

1 PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

1.1 Tudománymetrika

Összesített IF érték: **78.183**

Elsőszerzős közlemények összesített IF értéke: **38.765**

Idézetek: 237 (független: 211)

Hirsch index: 6 (MTMT) / 7 (Google Scholar)

1.2 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények (absztraktok nélkül) -

Összesített IF: 13.073

1. **Zádori N**, Szakó L, Váncsa S, et. al. Six Autoimmune Disorders Are Associated With Increased Incidence of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Half a Million Patients. Front Immunol. 2021 Nov 23;12:750533. **IF: 8.786; Q1/D1**
2. **Zádori N**, Németh D, Szakó L et al. Prevalence of Autoimmune-phenomena behind Chronic Gastritis of Unknown Origin, and their Role in the Poor Histological Outcome of the Stomach: A Single-centre, Retrospective Cross-sectional Study. J Gastrointest Liver Dis. 2022 Jun 12;31(2):168-175. **IF: 2.142; Q3**
3. **Zádori N**, Németh D, Frim L, et al J. Dyspepsia-Like Symptoms in Helicobacter pylori-Negative Chronic Gastritis are Associated with ASCA-, ANCA-, and Celiac Seropositivity but Not with Other Autoimmune Parameters: A Single-Centre, Retrospective Cross-Sectional Study. Int J Gen Med. 2022;15:7789-7796. **IF:2.145; Q2**

1.3 A disszertációtól független közlemények (absztraktok nélkül)

1.3.1 Első szerzős közlemények - Összesített IF: 25.692

1. **Zádori N**, Váncsa S, Farkas N, et al. The negative impact of comorbidities on the disease course of COVID-19. Intensive Care Med. 2020 Sep;46(9):1784-1786. **IF: 17.440; Q1/D1**

2. **Zádori N**, Párniczky A, Szentesi A, Hegyi P. Insufficient implementation of the IAP/APA guidelines on aetiology in acute pancreatitis: Is there a need for implementation managers in pancreatology? *United European Gastroenterol J.* 2020 Apr;8(3):246-248. **IF: 4.623; Q1**
3. **Zádori N**, Gede N, Antal J, et al. EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis (ELEFANT trial): Protocol of an open-label, multicenter, adaptive randomized clinical trial. *Pancreatology.* 2020 Apr;20(3):369-376. **IF: 3.629; Q1**
4. **Zádori N**, Molnár Zs. Hyperinflammatio és modulációja kritikus állapotú Covid-betegekben. *LEGE ARTIS MEDICINAE* 31 : 10 pp. 423-431. , 9 p. (2021)

1.3.2 Egyéb közlemények - Összesített IF: 39.418

1. Juhász MF, Vereczkei Zs, Ocskay K, ...**Zádori N**,...et al. The EFFect of dietary fat content on the recurrence of pancreaTitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. *PANCREATOLOGY* 22 : 1 pp. 51-57. , 7 p. (2022)
2. Ocskay K, Juhász MF, Farkas N, **Zádori N** et al. Recurrent acute pancreatitis prevention by the elimination of alcohol and cigarette smoking (REAPPEAR): protocol of a randomised controlled trial and a cohort study. *BMJ OPEN* 12 : 1 Paper: e050821 , 9 p. (2022)
3. Kanjo A, Molnar Zs, **Zádori N** et al. Dosing of Extracorporeal Cytokine Removal In Septic Shock (DECRIS): protocol of a prospective, randomised, adaptive, multicentre clinical trial. *BMJ OPEN* 11: 8 Paper: e050464 (2021)
4. Kiss Sz, Gede N, Hegyi P, ... **Zádori N** et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MEDICAL MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY* 210 pp. 33-47. , 15 p. (2021)
5. Molnár G, Gyarmathy V.A, **Zádori N** et al. Severe Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *CASE REPORTS IN GASTROENTEROLOGY* 15 : 1 pp. 218-224. , 7 p. (2021)
6. Szakó L, Farkas N, Kiss Sz,... **Zádori N** et al. Convalescent plasma therapy for COVID-19 patients : a protocol of a prospective meta-analysis of randomized controlled trials. *TRIALS* 22 : 1 Paper: 112 , 8 p. (2021)
7. Erős A, Dohos D, Veres G,... **Zádori N** et al. Effect of joint transition visits on quality of life in adolescents with inflammatory bowel diseases: a protocol for a prospective, randomised, multicentre, controlled trial (TRANS-IBD). *BMJ OPEN* 10 : 10 Paper: e038410 , 9 p. (2020)
8. Erőss B, Molnár Zs, Szakács Zs, **Zádori N** et al. Personalised health education against health damage of COVID-19 epidemic in the elderly Hungarian population (PROACTIVE-19) : protocol of an adaptive randomised controlled clinical trial. *TRIALS* 21 : 1 Paper: 809 , 9 p. (2020)

9. Földi M, Farkas K, Kiss Sz, **Zádori N** et al. Obesity is a Risk Factor for Developing Critical Condition in COVID-19 Patients : a Systematic Review and Meta-analysis. OBESITY REVIEWS 21 : 10 Paper: e13095 , 9 p. (2020)
10. Illés D, Ivány E, Holzinger G, ... **Zádori N** et al. New Onset of Diabetes in aSsociation with pancreatic ductal adenocarcinoma (NODES Trial): protocol of a prospective, multicentre observational trial. BMJ OPEN 10 : 11 Paper: e037267 , 7 p. (2020)
11. Koncz B, Darvasi E, Erdősi D, ... **Zádori N** et al. LIFESstyle, Prevention and Risk of Acute PaNcreatitis (LIFESPAN) : protocol of a multicentre and multinational observational case-control study. BMJ OPEN 10 : 1 Paper: e029660 , 9 p. (2020)
12. Váncsa Sz, Hegyi PJ, **Zádori N** et al. Pre-existing liver diseases and on-admission liver-related laboratory tests in COVID-19: a prognostic accuracy meta-analysis with systematic review. FRONTIERS IN MEDICINE 7 Paper: 572115 , 11 p. (2020)
13. Kucserik L.P, Márta K, Vincze Á, ... **Zádori N.** et al. Endoscopic sphincterotomy for delayIng choLecystectomy in mild acute biliarY pancreatitis (EMILY study): Protocol of a multicentre randomised clinical trial. BMJ OPEN 9 : 7 Paper: 025551 , 8 p. (2019)

2 BEVEZETÉS

A chronicus gastritis (CG) a gyomornyálkahártya többlépcsős, progresszív, élethosszig tartó gyulladásos állapota. Szakirodalmi adatok alapján a felnőtt populáció több, mint felét érinti, emellett a fejlődő országokban az egyik leggyakrabban talált eltérés felső endoszkópia során.

Két leggyakoribb kiváltó oka: a (1.) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés, valamint (2.) az autoimmun gastritis (AIG). A *H. pylori* fertőzés a CG esetek egyharmadában mutatható ki. A higiéniai viszonyok javulásának, valamint az antibiotikum használat széleskörű elterjedésének köszönhetően a fertőzés előfordulási gyakorisága jelentősen csökkent az elmúlt néhány évtizedben. Ezzel párhuzamosan a CG prevalenciája is csökkent. *H. pylori* fertőzés következtében felületes gyulladás alakul ki a gyomornyálkahártyán, mely később krónikus gyulladásba progrediálhat. Tartós fennállás esetén rákmegelőző állapotok (gyomoratrófia, intesztinális metaplázia (IM)), valamint gyomorrák kialakulásához vezethet.

A CG hátterében a *H. pylori* fertőzés mellett a második leggyakoribb etiológiai tényező az AIG, mely az esetek 7,8-19,5%-ában fordul elő. Autoantitestek találhatóak az intrinszik faktor (IF) és a gyomor parietális sejtei (citoplazmatikus és plazmamembrán antigének) ellen. Ezen betegekben akár 5x nagyobb egyéb autoimmun (AI) betegségek egyidejű fennállásának a kockázata, úgy, mint az AI-pajzsmirigy-betegségnek és az I-es típusú diabetes mellitus (T1DM). Az AIG atrófia, IM illetve diszplázia vonatkozásában gyorsabb és progresszívebb lefolyású lehet, mint a *H. pylori* okozta gasztritisz. Gasztritisszel járhat számos szisztémás és mirigyeket érintő autoimmun betegség is, amelyek prognosztikai jelentősége még kérdéses.

2.1 Tünetek

A gyakori előfordulás ellenére, a CG többnyire nem okoz típusos tüneteket: sokszor véletlenszerűen kerülnek diagnosztizálásra felső endoszkópia során. Tanulmányok azonban kimutatták, hogy a *H. pylori* okozta akut gasztritisz diszpepsiás tünetekkel járhat (pl.

epigasztriális égő érzés, puffadás, gyakori böfögés, epizodikus hányinger, flatulencia és halitózis). Ez az összefüggés azonban krónikus fertőzés esetén nem volt igazolható.

A diszpepsziás tünetek előfordulási gyakorisága 20-40% közé tehető, és a felső GI endoszkópia egyik leggyakoribb indikációja, azonban elvégzésének diagnosztikai értéke vitatott. A diszpepszia hátterében megkülönböztethetünk organikus, valamint funkcionális okot.

A funkcionális diszpepszia (FD) diagnózisának alapját a ROMA IV kritériumrendszer adja: az alábbi négy tünet közül egy, vagy több fennállása: étkezések utáni teltségérzés, korai jóllakottságérzés, epigasztriális fájdalom, illetve epigasztriális égő érzés, melyek hátterében organikus eltérés nem igazolható. Ez alól kivételt képez a *H. pylori* fertőzés: nagyszámú vizsgálat kimutatta, hogy a *H. pylori* igen fontos szerepet játszhat az FD kialakulásában.

Az FD kialakulásának pathomechanizmusa a mai napig nem ismert pontosan. Feltételezhetően a szorongás, a zsigeri túlérzékenység, a fájdalom kóros központi feldolgozása, a csökkent gyomormotilitás és a gyomor alkalmazkodási zavarai mind szerepet játszhatnak. Emellett újabb tanulmányok a veleszületett immunrendszer diszregulációjának kóroki szerepét is felvetették.

Nincs elérhető irodalmi adat azonban a *H. pylori*-negatív CG és a diszpepszia közötti kapcsolatra vonatkozóan. A *H. pylori*-negatív CG és FD etiológiájának, valamint lehetséges összefüggésük okainak tisztázása előnyös lehet az optimális kezelési stratégia kialakításában.

2.2 Klinikai jelentőség

A CG jelentősége a klinikai gyakorlatban gyakran alul értékelt, annak ellenére, hogy a gyomorrák kialakulásában betöltött szerepe régóta ismert: a gyomorrák a gyomornyálkahártya gyulladásos reakció következtében fellépő progresszív változásainak következménye. Ahogy fentebb említettük, a krónikus gyulladás talaján először atrófia, IM, végül pedig gyomorrák alakulhat ki. CG esetén a gyomorrák éves incidenciája 0,1%, a diagnózist követő öt éven belül. Ezeknél a betegeknél mind a gyomor neuroendokrin daganatok, mind az adenokarcinóma kialakulásának kockázata fokozott. Carcinoid tumor kialakulásáról CG-ben korlátozott

irodalmi adatok állnak rendelkezésre, a leírt éves incidencia 0,68 %. A neuroendokrin daganatok jellemzően AIG esetén fordulnak elő, *H. pylori* fertőzésben ritkák.

A gyomor adenokarcinóma a leggyakoribb szövettani típus a gyomor daganatos elváltozásai közül (körülbelül 90-95%-ban fordul elő). A gyomornyálkahártya mirigysejtjéből indul ki, és a gyulladás következtében kialakuló nyálkahártya atrófia és IM talaján alakul ki. Az egyik leggyakoribb tumoros megbetegedés világszerte, évente több mint 20 000 beteget érint az Egyesült Államokban. Mivel ritkán okoz típusos tüneteket a korai diagnózis sokszor nehéz. Felismerésekor a betegek 50%-a már előrehaladott stádiumban van, így az átlagos 5 éves túlélési arány kevesebb, mint 20%. **A prognózis azonban korai diagnózissal és terápiával javítható lenne, a tumor kimutatása az izomrétegbe törés előtt az 5 éves túlélést akár 90%-ra növelheti.**

Az elmúlt évtizedekben a gyomorrák előfordulási gyakoriságának és mortalitásának csökkenését figyelték meg, melyben a kiváltó okok feltárása és megszüntetése jelentős szerepet játszhat. Ezek közül kiemelendő a már korábban említett *H. pylori* fertőzés ritkább előfordulása, valamint a dohányzás-, sóbevitel csökkentése. Mindezek ellenére a gyomorrák incidenciája továbbra is igen magas, ami további kiváltó tényezők lehetőségét is felveti. Az AIG és a *H. pylori* fertőzés mellett számos tanulmány vizsgálja a szisztémás AI-betegségek és a gyomorrák összefüggését, a rendelkezésre álló adatok azonban ellentmondásosak.

Bár a CG-nek nincs specifikus kezelése, a kiváltó ok azonosítása és kezelése kulcsfontosságú lehet a gyomorrák kialakulásának megelőzésében. A kiváltó tényező megszüntetése már kialakult gyulladás esetén is előnyös lehet, mivel a gyomornyálkahártya normalizálódását eredményezheti, amennyiben atrófia még nem alakult ki. Az etiológia alapú prognózis ismerete alapján megfelelően időzített endoszkópos követési stratégia kialakítása CG-ben kulcsfontosságú lehet a korai felismerésben és a mortalitás csökkentésében.

3 CÉLKITŰZÉSEK

A) Gyomorkarcinóma és szisztémás autoimmun betegségek

Tekintettel a szisztémás AI betegségek és a gyomorrák közötti kapcsolatra vonatkozó ellentmondásos irodalmi adatokra,

- 1) célunk volt, a gyomorrák előfordulási gyakoriságának felmérése AI-betegségekben.

B) Chronicus gastritis és szisztémás autoimmun betegségek

Bár a CG az egyik leggyakoribb gasztrointesztinális (GI) betegség, etiológiája sokszor ismeretlen marad. Tisztázása azonban előnyös lehet a gyomorrák kialakulásának megelőzésében. Vizsgálatunk során célul tűztük ki:

- 1) a CG egyéb, *H.pylori*-tól független lehetséges okai gyakoriságának feltárását;
- 2) ezen okok és a rossz szövettani prognózis (IM, atrófia) összefüggésének vizsgálatát;
- 3) a szisztémás AI betegségekkel összefüggő antitest pozitivitás előfordulási gyakoriságának meghatározását CG-ben Délnyugat-Magyarországon;
- 4) az antitest-pozitivitás szerepének vizsgálatát a CG progressziójában;
- 5) a CG diagnosztizálásában és kezelésében használt jelenlegi klinikai gyakorlat felülvizsgálatát.

C. Diszpepszia és szisztémás autoimmun betegségek

Az immundiszreguláció szerepet játszhat a FD patogenezisében, melyből fakadóan egyes tanulmányok felvetették a lehetséges összefüggést szisztémás AI-betegségekkel, azonban ez nem bizonyított. Ebből fakadóan célunk volt:

- 1) a diszpepsziás tünetek prevalenciájának meghatározása, és lehetséges kiváltó okainak vizsgálata *H. pylori*-negatív CG-ben szenvedő betegeknél;
- 2) az egyéb GI-tünetek felmérése CG-ben.

4 MÓDSZEREK

4.1 A meta-analízis módszertana

Meta-analízisünket a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 irányelveknek megfelelően készítettük el, a vizsgálat protokollját pedig előzetesen a PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews adatbázisba regisztráltuk (regisztrációs szám: CRD42021262875). Az előre meghatározott protokolltól a vizsgálat kivitelezése során nem térünk el.

A szisztematikus keresést 4 tudományos adatbázisban végeztük 2021. május 17-ig bezárólag: MEDLINE via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, Web of Science, valamint Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS). Vizsgálatunkba minden olyan tanulmány bevonásra került, melyekben megtalálható volt a gyomorrák standardizált incidenciá hányadosa (SIH) különböző autoimmun betegségek esetén. Adatekstrakciót követően a SIH értékek összevonása fordított variancia módszerrel és random-effektus modellel történt, korlátolt legnagyobb valószínűségi becsléssel (Restricted Maximum Likelihood – REML). Az eredmények megjelenítését úgynevezett fasor ábrán (forest plot) végeztük. Mindezek mellett összefoglaló SIH érték becslést, p-érték és 95%-os konfidencia intervallum (CI) számítást is végeztünk.

A statisztikai heterogenitás meghatározásához a χ^2 és az I^2 próbákat használtuk, melyek segítségével valószínűségi értékeket számoltunk. Az I^2 a hatásnagyság azon heterogenitásának százalékos arányát jelenti, amely nem magyarázható véletlenekkel. Szignifikáns heterogenitásnak tekintettük, ha $p < 0,1$. Publikációs torzítás megítélésére vizuális tölcserádiagrammot készítettünk, valamint Eggers tesztet végeztünk ($\alpha = 0,1$). Amennyiben adott AI betegséget illetően több, mint 10 vizsgálat rendelkezésre állt, az Eggers tesztet minden egyes AI betegségre vonatkozóan elvégeztük.

A gyomorrák előfordulási gyakoriságát illetően az országokat alacsony- és magas incidenciájú csoportokba osztottuk, melyekre-, valamint nemekre vonatkozóan alcsoport elemzéseket is

végeztünk. Amennyiben több, mint 3 vizsgálat volt bevonható adott AI betegségre vonatkozóan, kvantitatív elemzést végeztünk. Ellenkező esetben kvalitatív elemzés készült. Az elemzéseket R statisztikai szoftver meta-csomagjával (R Foundation, Bécs, Ausztria) végeztük (Guido Schwarzer, v4.18-2). A bevont vizsgálatok minőségének ellenőrzését a Quality in Prognostic Studies (QUIPS) segítségével végeztük el, a prognosztikai tényezőkre, valamint a kimenetekre összpontosítva.

4.2 A klinikai vizsgálatok módszertana

A célkitűzések 2-8. kérdésének megválaszolásához 2 klinikai vizsgálatot végeztünk. Ezekbe a vizsgálatokba minden olyan 2016 január és 2020 január között endoszkópos vizsgálaton átesett beteg bevonásra került, akiknél szövettanilag CG igazolódott és immunszerológiai vizsgálaton estek át. A CG diagnózisa a „Frissített Sydney Rendszer” (updated Sydney system) irányelvei alapján került felállításra. A teljesítményi torzítás (performance bias) elkerülése érdekében minden beteget ugyanaz az orvosi csoport kezelt (egy endoszkópos szakorvos, egy GI patológiára szakosodott patológus, aki felülvizsgálta az összes kiadott szövettani leletet). A betegek bevonása a mindennapi klinikai gyakorlatban ambulánsan megjelent betegek csoportjából történt.

A vizsgálatokból kizártunk minden olyan beteget, akiknél az alábbiak bármelyike fennállt: (1) akut gastritis; (2) reaktív gasztropátia; (4) immunszerológiai vizsgálatok hiánya; (5) *H. pylori* pozitivitás; (6) gastrooesophagealis reflux betegség (GERD); (7) gyomorfekély; (8) gyomorrák. A betegek azonosítása a vizsgálatba történő bevonáshoz elektronikus adatbázisból történt a fent meghatározott kritériumok alapján. Ezt követően a betegeket AI-szerológiai eredményeik alapján két csoportba soroltuk: autoantitest szeropozitív (AISP) és autoantitest szeronegatív (AISN) csoportokba. Az adatgyűjtést a Klinikai Központ, valamint a PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója hagyta jóvá (endekély szám: KK/999-1/2020). A személyes adatok védelme érdekében az összes érintett beteg egyéni numerikus kód alapján került azonosításra.

4.2.1 Végpontok (célkitűzések 2-6. pontjaihoz)

Elsődleges végpontnak egy kombinált végpontot választottunk, mely magába foglalta a gyomoratrófiát és IM-t. A végpontok súlyozása egyenlőképpen történt. Ezen kívül az alábbi másodlagos végpontok kerültek értékelésre: az egyes antitest-pozitivitások prevalenciája és az atrófia stádiuma az Operative Link On Gastritis Assessment (OLGA) pontszám alapján. Minden paramétert az egyes AI-betegség-, valamint AISP- és AISN-csoportok szintjén külön elemeztünk. Ha a minta mérete elérte a legalább nyolc beteget, további elemzést végeztünk minden egyes autoantitest szintjén. Továbbá a szimultán AI pozitivitás (2, vagy több egyidejűleg fennálló AI betegség) szerepét is vizsgáltuk a prekancerózus állapotok kialakulásában.

4.2.2 Végpontok (célkitűzések 7-8. pontjaihoz)

Elsődleges végpontnak az AI-pozitivitás és a diszpepszia-szerű tünetek közötti összefüggést jelöltük ki. A diszpepszia meghatározása ROMA IV kritérium rendszer alapján történt. További, másodlagos végpontokként vizsgálatra kerültek még az egyéb tünetek gyakoriságai CG-ben, a gyulladás lokalizációja, valamint ezek összefüggése az AI pozitivitással. Minden végpontot adott AI-betegség, valamint AISP- és az AISN-csoportok szintjén is értékeltünk.

4.2.3 Statisztikai módszerek

Az elemzések elvégzéséhez SPSS 25.0 szoftvert használtunk. Mindkét vizsgálat esetében leíró statisztikákat (átlag, szórás (standard deviation – SD) és minimum és maximum értékek) és egyváltozós elemzéseket is végeztünk. Kétoldalú Pearson Chi-négyzet próbát alkalmaztunk a dichotóm változók összehasonlítására. Szignifikáns eltérések esetén a standardizált reziduumokat is értékeltük a pontosabb eredmények érdekében. A folytonos változók esetében független mintás t-próbát alkalmaztunk. Az eloszlás illeszkedését Q-Q-ábrán (Q-Q plot) vizsgáltuk. A 0,05-nél kisebb p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Továbbá a 2-6. kérdés megválaszolásához többváltozós elemzéseket is végeztünk (az adatokat nemre és életkorra korrigálva), és kiszámítottuk az esélyhányadosokat (odds ratio - OR) 95%-os CI-vel. Emellett multinominális logisztikus regressziót végeztünk a kofaktorok figyelembe vételével.

5 Eredmények

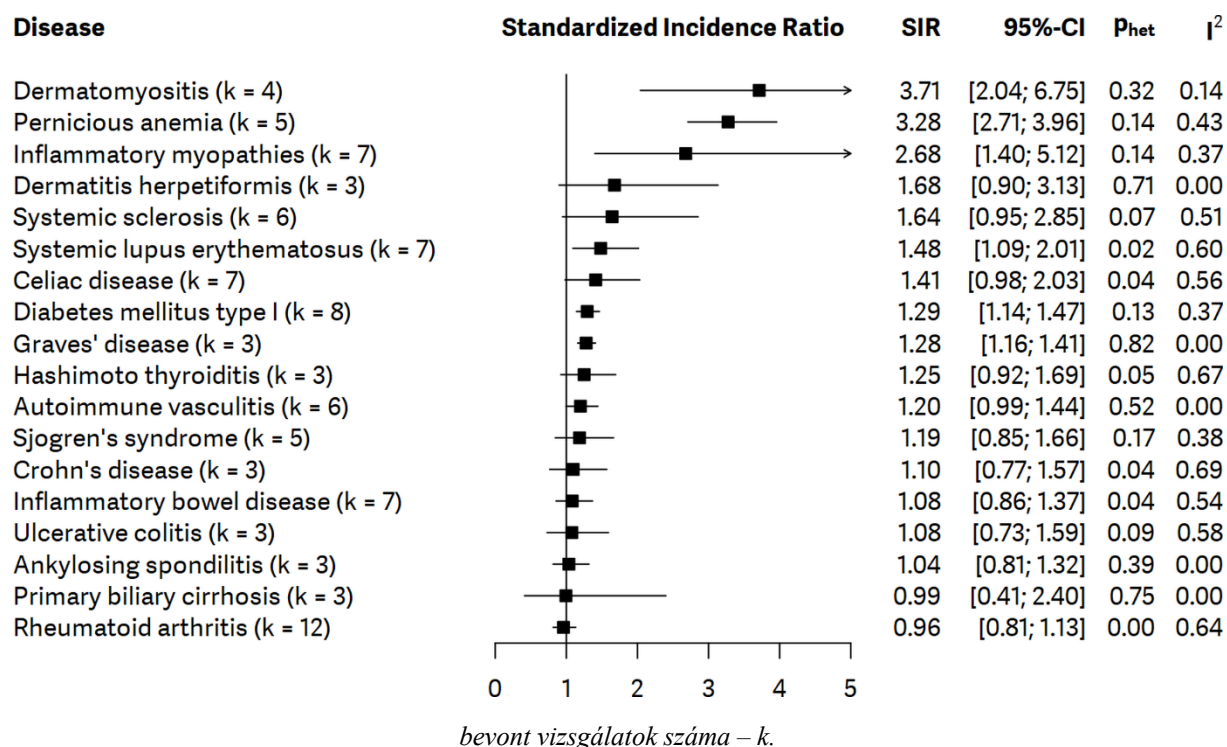
5.1 A meta-analízis eredményei

A szisztematikus keresés során 18,206 cikket azonosítottunk, melyekből duplikátum szűrést követően 12,420 maradt további vizsgálatra. A szelekciós folyamat végére 43 releváns cikk került bevonásra a meta-analízisbe, melyek összesen 36 különböző AI betegséget írtak le 499,427 beteg adataival, melyek 4 különböző kontinensről (Amerika, Európa, Ázsia és Ausztrália) és 15 országból származtak. A beválogatott vizsgálatok közül 39 prospektív, 4 retrospektív volt.

5.1.1 Az autoimmun betegségek a gyomorrák összefüggései

A bevont vizsgálatok elemzése során mondható, hogy **dermatomyositis** (SIR=3,71; 95%CI: 2,04, 6,75; $p<0,0001$), **anaemia perniciosa (AP)** (SIR=3,28; 95%CI: 2,71, 3,96; $p<0,0001$), **AI myopathiák** (SIR= 2,68; 95%CI:1,40; 5,12; $p=0,0029$), **systemás lupus erythematosus (SLE)** (SIR= 1,48; 95%CI: 1,01 ; $p=0,0116$), **T1DM** (SIR=1,29; 95%CI:1,14, 1,47; $p<0,0001$), valamint **Graves-Basedow kór** (SIR=1,28; 95%CI: 1,16, 1,41; $p<0,0001$) esetében a gyomorrák incidenciája szignifikánsan emelkedett volt. Szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható azonban AI vasculitis, cöliákia, systemás sclerosis (Ssc), dermatitis herpetiformis, Hashimoto thyroiditis, Sjögren-szindróma, gyulladásos bélbetegségek (IBD), Crohn-betegség, rheumatoid arthritis (RA), colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica és primer biliaris cirrhosis esetén (*1. ábra*).

1. Ábra: összefoglaló fasor ábra a gyomorrák SIH értékéről különböző AI betegségek esetén.



5.1.2 Alcsoport analízisek eredményei nemek szerinti bontásban

A nemek tekintetében végzett alcsoport-analízis eredményei alapján elmondható, hogy a T1DM-ben szenvedő nőbetegeknél gyakrabban fordul elő gyomorrák (SIR=1,62; 95% CI: 1,20, 2,18) a férfi betegekkel szemben. RA-ban nem találtunk emelkedett rizikót egyik nem esetében sem. Más autoimmun betegségekre vonatkozóan adathiány miatt alcsoport-elemzés nem volt végezhető.

5.1.3 Alcsoport analízisek eredményei magas-, és alacsony gyomorrák incidenciájú országok bontásában

Az alacsony incidenciájú országokban PA (SIR= 3,28; 95% CI: 2,71, 3,96), T1DM (SIR= 1,41; 95% CI: 1,02, 1,95), Graves-Basedow-kór (SIR=1,28; 95% CI: 1,61, 1,41) és AI vasculitis (SIR=1,21; 95% CI: 1,01, 1,44) esetén volt megfigyelhető szignifikánsan magasabb rizikó gyomorrákra. A dermatomyositis esetében (SIR= 5,10; 95% CI: 1,90, 13,67) szintén

szignifikánsan emelkedett előfordulás volt megfigyelhető, azonban tekintettel arra, hogy csak két vizsgálat állt rendelkezésre, ezért alcsoport elemzést nem lehetett végezni. Magas incidenciájú országokat tekintve csak az SLE (SIR=1,69; 95% CI: 1,21, 2,36) esetén volt kimutatható összefüggés. Az egyéb AI-betegségekre vonatkozóan korreláció nem volt igazolható.

5.1.4 Kvalitatív elemzés

Kvalitatív szintézisbe további 18 AI betegség volt bevonható. Az egyes cikkekben a gyomorrák gyakoribb előfordulását írták le immunthrombocytopeniás purpura, membranósus nephropathia, Addison-kór, discoid lupus, Bechet-kór, sarcoidosis, myasthenia gravis, Takayasu arteritis, polymyalgia rheumatica, limitált cutan scleroderma, valamint psoriasis esetén. Míg krónikus reumás szívbetegség, IgG4 asszociált betegség, ANCA-vasculitis, sclerosis multiplex és granulomatosis polyangiitis esetén ez az összefüggés nem volt igazolható.

5.2 Klinikai vizsgálatok eredményei

A fent említett időszakban összesen 285 beteget vizsgáltunk, melyből 175 beteg (52 férfi és 123 nő) került bevonásra a végső elemzésbe. Az AISP és az AISN csoportok között nem volt szignifikáns különbség a vizsgált populáció klinikai jellemzőit illetően. Tíz betegnél (a 167 betegből) észleltünk anémiát (5,99%), ebből nyolc beteg az AISP csoportba tartozott. Ezekben a betegekben az antitest-pozitivitás a következőképpen oszlott meg: három betegnél volt megfigyelhető AIG-hez-, egynél cöliákiához-, egynél IBD-hez, háromnál pedig SLE-hez kapcsolódó antitest-pozitivitás. A 175 CG-s beteg közül 53-nak volt atrófiája (30,29%), és 49-nek atrófiája IM-val (28%). A vizsgált populáció klinikai jellemzőinek részletes adatait az *I. Táblázat* tartalmazza.

1. Táblázat: A vizsgált populáció klinikai jellemzői

Vizsgált paraméter	Összesen (n=175)	AISP (n=97)	AISN (n=78)	p-érték
Kor (mean, SD)	61.66; 15.13	62.68; 15.03	60.40; 15.13	0.321
Női nem N ⁰ (%)	123 (70.29)	64 (65.98)	59 (75.64)	0.641
BMI (mean, SD)	25.89, 5.42	25.81, 5.44	25.81, 5.51	1.000
Alkohol fogyasztás N ⁰ (%) *	29/74 (39.19)	16/41 (39.02)	13/33 (39.39)	0.946
Dohányzás N ⁰ (%) *	20/115 (17.39)	11/58 (18.97)	9/57 (15.79)	0.238
GERD N ⁰ (%)	81 (46.29)	40 (41.24)	41 (52.56)	0.888
Anaemia N ⁰ (%) *	10/167 (5.99)	8 (8.25)	2 (2.56)	0.188
Prekancerózis elváltozás				
atrófia IM-mel N ⁰ (%)	49 (28.00)	33 (34.02)	16 (20.51)	<0.001
atrófia IM nélkül N ⁰ (%)	53 (30.29)	37 (38.14)	16 (20.51)	<0.001

*A hiányzó adatokat jelzi. Dohányzási szokásokról rendelkezésre álló információink 115 beteg esetén volt, melyek közül 20 dohányzott;

alkohol fogyasztást tekintve 79 betegről volt információnk, melyek közül 29 beteg rendszeres alkoholfogyasztó (napi szinten).

5.2.1 Antitest pozitivitás prevalenciája

A 175 bevont beteg közül 97-nél észleltünk pozitív AI szerológiai leletet (55.43%). Az AIG prevalenciája 21.71% volt (38/175); 38 AIG-s betegből 35-nél (20.00%) volt anti-parietális sejt antitest pozitivitás, és három betegnél (1.71%) mind anti-parietális sejt, mind anti-IF pozitivitás. A cöliákiával összefüggő antitest-pozitivitás a betegek 8%-ánál fordult elő (14/175), anti-gliadin antitest-pozitivitás mind a 14 betegnél (100,00%) megtalálható volt, anti-endomysium antitest-pozitivitás két betegnél (1,14), szöveti transzglutamináz antitest IgA és/vagy IgG hat betegnél (3,43%) fordult elő. AI thyreoiditis-szel összefüggő antitest-pozitivitást a betegek 17,54%-ánál (20/114), míg ASCA-pozitivitást 11,90%-ánál (15/126) találtunk. A leggyakrabban előforduló antitest az ANA volt az esetek 19,13%-ánál (22/115). Anti-nukleoszóma (az esetek 8,70%-ban), anti-RF (7,34%-ban) és anti-ds-DNS (6,07%-ban) pozitivitás is megfigyelhető volt. Az AI hepatitishez kapcsolódó immunszerológiai vizsgálat a betegek 9,52%-ánál (6/63) volt pozitív. Az esetek 3,48%-ában (4/115) anti-b2 glikoprotein pozitivitást volt. A 126 betegből három (2,38%) betegnek volt pozitív ANCA szerológiája, és 111-ből háromnak (2,70%) pozitív SSA. Anti-kardiolipin, anti-centromér, anti-C1q, SSB és myositis-specifikus antitest pozitivitás kis százalékban fordult elő (<1%). Az antitest-pozitivitásokkal kapcsolatos részletes prevalencia adatokat a 2. táblázat tartalmazza. Az egyes antitest-pozitivitások előfordulási gyakoriságát tekintve nem volt szignifikáns különbség a nők és a férfiak között ($p>0,05$). Az AISP és a nemek között szignifikáns kapcsolatot szintén nem tudtunk kimutatni ($p>0,05$).

2. Táblázat: Antitest pozitivitás prevalenciája chronicus gastritisben szenvedő betegekben

Autoimmun betegség (típusos antitestek)	Pozitív (n)	Összes vizsgált beteg száma	%
AI gastritis (AIG)	38	175	21.71
Anti-parietális sejt antitest	35	175	20.00
Anti-intrinszik faktor antitest	3	175	1.71
Cöliákia	14	175	8.00
Anti-gliadin antitest	14	175	8.00
Anti-endomysium antitest	2	175	1.14
Szöveti transzglutamináz IgA	3	175	1.71
Szöveti transzglutamináz IgG	3	175	1.71
Sjögren's szindróma	3	111	2.70
anti-Sjögren szindrómához társuló A antigén (SSA)	3	111	2.70
anti-Sjögren szindrómához társuló B antigén (SSB)	0	111	0.00
Szisztémás lupus erythematosus (SLE)	31	115	26.96
Anti-nukleáris antitest (ANA)	22	115	19.13
Anti-nukleoszóma antitest	10	115	8.70
Anti-kardiolipin	2	115	1.74
Anti-centromér	1	115	0.87
Anti-C1q	1	115	0.87
Anti-b2 glycoprotein	4	115	3.48
Anti-kettős szálú DNS antitest (ds-DNS)	7	115	6.07
Autoimmun hepatitis	6	63	9.52
Anti-sima izom antitest (SMA)	1	63	1.59
Anti-máj/vese mikroszómális antitest (LKM-1, LKM-2, LKM-3)	0	63	0.00
Anti-szolubilis máj antigén (SLA)	0	63	0.00
Anti-máj-pancreas antigén (LP)	0	63	0.00
Anti-mitokondriális antitest (AMA)	3	63	4.76
Anti-filamentózus aktin 1 antitest (F1 actin)	2	63	3.17
Rheumatoid arthritis	8	109	7.34
Anti-ciklikus citrullinált peptid antitest (CCP)	0	109	0.00
Anti-rheumatoid faktor (RF) antitest	8	109	7.34
Szisztémás szklerózis (Ssc)	1	96	1.04
Anti-Scl-70 antitest	0	96	0.00
Anti-centromér antitest	1	96	1.04
Polymyositis/dermatomyositis	0	99	0.00
Anti-Jo-1 antitest	0	99	0.00
Gyulladásos bélbetegségek (IBD)	18	126	14.29
Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA)	15	126	11.9
Anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA)	3	126	2.38
AI thyreoiditis	20	114	17.54
Anti-thyreoidea peroxidáz (TPO)	13	114	11.40
Anti-TSH receptor antitest (TRAb)	2	114	1.75
Anti-thyreoglobulin antitest (Tg)	5	114	4.39

5.2.2 Az autoimmunitás és a rossz szövettani prognózis kapcsolata

5.2.2.1 Egyváltozós elemzések

Az egyváltozós elemzések eredményei alapján kapcsolatot találtunk az AI-pozitivitás és a gyomor prekancerózus elváltozásai között. Mind az atrófia önmagában ($p=0,015$), mind pedig az atrófia IM-val ($p=0,039$) szorosabban korrelált AI pozitivitással.

Az AIG-hez kapcsolódó antitest-pozitivitás, különösen az anti-parietális sejt pozitivitás atrófiával és IM-val társult ($p=0,033$). Egyéb AI-betegséggel összefüggő antitest pozitivitások és prekancerózus léziók között további összefüggést nem tudtunk kimutatni. Nem volt különbség kimutatható a rosszabb OLGA pontszám (OLGA 3–4) és a pozitív immunszerológia tekintetében sem. Az egyes autoantitestek összehasonlítását az alacsony esetszám miatt nem tudtuk kivitelezni.

5.2.2.2 Többváltozós elemzések

A kétváltozós elemzések életkorra korrigált elemzés során az alábbi esetekben találtunk szignifikáns kapcsolatot: AIG-hez kapcsolódó antitestek atrófiával (OR 2,250; 95% CI 1,945–5,357; $p<0,001$), valamint atrófia és IM-val (OR 2,229; 95% CI 1,019–4,877; $p<0,001$) társultak; SLE-hez kapcsolódó antitestek és atrófia (OR 2,288; 95% CI 1,523–3,176; $p=0,002$) között, valamint atrófia és IM-val (OR 2,340; 95% CI 1,375–5,841; $p=0,006$); IBD-re jellemző antitest (ASCA és ANCA) pozitivitás atrófiával és IM-val (OR 2,760; 95% CI 1,218–2,645; $p=0,017$), továbbá atrófiával IM nélkül (OR 5,308; 95% CI 1,480–19,006) társult; anti-parietális sejt antitest atrófiával és IM-val (OR 2,229; 95% CI 1,019–4,877 $p=0,006$) korrelált.

A nemre korrigált kétváltozós analízis során az alábbi összefüggéseket figyeltük meg: AIG-hez kapcsolódó antitestek atrófiával (OR 2,732; 95% CI 1,350–2,349; $p<0,001$) és atrófiával IM-val (OR 2,222; 95% CI: 1,040–4,749; $p<0,001$), SLE-re jellemző antitest-pozitivitás atrófiával (OR 2,766; 95% CI 1,755–4,132; $p<0,001$), valamint atrófia IM-val (OR 4,294; 95% CI: 1.313 to 14.043; $p=0,001$) korreláltak. ASCA és ANCA (OR 2,352; 95% CI 1,032–6,645; $p=0,007$), ANA (OR 2.044; 95% CI 1,097–5,242; $p=0,029$), valamint az AI thyreoiditis-hez kapcsolódó

antitest pozitivitás atrófiával függték össze IM nélkül. Az anti-parietális sejt antitest-pozitivitás szintén rosszabb szövettani eredménnyel járt (OR 2,222; 95% CI 1,040-4,749; $p=0,038$). A Sjögren-szindróma, az AI hepatitis, a RA, a SSc és a polymyositis/dermatomyositishez kapcsolódó antitest-pozitivitás nem befolyásolta szignifikánsan a szövettani prognózist.

A szimultán AI-pozitivitás magasabb kockázattal járt prekancerózus léziók kialakulására: SLE-hez társuló antitest pozitivitás (OR 4,778; 95% CI 1,945-2,089; $p=0,058$), valamint AIG-hez kapcsolódó antitestek (OR 3,182; 95% CI 1,708-8,142) esetén.

5.2.3 A gyulladás kiterjedésének mértéke és lokalizációja

Az AISP-csoportban 97 betegből 57-nek volt pangastritise (58,76%), míg az AISN csoportban 78-ból 47-nek (60,28%). A gyulladás csak az antrumot érintette 33 beteg esetében az AISP-csoportban (34%), és 23-ban az AISN-ben, antrum gastritis inkább az AI-pozitivitáshoz társult ($p=0,042$). Az izolált corpus gastritis szintén AI pozitivitáshoz társult ($p=0,023$): a corpus érintettsége az AISP csoportban 9 betegnél volt (9,28%), míg az AISN csoportban 6 betegnél (7,70%).

5.2.4 Klinikai tünetek

A *H. pylori*-negatív CG-ben szenvedő betegek leggyakrabban előforduló tünetei az alábbiak voltak: retrosternalis égő érzés az esetek 17,14%-ban (30/175 beteg); puffadás és/vagy hasmenés 9,14%-ban (16/175); hasi diszkomfort/diffúz fájdalom, mely étkezéssel nem függött össze az esetek 8,57%-ban (15/175); gombóc érzés a torokban 4%-ban (7/175); hányinger 4,57%-ban (8/175) és hányás 2,29%-ban (4/175).

Diffúz hasi fájdalom/diszkomfort gyakrabban fordult elő az AISP csoportban, mint az AISN-ben (9 vs. 6 beteg, $p=0,023$). A torokban levő gombóc érzés szintén összefügg AI pozitivitással ($p<0,001$): az AISP csoportban 6 beteg, míg az AISN csoportban egy beteg tapasztalt gombóc érzést. A többi tünet tekintetében az AISP és az AISN csoportok között szignifikáns különbséget nem tudtunk kimutatni. Retrosternalis égő érzést az AISP csoportban 12 beteg,

míg az AISN csoportban 18 beteg tapasztalt ($p=0,0713$). A hányinger (4 AISP és 4 AISN beteg, $p=1000$), hányás (1 AISP és 3 AISN beteg, $p=0,325$), valamint puffadás és/vagy hasmenés (9 AISP és 7 AISN beteg, $p=0,152$) ritkábban fordultak elő. (3. táblázat)

3. Táblázat: A tünetek és a gyulladás lokalizációjának megoszlása az autoimmun pozitív és negatív csoportok között

	Összesen (n=175)	AISP (n=97)	AISN (n=78)	p-érték
Tünet				
Diszpepszia-szerű tünetek N ⁰ (%)	95 (54.29)	58 (58.76)	37 (48.72)	0.012
Retrosternális égő érzés N ⁰ (%)	30 (17.14)	12 (12.37)	18 (23.08)	0.0713
Globus pharyngeus N ⁰ (%)	7 (4.00)	6 (6.19)	1 (1.28)	<0.001
Hányinger N ⁰ (%)	8 (4.57)	4 (4.12)	4 (5.13)	1.000
Hányás N ⁰ (%)	4 (2.29)	1 (1.03)	3 (3.85)	0.325
Puffadás, Hasmenés N ⁰ (%)	16 (9.14)	9 (9.28)	7 (8.97)	0.152
Hasi diszkomfort/fájdalom N ⁰ (%)	15 (8.57)	9 (9.28)	6 (7.70)	0.023
Gyulladás lokalizációja				
Antrum N ⁰ (%)	56 (32.00)	33 (34.02)	23 (29.49)	0.042
Corpus N ⁰ (%)	15 (8.57)	9 (9.28)	6 (7.70)	0.023
Pangastritis N ⁰ (%)	104 (59.43)	57 (58.76)	47 (60.26)	0.269

5.2.5 Diszpepszia szerű tünetek és autoimmunitás

A diszpepszia-szerű tünetek prevalenciája 54,29% volt, és korrelációt mutatott AI pozitivitással ($p=0,012$). A cöliákiára jellemző antitest-pozitivitás ($p=0,045$), ANCA-, illetve ASCA-pozitivitás ($p=0,043$) szintén összefüggésbe hozható volt diszpepsziával. Elemzésünk során más AI betegségek, mint például a Sjögren-szindróma, SLE, AI hepatitis, RA, SSc, polymyositis/dermatomyositis, AI thyreoiditis és diszpepszia közötti összefüggés nem igazolódott ($p>0,05$). Az AIG-hez kapcsolódó antitest-pozitivitás és diszpepszia között sem volt kimutatható kapcsolat ($p=0,677$).

6 DISZKUSSZIÓ

6.1 Autoimmunitás és prognózis: a rákmegelező állapotoktól a gyomorrákig

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva, az egyik fő megállapításunk az volt, hogy a CG-s betegek 55%-ának pozitív volt az immunszerológiai vizsgálata. Eredményeink egybevágóak más országok korábbi eredményeivel: vizsgálatunkban az AIG prevalenciája körülbelül 20% volt, az antitestek tekintetében pedig az anti-parietális sejt antitestek gyakrabban fordul elő, mint az anti-IF. Betegeinknél az AIG mellett SLE-re, AI-thyreoiditisre, IBD-re, cöliákiára, RA-re jellemző antitestek is gyakoriak voltak. Kimutattuk, hogy az AI pozitívítás összefügg a gyomor prekancerózus lézióival: atrófia kialakulásra hajlamosít IM-val, illetve anélkül. Legfőképpen AIG-re, SLE-re, illetve IBD-re jellemző antitest pozitívítás mutatkozott jelentős kockázati tényezőnek rossz prognózis szempontjából. Az AI eredetű pajzsmirigygyulladással kapcsolatos antitestek és az ANA-pozitívítás korrelációt mutattak atrófiával. Egyéb, általunk vizsgált antitestek szerepe a gyomorrák kialakulásában nem igazolódott vizsgálatunk során. A rosszabb OLGA-pontszám és az AI-pozitívítás sem volt szignifikáns különbség kimutatható. Ami a gyomorrák prevelanciáját illeti AI betegségekben, a meta-analízisünk kimutatta, hogy az AP, a Graves-Basedow-kór, a dermatomyositis, a T1DM, a gyulladásos myopathiák és az SLE esetén gyakoribb a gyomorrák előfordulása.

Bár ezirányú vizsgálatot a gyomorrák és a szisztémás AI betegségek közötti lehetséges kapcsolatról nem végeztek, rendelkezésre állnak azonban adatok arról, hogy az AI betegségeknek gyakran vannak GI tünetei. Kimutatták, hogy cöliákban és IBD-ben gyakori a CG fennállása. Bár SLE-ben a szövettanilag igazolt, manifeszt gasztritisz ritka, de különböző mértékű GI tünetek előfordulhatnak. A RA-ben a GI traktus egésze, illetve a máj is érintett lehet: Marcolongo és munkatársai krónikus felületes, és krónikus atrófiás gastritist írtak le a RA-es betegek 30- és 62,5%-ánál. Lecouffe-Desprets és munkatársai vizsgálata alapján SLE, RA, SSc, gyulladásos myopathiák, Sjögren-szindróma, scleromyositis és/vagy más overlap-kötőszöveti betegségek összefüggést mutatnak eozinofil sejtes GI betegségekkel. A CG rossz prognózisa és

a szisztémás AI-betegségek közötti lehetséges kapcsolatot korábban nem vizsgálták. Meta-analízisünk eredményei azonban egybevágnak klinikai vizsgálatunk eredményeivel: az AIG, az SLE és az AI pajzsmirigygyulladás fennállása magasabb kockázattal jár a gyomor prekancerózus lézióinak, valamint a gyomorrák kialakulását tekintve.

Különböző GI daganatok megnövekedett előfordulását írták le RA-ban, SLE-ben, Sjögren-szindrómában, cöliákiában, idiopátiás gyulladásos myositisben és SSc-ben szenvedő betegeknél. További tanulmányok fokozott rizikót mutattak ki gyomorrákra dermatomyositisben, RA-ban, sclerodermában, SLE-ben. Eredményeinkkel összhangban Song és munkatársai szintén kimutatták, hogy a dermatomyositisben, AP-ban, Addison-kórban, dermatitis herpetiformisban, IgG4 asszociált betegségben, primer biliaris cirrhosisban, T1DM-ben, SLE-ben és Graves-Basedow-kórban szintén magasabb a kockázat gyomorrák kialakulására.

Az AIG és a gyomorrák kapcsolata már jól ismert; egy korábbi prospektív, kohorsz vizsgálat 0,25%-os éves incidenciát per személyév írt le gyomorrákra (95% CI 0,07–0,6%), 0,43%-ot gyomor diszpláziára (95% CI 0,2–0,9%) és 0,68%-ot 1-es típusú neuroendokrin tumorra (95% CI 0,3–1,2%) AIG esetén. Tovább irodalmi adatok alapján elmondható, hogy az adenokarcinóma kialakulásának a kockázata 3-7x-es AIG-ben.

Hsing és munkatársai összefüggésbe hozták az AP-t a gyomorrákkal, melynek hátterében az AIG és AP jól ismert kapcsolatából fakadóan az AIG következtében kialakuló direkt mukozális károsodást feltételezték. Ez utóbbi lehetséges pathomechanizmus bizonyítására más, alapkutatásból fakadó vizsgálatok is elérhetőek. Kimutatták, hogy AI-thyreoiditisben, T1DM-ben, vitiligóban, Addison-kórban gyakran fordul elő AP is, ami felveti annak lehetőségét, hogy ezen betegségek esetén is az AIG direkt mechanikus károsító hatása révén alakul ki gyomorrák.

A karcinogenezis és az autoimmunitás kapcsolatára vonatkozó másik, epidemiológiai bizonyítéknak tekinthető, hogy a daganatos betegségek esetén gyakoribb AI-betegség

előfordulást mutattak ki. Valamint fordítva, AI betegségek élő betegek esetében magasabb volt a daganatos megbetegedések száma. Az elmúlt évtizedekben, mint az AI betegségek, mind pedig a tumoros betegségek száma növekvő tendenciát mutatott. További bizonyítéknak tekinthető az összefüggésre, hogy az adott szervre jellemző AI gyulladás gyakran arra a szervre jellemző daganatos megbetegedéssel jár.

Bár az autoimmunitás hatással lehet a különböző neoplazmák kialakulására, a pontos patomechanizmus nem ismert. Kulcsszerepe lehet a krónikus gyulladásnak, mely AI betegségek következtében kialakul és szerepe a tumoros elváltozások kialakulásában jól ismert. Az autoimmunitásban szerepet játszó immundiszreguláció egy fontos faktor lehet a karcinogenezisben. Ezenkívül számos, egyéb tényező kóroki szerepe is felmerül, úgy, mint az immunszuppresszió, következményes fertőzések, valamint azon hajlamosító tényezők szerepe, mely mind az autoimmunitás, mind a tumorok kialakulásában szerepet játszik sejtkárosító hatásuk révén.

6.2 Autoimmunitás és diszpepszia-szerű tünetek

E témában végzett klinikai vizsgálatunk során az autoimmunitás és a diszpepsziás tünetek közötti lehetséges kapcsolatot vizsgáltuk a *H. pylori*-negatív CG-ben. Eredményeinket összefoglalva elmondható, hogy a diszpepszia-szerű tünetek prevalenciája ezen betegpopulációban 54,29% volt, valamint a diszpepsziás tünetek, a diffúz hasi fájdalom/diszkomfort és a globus pharyngeus összefüggést mutatott az autoantitest pozitivitással. Cöliákiára jellemző antitest-pozitivitás, ASCA és ANCA-pozitivitás esetén gyakoribb volt a diszpepsziás tünetek előfordulása. Egyéb AI betegségek és a diszpepsziás tünetek közti korrelációt kimutatni nem tudtunk.

A *H. pylori* fertőzés és a FD kapcsolata korábbról jól ismert: vizsgálatok alapján a fertőzés prevalenciája diszpepsziás betegekben jóval gyakoribb, mint egészséges kontrollokban. *H. pylori* fertőzés hatással lehet a gyomorfunkcióira, fokozott gasztrin-, pepszinogén, és sav termelést okozva, melyek fontos szerepet játszhatnak a FD kialakulásában. A *H. pylori* negatív

gasztritisz sokszor tünetmentes, az esetek egy részében mégis diszpepszia szerű tünetekkel jár. Vizsgálatunk során erre kerestünk kóroki magyarázatot.

Eredményeinket összegezve az mondható, hogy a diszpepsiás tünetekkel járó CG-s betegek 55%-ánál volt megfigyelhető AI pozitivitás. Hipotézisünkkel és eredményeinkkel összhangban számos tanulmány utal lehetséges összefüggésre az AI-betegségek és a diszpepszia között. Korábbi vizsgálatok leírták, hogy AI betegek több, mint a felénél diszpepszia-szerű tünetek jelentkeztek, melyek a betegség következtében kialakuló gasztroparézis és antrális disztenzió következményei lehetnek. Mivel az immunrendszer diszregulációja kulcsszerepet játszhat mind az AI-, mind pedig a funkcionális GI-betegségek kialakulásában, így feltételezhető, hogy az autoimmunitás kockázati tényező lehet funkcionális betegségek esetén, például FD-ban. Ezt Koloski és munkatársa vizsgálatuk során megerősítették, pszichés szorongástól függetlenül összefüggést mutattak ki AI-betegségek és funkcionális GI betegségek között (FD, irritábilis bél szindróma).

Továbbá eredményeinkkel szintén összhangban Jocelyn A Silvester és munkatársai leírták, hogy FD a cöliákiás betegek 27%-ában fordul elő, amelyet azonban a gluténmentes diéta enyhíteni képes. A. Maertens és munkatársai esettanulmánya arról számolt be, hogy a diszpepszia hogyan vezetett Crohn-betegség diagnózisához. Továbbá tanulmányunk megerősíti Lebwohl és munkatársai eredményeit a *H. pylori*-negatív CG és a cöliákia közötti összefüggésről. További tanulmányok leírták a diszpepszia megnövekedett előfordulását Sjögren-szindrómában, SLE-ben, RA-ban és AI thyreoiditisben; vizsgálatunk azonban nem tudta ezeket az összefüggéseket igazolni.

7 KONKLÚZIÓ

7.1 Az új eredmények összegzése

1. Meta-analízisünk eredménye megerősítette az AI-betegségek és a gyomorrák közötti összefüggést. Következtetésképpen elmondhatjuk, hogy az AP, a Graves-Basedow-kór, a dermatomyositis, a T1DM, a gyulladásos myopathiák és az SLE kapcsolatba hozható a gyomorrák gyakoribb előfordulásával.
2. Meta-analízisünk eredményei nem igazoltak kapcsolatot a gyomorrák és az AI vasculitis, cöliákia, SSC, dermatitis herpetiformis, Hashimoto thyroiditis, Sjögren-szindróma, IBD, Crohn-betegség, RA, colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica vagy primer biliaris cirrhosis között.
3. Vizsgálatunk megerősítette, hogy az ismeretlen etiológiájú gasztritisz háttérében gyakran AI pozitivitás áll, mely rosszabb szövettani prognózisra, prekancerózus léziók kialakulására hajlamosít. Elmondható, hogy a délnyugat-magyarországi CG populációban az anti-parietális sejt antitest, az ANA, ANCA és ASCA pozitivitás szövettanilag rosszabb kimenetellel korrelált, mint például atrófiával IM-val, vagy anélkül.
4. Vizsgálatunk során a Sjögren-szindróma, az AI hepatitis, az RA, az SSc és a polymyositis/dermatomyositishez kapcsolódó antitest-pozitivitás és a gyomor prekancerózus elváltozásai között fennálló összefüggés nem igazolódott.
5. Vizsgálatunk kimutatta, hogy a szövettanilag igazolt, H. pylori-negatív CG-ben az AI pozitivitás diszpepszia-szerű tünetek kialakulására hajlamosíthat, és az FD háttérében álló kiváltó ok lehet. Cöliákiára jellemző antitest-pozitivitás, ASCA-, illetve ANCA-pozitivitás erősen korrelált diszpepszia-szerű tünetekkel.
6. Vizsgálatunk eredményei alapján Sjögren-szindróma, SLE, AI hepatitis, RA, SSc, polymyositis/dermatomyositis, AI thyroiditis, illetve AIG esetén diszpepszia-szerű tünetek kialakulása nem jellemző.

7.2 Klinikai jelentőség és jövőbeli tervek

Meta-analízisünk eredményei alapján az mondható, hogy a megfelelően időzített gasztroenterológiai nyomon követés, a tünetorientáltan és szerológiai szűrés alapján tervezett felső endoszkópia költséghatékony és klinikai szempontból hasznos lehet a későbbi malignitás hatékony kivédésére a fent említett hat AI-betegség fennállása esetén.

Vizsgálataink eredményei tükrében azoknál a CG betegeknél, akiknél egyértelmű oki tényező nem volt igazolható, hasznos lehet a háttérben autoimmunitás keresése. Az antitestek vizsgálata, mint non-invazív marker segítség nyújthat az optimális endoszkópos stratégia felállításában rizikóstratifikáció alapján.

Tekintettel arra, hogy vizsgált populációnak nem volt diagnosztizált, manifest AI-betegége, így felmerül annak lehetősége is, hogy a CG megjelenése előre jelezheti egy későbbi AI betegség kialakulását. Ebből kifolyólag, amennyiben nincs egyértelműen azonosítható etiológiai faktor CG esetén, vagy korábbi *H. pylori* pozitivitás esetén, ha az eradikáció után is fennáll, érdemes lehet ezeknél a betegeknél immunszerológiai vizsgálatok elvégzése. Amennyiben a szerológiai vizsgálatok pozitív eredményt hoznak, immunológus bevonása a szoros nyomon követési stratégiába előnyös lehet, így a szisztémás AI betegségek is korai stádiumban felismerése kerülhetnek.

Diszpepszia szerű tünetek fennállásakor érdemes lehet cöliákia, illetve ASCA és ANCA pozitivitással összefüggő betegségek (IBD, vasculitisek) irányába is vizsgáldni, az AI betegségek korai felismerése és kezelése érdekében.

Ezen összefüggések bizonyítására további, prospektív vizsgálatok elvégzésére van szükség.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Czimmer Józsefnek, PhD munkám során nyújtott segítségével és közreműködéséért.

Köszönöm Dr. Hegyi Péter Professzor Úrnak, a PTE Transzlációs Medicina Intézet vezetőjének, hogy részt vehettem a PhD programban, és hozzájárult tudományos és szakmai fejlődésemhez.

Szeretném megköszönni Dr. Tóth Kálmán professzor úrnak, az I. Belgyógyászati Klinika vezetőjének, hogy biztosította a munkámhoz szükséges klinikai háttérrel.

Hálás vagyok a PTE Transzlációs Medicina Intézet munkatársainak, akik segítségemre voltak kutatásaim tervezésében, a cikkek megírásában, valamint a publikálásában. Köszönet illeti a PTE I.sz Belgyógyászati Klinikai Gasztroenterológiai Tanszékének munkatársait, valamint Frim Levente TDK hallgatót, a beteg beválogatásban történő segítségével.

Külön köszönet illeti kedves barátaimat és munkatársaimat, Dr. Vörhendi Nórát, Dr. Szakó Lajost és Dr. Váncsa Szilárdot folyamatos szakmai és baráti támogatásukért és segítségükért.

Végezetül szeretném megköszönni családomnak és szeretteimnek a folyamatos támogatásukat, és türelmüket, nélkülük a PhD dolgozat sosem készült volna el.