A Helicobacter pylori szerepe a krónikus urtikária patogenezisében

Ph. D. értekezés tézisei

Dr. Bakos Noémi

2003

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Centrum, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

A krónikus urtikária (CU) a leggyakoribb bőrbetegségek közé tartozik. Jász-Nagykun Szolnok megyében végzett korábbi epidemiológiai vizsgálat során 18000 lakosban 0,28%-os pontprevalenciát igazoltam. A CU klinikumát, patomechanizmusát és kórokait illetően sem egységes betegség. Hátterében leggyakrabban immunológiai, allergiás és pszeudo-allergiás reakciók, fertőzések és belgyógyászati eltérések állnak.

1986-ban számoltak be arról, hogy az autológ szérum intradermális beadását követően a CU-ban szenvedő betegek egy részében urtika váltható ki. Ennek okát 1993-ban írták le, a nagy affinitású IgE receptor α-láncával (FcεRIα) szemben termelődött IgG típusú autoantitestek kimutatásával. A későbbi vizsgálatok az FcεRIα elleni autoantitestek előfordulását a CU betegek 25-45%-ban igazolták, míg további 5%-ban az IgE elleni autoantitesteket mutattak ki. Az FcεRIα ellenes autoantitestek IgG1 és IgG3 altípusba tartoznak, amelyek komplement (elsősorban C5a) jelenlétében a hízósejtek felszínén levő IgE receptorok keresztkötését és következményes degranulációt eredményeznek. Más betegségekben is kimutathatók FcεRIα ellenes autoantitestek, de ezek hisztamin felszabadulást nem váltanak ki. Az autoantitestek más szervekben nem okoznak masztocita degranulációt, mert a tüdő és a gastrointestinalis rendszer hízósejtjei- a bőr masztocitáitól eltérően - C5aR-t nem expresszálnak.

Az autoimmun urtikária (AU) diagnózisának alapja a beteg saját szérumával végzett bőrpróba, az autoszérum teszt. Ennek a vizsgálatnak a további érzékenyítésére 1: 10 és 1: 100 hígításokkal is javasolt elvégezni a próbát, mellyel az álpozitív esetek egy része elkülöníthető. Az AU klinikailag nem mutat eltérést, esetenként súlyosabb tünetek jellemzik és a szokásos antihisztamin kezelésre kevésbé reagál.

A CU társulása autoimmun betegségekkel régóta ismert. A pajzsmirigy autoimmun betegsége a CU betegek 14-20%-ban fordul elő. Összefüggés figyelhető meg CU-ban az autoszérum pozitivitása és az autoimmun thyreoiditis között. Ez a megfigyelés más szervspecifikus autoimmun betegségekhez hasonlóan, az AU és az autoimmun thyreoiditis nem véletlenszerű társulását támasztja alá.

Az elmúlt évtizedben számos egymással ellentmondó tanulmány látott napvilágot a *Helicobacter pylori* és az urtikária kapcsolatáról. Általánosan elfogadott, hogy a *H. pylori* etiológiai szerepet tölt be a

krónikus aktív gastritis, a peptikus fekélybetegség, a gyomor adenocarcinoma és a gyomor MALT limfomájának kialakulásában. Az utóbbi időben számos extrahepatikus betegség kapcsán is felvetődött jelentősége.

H. pylori fertőzés a CU betegek jelentős részében mutatható ki, de előfordulási gyakorisága a normál populációhoz viszonyítva számottevően nem különbözik. Bőr több szerző beszámolt az eradikáció kedvező hatásáról az urtikária tüneteire, de ezzel kapcsolatban eltérő eredmények is megjelentek. A szélsőséges és ellentmondásos vélemények miatt mind a kórokozó szerepének, mind az eradikáció szükségességének és hatékonyságának megítélése vitatott CU-ban.

A baktérium számos immunreaktív proteinnel rendelkezik, amelyek humorális és celluláris immunválaszt váltanak ki. Ezen kívül egyre több adat szól amellett, hogy a *H. pylori* humorális és celluláris autoimmun reaktivitást is eredményez a gazdaszervezetben. Az antigastricus antitestek tehetők felelőssé a gyomornyálkahártya atrófiájáért és a gastritisért. Az A-típusú gastritis (corpus-restricted autoimmun gastritis) gyakran társul anaemia perniciosához, amely autoimmun betegség. Főként a *H. pylori* specifikus strukturális proteinekkel és termékekkel szembeni immunreaktivitás eredményezi az esszenciális humán proteinek és a *H. pylori* proteinjei közti keresztreaktivitást, amely extraintestinalis autoimmun betegségek kialakulásához vezet. Az autoszérum bőrpróba pozitivitása *H. pylori* fertőzés esetén a kórokozó szerepére utal AU-ban is.

A lipoprotein 20 (lpp20) külső membrán protein. A szolubilis *H. pylori* proteinek extracelluláris felszabadulásának (vedlésének) egyik fontos következménye a gyomornyálkahártya gyulladásos reakciója. A bakteriális lipoproteinek nemcsak az immunválasz célpontjául szolgálnak, hanem több autoimmun betegség (pl. rheumatoid arthritis, SLE) patogenezisében is szerepet töltenek be.

Célkitűzések

1. <u>Az eradikáció hatásának vizsgálata a CU lefolyására</u>

A *H. pylori* által kiváltott gastritisben a krónikus gyulladás lezajlása hosszú időt vesz igénybe, a gyógyuláshoz több hónap szükséges. Ezért hosszabb követéses időszakban vizsgáltuk az eradikációs kezelés hatását a CU lefolyására.

2. A *H. pylori* szerepének vizsgálata az AU patogenezisében

Összefüggést kerestünk az AU és az autoimmun thyreoiditis között. Vizsgáltuk a pajzsmirigyellenes autoantitestek előfordulását autoimmun és nem autoimmun urtikáriában valamint a *H. pylori* fertőzés szerepét a pajzsmirigy autoimmunitás és az urtikária társulásában.

3. A *H. pylori* proteinekkel szembeni immunreaktivitás vizsgálata

A *H. pylori* specifikus IgG és IgA antitestek szintjét vizsgáltuk urtikáriás és nem urtikáriás betegekben. Vizsgáltuk a *H. pylori*-asszociált lpp20 ellenes antitest prevalenciáját CU-ban.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban CU betegek vettek részt. A betegeket 1996-2002-ben a Jász-Nagykun Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház Bőrgyógyászati Osztályán vizsgáltuk. Kizárásra kerültek az urtikária vaszkulitiszben, herediter angioödémában, poliszisztémás autoimmun betegségben és fizikális urtikáriában szenvedő betegek.

Rutin diagosztikai eljárások

A betegeket a korábban ismertetett séma alapján, részletesen kivizsgáltuk (Bakos, Mészáros 1995). Az anamnézist, fizikális vizsgálatot, nőgyógyászati, urológiai, fogászati, fül-orr-gégészeti szakvizsgálatot fogászati panoráma és arcüreg rtg, hasi és pajzsmirigy ultrahang és laboratóriumi vizsgálatokkal egészítettük ki. Ezen belül vörösvértest-tsüllyedést, teljes vérkép-, vizelet-, máj és vesefunkció, székletvizsgálatot, hepatitis szerológiát és immunszerológiai vizsgálatokat végeztünk, amely magában foglalta az össz IgE meghatározást, a komplementrendszer (CH50, C3, C4), ANF, SSa, SSb, dsDNS, ANF, RF, parietalis sejt, mitokondriális és simaizom ellenes antitest vizsgálatát. Bőrpróbát (Prick teszt) és specifikus IgE vizsgálatot a leggyakoribb légúti és élelmiszerallergénekkel, valamint epikután bőrpróbát a magyar standard sorral végeztünk.

A további vizsgálatokból kizárásra kerültek azok a betegek, akikben a fenti kivizsgálási séma alapján releváns kiváltó okra derült fény.

A *H. pylori* fertőzés megállapítása

Minden betegben gastroscopos vizsgálatot végeztünk, melynek során az antrumból és a corpusból biopsziás mintavétel történt. A *H. pylori* kimutatására ureáz tesztet és módosított Giemsa festést követően szövettani vizsgálatot végeztünk. A *H. pylori* specifikus IgG és IgA meghatározást és az immunoblot vizsgálatot RIDA®(R-Biopharm GmBH, Darmstadt, Germany) teszttel végeztük. Az immunoblot vizsgálatokkal a következő proteineket vizsgáltuk: 120 kD, (CagA), 87 kD (VacA), 67 kD (OMP 67), 62 kD (urease B), 58 kD (heat shock protein), 54 kD (flagellin), 47 kD, 33 kD, 29 kD (urease H), 28 kD (hcpA - H. pylori cysteine-rich protein A), 25 kD (urease D) és 19 kD (lpp20).

Autoszérum bőrpróba

Az autológ szérum bőrpróbát az alkar hajlító felszínén szubkután injekció formájában 0,1 ml autológ szérum és fiziológiás sóoldat 1:1 és 1:10 hígításával végeztük. A reakció eredményét 30 perc múlva olvastuk le. Pozitív a teszt eredménye, ha a sóoldattal elvégzett kontrollhoz viszonyítva a bőrpróba átmérője 1,5 mm, vagy annál nagyobb.

Pajzsmirigyfunkció és autoantitestek

A pajzsmirigyfunkció vizsgálatára meghatároztuk a thyroxin (szabad T4), TSH, antithyreoglobulin antitest (TG) és antithyreoid peroxidáz (TPO) antitest szintjét. A szabad T4 és TSH szint mérésére Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) (Abbott Laboratories, USA), a TG és TPO meghatározásra sequential immunometric assay módszereket alkalmaztuk (IMMULITE Analyser (DPC, United Kingdom).

A *H. pylori* fertőzés kezelése és a betegek ellenőrzése

A *H. pylori* fertőzést hármas gyógyszerkombinációval kezeltük, az első héten 2x20 mg, majd a második héten 1x20 mg omeprasolt, két hétig 2x500 mg clarithromycint és 2x1000 mg amoxycillint adtunk. Az eradikációs kezelést szükség esetén nonszedatív antihisztaminnal (10 mg loratadine) egészítettük ki. Négy héttel az eradikáció befejezését követően kontroll gastroscopos vizsgálatot és ureáz tesztet végeztünk, és meghatároztuk a *H. pylori* specifikus IgG

szintet. A kezelés hatását az urtikária tüneteire score rendszerben (0-3) 12 hétig vizsgáltuk.

Statisztikai módszerek.

Statisztikai analízis céljára Fisher's exact tesztet, kétmintás Student T próbát és Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szintet $p \leq 0.05$ értékben határoztuk meg.

Eredmények

1. Az eradikáció hatásának vizsgálata a CU lefolyására

36 beteget vizsgáltunk, akik közül 25 betegben *H. pylori* fertőzést lehetett igazolni, 11 betegben kórokot kimutatni nem tudtunk (idiopátiás csoport).

A *H. pylori* fertőzött betegek életkor szerinti megoszlása az egészséges lakossághoz viszonyítva jelentős eltérést nem mutatott, a fiatal (20-34 év) és középkorú (45-55 év) CU betegek között a fertőzés prevalenciája némileg magasabb volt a normál populációhoz viszonyítva.

A szérum össz IgE szintje a *H. pylori* fertőzött betegekben 25 betegből 19 esetben volt emelkedett, átlagértéke 176,4 kU/l, míg a 11 idiopátiás betegben nem találtunk 100 kU/l feletti értéket (46 kU/l, $p \leq 0.03$).

Valamennyi *H. pylori* fertőzött beteg megkapta az eradikációs kezelést. Az eradikációt követő 4 hét múlva megismételt gastroscopiás vizsgálat során 24 betegben a baktérium jelenlétét igazolni már nem lehetett, 1 betegben az ismételt kezelést követően vált negatívvá az ureáz teszt. A betegek többségében az eradikációs kezelést követően a 12 hetes megfigyelési idő alatt a CU tünetei javultak vagy megszűntek (88%), szemben az idiopátiás csoportban észlelt 45,3%-kal.

2. A H. pylori szerepe az autoimmun urticaria pathogenezisében

A vizsgálatba 48 beteget vontunk be. Az autológ szérum teszt eredménye alapján a betegek 54,2%-a az autoimmun csoportba volt sorolható. A bazofil sejtszám az autoimmun csoportban 0.030±0.012 G/l, a nem autoimmun csoportban 0.0445±0.011 G/l ($p=0.001$). A *H. pylori* fertőzés prevalenciájában nem találtunk különbséget a két csoport között: 65,5% vs. 59,1%.

Különbözött az antithyreoid antitestek prevalenciája a két csoportban. Az autoimmun csoportban 42,3%-ban, a nem autoimmun csoportban 13,6%-ban lehetett TPO elleni antitestet kimutatni (p=0.04). Korábban egy betegben sem volt ismert pajzsmirigybetegség. Az anti-TG autoantitest prevalenciájában nem találtunk szignifikáns különbséget (18,2% vs. 3,8%). Azokban az AU betegekben, akikben anti-TPO antitest volt kimutatható, a *H. pylori* fertőzés 90,9%-ban fordult elő, közülük mindössze egy betegben nem lehetett igazolni a fertőzést. Ezzel szemben az anti-TPO negatív AU betegekben (15 beteg) 46,7%-ban lehetett kimutatni *H. pylori* fertőzést (p=0,02).

A *H. pylori* specifikus IgG antitestek hasonló prevalenciát mutattak az AU mindkét csoportjában, a 120 kD CagA elleni antitest kivételével, amely a thyreoid autoimmunitással társuló betegekben szignifikánsabban gyakrabban fordult elő (p<0,05).

3. A *H. pylori* proteinekkel szembeni immunreaktivitás

A CU betegeket két csoportra osztottuk a *H. pylori* fertőzöttség alapján. Az 1. alcsoportban az ureáz teszt pozitív volt, szövettani vizsgálatuk enyhe gastritist (1,3 Sydney score) igazolt (33 beteg). A 2. alcsoportba ureáz-negatív betegek kerültek, akiknek gastroscopos és szövettani vizsgálata sem igazolt fertőzést (idiopátiás csoport, 26 beteg).

Az 1. csoportban a *H. pylori* specifikus IgG szint emelkedett volt (≥10 IU/l), a 2. csoportban a betegek szeronegatívnak bizonyultak. A kontroll csoportba súlyos gastritises (3,8 Sydney score), szeropozitív, nem-urtikáriás betegek kerültek (n=33). A H. pylori specifikus IgA az 1. csoportban 39%-ban volt pozitív, a 2. csoportban egy betegben sem, a kontroll csoportban 84,8%-ban.

A szeropozitív CU betegekben és a kontroll csoportban western blot vizsgálatot végeztünk. Az urtikáriás betegekben az anti-lpp20 IgG antitest (19 kD) a kontroll csoporthoz viszonyítva gyakrabban volt kimutatható (93,9 % vs. 21,2 %, p<0,0001). Az IgA immunoblot vizsgálatok hasonló eltérést mutattak (46,1% vs. 6,3%, p=0,0029). Más antigénekkel szembeni prevalencia nem különbözött a két csoportban, sem az IgG, sem az IgA vonatkozásában.

Összefoglalás

A *H. pylori* CU-ban betöltött szerepe és a tünetek kiváltásának patomechanizmusa a mai napig sem egyértelmű.

Vizsgálatainkban a szeropozitív betegek között emelkedett össz IgE szintet mutattunk ki. Kézenfekvő elképzelésül szolgálna IgE-mediált mechanizmust feltételezni a háttérben, mivel a *H. pylori* ellen termelődött IgE a következményes hízósejt és eozinofil sejtek aktivációjával részt vesz a lokális gyulladás kialakításában, ezáltal a kórokozó által kiváltott gastritisben és ulcusban. Ennek ellenére, a *H. pylori* specifikus IgE szerepe szisztémás tünetek (urtikária) létrehozásában kétséges.

Vizsgálataink megerősítették az eradikációs kezelés kedvező hatását a CU lefolyására. 12 hetes megfigyelési időszak végére szignifikáns javulás volt tapasztalható az idiopátiás csoporthoz viszonyítva. A szeronegatív betegek kórlefolyása az irodalomban közölt, kezeletlen szeropozitív betegekre vonatkozó adatoktól nem mutatnak eltérést (45,3% vs 50%). Az eradikációt követően az epiteliális barrier helyreállításához, a permeábilitás normalizálásához a lokális gyulladás megszűnése szükséges, amely hosszabb időszak alatt megy végbe. Ezáltal válik érthetővé az a megfigyelés, hogy az eradikációt csak több héttel követi a krónikus urtikária tünetmentesedése.

Összefüggést találtunk az AU és az egyik leggyakoribb szervspecifikus autoimmun betegség, az autoimmun thyreoiditis között. Az eredmények felhívják a figyelmet a széles körű pajzsmirigyfunkciós és immunszerológiai vizsgálat szükségességére CU-ban, mivel a hormonvizsgálat az esetek jelentős részében nem mutat eltérést (silent thyreoiditis).

Kapcsolatot találtunk az autoimmun thyreoiditis és a CagA+ *H. pylori* törzsek között. A CagA + törzsek peroxidázt termelnek és *H. pylori* ellenes monoklonális antitestek a pajzsmirigy follikuláris sejtjeivel reagálnak. Molekuláris hasonlóság mutatható ki a humán TPO és a *H. pylori* specifikus peroxidáz között, amely immunológiai keresztreaktivitást eredményez és autoimmun pajzsmirigybetegség kialakulásához vezethet. A TPO antitest és a *H. pylori* fertőzés közti szoros kapcsolat alapján felvetődik, hogy a CagA+ *H. pylori* törzsekkel történő fertőzés szerepet játszik az autoimmun thyreoiditis által provokált krónikus urtikária kiváltásában. Ezt a feltételezést

erősíti meg vizsgálatunk, amelyben a *H. pylori* fertőzött krónikus urtikáriás betegekben a TPO autoantitest fokozott prevalenciáját lehetett kimutatni..

További lehetőséget jelent a *H. pylori* és CU kapcsolatára a *H. pylori* specifikus 19 kD lipoproteinnel szembeni immunreaktivitás. Szignifikáns eltérés mutatható ki a lpp20-szal szembeni antitestek prevaleciájában CU-ban a nem urtikáriás szeropozitív betegekhez viszonyítva. CU betegeinknek sem kórtörténetükben, sem a vizsgálat időtartama alatt nem volt gastrointestinalis panaszuk és a gyomornyálkahártya szövettani vizsgálata is csak enyhe gastritist igazolt. Eredményeink arra utalnak, hogy a *H. pylori*-lpp20 antigénnel szemben képződött IgG és (részben) az IgA antitestek gastroprotektív hatásuk mellett autoimmunitás forrásai is lehetnek, amely a CU patomechanizmusában is szerepet játszhat, feltételezhetően a bakteriális lipoprotein és valamely humán bőr antigén közötti keresztreaktivitás következtében.

Összefoglalva, eredményeink alátámasztják azt a feltételezést, hogy a *H. pylori* fertőzés szerepet játszhat a CU patogenezisében, azonban nem direkt módon, szenzibilizáció révén, hanem elsősorban indirekt módon, az általa kiváltott gyulladásos folyamatok és immunreaktivitás útján okozhat urtikáriát. Ennek alapján a szeropozitív betegekben ajánlott a *H. pylori* eradikációja, a CU lefolyására gyakorolt kedvező hatása miatt.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bakos** N, Mészáros Cs, Debreczeni M: A chronicus urticaria vizsgálata. (Investigation of chonic urticaria) *Orvosi Hetilap* 1990; **131**: 1183-1186.
2. **Bakos** N, Mészáros Cs, Hunyadi J: Immunpathológiai vizsgálatok chronicus urticariaban.(Immunopathological studies in chronic urticaria.) *Orvosi Hetilap* 1995; **136**: 2603–2608.
3. **Bakos** N, Szántó H: A Helicobacter pylori patogenetikai szerepe krónikus urtikáriában. (Pathogenetic role of *Helicobacter pylori* in chronic urticaria.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1998; **74**: 9-13.
4. **Bakos** N, Hillander M: Vizsgálatok autoimmun urtikáriában. (Investigations on autoimmune urticaria.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 2002; **78**: 157-160
5. **Bakos** N, Hillander M: Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2003; **42**: 613-615.
6. **Bakos** N, Fekete B., Prohászka Z, Füst G, Kalabay L: High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19 kd *Helicobacter pylori* associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003; **58**: 663-667.

Az értekezés tézis témájában megjelent absztraktok

1. **Bakos** N, Mészáros Cs. Investigations in chronic urticaria. *Allergy* 1996; S41: 236.
2. **Bakos** N, Hillander M, Viczián Á, Fekete B, Füst G. Investigation of chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori*. *Immunol Lett* 2000; **73**: 276.
3. **Bakos** N, Szemere P. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of chronic urticaria. *Allergy* 2002; **57**: S73: 314.

Az értekezés témájában megtartott előadások és poszterek

1. **Bakos** N, Mészáros Cs. Investigations in chronic urticaria. XV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Madrid, Spain, 1996, Poster)
2. **Bakos** N, Hillander M, Viczián Á, Fekete B, Füst G. Investigation of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*. 14th

European Immunology Meeting EFIS (Poznan, Poland, 2000, Poster)

3. **Bakos** N. Gasztrointesztinális kórképek lehetséges bőrgyógyászati vonatkozásai a „Helicobacter korában". (Dermatologic disorders connecting with gastrointestinal aleteration in "Helicobacter period") Meeting of Hospital Istvan (Budaest, 2001, Paper)
4. **Bakos** N. *Helicobacter pylori* és táplálék allergia. (*Helicobacter pylori* and food allergy) Medipharma 2002 (Budapest, 2002, Paper)
5. **Bakos** N, Fekete B, Prohászka Z, Füst G, Kalabay L. A 19 kD *Helicobacter pylori*-asszociált lipoprotein ellenes IgG és IgA antitestek fokozott prevalenciája krónikus urtikáriában. (High prevalence of *Helicobacter pylori* associated IgG and IgA lipoprotein in chronic urticaria.) Congress of Hungarian Society of Dermatology (Debrecen 2002, Paper)
6. **Bakos** N. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of chronic urticaria. XXXI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Naples, Italy, 2002, Poster)
7. **Bakos** N. Permeability and other trigger factors in chronic urticaria. XXXI Congress of the Society of Hungarian Allergology and Clinical Immunology (Eger, 2003)

A témával összefüggő, a tézisben fel nem használt tudományos közlemények

1. **Bakos** N, Remenyik É, Debreczeni M, Mészáros Cs: Alimentáris urticaria vizsgálata. (Study of alimentary urticaria.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1989; **65**: 49-53.
2. **Bakos** N, Mészáros Cs, Debreczeni M: A basophil degranuláció vizsgálata Penicillin allergiás betegekben. (Study of basophil degranulation in penicillin-allergic patients.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1990; **66**: 201-204.
3. **Bakos** N: Második generációs, nonszedatív antihisztaminok. (Second-generation, non-sedative antihistamines) *Orvosi Hetilap* 1994; **135**: 16-20.

4. **Bakos** N, Mészáros Cs, Hunyadi J: Antihisztaminok alkalmazása a bőrgyógyászatban. (Application of antihistamines in dermatology) *Gyógyszereink* 1994; 44; 1-5.
5. **Bakos** N, Mészáros Cs, Hunyadi J: Perubalzsam érzékenység előfordulása ulcus cruris venosum esetén. (Occurence of Peru balsam sensitivity in ulcus cruris venosum.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1995; **7**: 25-30.
6. **Bakos** N: Hidegagglutininémiához társuló szekunder–hideg urtikária gyermekkori esete. (A case of secondary cold urticaria associated with cold agglutinaemia in childhood.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1996; **72**: 25-28.
7. **Bakos** N, Szemere P: A mastocyták szerepe az I. típusú allergiás reakció és gyulladás kialakulásában. (The role of mast cells in the development of an allergic reaction of type I and inflammation.) *Magy Belorv Arch* 1996; **49**: 199–206.
8. **Bakos** N, Szemere P: Immunpathológiai eltérések atopias dermatitisben. (Immunopathological deviations in atopic dermatitis.) *Orvosi Hetilap* 1997; **138**: 587–592
9. **Bakos** N, Szemere P: Az atopias dermatitis terápiája. (The therapy of atopic dermatitis.) *Orvosi Hetilap*. 1997, **138**: 1121-1127.
10. **Bakos** N, Mészáros Cs, Hunyadi J: Prognosztikai faktorok vizsgálata atopias dermatitisben. (Study of prognostic factors in atopic dermatitis.) *Bőrgyógy. és Venerol. Szemle* 1997; **73**: 119-124.
11. **Bakos** N: Pollenszenzibilizáció szerepe a bőrgyógyászati allergiákban. (The role of pollen sensitization in dermatological allergies.) *Allergológia és Klinikai Immunológia* 1999; **2**: 68-123.
12. **Bakos** N: A bőrgyógyászati allergiák modern terápiája. (The modern therapy of dermatological allergies.) *Gyógyszereink*. 2000; **50**: 97-100.
13. **Bakos** N: Zöldség és gyümölcsallergia. (Vegetable and fruit allergies.) *In: Magyar Táplálékallergia és Táplálékintolerancia Adatbank*. 127-133. Zoo-Vita, Budapest. 2000
14. **Bakos N.** Nékám K: Növényi és állati eredetű táplálékok közötti allergiás keresztreakciók. (Allergic cross-eactivity between foodstoffs of plant and animal origin.) *Orvosi Hetilap* 2000; **141**: 657-662.
15. **Bakos** N, Szemere P, Cserni I: Az atopias dermatitis terápiája. (The therapy of atopic dermatitis.) *Útmutató*. 2002; **6**: 321-325.

16. **Bakos** N, Minker E, Cserni I: Krónikus urticaria.(Chronic urticaria.) *Útmutató*. 2002; 6: 334-335.
17. **Bakos** N. A krónikus urtikária pathogenezise és klinikai formái. (Pathogenesis and clinical forms of chronic urticaria.) *Medicus Anonymus* 2003; (Allergo/2003) 32-35.
18. **Bakos** N, Szemere P, Nagy E: A *Helicobacter pylori* és a pajzsmirigy autoimmunitás szerepe krónikus urtikáriában. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2003; 3: 150-155.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Hunyadi János Professzor Úrnak és Dr. Mészáros Csilla Tanárnőnek, akiktől a bőrgyógyászatot tanultam és érdeklődésemet az allergológia iránt felkeltették.

Hálásan köszönöm Dr. Dobozy Attila Professzor Úrnak, hogy inspirálásával és segítségével lehetővé tette disszertációm elkészítését.

Köszönettel tartozom Dr. Nékám Kristóf Professzor Úrnak és Dr. Szemere Pál Professzor Úrnak, hogy tudományos tevékenységemet és szakmai pályafutásomat éveken át hasznos tanácsaikkal segítették.

Köszönettel tartozom Dr. Fekete Béla Professzor Úrnak, Dr. Füst György Professzor Úrnak és Dr. Kalabay László Tanár Úrnak segítségükért.

Külön köszönöm Hillander Máriának és Dr Szentandrássy Júlia Főorvosnőnek technikai segítségüket.

A vizsgálatok elvégzését a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság pályázatán elnyert támogatás tette lehetővé.