

# A gastrooesophagealis refluxbetegség kialakulásának és kezelésének kockázati tényezői

Doktori értekezés

**Dr. Pregun István**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Hersényi László, DSc., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Korponay-Szabó Ilma, DSc., egyetemi tanár

Dr. Dezsőfi Antal, PhD., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalay Ferenc, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Székely György, PhD., főorvos

Dr. Abonyi Margit, PhD., egyetemi docens

Budapest  
2015

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 A GERD meghatározása és osztályozása.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2. A GERD epidemiológiája.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 A GERD kóreredete, kockázati tényezői és tünetei.....</b>	<b>10</b>
1.3.1. A GERD kóreredete .....	10
1.3.2. A GERD kockázati tényezői.....	15
1.3.3. A GERD tünetei.....	25
<b>1.4. A GERD diagnózisa.....</b>	<b>28</b>
<b>1.5. A GERD szövődményei.....</b>	<b>31</b>
1.5.1. Nyelőcsőfekély.....	31
1.5.2. Nyelőcső strictura.....	31
1.5.3. Barrett oesophagus.....	32
<b>1.6. A GERD kezelése.....</b>	<b>34</b>
1.6.1. Étrend- és életmódváltoztatás.....	34
1.6.2. Gyógyszeres kezelés.....	34
1.6.3. Refrakter GERD.....	37
1.6.4. Sebészi kezelés.....	37
<b>1.7. A chromogranin A (CgA) jelentősége.....</b>	<b>39</b>
1.7.1. A CgA biológiai hatása.....	39
1.7.2. A CgA klinikai jelentősége.....	40
1.7.3. A CgA és a gyomorsav-elválasztás összefüggése.....	41
<b>2. Célkitűzés.....</b>	<b>44</b>
<b>3. Módszerek.....</b>	<b>45</b>
3.1. Résztvevők és módszerek.....	45
3.2. Kérdőív.....	48
3.3. Statisztikai elemzés.....	49

<b>4. Eredmények</b> .....	51
4.1. GERD tünetek gyakorisága.....	51
4.2. PPI szerek hatása a CgA és gastrin szintre.....	57
<b>5. Megbeszélés</b> .....	65
<b>6. Következtetések</b> .....	80
<b>7. Összefoglalás</b> .....	81
<b>8. Summary</b> .....	82
<b>9. Irodalomjegyzék</b> .....	83
<b>10. Saját közlemények jegyzéke</b> .....	109
<b>11. Köszönetnyilvánítás</b> .....	111

## Rövidítések jegyzéke

- BE – Barrett-oesophagus
- BMI – Body Mass Index (testtömeg index)
- CCK-B – Cholecystokinin B
- CI - Confidence interval (konfidencia-intervallum)
- CgA – Chromogranin A
- ECL-cell – Enterochromaffin-like cell (enterochromaffinszerű sejt)
- ERD – Erosiv gastroesophageal reflux disease  
(erozív refluxbetegség)
- GEJ - Gastrooesophagealis junkció
- GERD – Gastroesophageal reflux disease (gastrooesophagealis refluxbetegség)
- H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-áz – H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenzin-trifoszfátáz
- 5-HIAA - 5-hydroxi-indolecetsav
- H<sub>2</sub>RA – Histamin-2 receptor antagonist
- H. pylori* – Helicobacter pylori
- IGP – Intra gastric pressure (intra gastricus nyomás)
- IL-1β – Interleukin-1 beta
- LES – Lower esophageal sphincter (alsó oesophagus sphincter)
- LES-BP – LES barrier pressure (alsó oesophagus sphincter barrier nyomás)
- MEN-I – Multiple endocrine neoplasia type I.
- MEN-II - Multiple endocrine neoplasia type II.
- MUSE- M-metaplasia U-ulceration S-stricturing E-erosions
- NERD – Non-erosive gastroesophageal reflux disease  
(nem erozív refluxbetegség)
- NCCP - Non-cardiac chest pain (nem szív-eredetű mellkasi fájdalom)
- NSE – Neuronspecifikus enolase
- OR – Odds Ratio (esélyarány)
- PPI – Proton-pump inhibitor (protonpumpa gátló)
- PRR - Prevalence rate ratio (prevalencia arány)
- PSA – Prostataspecifikus antigén
- PTH - Parathormon

TLESR – Transient lower esophageal sphincter relaxation  
(tranzients alsó oesophagus sphincter relaxáció)

TNF $\alpha$  – Tumornecrosis factor alfa

VIP- Vasoactive intestinal polypeptide

## 1. Bevezetés

A gastrooesophageális refluxbetegség (GERD) világszerte gyakori emésztőrendszeri betegség. Tünetei révén az életminőség jelentős rosszabbodásához vezethet, e mellett szövődmények kialakulásával is számolnunk kell.

### 1.1. A GERD meghatározása és osztályozása

A GERD pontos definíciója és korábbi osztályozása elsősorban morfológiai alapú volt, az endoszkópos vizsgálat eredményén alapult. Napjainkban is igen elterjedt ez az osztályozás, amely a GERD betegeket három csoportba sorolja, elsősorban az endoszkópos vizsgálat során észlelt eltérések alapján:

1. NERD (nem erozív refluxbetegség) – nem azonosíthatók jellegzetes nyálkahártyaelterések az endoszkópia során, azonban a klinikai tünetek GERD-re típusosak
2. ERD (erozív refluxbetegség) – endoszkópos vizsgálattal típusos nyelőcső nyálkahártyája eltérések figyelhetők meg
3. Szövődményes ERD - nyelőcső fekély, szűkület, Barret-oesophagus, vagy adenocarcinoma igazolható az endoszkópia során

Az un. „Savary-Miller” féle osztályozás évtizedekig a morfológiai alapú osztályozás alapja volt (**1.táblázat**). A betegség súlyosságát a gyulladás mértéke, az oesophagitis kiterjedése határozza meg.

**1. táblázat** A Savary-Miller-féle osztályozás (1)

<b>I. stádium</b>	Egyes vagy izolált eróziók, melyek csak a hosszanti redőket érintik
<b>II.stádium</b>	Multiplex erozív laesiók, egy vagy több hosszanti redőt érintenek, de nem körkörösen
<b>III. stádium</b>	Körkörösen összefolyó erozív és exsudatív elváltozások
<b>IV. stádium</b>	a.) Fekély,stenosis, brachiooesophagus, Barrett-nyálkahártya aktív gyulladással b.) Hegesedő stádium aktív gyulladás nélkül

A „MUSE” (M-metaplasia, U-ulceration, S-stricturing, E-erosions) osztályozás az eróziók súlyosságának megítélésére a Savary-Miller beosztást veszi alapul, azonban ettől függetlenül az esetleges fekélyek, stricturák vagy a metaplasia kiterjedésének értékelésére is lehetőséget ad (2). E két osztályozási rendszer mellett ismert több más is, amelyek a GERD különböző stádiumait (súlyossági fok) az eróziók kiterjedése alapján határozzák meg (Hetzel-1988, Tytgat-1990, Bytzer-1993) (1, 3).

A különböző osztályozási rendszerek használata azonban megnehezítette az egységes értékelést, többek között a különböző kezelési módok eredményességének összehasonlítását. Szükségessé vált a GERD különböző endoszkópos megjelenési formáinak egységes, egyszerű, nemzetközi, a mindennapi klinikai gyakorlatban jól alkalmazható osztályozása. A „Los Angeles” klasszifikáció a nyálkahártya-folytonosság megszakadása („mucosal break”) alapján különít el négy csoportot (A-D, **2.táblázat**). Előnye, hogy egyszerű, könnyen reprodukálható, így a mindennapi gyakorlatban széles körben elterjedt (4). A GERD szövődményei azonban nem szerepelnek az osztályozásban.

## 2. táblázat A Los Angeles-i osztályozás

<b>A. fokozat:</b>	a nyálkahártya folytonosságának megszakadása <5mm
<b>B. fokozat:</b>	a nyálkahártya folytonosságának a megszakadása >5 mm, amely egy vagy több redőt érint
<b>C. fokozat:</b>	a nyálkahártya folytonosságának megszakadása a nyelőcső körfogatának kevesebb, mint 75%-át érinti és több nyálkahártya redőt foglal magába
<b>D. fokozat:</b>	a nyelőcső körfogatának 75%-át eléri, vagy meghaladja a folytonosság megszakadása

A fenti osztályozási rendszerek tehát elsősorban morfológiai alapúak voltak, alapjukat az endoszkópos eltérések jelentették. A legújabb, nemzetközi konszenzus-konferencia az irodalmi adatbázisok áttekintését követően a GERD új meghatározását és osztályozási rendszerét tette közzé (5). Állásfoglalása szerint („Montreal-meghatározás”), a GERD „mindazon kellemetlen panaszok és/vagy szövődmények összessége amely a gyomortartalom visszaáramlása következtében alakul ki”. Ez a

definíció jól jellemzi az új osztályozási rendszert: a korábbi, morfológiai alapú szemlélettel szemben betegközpontú, tünetorientált szemléletet tükröz (6). Az új osztályozás két nagy főcsoportot különít el:

- oesophagealis szindróma
- extraoesophagealis szindróma

Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó és nyelőcsősérüléssel járó szindrómákról beszélhetünk. Az extraoesophagealis szindrómához azok a kórállapotok sorolhatóak, amelyek összefüggése a GERD-del bizonyított, azaz „egyértelmű”, vagy javasolt, azaz „lehetséges” (3.táblázat).

### 3. táblázat A Montreal-osztályozás (5,6)

OESOPHAGEALIS SZINDRÓMA		EXTRAESOPHAGEALIS SZINDRÓMA	
Tünetekkel járó szindróma	Nyelőcsősérülést okozó szindróma	Bizonyított összefüggés	Javasolt összefüggés
1. Típusos tünetek	1. Oesophagitis	1. Krónikus köhögés	1. Pharyngitis
2. Refluxos mellkasi fájdalom szindróma	2. Stricture	2. Krónikus laryngitis	2. Sinusitis
	3. Barrett	3. Asthma	3. Pulm. fibrosis
	4. Adenocarcinoma	4. Dentális erózió	4. Otitis media

Az „extraoesophagealis szindróma” a Montreal-osztályozás szerint tehát külön főcsoportot jelent, hangsúlyozva a GERD változatos klinikai megjelenési formáit, egyúttal rendszerbe foglalja ezeket a kórképeket. E mellett az új osztályozási rendszer előnye, hogy a GERD diagnózisának felállítását egyértelművé teszi, egyszerűsíti a GERD osztályozását a mindennapi gyakorlatban (6).



## 1.2. A GERD epidemiológiája

A GERD napjainkra népbetegséggé vált. Számos, különböző vizsgálómódszert alkalmazó tanulmány készült a GERD prevalenciájának felmérésére. A gyakoriság világszerte változatos, s az adatok alapján a fejlett, nyugat európai társadalmakban 8-25% között van (7, 8); a kórkép Észak-Amerikában a leggyakoribb, a prevalencia itt 18-27% közötti értékre tehető (8, 9, 10). *El-Serag* és munkatársainak vizsgálatában nem mutatkozott különbség a GERD tüneteit tekintve a fehér vagy fekete népeiséget összehasonlítva, azonban az oesophagitis a fehér rasszon belül gyakrabban fordult elő (10).

Az európai vizsgálatok közül egy svédországi, 3000 beteget felölelő, kérdőíves tanulmányban a gyomorégés/regurgitáció a 6%-ban fordult elő naponta, 14%-ban hetente és 20%-ban kevesebb alkalommal, mint hetente a megelőző 3 hónapban (11). Spanyolországban végzett, multicentrikus, kérdőíves felmérés szerint a prevalencia 15%-os volt, a testtömegindex bizonyult az egyetlen független kockázati tényezőnek (12). *Zagari* és munkatársai több mint 1000 betegen végzett olaszországi vizsgálata szerint (kérdőív és endoszkópos vizsgálat) a refluxos tünetek gyakorisága 44.3% volt, 23,7%-uk legalább heti két alkalommal jelzett panaszt. Az oesophagitis gyakorisága 11.8%-os volt; a spanyolországi vizsgálattal szemben azonban a szerzők, nem találtak összefüggést a testtömegindex és a refluxos tünetek/oesophagitis között (13). Egy németországi, közel 9000, 50 évesnél idősebb beteg részvételével zajló vizsgálat adatai szerint a gyomorégés 23,7%-ban fordult elő a megelőző 4 hétben (14). Egy másik, Belgiumban végzett kérdőíves vizsgálat során a megkérdezettek 28%-a panaszolt gyomorégést az elmúlt egy évben, 42%-ban a panasz hetente legalább egy alkalommal fordult elő. A gyomorégést panaszolók 77%-a olyan súlyosnak ítélte a tünetet, amely mindennapi tevékenységükre is negatív hatással volt (15).

A GERD prevalenciája Ázsiában alacsonyabb, mint Nyugat-Európában vagy Észak-Amerikában, azonban az újabb epidemiológiai vizsgálatok alapján úgy tűnik, a GERD itt is gyakoribbá vált (8, 9). Kínában végzett, nagy betegszámú (16078) vizsgálat (GERD tünetek értékelése kérdőív segítségével a Montreal-meghatározás alapján) eredménye szerint a prevalencia 3,1%-os volt (16). Az ázsiai vizsgálatok és ezek

szisztematikus elemzése alapján a legalacsonyabb a prevalencia Kelet-Ázsiában (2,5-9,4%), magasabb Közép-Ázsiában (7,6-19,4%) és Nyugat-Ázsiában (12,5-27,6%) (8, 9, 16-21).

Kevesebb az adat Dél-Amerikából; egy argentin vizsgálat szerint a prevalencia 11,9% (22). Ausztráliában végzett kérdőíves vizsgálat eredménye szerint (gyomorégés/regurgitáció legalább heti egy alkalommal) a prevalencia 12%-osnak adódott (23).

### **1.3. A GERD kóreredete, kockázati tényezői és tünetei**

#### **1.3.1. A GERD kóreredete**

##### *A motilitás, LES, TLESR szerepe*

A GERD kóreredete összetett, kialakulásának alapja azonban a nyelőcső kóros motilitása. A nyelés élettani folyamata során perisztaltikus hullám halad végig a nyelőcsövön, amely biztosítja a falat továbbhaladását. A nyelőcső alsó záróizma (lower esophageal sphincter-LES) a perisztaltikus hullám következtében elernyed, így a falat a gyomorba jut. A nyelőcső motilitását, a LES működését elsősorban a vegetatív idegrendszer szabályozza, azonban a folyamat összetett: emésztőrendszeri hormonok, ételek, gyógyszerek egyaránt hatnak a működésre (24). A nyelőcső ép motilitása, a kiegyensúlyozott LES-működés, a folyamatok finom koordinációja alapvető az élettani működéshez. Ismereteink szerint a GERD kóreredetének alapja a motilitászavar, az összehangolt működés zavara, amely tünetek, szövődmények kialakulásához vezethet.

Élettani körülmények között a LES nyugalmi nyomása révén megakadályozza a gyomortartalom visszaáramlását a nyelőcsőbe. Tartós nyomáscsökkenés révén azonban a reflux kockázata fokozott (24). A LES simaizomrostjai paraszimpatikus beidegzés révén mind serkentő, mind gátló szabályozás alatt állnak. Intrinsic myogén tónus biztosítja a LES nyugalmi nyomását. A gátlón rostok aktiválódásának eredményeként a LES tónusa csökken. A serkentő idegek neurotranszmitterei például az acetilkolin vagy a „substance P”, míg a gátlóké a VIP és a nitrogén-monoxid (NO). A LES működését a

cruralis diaphragma harántcsíktolt izomrostjai segítik, melyek mint külső sphincter veszik körül a simaizomrostokat („külső LES”) (25).

A LES tartós nyomáscsökkenése növeli a reflux kockázatát. Ez kialakulhat többek között sclerodermában, különböző myopathiák részjelenségeként, gyógyszerek hatására (aminophyllin, nitrát, calcium-antagonisták, foszfodieszterázgátlók), sebészeti beavatkozás kapcsán, de a reflux eredményeként kialakuló oesophagitis is károsítja a LES működést, tovább súlyosbítva a tüneteket. Számos esetben azonban nem derül fény a tartós LES-nyomáscsökkenés okára (25).

A fenti kórfolyamat mellett azonban úgy tűnik egy másik reflexmechanizmus nagyobb jelentőségű a refluxbetegség kórereditében, ez pedig a „transient lower oesophageal sphincter relaxation” (átmeneti alsó oesophagus sphincter relaxáció, TLESR). Ezen vagus-reflex triggere a gyomor feszülése, melynek eredményeként a sphincter ellazul (25). Egészségesekben is előfordul ez a nyeléstől független, spontán relaxáció, azonban a GERD-betegekben a reflux-epizódok jelentős részében játszhat oki szerepet (1). A TLESR mellett fontos tényező a kórereditben a megnövekedett *gyomorvolumen* (postprandiálisan, pylorus elzáródás, gyomorürülési zavar esetén) és a növekedett *intraabdominalis nyomás* (elhízás, terhesség, ascites) (25). *Hiatushernia* esetén a LES a mellkasba kerül, s a negatív mellúri nyomás kedvez a reflux kialakulásának (1).

### ***A refluxatum, savas reflux***

Az egészséges nyelőcső perisztaltikus hulláma révén szinte teljesen kiüríti a refluxatumot („*volumen-clearance*”). Károsodott perisztaltika esetén viszont - amely a GERD kórereditének alapja – megnyúlik a nyelőcsőtranzit, így a regurgitált gyomortartalom károsítja a nyelőcső-nyálkahártyát. A károsodás mértéke függ a regurgitált bennék mennyiségétől, összetételétől az epizódok gyakoriságától (24, 25). Több vizsgálatban próbálták mind direkt, mind indirekt módszerekkel értékelni önmagában a refluxatum térfogatának szerepét a GERD kórereditében, a tünetképzésben, azonban a technikai nehézségek miatt az eredmények korlátozottak (26). Egy vizsgálatban ultrahangos módszerrel értékelték a nyelőcső-feszülését (közvetett módon a reflux-térfogatot) GERD-betegekben kontroll egyénekhez

viszonyítva. Eredményeik szerint a feszülés kifejezettebb volt GERD betegekben, azonban a gyomorégéssel nem mutatkozott összefüggés (27).

A refluxatum gyomornedvet (sósav, pepszin), duodenumnedvet (epesavak, pancreasnedv) és levegőt tartalmaz. A refluxatum összetétele több tényezőtől függ: a sav mennyiségét a savtermelésen túl többek között a gyomor-perisztaltika, a gyomortartalom postprandiális összekeveredése, savcsökkentő kezelés befolyásolja. A refluxatum duodenumtartalma növekedhet pl. lassult vékonybélmotilitás esetén (26).

A gyomorsav károsítja a nyelőcsőnyálkahártyát: egy vizsgálatban 25 súlyos, szövődményes GERD beteg (strictura, Barrett nyelőcső, nyelőcsőfekély) manometriás és pH-metriás vizsgálatának eredményét vetették össze szövődménymentes GERD betegekével. A pH<4 időszak a lényegességi szintet meghaladóan hosszabb volt a szövődményes esetekben, a különbség az éjszakai órákban volt még kifejezettebb (28). *Menges* és munkatársai GERD betegek két csoportját (oesophagitis és Barrett oesophagus) hasonlították össze. 24 órás pH monitorozás során a savas reflux kifejezettebb volt a Barrett csoportban, összevetve a szövődménymentes oesophagitis betegekkel (29). Nem csak a kifejezett savas reflux, hanem a gyenge savas reflux is okozhat azonban GERD-tüneteket. NERD betegek 50%-ban ugyanis nem nő a kifejezett savas (pH<4) epizódok gyakorisága, ennek ellenére a betegek egy része jól reagál hatékony savszekréciógátló kezelésre, amely a gyenge savas reflux jelentőségére irányítja a figyelmet (26). A sav kóroki szerepének közvetett bizonyítéka a GERD (különösen ERD) kezelésében alkalmazott savszekréciógátlók hatékonysága is.

A savas reflux-szal összefüggésben, az utóbbi években az un. „savas zseb” jelentősége a figyelem előterébe került. Éhomi állapotban a gyomor pH értéke 1,5-3,5 között van, azonban étkezéseket követően a gyomor nagy részében az étel pufferoló hatása révén 4 felé emelkedhet (26). A reflux epizódok többsége jellemzően postprandialisán jelentkezik, így feltételezhetően ilyenkor kevésbé savas gyomortartalom áramlik vissza a nyelőcsőbe. *Fletcher* és munkatársainak tanulmánya során 40 beteg kettős (gyomor és nyelőcső) pH vizsgálatát végezték el. Eredményeik szerint a nyelőcső-refluxatum kémhatása sokkal savasabb volt, mint a gyomor corpusé, étkezést követően. Éhomi állapotban azonban nem mutatkozott különbség. A gastrooesophagealis junkció (GEJ) közelében azonosított „savas zseb” területén az étel puffer hatása nem érvényesül, kifejezetten savas kémhatású (median pH 1,6), szemben a

corpusával (pH 4,7,  $P < 0,001$ ) (30). Feltételezhető, hogy a savas zseb egy pufferveszélyes reservoir-t képez és megteremti a savas reflux lehetőségét. Fontos a savas zseb lokalizációja: igazolták, hogy amennyiben a savas zseb a rekeszizom felett helyezkedik el, vagy eléri a hiatus hernia nyílását, a TLESR epizódok 70-85%-ában egyúttal savas reflux is jelentkezik. Ha azonban a rekeszizom alatt található, akkor a refluxepizódok aránya kevesebb, mint 20%. Fontos, hogy a jelenséget nem csak GERD betegekben, de egészséges önkéntesekben is megfigyelték (31, 32). Következésképpen, minden olyan tényező, amelynek során a savas zseb rekeszizomhoz viszonyított helyzete megváltozik, hatással van a reflux kockázatára. Az egyik ilyen legfontosabb anatómiai tényező a hiatus hernia – ezekben a betegekben a savas zseb gyakrabban volt a rekesz felett megtalálható, mint a kontroll csoportban (76% vs. 22%) (31, 32).

A pepszin proteolitikus enzim, mely vélhetően szintén szerepet játszik a nyálkahártyaerosió kialakításában: savas reflux kedvez az enzim aktiválásának, mely pH 2-3 között kifejezett (26).

### ***Duodenogastro-oesophagealis (alkáliás) reflux***

Kevésbé egyértelmű a refluxatum duodenumnedv-tartalmának jelentősége a GERD kórfolyamatában. Összevetve a savas reflux-szal, egyes vizsgálati adatok szerint a tünetképzésben kisebb a jelentősége (26, 33, 34). Nem teljesen tisztázott a nyálkahártyakárosodásban, a típusos refluxos leziók kialakításában játszott szerepe sem. Felmerült, hogy a Barrett oesophagus önálló oki tényezője lehet, azonban ennek alátámasztására nincs elég adat (26).

### ***A nyelőcső védekező funkciója***

A nyelőcső védekező szerepét jól példázza a Bernstein-teszt során végzett megfigyelés, amely szerint a folyamatosan, akár 30 percen át adagolt pH 1-es sósavoldat sem okoz gyomorégést egészséges egyéneknél (35).

A nyelőcsőnyálkahártya védelmének fontos anatómiai, strukturalis eleme a nyelőcső többrétegű epitheliuma. A sejtek közötti „tight junction” a védekezés fontos eleme. Ennek ellenére a refluxatum  $H^+$  ionjai képesek az epithelsejtek cytoplazmájába

vagy az intercellularis térbe diffundálni. Fehérjék, foszfát és a bikarbonát a puffervechanizmus résztvevői az intracellularis pH fenntartása érdekében, amelyek közül a bikarbonát a legfontosabb. A vérből az extracellularis térbe diffundálva transzportfolyamat eredményeként kerül a cytoplazmába. E mellett *de novo* is képződik bikarbonát intracellularisan enzimatis folyamat eredményeként (35).

A sav elleni védelem másik fontos eleme a sejtmembrán ion-transzporterei: több ioncserélő ( $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ,  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3$ ) transzporter védi a sejtet a felesleges  $\text{H}^+$  ionoktól (1, 35). A nyelőcső megfelelő vérellátása, mely az áramlás növelése révén alkalmazkodik agresszív noxa esetén, a védelmi rendszer alapja (1, 24, 35). Korábban a nyelőcsőnyálkahártya-védelem fontos elemének tartották a megfelelő testhelyzetet (pl. az étkezéseket követő gyors lefekvés elősegítheti a refluxot), hangsúlyozva a gravitáció jelentőségét. Az újabb adatok alapján azonban úgy tűnik, hogy ennek kisebb a klinikai jelentősége (26).

### ***A Helicobacter pylori lehetséges szerepe***

A *Helicobacter pylori* különböző, nem csak emésztőrendszeri betegségekben játszott lehetséges kóroki szerepe felfedezése óta a tudományos érdeklődés előterében áll. Az eddigi adatok alapján azonban ellentmondásos a baktérium szerepe a GERD kóreredetében. A *H.pylori* incidenciája irodalmi adatok szerint 30-90% közötti (többségükben 35%) GERD betegekben, a változatos értékek elsősorban a különböző földrajzi régiók eltérő fertőzöttségéből adódhatnak (36, 37). Feltételezések szerint a *Helicobacter pylori* az antrum-gastritis, következményes növekedett savelválasztás és a fertőzés eredményeként termelődő NO, citokinek és prosztaglandinok okozta LES nyomás csökkenés révén járul hozzá a GERD kialakulásához (37). A fejlett nyugati társadalmakban azonban a *H.pylori* prevalenciája csökken, míg a GERD és szövődményeinek aránya nő – mindezek alapján a baktérium GERD-del szembeni „védő” szerepe is felmerült. Ezt a feltételezést támogatták egyes adatok, amelyek szerint nyombélfekélyben szenvedő *H.pylori* pozitív betegek eradikációs kezelését követően a GERD gyakorisága nőtt (38).

*Grande* és munkatársai (37) 184 GERD betegnél végeztek endoszkópos vizsgálatot biopsziával és pH-manometriát. A betegek 46%-a volt *H.pylori* pozitív, 54%

negatív. Eredményeik szerint nem volt összefüggés a reflux-epizódok gyakorisága a LES nyomás, a GERD súlyossága és a *Helicobacter* status között. Következtetések összhangban vannak egy más vizsgálatokkal, ahol szintén nem igazolódott összefüggés a *H.pylori* fertőzés és GERD között (39, 40). Összefoglalva megállapítható, hogy a jelenlegi adatok alapján nem bizonyítható egyértelmű összefüggés a GERD kialakulása-súlyossága és a *H.pylori* fertőzés között.

### **1.3.2. A GERD kockázati tényezői**

Több (genetikai és környezeti) tényező merült fel, mint a GERD kialakulásának kockázati tényezője. Ezen tényezők lehetséges oki szerepével kapcsolatban az utóbbi években több vizsgálat született.

#### **1.3.2.1. Genetikai tényezők**

A genetikai tényezők szerepére hívják fel a figyelmet azok a megfigyelések, amelyek szerint egyes családokban a GERD halmozottan fordul elő, és GERD betegek első fokú rokonai között szintén gyakoribb a betegség (41). Egy 4480 ikerpár kérdőíves vizsgálatában (ahol a GERD definíciója a gyomorégés/regurgitáció volt, legalább egy alkalommal egy héten az elmúlt egy év során) a monozigóta ikrekben a konkordancia arány nagyobb volt, mint a dizigóta ikrek között (42% vs. 26%,  $P < 0,001$ ) (42). A genetikai összefüggés egyértelműnek tűnik, azonban ennek pontosabb tisztázáshoz további vizsgálatok szükségesek.

#### **1.3.2.2. Életkor és nem**

A GERD típusosan középkorban jelentkezik; bár az irodalomban elfogadott, hogy az előfordulási gyakoriság nő az életkorral, ennek ellenére az ezzel kapcsolatos vizsgálatok eredménye ellentmondásos (43, 44, 45). A GERD prevalencia egyes adatok szerint a 70-éves kor előtt éri el a csúcspontot, főleg férfiakban (46). A nem és GERD összefüggését elemző vizsgálatok nem igazoltak különbséget a nemek között, ismert azonban, hogy terhesség alatt a refluxos tünetek rosszabbodhatnak (43, 44, 47).

### 1.3.2.3. Gyomorürülési zavar

A lassult gyomorürülés a GERD ismert agresszív tényezője: a gyomor feszülése miatt fokozódik a savelválasztás és nő a TLESR frekvenciája (48). Egy vizsgálatban GERD betegek negyedében igazoltak lassult gyomorürülést (retenció legalább 4 órán át) (49). Bár a GERD betegek többségénél nincs kimutatható gyomorürülési zavar, az eltérés mint járulékos tényező szerepet játszhat a tünetek rosszabbodásában, így kockázati tényezőnek is tekinthető (45).

### 1.3.2.4. Hiatus hernia

Elfogadott, hogy hiatus hernia esetén a refluxepizódok száma nő. A tünet részben anatómiai okokkal magyarázható: élettani esetben a gastrooesophagealis junkció véd a reflux ellen. Amennyiben az intraabdominalis nyomás hirtelen nő, a cruralis rekeszizom mint „2. sphincter” játszik védő szerepet. Hiatus hernia esetén azonban a rekeszizom és gastrooesophagealis junkció távolabb kerül egymástól, így védő hatása megszűnik. Ezen túlmenően a nagy hiatus hernia a nyelőcső ürülését is károsítja, ezáltal romlik a sav-clearance (45, 50).

### 1.3.2.5. Gyógyszerek

A GERD kóreredetének ismeretében érthető bizonyos gyógyszerek refluxos tüneteket provokáló hatása (a LES nyomásának csökkentése, a gyomorsavelválasztás serkentése, a TLESR számának növelése). A *teophyllin* serkenti a gyomorsavelválasztást és csökkenti a LES nyomását. Hasonló hatást fejtenek ki a *beta-adrenerg agonisták* is. A *sumatriptam* gátolja az étkezéseket követő TLESR számának csökkenését, s ezáltal postprandialis refluxos tüneteket okozhat. A *morphin* épp ellenkezőleg, a TLESR számának csökkentése révén mérsékelheti a refluxos tüneteket. A *nitroglycerin*, *calcium-antagonisták* és *benzodiazepin* származékok csökkentik a LES nyomását (45, 51, 52).



### 1.3.2.6. Obesitas

Az elhízás prevalenciája az elmúlt évtizedekben világszerte növekedett. Több vizsgálat szól a mellett, hogy az elhízás a GERD önálló, független kockázati tényezője, és a kockázat a BMI-vel arányosan nő (53, 54). Egy, az elhízás és GERD összefüggéseit elemző epidemiológiai vizsgálatok metaanalízise szerint (55) mind a túlsúlyosság (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>), mind az elhízás (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) összefügg a GERD tüneteivel (OR: 1,43, 95% CI:1,158-1,774 és OR:1,94, 95% CI: 1,468-2,566); az erozív oesophagitis-sel (OR:1,76, 95% CI: 1,156-2,677 túlsúlyos betegekben) és a nyelőcső adnocarcinomával (OR: 1,52, 95% CI: 1,147-2,009 és OR:2,78, 95% CI: 1,850-4,164). Egy másik, 206 beteget felölelő vizsgálatban az elhízottak (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) között a savas reflux gyakrabban fordult elő 24 órás pH-metria során (P<0,005) (56). Bár az Egyesült Államokból származó adatok szerint egyértelműen pozitív a BMI és GERD közötti összefüggés, egyes európai adatok eredménye heterogén, amely az etnikai különbségek jelentőségére is felhívja a figyelmet (57, 58). A földrajzi különbségek oka összetett, egyik ok lehet, hogy a BMI és a test-zsirtartalom közti összefüggés változik a különböző etnikai csoportok között (59).

Számos lehetséges kórfolyamat merült fel, amely az obesitas és GERD összefüggését magyarázhatja. Ismert, hogy a zsigeri elhízás, amely haskőrfogatnövekedésben nyilvánul meg elősegítheti a GERD kialakulását az intragastricus nyomás (intragastric pressure - IGP) emelése révén (60-62). Manometriával végzett vizsgálat (60) igazolta, hogy az IGP mind belégzéskor, mind kilégzéskor szignifikánsan nagyobb volt elhízottakban, mint a normál testsúlyúakban. Az IGP 0,3 Hgmm-rel nőtt egységnyi BMI növekedés esetén. Az eredményeket más vizsgálatban is megerősítették (61).

Egy másik lehetséges magyarázat az elhízott betegek csökkent/lassult sav-clearance-e. Normál testsúlyú és obes, egészséges és GERD betegek manometriával végzett case-control vizsgálata szerint a GERD betegek nyelőcső motilitása kóros volt, ezen túlmenően az elhízott betegek sav-clearance-e is csökkent (58, 63).

Obes betegekben azonban a GERD legfontosabb kóroki tényezője TLESR. A TLESR epizódok fő serkentője a gyomor feszülés, amely ingerli a gyomor proximalis részén elhelyezkedő feszülési- és nyomásreceptorokat (64). Normál testsúlyú, túlsúlyos

és elhízott nem-GERD betegekben végzett vizsgálat során, ahol endoszkópiát, pH-metriát és manometriát végeztek, az elhízott betegekben a TLESR epizódok száma szignifikánsan több alkalommal fordult elő, mint a nem elhízottakban 2 órás postprandialis megfigyelési időszak során. E mellett a savas refluxepizódok aránya is nagyobb volt az elhízottakban. Közvetlen összefüggés igazolódott a növekedett BMI, a TLESR epizódok száma és a TLESR epizódokhoz kapcsolódó savas reflux között (65).

Az obesitas a zsigeri elhízás révén is részt vehet a GERD kialakításában. A zsigeri zsírszövet metabolikus aktivitást mutat, azaz a védő citokinek (pl. adiponectin) szintje csökken, míg a gyulladásozó citokinek (pl. TNF- $\alpha$  - tumor-necrosis faktor alfa, interleukin-1 $\beta$  – IL-1 $\beta$  , interleukin-6 - IL-6) szintje nő. Egyes adatok szerint erozív oesophagitisben és Barrett-oesophagus esetén e gyulladásozó citokinek aránya nő (58, 66, 67). Eddigi ismereteink alapján bizonyított, hogy az obesitas a GERD kockázati tényezője; a kórfolyamatban az abdominalis elhízás mellett mind mechanikus, mind metabolikus tényezőknek lehet szerepe. Több vizsgálat elemezte az elhízás és GERD tünetek (gyomorégés, savas regurgitáció) kapcsolatát, többségük megerősítette az összefüggést (**4. táblázat**).

**4.táblázat** Az elhízás és GERD tünetek kapcsolata /Festi (58) alapján/

<b>Tanulmány</b>	<b>Módszer</b>	<b>Minta nagysága</b>	<b>Pozitív összefüggés</b>
<b>Nilsson (47)</b>	Kérdőív	65363	Igen
<b>Nandurkar (68)</b>	Validált kérdőív	211	Igen
<b>Jacobson (54)</b>	Kérdőív	10545	Igen
<b>Nocon (69)</b>	Interjú	7124	Igen
<b>Corley (70)</b>	Kérdőív	80110	Igen
<b>Nocon (71)</b>	Validált kérdőív	6215	Igen
<b>Zheng (72)</b>	Kérdőív, telefonos interjú	27717	Igen
<b>Andersen (73)</b>	Validált kérdőív	1321	Nem
<b>Lagergren (74)</b>	Interjú	820	Nem

Az elhízás nem csak a GERD tünetekkel, hanem az oesophagitis-sel is összefügg, amelyet több endoszkópos vizsgálat eredménye is alátámaszt (**5.táblázat**).

**5.táblázat** Az elhízás és oesophagitis kapcsolata /*Festi (58) alapján*/

Tanulmány	Módszer	Minta nagysága	Pozitív összefüggés
<b>Ruhl (75)</b>	Felső panendoscopia	12349	Igen
<b>Nocon (71)</b>	Felső panendoscopia	6215	Igen
<b>Kim (76)</b>	Felső panendoscopia	27319	Igen
<b>Kang (77)</b>	Felső panendoscopia	2457	Igen
<b>Lee (78)</b>	Felső panendoscopia	3363	Igen
<b>Chung (79)</b>	Felső panendoscopia	7078	Igen
<b>Furukava (80)</b>	Felső panendoscopia	6010	Nem
<b>Baldi (81)</b>	Felső panendoscopia	1542	Nem

A metabolikus szindróma és GERD összefüggésére világít rá egy tanulmány: az abdominális elhízás és a szérum trigliceridszint a GERD független kockázati tényezőjének bizonyult, sőt CT vizsgálat alapján a zsigeri zsírszövet a GERD független kockázati tényezője (79). Vélhetően a gyulladáshoz közlekedő mediátorok játszanak kiemelt szerepet a kórfolyamatban; a zsigeri zsírszövet fokozott lipolízishez és szabad zsírsav képződéshez, inzulinrezisztenciához vezet. Az inzulinrezisztencia a metabolikus szindróma kialakulásában kulcsszerepet játszik, a mediátoroknak a LES nyomás csökkentésében, vagy a nyelőcső savclearance megváltoztatásában lehet szerepük (58).

Az obesitas és GERD kapcsolatát erősítik azok a megfigyelések is, amelyek szerint a testúly csökkentése a GERD tünetek javulásához vezet (82), bár ezzel ellentétes eredményű vizsgálatot is közöltek (83). Az endoszkópos vagy sebészeti testsúlycsökkentő beavatkozások is kedvezően befolyásolhatják a GERD-et. A Roux-en-Y bypass e tekintetben igen előnyösnek tűnik (84).

### 1.3.2.7. Diétás tényezők

A diétás tényezők oki szerepe évtizedek óta az érdeklődés előterében áll; széles körben elterjedt bizonyos ételek-italok refluxt elősegítő, „refluxogén” hatása. Figyelembe véve, hogy a GERD betegek tünetei gyakran étkezéseket követően jelentkeznek, joggal merül fel a diétás tényezők szerepe. Ennek ellenére, az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. Egyes vizsgálatok a LES nyomásának csökkenését, a savas reflux fokozódását írták le zsírgazdag étel, csokoládé fogyasztását követően (58, 85, 86). *El-Serag* kérdőíves (GERD tünetek, diétás jellemzők) és endoszkópos vizsgálatában pozitív összefüggés igazolódott a növekedett zsírfogyasztás és a GERD tünetek/ erozív oesophagitis között, míg a magas rosttartalmú étrend kedvezőnek bizonyult. Az elfogyasztott zsírok és a GERD tünetek/oesophagitis azonban nem volt független a BMI-től: lényegességi szintet meghaladó eltérés csak az elhízottakban igazolódott (87). Más vizsgálatok azonban a növekedett zsírbevitel és GERD tünetek összefüggését nem erősítették meg (68, 75).

### 1.3.2.8. Alkohol

Az alkohol emésztőrendszeri hatása függ az elfogyasztott alkohol minőségétől, mennyiségétől és időtartamától. Az alkohol csökkentheti a LES tónusát és reflux epizódokhoz vezethet (45). Állatkísérletes adatok igazolták az alkohol közvetlen nyálkahártyakárosító hatását (88), e mellett azonban az alkohol érzékenyítheti a nyálkahártyát, így a kellemetlen noxát (savas reflux) a beteg sokkal fájdalmasabbnak élheti meg. Az alkohol e mellett a gastrinelválasztás serkentése révén fokozott gyomorsavelválasztást okoz és gátolja a gyomorürülést (45).

A hosszú távú alkoholfogyasztás és GERD kapcsolatát viszont ellentmondásos eredményű vizsgálatok jellemzik. Egyes adatok szerint a kockázat fokozott (75), mások viszont nem találtak ilyen összefüggést (69, 72). Mindezek alapján az alkohol hatása nem egyértelmű, vélhetően nem tekinthető önálló, független kockázati tényezőnek.

### 1.3.2.9. Dohányzás

Epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint a dohányzás a GERD kockázati tényezője lehet (89, 90). Kérdőíves vizsgálat pozitív összefüggést mutatott a dohányzás és GERD tünetek között (OR:1,35;95% CI:1,01-1,82) (91). Több kórfolyamat merült fel az összefüggés hátterében: a dohányzás csökkentheti a LES nyomást, csökken a nyáltermelés, ezáltal a nyál savat semlegesítő hatása is mérséklődik és megnyúlik a nyelőcső sav clearance-e (58). E mellett a dohányosokban köhögés-mély belégzés kapcsán ismétlődő intraabdominalis nyomásemelkedés szintén hozzájárulhat a tünetek rosszabbodásához (92). Bernstein tesztet és pH-metriát alkalmazó vizsgálatokban azonban nem igazoltak növekedett savas visszaáramlást nem dohányzókhoz viszonyítva, annak ellenére, hogy dohányosokban a reflux epizódok száma több volt (93, 94). Case-control vizsgálatban a dohányzás elhagyása nem vezetett a GERD tünetek javulásához a leszokást követően (95).

### 1.3.2.10. Fizikai aktivitás

A megerőltető fizikai aktivitás GERD kialakulásához vezethet, vagy ronthatják a GERD tüneteket, ahogyan egyes vizsgálatokban igazolták (58, 96-108) Atlétákban egyes GERD tünetek gyakrabban fordulnak elő (99). Mindezek alapján felmerült, hogy a fizikai aktivitás a GERD független kockázati tényezője lenne. Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a túlzott, megerőltető aktív sport növeli a GERD kockázatát, azonban a mérsékelt sporttevékenységnek nincs ilyen hatása.

*Clark* tünetmentes egyéneknél a futás, kerékpározás és súlyemelés hatását elemezve a GERD kockázatának növekedését állapította meg, s igazolta, hogy bizonyos sporttevékenység (pl. futás) refluxogén hatása kifejezettebb, mint pl. a kerékpározásé

(100). A sporttevékenységgel, fizikai aktivitással kapcsolatos egyes vizsgálatokat foglalja össze a **6. táblázat**.

**6.táblázat** A fizikai aktivitás és GERD kapcsolata /Festi (58) alapján/

<b>Tanulmány</b>	<b>Módszer</b>	<b>Minta nagysága</b>	<b>Pozitív összefüggés</b>
<b>Clark (100)</b>	pH-metria 1 órás tevékenység (kerékpározás, futás, súlyemelés)	12	Igen
<b>Peters (101)</b>	pH-metria 50 perces aktivitás (kerékpár) sport-italok fogyasztása	7 atléta	Igen
<b>Collings (96)</b>	pH-metria	30 atléta	Igen
<b>Padolfino (97)</b>	pH-metria manometria felső panendoscopia 1 órás tevékenység (futás, súlyemelés)	20	Igen
<b>Nandurkar (68)</b>	GERD/diétás tényezők Kérdőív	211	Igen
<b>Ravi (98)</b>	pH-metria, manometria közepes fizikai tevékenység, előtt, alatt és után	135	Igen

Egy vizsgálatban nem csak a sporttevékenység, hanem a sportolás közben fogyasztott, magas szénhidrát tartalmú italok oki szerepe is felmerült (101), összevetve a vízzel. Nem tisztázott, milyen mechanizmus vezet az aktív sporttevékenység során a GERD kialakulásához, s hogy bizonyos típusú sporttevékenység refluxogén hatása miért kifejezettebb. Több ok merült fel, többek között a fizikai aktivitás során észlelt megváltozott nyelőcső-motilitás (102); a nyelőcső kontrakciók frekvenciájának, amplitúdójának és időtartamának csökkenése (103); a fokozott hasúri nyomás gastrooesophagealis junkcióra kifejtett hatása (97); az emésztőrendszeri véráramlás csökkenése/hormonalis hatások/a nyelőcső motoros működésének változása/ a testhelyzet változása (58, 104).

A sportolók vizsgálata során nyert tapasztalatok azonban természetesen nem hasonlíthatók a mérsékelt, szokványos fizikai aktivitáshoz, amely ellenkezőleg, védő hatásúnak tűnik GERD-del szemben. Egy nagy populációs vizsgálat adatai szerint (105) a 30 perces fizikai aktivitás csökkentette a GERD tüneteket. Feltehetően a harántcsíkolt izomszövetre kifejtett hatás révén erősödik az antireflux barrier. Az eredményeket más vizsgálatban is megerősítették (69), egyúttal igazolták, hogy a GERD típusos tüneteitől szenvedők kevesebbet mozognak, szemben a tünetmentes egyénekkel.

Feltételezhető, hogy a fizikai aktivitás étkezéshez viszonyított ideje is fontos: egy közlemény szerint az étkezést követő testmozgás inkább rontja a GERD tüneteket, míg a szabadidőben végzett testmozgásnak nincs ilyen hatása (106).

### 1.3.2.11. A GERD lehetséges új kockázati tényezője

*Cammarota* és munkatársai vetették fel, hogy a GERD tünetei bizonyos foglalkozást végzők között gyakrabban fordulhatnak elő (109, 110).

Multicentrikus vizsgálatuk (110) célja annak elemzése volt, hogy a GERD tünetei milyen gyakoriak hivatásos énekeseknél kontroll egyénekhez viszonyítva. Kilenc olaszországi város 10 kórusának hivatásos operaénekesek közül 351 vett részt a vizsgálatban. A kontroll csoportot 578, ugyanazon régióban élő, kornak és nemnek megfelelő személy alkotta. A vizsgálat során a résztvevők kérdőívet töltöttek ki; a személyes adatok, életmódbeli szokások (dohányzás, alkoholfogyasztás, szabadidős fizikai aktivitás, étkezési szokások) mellett a GERD tüneteire kérdeztek rá, úgy mint *gyomorégés* (retrosternalis égő fájdalom), *regurgitáció* (savas visszaáramlás a szájüregbe), *mellkasi fájdalom* (fájdalom/diszkomfort a mellkasban, amely független a gyomorégéstől vagy hasi fájdalomtól), *dysphagia*, *rekedtség*, *köhögés* (köhögési epizódok 4-6 alkalommal naponta). A tünetek gyakoriságát is rögzítették: 1-soha (az elmúlt egy évben), 2-kevesebb, mint 1 alkalommal havonta, 3- egy alkalommal havonta 4- egy alkalommal hetente 5- több alkalommal hetente 6- naponta. A gyomorégést/regurgitációt csak abban az esetben tulajdonították GERD-nek, ha a tünet egy héten több alkalommal is előfordult. Az operaénekeseknél többek között rögzítették hangmagasságukat és a gyakorlással eltöltött időt (óra/hét).



A vizsgálat eredménye szerint a hivatásos énekesek között a gyomorégés, regurgitáció, köhögés és rekedtség gyakrabban fordultak elő, mint a kontroll csoportban. A regurgitáció összefüggött az énekléssel eltöltött idővel ( $P=0,04$ ) és a heti éneklési aktivitással is ( $P=0,005$ ). A szerzők felvetik, hogy a tünetképzésben feltehetően a fokozott hasprésnek, a növekedett hasúri nyomásnak, a cruralis rekeszizomrostok aktivitásváltozásának lehet szerepe, amely rendszeresen, éveken át ismétlődve a GERD tünetek kialakulásához vagy rosszabbodásához vezethet.

### 1.3.3. A GERD tünetei

A GERD egyes tünetei annyira jellegzetesek, hogy rendszerint már a beteg alapos kikérdezése révén felállítható a kórisme. Az utóbbi évek szemléletváltását, a tünetvezérelt diagnosztika előtérbe kerülését jellemzi a GERD új felosztása is (Montreal-klasszifikáció) (5): a régi, elsősorban morfológiai alapú beosztás helyett elsősorban tünetorientált szemléletű.

#### ***Gyomorégés-„heartburn”, regurgitáció***

A GERD „klasszikus” tünetei. A betegek változatos módon írhatják le a gyomorégést, jellemző módon retrosternalis égő érzés formájában jelentkeznek, felfelé, az állkapocs felé sugározhat. Testhelyzet (hajolás) vagy bizonyos ételek/italok kiválthatják vagy fokozhatják a tünetet (24). *Moayyedi* és m.társai által végzett metaanalízis szerint, kérdőíves felmérés alapján a vizsgált népesség 25%-a panaszkodott gyomorégést legalább egy alkalommal havonta, 12 %-uk hetente, 5%-nál pedig naponta fordult elő, a nemek között nem volt különbség. (111).

A regurgitáció során kis mennyiségű gyomortartalom áramlik vissza a szájüregbe, általában nem előzi meg hányinger. Alvás során előfordulva aspirációhoz, pneumonia kialakulásához vezethet (24).

Irodalmi adatok szerint a gyomorégés/regurgitáció szenzitivitása 30-76% közötti, míg specificitása 62-96% között van erosív oesophagitis tekintetében (112, 113). A gyomorégés/regurgitáció okozta fájdalom kórfolyamata nem teljesen tisztázott. A gyomorsav mint elsődleges noxa szerepe kétségtelen, azonban különböző gyulladáscsökkentő

mediátorok (interleukin 6,8, vérlemezke-aktiváló faktor,PAF) szerepe is fontos. GERD betegekben a refluxatum a fájdalomreceptorok közvetlen aktiválásához vezethet, amelyet a diffundáló sav tovább fokoz a károsodott nyálkahártya-barrieren keresztül. A fájdalomreceptorokat e mellett a refluxatum okozta nyelőcső-feszülés is aktiválja (114, 115)

### ***Mellkasi fájdalom***

A GERD tüneteként jelentkező mellkasi fájdalom, a nem szív-eredetű mellkasi fájdalom, „non-cardiac chest pain, NCCP” leggyakoribb oka. Az NCCP prevalenciája az átlag népességben 25% körül van (116), míg a GERD-hez köthető mellkasi fájdalom prevalenciája 15-40% közötti érték (6). Differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthet a GERD okozta mellkasi fájdalom, különösen, ha a jellemző tünetek (gyomorégés, regurgitáció) nem dominálnak, így koszorúsérbetegség gyanuja merülhet fel. A jelenlegi ajánlás szerint ezért a kardiális okot kell kizárni az emésztőrendszeri kivizsgálás előtt (112). Az elkülönítésben a kockázati tényezők felmérése, anamnézis-társbetegségek jelenléte, a kísérő tünetek értékelése segíthetnek. A kórisme felállításában további nehézséget okozhat a reflux által okozott koszorúerspasmus, amely következményes típusos anginás fájdalmat okoz („linked-angina”) (117).

### ***Dyspepsia, hasi fájdalom, puffadás, hányinger***

Irodalmi adatok szerint a dyspepsiás panaszok az átlagos népesség közel 40%-ában fordulnak elő, GERD fennállása esetén a panasz gyakoribb. A hasi fájdalom, puffadás, teltségérzet ezen GERD betegek többségénél megfelelően kezelhető protonpumpa-gátló szerekkel, a hányinger azonban kevésbé (112).

### ***Dysphagia, odynophagia***

Mindkét tünet jelentkezhethet GERD esetén organikus szűkület nélkül is, azonban a legtöbb esetben szövődményes GERD (strictora, stenosis) vagy egyéb ok (daganat) állhat a háttérben, így az eszközös vizsgálat nem halasztható.

***Légúti tünetek, fül-orr-gégészeti panaszok***

Ezen tünetek a GERD gyakori *extraoesophagealis tünetei*. Az *idült köhögés* (8 héten túl fennálló köhögés) hátterében az esetek közel 20%-ában GERD igazolható. Fel kell vetni a GERD lehetőségét ilyen esetben, ha a beteg nem szed köhögést okozó gyógyszert, nem dohányzik, nem asthmás, vagy egyéb környezeti irritáló tényező, postnasalis csorgás kizárható (118). A tünet létrejöttében több kórfolyamat merül fel: a közvetlen légúti irritáció mikroaspiráció következtében, másrészt viszont – s az eddigi adatok alapján úgy tűnik, ez nagyobb jelentőséggel bír – a nyelőcső motilitászavara, a károsodott oesophagus-clearance, a vagus-mediált oesophago-tracheo-bronchialis reflex aktivációja révén okoz köhögést. Az *asthma* és GERD társulása is ismert: azon asthmás betegeknél, akiknek tünetei étkezést követően rosszabbodnak, vagy nem reagálnak megfelelően az asthamellenes kezelésre fel kell vetni GERD lehetőségét. Hasonlóan, ismert GERD betegeknél, akiknél a későbbiekben *asthma* jelentkezik, GERD-indukálta kórkép merül fel (118). Egy vizsgálatban asthmás betegek több mint felében igazoltak patológiás refluxot pH-metria során (119). Az *idült laryngitis* hátterében egyes adatok alapján az esetek ~60%-ában savas reflux áll (118). Rekedtség, torokköszörülés, globusérzet, torokfájdalom a jellemző panasz. Az ismétlődő *sinusitis*, *otitis media* hátterében is felmerül a GERD oki szerepe.

***Fogászati eltérések, halithosis***

Egy szisztematikus irodalmi áttekintő tanulmány eredményei szerint a fogszuvasodás, halithosis hátterében is lehet a GERD a kóroki tényező (120).

## 1.4. A GERD diagnózisa

A diagnózis a tünetek (elsősorban a típusos gyomorégés/regurgitáció) értékelésével és eszközös vizsgálatok (endoszkópia, manometria, 24 órás pH monitorozás) segítségével, szükség esetén ezek kombinációjával állítható fel. A típusos tünetek mellett igazolt pozitív endoszkópos kép 97%-ban specifikus GERD-re (121). Fontos hangsúlyozni azonban, hogy a típusos tünetek önmagukban is elegendőek lehetnek a diagnózis felállításához. Ebben az esetben empirikus gyógyszeres kezelés indokolt savcsökkentő szerrel („PPI-teszt”).

### *Endoszkópia*

Az endoszkópia révén megítélhetők a nyálkahártya-eltérések, az oesophagitis súlyossága, s egyúttal szövettani mintavételre is lehetőség van. Az értékelés során a Los Angeles osztályozás az elfogadott, az endoszkópia specificitása erosív oesophagitis esetén kimagaslóan nagy (112). Nem hagyható azonban figyelmen kívül az a tény, hogy a típusos refluxos tünetekkel jelentkező betegek többségénél nem igazolható nyálkahártyaelterés (NERD), s ez az endoszkópia diagnosztikus értékét korlátozza.

Az endoszkópia elvégzése feltétlenül szükséges alarm tünetek esetén (fogyás, anémia, hematemézis, dysphagia), Barrett nyelőcső diagnózisához és a követéshez. „Screening” endoszkópia javasolható kockázati tényezők fennállása esetén (pl. túlsúlyos, 50 év feletti beteg GERD panaszokkal). Megfontolandó a vizsgálat idős korban vagy NCCP esetén, ha a beteg nem reagál PPI kezelésre (112). Rutin biopszia elvégzése a diagnózis felállítására típusos tünetek, de normál endoszkópos kép esetén nem javasolt. A rutinszerű, ismételt endoszkópia Barrett nyelőcső vagy új tünetek hiányában enyhe (Los Angeles A-B) erosív oesophagitis esetén nem javasolt, azonban súlyos oesophagitis esetén legalább 8 hetes kezelést követően indokolt (112).

### *24 órás pH monitor*

Segítségével közvetlen módon mérhető a savas-epizódok száma, összefüggése a tünetekkel. Több eljárás ismert (wireless kapszula vagy transnasalis katéteres

módszer), leggyakrabban a GERD diagnózisának felállításához használják negatív endoszkópia esetén. Elvégzésére gyógyszeres kezelés ellenére fennálló tünetek miatt is szükség lehet (121). Indikációt jelenthet e mellett NERD betegek tervezett anti-reflux műtéti beavatkozása előtt. A pH monitor szenzitivitása és specificitása is igen nagy (77-100% és 85-100%) erosiv oesophagitis esetén, az érzékenység NERD esetén azonban alacsonyabb (<71%) (112).

### ***Nyelőcső manometria***

Bár a motilitászavar a GERD fő kóroki tényezője, a manometria mégsem javallt módszer a diagnózis felállításához. Ennek oka az lehet, hogy a GERD-ben megfigyelt motilitászavar nem diagnosztikus, nem áll rendelkezésünkre olyan minta, amely alapján pusztán a manometria birtokában a diagnózis egyértelműen kimondható lenne (121).

A vizsgálatnak tervezett műtét előtt lehet szerepe, e mellett az elkülönítő kórismében, egyéb motilitászavarok (pl. achalasia, diótörő-oesophagus) kizárására használható.

### ***Nyelőcső radiológiai vizsgálata (barium kontraszt)***

A diagnózis felállításához ma már kis szenzitivitása és specificitása miatt nem javallt. Szerepe lehet azonban a GERD szövődményének gyanújakor (pl. strictura, stenosis) vagy dysphagia kivizsgálásakor (112, 121).

### ***Empirikus kezelés, PPI-teszt***

Típusos tünetek, alarmtünetek hiánya esetén megerősíti a kórismét a PPI szerekre adott kedvező válasz, a további eszközös vizsgálatok így elkerülhetők. A nem megfelelő terápiás válasz ugyanakkor más diagnózis irányába tereli a figyelmet. Egy 15 vizsgálatot tartalmazó összefoglaló elemzés szerint (122) a teszt szenzitivitása elfogadható (78%), specificitása azonban szerény (54%) amennyiben a pH metriát használták gold standardként.

Korábban elfogadott volt, hogy nem szív-eredetű mellkasi fájdalom esetén (akiknél a kardiális ok kizárható volt) az agresszív PPI kezelés kedvező hatású,

GERD-et feltételezve a tünet háttérében. Egy újabb összefoglaló tanulmány szerint (123) azonban a PPI-re adott kedvező válasz azon betegeknél haladta meg a lényegességi szintet placeboval szemben, akiknél a GERD más objektív módon (endoszkópia, pH monitor) is igazolható volt. A terápiás válasz tekintetében nem volt különbség placeboval szemben azon betegeknél, akiknél más módszerrel nem tudtak GERD-et igazolni. NCCP esetén ezért a kardiológiai ok kizárását követően a GERD bizonyítására eszközös vizsgálatok indokoltak (112). Légúti extraoesophagealis tünetek esetén azon betegeknél javasolt az empirikus kezelés, akiknél egyidejűleg típusos tüneteik is vannak. Típusos tünet hiányában pH monitor elvégzése javallt a PPI kezelés megkezdése előtt.

Történetileg elfogadott, hogy légúti tünetek esetén nagy dózissal kezdett PPI kezelés indokolt, bár ezen ajánlás nem-kontrollált, obszervációs vizsgálatok eredményein alapul (112).

## 1.5. A GERD szövődményei

Bár a reflux oesophagitis természetes lefolyásával kapcsolatban kevés az adat, a kórfolyamat alapján az oesophagitis tartós fennállása a szövődmények kialakulásának esélyét hordozza. A GERD ismert szövődménye a nyelőcsőfekély, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus; ez utóbbi a nyelőcső adenocarcinoma kialakulásának veszélye miatt fontos. Elfogadott, hogy súlyos erosív oesophagitis (Los-Angeles C-D) vagy nem megfelelően kezelt erosív GERD esetén fokozott a kockázat, bár ezzel kapcsolatban kevés az adat (124).

### 1.5.1. Nyelőcsőfekély

A nyelőcsőfekély az erózióal mélyebb, a muscularis mucosae réteget elérő defektus. Az *odynophagia* gyakori tünet, e mellett azonban *dysphagia* is kialakulhat, függetlenül attól, hogy valódi obstrukció fennáll-e vagy sem. Másfelől súlyos többszörös nyelőcsőfekély is tünetmentes lehet, esetleg a gyomorégés az egyedüli panasz. A diagnózist az endoszkópos vizsgálat, szövettani mintavétel adja: ennek a nyelőcsőráktól való elkülönítésben van jelentősége. A nyelőcsőfekély ritkán súlyos vérzéshez vezethet: egy vizsgálat adatai szerint a felső tápcsatornai vérzések ~5%-ért oesophagitis/nyelőcsőfekély felelős (125). Másik ismert szövődmény a *penetratio* a mediastinum vagy a légutak felé, amely kialakulhat erosív oesophagitis talaján, vagy Barrett-fekély esetén (126-128). A PPI kezelés hatékony a fekélyek gyógyulásában, sebészi beavatkozásra ritkán indokolt.

### 1.5.2. Nyelőcső strictura

A benignus nyelőcső-strictura leggyakoribb oka a GERD következményeként kialakuló *pepticus strictura*. A kórfolyamat összetett: kezdetben az izomszövet összehúzódása és a gyulladást kísérő oedema okoz szűkületet, amely visszafordítható. A folyamat előrehaladtával azonban idült gyulladás, kollagén-lerakódás és fibrosis alakul ki. A pepticus szűkület többnyire rövid (<1 cm), s általában a nyelőcső distalis harmadában alakul ki. A dysphagia a leggyakoribb panasz, de mellkasi fájdalom,

regurgitáció, gyomorégés is fennállhatnak (129-131). A kezeletlen, súlyos GERD betegek 7-23%-ában alakul ki pepticus strictura; epidemiológiai adatok szerint az incidencia alacsony, s az 1990-es évektől folyamatosan csökken, amely összefügg a PPI szerek növekvő felhasználásával (132, 133).

Anatómiailag 2 típus különíthető el. Az „egyszerű” strictura rövid, egyszeres, endoszkóppal könnyen átjárható, míg az „összetett” strictura hosszabb, megtört és kifejezett szűkületet okoz. A diagnózis nyelés röntgen vizsgálattal és endoszkópia segítségével állítható fel. Ez utóbbi a szövettani mintavétel miatt különösen fontos, hiszen malignus folyamat kizárása elsődleges.

A kezelés sarkalatos pontja a gyulladás csökkentése, az oesophagitis gyógyítása emelt dózisú PPI-vel, e mellett endoszkópos dilatáció és szükség esetén sebészi beavatkozásra is sor kerülhet. Több vizsgálat igazolta, hogy a hatékony savszekréciógátló kezelés nem csak a tünetmentesség elérésében fontos, hanem egyúttal az endoszkópos dilatáció igényét is csökkenti (134, 135). Refrakter stricura esetén a lokális steroid injekció kedvező hatásúnak bizonyult (136).

### 1.5.3. Barrett oesophagus

Barrett-oesophagus alakul ki, ha GERD következményeként a nyelőcső laphámját metaplasticus hengerhám foglalja el. E metaplasticus hengerhám DNS károsodása kimutatható, s igazolt, hogy a nyelőcsőadenocarcinomák többsége metaplasticus hengerhámából alakul ki (128, 137, 138). A Barrett nyelőcső a nyelőcső-adenocarcinoma leggyakoribb oka, a prevalencia a nyugati társadalmakban nőtt az elmúlt évtizedekben (139). A Barrett nyelőcső az endoszkópia során felismerhető: amennyiben a metaplasia hossza >3 cm „long segment” Barrett, ha 3 cm-nél kisebb „short segment” Barrett nyelőcsőről beszélünk. A GERD tünetek miatt végzett endoszkópia során egyes adatok szerint 3-5%-ban long segment, 10-15%-ban short segment Barrett nyelőcsőre derül fény. Nem tisztázott, hogy a két entitás különbözik-e a pathogenesisben és van-e különbség a nyelőcső-adenocarcinoma kialakulásának kockázatában (128, 140).

A rák kockázat klinikai vizsgálatok adata szerint 0,5%/év, s elfogadott, a Barrett nyelőcső rendszeres endoszkópos ellenőrzése az ismételt többszörös szövettani



mintavétel végett, bár nem áll rendelkezésünkre megfelelő, jól kontrollált vizsgálat arra vonatkozóan, hogy az eljárás csökkentené a mortalitást (128). Jelenleg azonban elfogadott, hogy Barrett nyelőcső esetén endoszkópos ellenőrzésre van szükség, a szövettani mintavételnek a dysplasia értékelésében van jelentősége. A jelenlegi ajánlások szerint dysplasia esetén (low grade/high grade megítélése) két patológus értékelése szükséges (141). A malignizálásának több klinikai és endoszkópos prediktív tényezője ismert: a hiatus hernia mérete, a GERD súlyossága és fennállásának ideje, a Barrett segment hossza vagy a „high-grade” dysplasia (142).

Az endoszkópos követést tekintve elfogadott, hogy amennyiben dysplasia nem igazolható elég a beteget 3-5 év múlva ellenőrizni. Low-grade dysplasia esetén fél-egy év múlva, amennyiben azonban high-grade dysplasia igazolódik és nem történik intervenció 3 hónap múlva indokolt az ismételt vizsgálat. High grade dysplasia esetén a korai endoszkópos követéssel szemben a jelenlegi állásfoglalás szerint intervenció (radiofrekvenciás abláció, fotodinamiás kezelés, endoszkópos mucosa-resectio) a választandó kezelési mód (141).

## 1.6. A GERD kezelése

### 1.6.1. Étrend- és életmódváltoztatás

A GERD kezelésében az életmódbeli és étrendi javaslatok széles körben elterjedtek, de kevés megbízható adat áll rendelkezésre ezek eredményességével kapcsolatban. Az elhízás a GERD kockázati tényezőjének tekinthető, s arra is vannak adatok, mely szerint a BMI normál testsúly esetén is összefügg a GERD tünetekkel – a súlygyarapodás kiválthatja vagy ronthatja a meglévő GERD tüneteket (54). A testsúlycsökkentés pedig e tekintetben kedvező hatású (84, 112, 143).

A fej ágyvégének megemelése gyakori tanács, amely elősegíti az oesophagus-clearance-t. Rendelkezésünkre áll olyan vizsgálat, amely az emelt fejtáv kedvező hatást igazolta GERD-ben, csökkent a nyelőcső pH4 alatti időtartama (144).

Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan adat, amely egyértelműen igazolja, hogy a kávé, fűszeres ételek, citrusfélék, csokoládé fogyasztásának abbahagyása javítaná a GERD tüneteit. Mindezek alapján a mindennapi gyakorlatban GERD kapcsán gyakran javasolt szigorú étrendi megszorításoknak nincs létjogosultsága (112), azonban ha a beteg kifejezett összefüggést észlel bizonyos étel és a tünetek megjelenése között, az természetesen figyelembe veendő.

### 1.6.2. Gyógyszeres kezelés

#### *Prokinetikus szerek*

A prokinetikumokat régóta alkalmazzák GERD kezelésében, főleg a LES tónusát emelő, a perisztaltikát kedvezően befolyásoló hatásuk miatt használatosak. A leggyakrabban alkalmazott vegyületek a *metoclopramid* és *domperidon*.

A metoclopramid növeli a LES tónusát, de számos központi idegrendszeri mellékhatása ismert (irritabilitás, agitáció, tardiv dyskinesis, depresszió). Amennyiben a tünetek háttérében gastroparesis nem igazolható, alkalmazása a GERD kezelésében nem javasolt. (112). A dopamin agonista domperidon a gyomorürülésre kedvező hatású, azonban GERD-del kapcsolatban kevés az adat. A GABA B receptor agonista, a TLESR-re gátló hatású *baclofen* alkalmazásának is határt szabnak a gyakori

mellékhatások (álmoság, gyengeség, fáradtság), egyelőre hivatalosan nem jóváhagyott szer GERD-ben. Igen hatékonyak bizonyult és korábban a GERD kezelésében elterjedt szer volt a *cisaprid*, azonban kardiovaszkuláris, arrhythmogén mellékhatásai miatt kivonták a forgalomból (6, 112, 121, 145).

### ***Savelválasztást gátló és savközömbösítő szerek***

A GERD elsődlegesen motilitászavaron alapuló kórkép, ugyanakkor a konzervatív, gyógyszeres kezelés alapja mégis a hatékony *gyomorsavszekekrációgátló kezelés*. Az e célra használható H<sub>2</sub>-receptor antagonisták (H<sub>2</sub>RA) szereket az elmúlt két évtizedben világszerte a korszerű PPI-k váltották fel.

A gyomor fedősejtjei a savelválasztás mellett az intrinsic faktor termelésért is felelősek. A fedősejtek savszekekrációjának serkentői az acetilkolin (n. vagus), a gyomor „enterochromaffin like” (ECL) sejtekből származó histamin és a G-sejtek hormonja, a gastrin. A gastrin részben közvetlen módon, a fedősejtek cholecystokinin-B (CCK-B) receptoraira hatva vagy az ECL sejtek histamintermelésén keresztül közvetve fokozza a savelválasztást (146). A végső enzim a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-áz, a „protonpumpa”, amely a savelválasztásért felelős.

Az első, hatékony savgátló gyógyszerek a H<sub>2</sub>-receptor antagonisták (famotidin, ranitidin, nizatidin) voltak: csökkentik mind a bazális, mind az étkezéssel serkentett savelválasztást (6). GERD esetén napjainkban is szerepük van a kezelésben, amennyiben alkalmazásukkal tünetmentesség érhető el. E mellett hatásosak lehetnek az éjszakai reflux-epizódok kivédésében, kiegészítve a nappal adagolt PPI-t.

A PPI szerek bevezetésével lehetőség nyílt a sokkal hatékonyabb savszekekrációgátlásra, szemben H<sub>2</sub>-receptor antagonistákkal. A gyógyszerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a fedősejt H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáz enzimjét. Az első vegyület az *omeprazol* volt, melyet 1989 óta alkalmaznak, később újabb készítmények kerültek forgalomba (*pantoprazol*, *lanzoprazol*, *rabeprazol*, *esomeprazol*). Egy metaanalízis adatai szerint 8 hetes PPI kezelés során az erosív oesophagitis 85%-ban meggyógyul, míg H<sub>2</sub>RA-val ez az arány csak 52% (147). Az intragastricus pH 4 felett tartásának ideje jó összefüggést mutat az oesophagitis gyógyulásával (148-150).

A gyógyszeres kezelés során korábban két stratégia volt elfogadott. Ma azonban nemzetközi és a hazai ajánlások szerint a PPI kezelésen alapuló ún. leépítő („step-down”) stratégia alkalmazandó (a kezelést nagy dózissal indítva, majd csökkentett dózist alkalmazva) a felépítő („step-up”) stratégiával szemben (kis dózissal indulva, a dózist fokozatosan emelve). A PPI típusát tekintve az eddigi adatok alapján nincs különbség a szerek között a kezelés eredményességét illetően (112, 150).

Az ERD-betegek ~70-80%-ánál, míg NERD betegek 60%-ánál tünetmentesség érhető el a hatékony PPI szerekkel (112), azonban a gyógyszerelhagyást követően a betegek csak 10%-a marad tünetmentes ERD, 25%-uk NERD esetén (151). A jelenlegi ajánlások szerint indokolt a *fenntartó kezelés* minden GERD betegnél, akiknél a PPI elhagyását követően ismételt panaszok jelentkeznek, erosív oesophagitis és a GERD szövődményes eseteiben. Barrett oesophagus esetén a fenntartó PPI kezelés csökkenti a dysplasia kockázatát (112).

A fenntartó kezelés segítségével a tünetek kiújulása megelőzhető, a még hatékonynak bizonyuló savszekréció gátló szer alkalmazásával kell törekedni a tünetmentességre.

Az alkalmoszerű („on-demand”) kezelési mód esetén a beteg csak időszakosan, panaszok esetén részesül savgátló kezelésben. Áttekintő irodalmi elemzés adatai szerint, az „on-demand” PPI kezelés ugyanolyan hatékony volt, mint a folyamatos PPI kezelés NERD esetén (152). A „step down” kezelés értelmében PPI-ről H<sub>2</sub> antagonistára történő váltás is szóba jön NERD esetén (112).

A GERD szövődményes eseteiben is a PPI a gyógyszeres kezelés alapja. *Nyelőcsőfekély* esetén emelt dózisú kezelés indokolt, *pepticus strictura* esetén is az oesophagitis gyógyítása, a kísérő gyulladás csökkentése a cél hatékony, emelt dózisú PPI szerekkel (131). Amennyiben ez nem vezet eredményre edoszkópos dilatáció a választandó kezelési mód, e mellett lokális steroid injekcióval kapcsolatban is kedvező eredményekről számoltak be (136, 153). Barrett oesophagus esetén is a folyamatos PPI kezelés képezi a konzervatív kezelés alapját.

Az *extraoesophagealis tünetek* kezelése problematikus lehet – bár a klinikai gyakorlatban elfogadott a PPI kezelés (akár nagy dózisban adagolva), egy metaanalízis eredménye szerint ez a kezelés hatékonyságban nem különbözött a placebo-tól (154).

Azon betegeknél, akiknél típusos tünetek is fennállnak, vagy a GERD más objektív vizsgálómódszerrel igazolható, indokolt a PPI kezelés (112).

Az *antacidák* hatékonyan csökkenthetik a gyomorégést, hátrányuk azonban a rövid hatástartam. Az *alginátok* szintén jól alkalmazható tüneti szerek, fizikai módon fejtik ki hatásukat, hatástartamuk hosszabb (6). A savközömbösítő szereknek kiegészítő szerepe lehet a GERD kezelésében, elsősorban NERD esetén.

### 1.6.3. Refrakter GERD

Refrakter GERD-ről beszélünk, amennyiben a panaszok - amelyek háttérben GERD feltételezhető - a savgátló kezelés ellenére is fennállnak. Ez esetben a legfontosabb annak tisztázása, hogy valóban a GERD okozza a panaszokat, vagy más oki tényező áll a háttérben, s ez a sikertelenség oka. Mindenek előtt a compliance tisztázása és a PPI-kezelés optimalizálása (dózisemelés, napi kétszeri adagolás), esetleg más típusú PPI szerre történő váltás javasolt. Amennyiben ez nem vezet eredményre és típusos tünetek állnak fent, endoszkópia javallt más kóroki tényező (pl. eosinophil oesophagitis) kizárása végett. Negatív eredmény esetén a pH monitorozás a következő lépés. Extraoesophagealis tünetek esetén azonban a PPI optimalizálását követően egyéb kóroki tényező kizárása szükséges (pulmonológiai, fül-orr-gégészeti vizsgálat). Negatív eredmény esetén ez esetben is a pH-monitor a választandó eljárás (112, 121).

### 1.6.4. Sebészi kezelés

A sebészi kezelés (elsősorban a laparoszko-pos eljárások) a GERD lehetséges kezelési alternatívája. A fő javallatokat az élethosszan át alkalmazott PPI kezelés elkerülésének igénye, intolerancia a gyógyszeres kezeléssel szemben, egyértelműen GERD okozta, megfelelő kezelés ellenére fennálló tünetek, vagy egyidejűleg fennálló nagy hiatus hernia jelenthetik (121). A sebészi kezelés mérlegelésekor alapvető annak megítélése, hogy várhatóan egyértelműen előnyös a beteg számára a beavatkozás: a jelenlegi állásfoglalás szerint a legjobb eredmény típusos tünetek, megfelelő terápiás PPI-válasz, kóros pH-monitor, s ennek eredménye alapján adekvát tünet-korreláció esetén jósolható (112). Az antireflux műtét előtt részletes kivizsgálás szükséges (pH

monitor, manometria, endoszkópia). A műtéti eljárás ugyanolyan hatékony, mint a gyógyszeres kezelés, amennyiben a beteg kiválasztás megfelelő és a beavatkozást gyakorlott szakember végzi (6, 112).

## 1.7. A chromogranin A (CgA) jelentősége

### 1.7.1. A CgA biológiai hatása

A neuronok és neuroendokrin sejtek több különböző peptid hormont, biogén aminet és neurotransmittert termelnek és raktároznak. Elektronmikroszkópos képen jellemző az elektrodens szemcsézettség ezekben a sejtekben. A *granin*-család legismertebb tagja a *chromogranin A (CgA)*, egy secretoros fehérje, amelyet először mellékvesevelő-állományból izolálták (155, 156). A *chromogranin B*-t patkány mellékvesében fedezték fel, míg a család harmadik tagját, a *chromogranin C*-t (vagy *secretogranin II*-t) a hipofízis elülső lebenyében (155-158).

A graninok legfontosabb intracelluláris feladata a secretoros granulumok formációja, a hormonok elkülönítése, s ebben a CgA elsőrendű szerepet játszik. A CgA expresszió károsodásának következménye a prohormonok termelődésének szabályozási zavara, a secretoros fehérjék mennyiségének csökkenése (159). A graninok, mint prohormonok több hasítási hellyel rendelkeznek különböző endopeptidázok számára, ennek eredményeként további aktív peptidek képződnek. A CgA-ból származó *pancreastatin* állatkísérletben hyperglükémiát okozott, gátolva az glucose indukált inzulinfelszabadulást a pancreas beta-sejtjeiből (160). A CgA-ból származó *vasostatin* vazokonstriktiót gátló hatása mellett simaizomsejtekre és fibroblast adhesióra kifejtett hatását is leírták (161, 162). A CgA-származék *catestatin* a szimpatikoadrenalis rendszer katekolamin elválasztásának egyik szabályozója, egyes adatok szerint az alacsony catestatin szint összefügg a növekedett adrenalin elválasztással és a fokozott presszor válasszal, ami hypertóniához vezethet (163). A legfontosabb CgA fragmentumok biológiai hatását foglalja össze a **7.táblázat**.

**7. táblázat** CgA-fragmentumok és biológiai hatásuk (*Taupenot* és munkatársai (156) alapján).

FRAGMENTUM	BIOLÓGIAI HATÁS
<b>CgA 1-40</b>	-calcitonin elválasztás serkentése tüdőrákos sejtekből - vasokonstriktio gátlás - PTH szekréció gátlás
<b>Chromofungin</b>	- gombaellenes hatás
<b>Vasostatin I.</b>	- vasokonstriktio gátlás - PTH szekréció gátlás - fibroblast adhesio serkentés
<b>Vasostatin II.</b>	- vasokonstriktio gátlás - PTH szekréció gátlás
<b>Prochromacin</b>	- bakterioliticus, gombaellenes hatás
<b>Chromacin I. és II.</b>	- bakterioliticus, gombaellenes hatás
<b>Pancreastatin</b>	- inzulin felszabadulás gátlása - glycogenolysis serkentése - amiláz elválasztás serkentése
<b>Catestatin</b>	-katekolaminfelszabadulás gátlása

### 1.7.2. A CgA klinikai jelentősége

A szérumban CgA meghatározásra kompetitív radioimmunoassay módszert használnak. Mivel a CgA a neuroendokrin sejtek markere, napjainkban széles körben használjuk a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában, e mellett a követés során is hasznos (156, 164-166). *Pheochromocytoma*, *von Hippel-Lindau* betegség, *MEN-II szindróma* (multiple endocrine neoplasia type II.), *neurofibromatosis* esetén érzékeny diagnosztikus marker. Sporadikus *phaeochromocytoma* esetén egy közlemény adatai szerint szenzitivitása 83%, specificitása 96%, s a szérumban szint jól korrelál a tumortömeggel (167).

*Carcinoid tumorok* esetén az egyik legérzékenyebb diagnosztikus teszt: metasztatizáló tumor akár 1000-szeres CgA növekedést okozhat, így a vizelet 5-HIAA



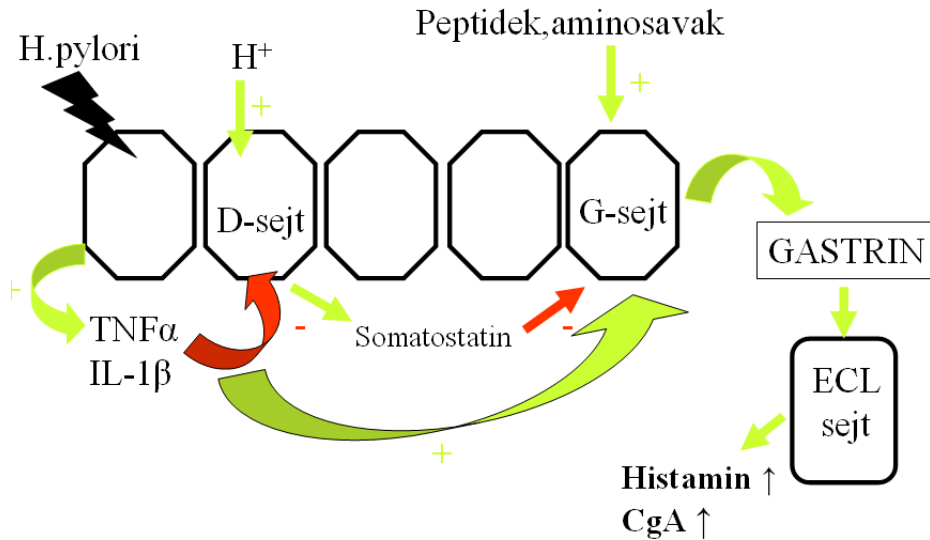
(5-hydroxi-indolecetsav) és szérum NSE (neuronspecifikus enolase) mellett alapvető laboratóriumi vizsgáló módszer (156).

*Endokrin pancreas daganatok* közel kétharmada esetén funkcionáló, azaz hormontermelő daganatról van szó (glukagon, somatostatin, vazoaktív intestinalis polipeptid), ezekben az esetekben is rendszerint növekedett a szérum CgA, s a marker a tumor követésére is alkalmas (168). Mindemellett nem-funkcionáló neuroendokrin daganatok esetén is hasznos lehet a CgA meghatározás, ahogyan erről több közlemény is beszámolt (169-171). *Kissejtes tüdőrákban* a kezelésre adott válaszban és a követésben lehet hasznos; mivel a marker elsősorban neuroendokrin differenciációra utal, a tüdőrák diagnosztikájára önmagában nem elégséges (156). *Prostatarák* esetén mind a diagnosztikában, mind a követésben alkalmazható, akár normal PSA (prostata-specifikus antigén) esetén is (172). *Emlőrák* esetén is beszámoltak növekedett CgA szintről, ezirányú diagnosztikus és prognosztikus értéke azonban kérdéses (173). *Mellékpajzsmirigy hyperplasia*, a *pajzsmirigy C-sejtes hyperplasiája* is CgA növekedést okozhat (156). Tekintettel arra, hogy a CgA eliminációja a vesén át történik *veseelégtelenség* más ok hiányában, önmagában is CgA szint növekedést okoz. Súlyos veseelégtelenség akár a neuroendokrin daganatoknál észlelt igen magas CgA szintet eredményezhet, ezért a vesefunkciót mindig figyelembe kell venni a CgA értékelésekor. *Májelégtelenség* szintén CgA növekedést okozhat, ahogyan *súlyos szívelégtelenség* is, vélhetően a szimpatikoadrenalis rendszer másodlagos aktivációjának következményeként (156, 174).

### 1.7.3. A CgA és a gyomorsav-elválasztás összefüggése

A táplálékból származó aminosavak, peptidek a G-sejtek gastrin elválasztását fokozzák, amely serkenti a gyomor ismert neuroendokrin sejtjének, az enterochromaffin-like (ECL) sejt működését. Ez következményes histaminfelszabaduláshoz vezet, amely közvetlen módon a fedősejtekre hatva fokozza a savelválasztást. A neuroendokrin ECL sejt aktivitása ugyanakkor növekedett CgA elválasztáshoz vezethet. A gastrin szekréciót a gyomorsav negatív feed-back révén - a D-sejtek által termelt *somatostatin* közvetítésével - szabályozza. Hypo-anaciditás így reaktív hypergastrinemiához vezethet. A *Helicobacter pylori* fertőzés gyulladással

mediátorok révén (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) csökkenti a somatostatin elválasztást és növeli a gastrin szekréciót. Az elmondottakat szemlélteti az **1.ábra**.



**1.ábra** A gyomorsavelválasztás és ECL sejtek kapcsolata

Vörös nyíl: gátló hatás zöld nyíl: serkentő hatás (Dockray (175) alapján, módosítva)

A GERD kezelésére a savszekréciógátló szerek közül a PPI-k az elsődlegesen választandó szerek, használatuk világszerte igen elterjedt. A hatékony savgátlás eredményeként - a negatív feed-back révén – másodlagos hypergastrinemia alakul ki, ahogyan ezt több vizsgálatban igazolták (176-182). A gastrin az ECL sejtek serkentése révén histaminfelszabadulást okoz, azonban az aktiváció mellett trophicus hatást is kifejt ezen sejtekre (175, 183-186). Hypergastrinemia más ok miatt kialakuló hypoachlorhydria esetén is észlelhető: *atrophiás gastritis*ben a növekedett szérumszint mellett a CgA szint is nő, egymással szoros összefüggésben (187-189).

Egyes vizsgálatok adatai szerint a tartós, hatékony savszekréciógátló kezelés során nem csak a gastrin, hanem a szérumszint is nő, amely az ECL sejtek túlműködésének/proliferációjának következménye lehet. Az adatok többsége a közép vagy hosszú távú (hónapok-évek) PPI kezeléssel kapcsolatos (177-182); a rövid-távú (2-3 hetes) kezeléssel kapcsolatban csekély (190, 191), a különböző típusú és dózissú protonpumpa-gátló szerek néhány napos hatásáról pedig egyáltalán nincs adat. Néhány

közlemény szerint a *Helicobacter pylori* pozitív betegek szérum CgA és gastrin szintje nagyobb, mint a H.pylori negatív betegeké (177, 180, 182).

## 2. Célkitűzés

A GERD kialakulásának és kezelésének kockázati tényezőit elemezve a GERD kialakulásában szerepet játszó, lehetséges új kockázati tényezőnek tekinthető fokozott hasprés, következményes hasúri nyomásemelkedés hatását, másfelől pedig a savelválasztást gátló hatékony PPI szerek a gyomor neuroendokrin sejtjeire kifejtett hatását, a szérumban CgA és gastrin szint változását elemeztük.

A GERD lehetséges kockázati tényezője a hasprés átlagosnál gyakoribb használata, amely a hasúri nyomás növelése révén elősegítheti a tünetek kialakulását.

Vizsgálatunk célja ezért az volt, hogy olyan személyeknél, akiknél a fokozott hasprés-hasizomműködés és erőlködés foglalkozásuk miatt naponta, több alkalommal fordul elő (hivatásos énekesek, fúvós hangszeren játszó művészek, üvegfúvók) milyen a GERD tünetek prevalenciája, és a tünetek összefüggnek-e a munkavégzés idejével.

Több adat áll rendelkezésünkre az intenzív testmozgás/sporttevékenység és a GERD tünetek kapcsolatáról, ezért vizsgálatunk célja volt az is, hogy a tüneteket egy speciális sportot végző csoportban, vízilabdázók között is értékeljük.

Ismert, hogy a hatékony savszekréciógátló PPI-k közép vagy hosszú távú alkalmazása során nem csak hypergastrinemia, hanem CgA szint növekedés is kialakul, s egyes közlemények adatai szerint a H.pylori pozitív betegek szérumban gastrin és CgA szintje nagyobb, mint a H.pylori negatívaké.

Vizsgálatunkban ezért a következő kérdésekre kerestük a választ:

- a H.pylori fertőzés befolyásolja-e a szérumban CgA és gastrin szintjét
- az újonnan felfedezett és PPI kezelést igénylő GERD betegekben hogyan változik a CgA és gastrin szint rövidtávú, különböző típusú és dózisú PPI kezelés mellett
- a PPI teszt hatékonysága tükröződik-e a neuroendokrin marker (CgA) szint változásában
- milyen a GERD miatt legalább 6 hónapig folyamatos PPI kezelésben részesülő betegek CgA és gastrin szintje
- azoknál, akik folyamatos PPI kezelésben részesültek, és további gyógyszeres kezelésre már nincs szükség, hogyan változik a gastrin és CgA szint néhány napos gyógyszerelhagyást követően.

### 3. Módszerek

#### 3.1. Résztvevők és módszerek

A GERD-tünetek gyakoriságát hivatásos énekesek, fúvós hangszeren játszó, üvegfúvók és vízilabdázók körében kontroll-csoporthoz viszonyítva vizsgáltuk. Tanulmányoztuk a tünetek és az énekléssel, sporttal, munkával eltöltött idő közötti összefüggést is. Vizsgálatunkba 485 személyt vontunk be; részt vett benne több neves kórus, zenekar, olimpiai sportoló és üvegfúvók (Ajakai Üveggyár). A vizsgált csoport megoszlása a következő volt: 202 hivatásos énekes, 71 fúvós hangszeren játszó művész, 43 üvegfúvó, 54 vízilabdázó. A kontroll csoport létszáma 115 volt, ebből orvos 45, tanár 19, jogász 37, mérnök 14 fő. A vizsgálatot a különböző foglalkozási csoportokban hasonló arányban utasították el (az énekesek 6,5%-a, a fúvós hangszeren játszó 7,8%-a, az üvegfúvók 8,5%-a és a vízilabdázók 6,8%-a). A 127 lehetséges kontroll személy 9,4%-a nem vett részt a vizsgálatban. A résztvevők demográfiai adatait és egyes életmódi sajátosságait foglalja össze a **8.táblázat**.

A *nemi megoszlást* tekintve a fúvós hangszeren játszóknál, az üvegfúvóknál illetve a vízilabdázóknál a férfiak többségben voltak, míg az énekesek és a kontrollcsoport esetében a nő - férfi arány kiegyenlített volt. A *BMI* alapján a túlsúlyosság és elhízás a fúvósoknál és az üvegfúvóknál gyakrabban fordult elő, szemben a kontroll csoporttal. Az *alkoholfogyasztásban* (heti rendszerességgel fogyaszt-e alkoholt) nem volt különbség a csoportok között. A *dohányzást* tekintve két csoportban volt lényegességi szintet meghaladó különbség: az énekesek körében kevesebben, az üvegfúvók körében többen dohányoztak mint a kontroll személyek. A vízilabdázóktól eltekintve a *szabadidős fizikai aktivitás* megegyezett a különböző csoportokban. A *késő esti étkezéssel* kapcsolatban megállapítható, hogy a kései vacsora az énekesek és fúvós hangszeren játszó művészek között gyakrabban fordult elő.

**8.táblázat.** A résztvevők demográfiai és életmódbeli jellemzői (%)

BMI: body mass index (túlsúlyos vagy obes); Dohányzás: korábban dohányzó/aktív dohányos; Alkohol: alkohol fogyasztás (igen) fizikai aktivitás: fizikai aktivitás a szabadidőben (igen) kései vacsora: késő esti étkezés (igen) N.S.:nem szignifikáns

\*P<0,05, \*\*P<0,01 vs. kontroll

	Hivatásos énekesek (n=202)	Fúvós hangszeres művészek (n=71)	Üvegfúvók (n=43)	Vizilabdázók (n=54)	Kontroll (n=115)	P-érték
<b>Nem</b>						
Férfi	47	84**	81**	62**	41	<0,01
Nő	53	16	19	38	59	
<b>BMI</b>	47	55*	56*	39	43	<0,05
<b>Dohányzás</b>	6*	25	54*	22	15	<0,01
<b>Alkohol</b>	79	78	79	75	88	N.S.
<b>Fizikai aktivitás</b>	59	59	34	100**	65	<0,01
<b>Kései vacsora</b>	55**	62**	26	25	31	<0,01

A PPI szerek neuroendokrin rendszerre kifejtett hatását több betegcsoportban tanulmányoztuk. Elsőként a H.pylori fertőzés szérumban CgA és gastrin szintre kifejtett hatását vizsgáltuk 39 (22 nő, 17 férfi, 22 H.pylori negatív és 17 H.pylori pozitív) dyspepsiás panaszok miatt felső endoszkópián átesett betegben (*Hp-csoport*).

A második csoportba olyan betegeket választottunk, akiknél GERD miatt PPI kezelésre volt szükség (*A-csoport*, **9.táblázat**). A kizárási feltételek a következők voltak: 18 év alatti életkor, malignus betegség/neuroendokrin daganat a kórelőzményben, endokrin vagy autoimmun betegség, gyomorműtét-vagotomia, szívelégtelenség, veseelégtelenség, májbetegség, H.pylori pozitívítás vagy atrophias gastritis a gyomor szövettani vizsgálata alapján, savszekréciógátló kezelés a beválasztást megelőző 6 hónapban.

A harmadik csoportba azok a *H. pylori* negatív GERD betegek kerültek, akik legalább 6 hónapig folyamatos PPI kezelésben részesültek (*B-csoport*). A betegek egy alcsoportját (akiknél az endoszkópos vizsgálat alapján már nem volt szükség savgátló kezelésre) tovább vizsgáltuk (*B-1 alcsoport*, **9.táblázat**). A kizárási feltételek ugyanazok voltak, mint a *Hp-* és *A-csoportban* (kivéve a megelőző PPI kezelést). A betegek bejegyző nyilatkozat aláírását követően vettek részt a vizsgálatban, amelyet a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága hagyott jóvá (TUKÉB: 35/2007).

**9. táblázat** Az *A-* és *B-csoport* klinikai jellemzői

	A-csoport			B-csoport	B-1 alcsoport
	Kis-dózisú PPI Kezelés	Átlagos-dózisú PPI kezelés	Nagy-dózisú PPI kezelés		
<b>Betegszám</b>	11	21	22	42	11
<b>Kor (medián, minimum- maximum)</b>	47 (30-69)	50 (27-66)	48 (23-80)	60,5 (28-76)	61 (28-76)
<b>Nő/férfi arány</b>	10/1	12/9	11/11	26/16	7/4
<b>BMI (átlag ±S.D.)</b>	26,1±5,7	25,8±3,6	25,22±3,5	26,35±4,7	25,11±4,2

A *Hp-csoport* betegeitől (n=39) 10 órás éhezést követően könyökvénából vettünk vért a szérum CgA és gastrin szint meghatározáshoz.

Az *A-csoport*-ba sorolt GERD betegeknél (n=54), a PPI kezelés megkezdése előtt (0.nap), majd öt (5.nap), tíz (10.nap) és huszonnyolc nappal a kezelés megkezdését követően (28.nap) történt vérvétel. A GERD súlyosságának megfelelően különböző típusú és dózisú PPI-t alkalmaztunk, mindezek alapján a betegeket további 3 alcsoportra osztottuk: kis-dózisú PPI kezelés (esomeperazol 1x20 mg, n=11), átlagos-dózisú PPI kezelés (lansoprazol 1x30 mg n=5, pantoprazol 1x40 mg n=5, rabeprazol 1x20

mg n=5, esomperazol 1x40 mg n=6) és nagy-dózisú PPI kezelés (esomperazol 2x40 mg n=14, pantoprazol 2x40 mg n=5, rabeprazol 2x20 mg n=3).

A *B-csoport* betegeinél, akik legalább fél évig átlagos dózisú PPI kezelésben részesültek (rabeprazol 1x20 mg n=6, pantoprazol 1x40 mg n=16, lansoprazol 30 mg n=3, esomeprazol 1x40 mg n=17) vérvétel történt a szérumban CgA és gastrin szint meghatározáshoz. Ezt követően azon betegeknél, akiknél a PPI kezelés leállítható volt (n=11) ismételt vérmintát vettünk átlagosan 5 (3-8) nappal a kezelés leállítását követően.

A szérumban CgA meghatározás radioimmunoassay módszerrel történt (CGA-RIACT, CIS Bio International, Gif-Sur-Yvette, France). <sup>125</sup>I anti CgA monoklonális antitest volt a tracer, a standard rekombináns humán CgA (normális tartomány 19,4-98,1 ng/mL.).

A gastrin szint meghatározás kompetitív radioimmunoassay módszerrel történt (BioSource Europe SA, Belgium) nyúl gastrin 17 antiszérumban alkalmazásával. A mintát fagyasztottuk a mérésig (normális tartomány: 11-54 pmol/L.).

### 3.2. Kérdőív

A GERD lehetséges kockázati tényezőit elemző vizsgálatunkban a résztvevők kérdőívet töltöttek ki, amelyre 30-60 perc állt rendelkezésre. A kérdőív összeállításánál *Locke* (192), *Cammarota* (110) és *Dent* (193) ajánlását vettük figyelembe. A kérdések a GERD tüneteire vonatkoztak (gyomorégés, regurgitáció, mellkasi fájdalom, dysphagia, köhögés, rekedtség). Az egyénre vonatkozó adatok (nem, életkor, testsúly, testmagasság) mellett az alkoholfogyasztásra, dohányzásra, étkezési szokásokra (késő esti étkezés) és szabadidős fizikai aktivitásra is rákérdeztünk. A reflux tüneteinek gyakoriságát az alábbiak szerint értékeltük:

1. soha
2. kevesebb, mint havi egy alkalom
3. havi egy alkalom
4. heti egy alkalom
5. hetente több alkalom
6. naponta.



A tünetek súlyosságát a következő módon értékelhették a résztvevők: enyhe (tolerálható, nem befolyásolja a mindennapi tevékenységet), közepes (a mindennapi tevékenységre hatással van) vagy súlyos (a tünet miatt nem képes elvégezni a szokásos napi tevékenységet).

Egyéb emésztőrendszeri panasz (epigastriális fájdalom, hányinger, hányás), a GERD tünetek miatt szükséges orvosi vizit és gyógyszeresedés megválaszolását is kértük.

Az énekesek és a fúvós hangszereken játszó művészek esetén arra is választ kértünk, hogy mióta gyakorolják hivatásukat (év), mennyit gyakorolnak (énekléssel/zenéléssel töltött órák száma/hét), valamint milyen a hangnemük/milyen hangszereken játszanak. Az üvegfúvókat és vízilabdázókat szintén megkérdeztük, hogy mióta sportolnak/foglalkoznak üvegfúvással (év), a sportolók mennyit edzenek (óra/hét).

### 3.3. Statisztikai elemzés

A GERD tünetek gyakoriságát elemző vizsgálatunkban az énekesek, fúvósok, üvegfúvók és vízilabdázók egyéni jellemzőit kontroll csoporthoz hasonlítottuk, az elemzést *Student's t-teszt* és *Anova one-way* segítségével végeztük, az értékeket átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) formájában adtuk meg. A további statisztikai értékeléshez a *Fisher tesztet* és a  $\chi^2$  tesztet használtuk. A  $P < 0,05$  értéket tekintettük a lényegességi szintet meghaladónak.

Cammarota és munkatársai javaslatának megfelelően (110) az egyes refluxos tünetek előfordulását az alapján vizsgáltuk, hogy az adott tünet egy éven belül legalább egyszer előfordult-e (nyers prevalencia arány - crude prevalence rate ratios - PRR). Ahhoz, hogy a demográfiai és az életmódbeli különbségeket is figyelembe vehessük a különböző vizsgált csoportok között, megvizsgáltuk a PRR-t több adatra vonatkoztatva is, úgy mint kor, nem, BMI ( $<25$ ,  $25-29$ ,  $\geq 30$ ), dohányzási szokás (aktív, korábbi, soha nem dohányzó), alkoholfogyasztás (igen/nem), szabadidős sport (igen/nem), késői étkezés (igen/nem): kiigazított PRR, 95% CI. Hasonló, multivariáns modellt alkalmaztunk a PRR énekléssel, a hangszereken való játékkal, a munkával és az edzéssel eltöltött időhöz kapcsolódó értékeléséhez is (194, 195)

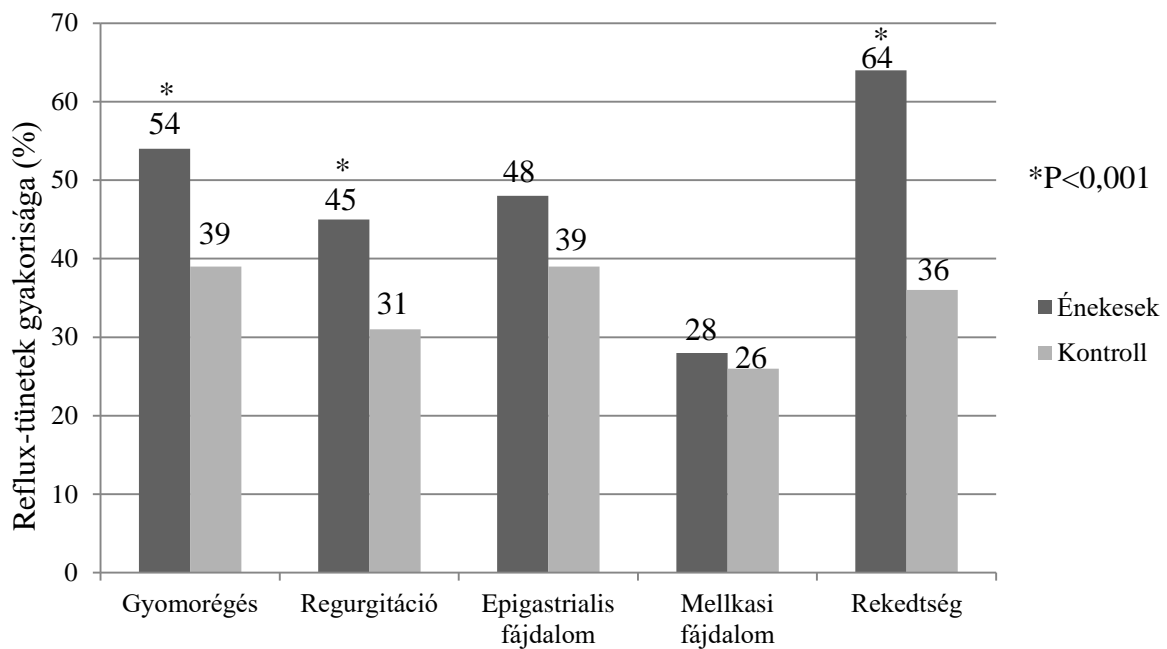
. A statisztikai elemzéshez a SAS PROC GENMOD szoftver csomagot használtuk (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

A PPI-szerek serum CgA/gastrin szintre kifejtett hatásának vizsgálatánál az értékeket a jelentős szórás miatt, mint medián tüntettük fel. A csoportok közötti összehasonlításhoz a *Kruskal-Wallis*, *Dunn* és *Mann-Whitney* tesztet használtuk. A korreláció vizsgálata *Spearman rank* teszttel történt. Lényegességi szintet meghaladónak a  $P < 0,05$  értéket tekintettük. A statisztikai elemzést GraphPad InStat 3.00 szoftverrel (San Diego, USA) végeztük.

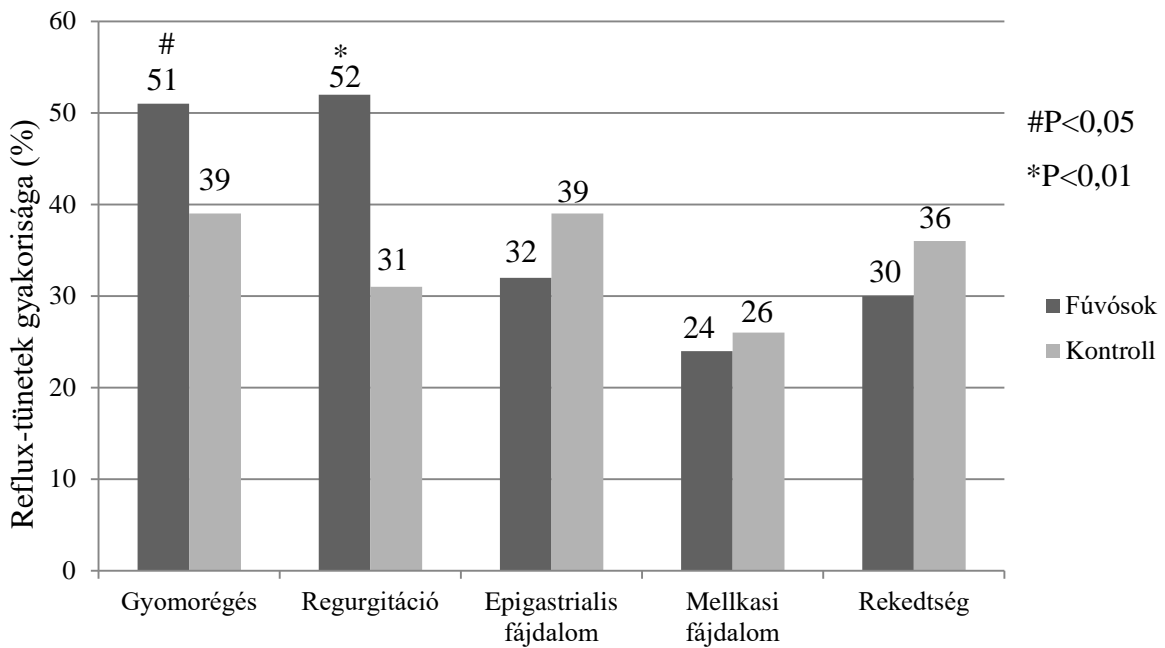
## 4. Eredmények

### 4.1. GERD tünetek gyakorisága

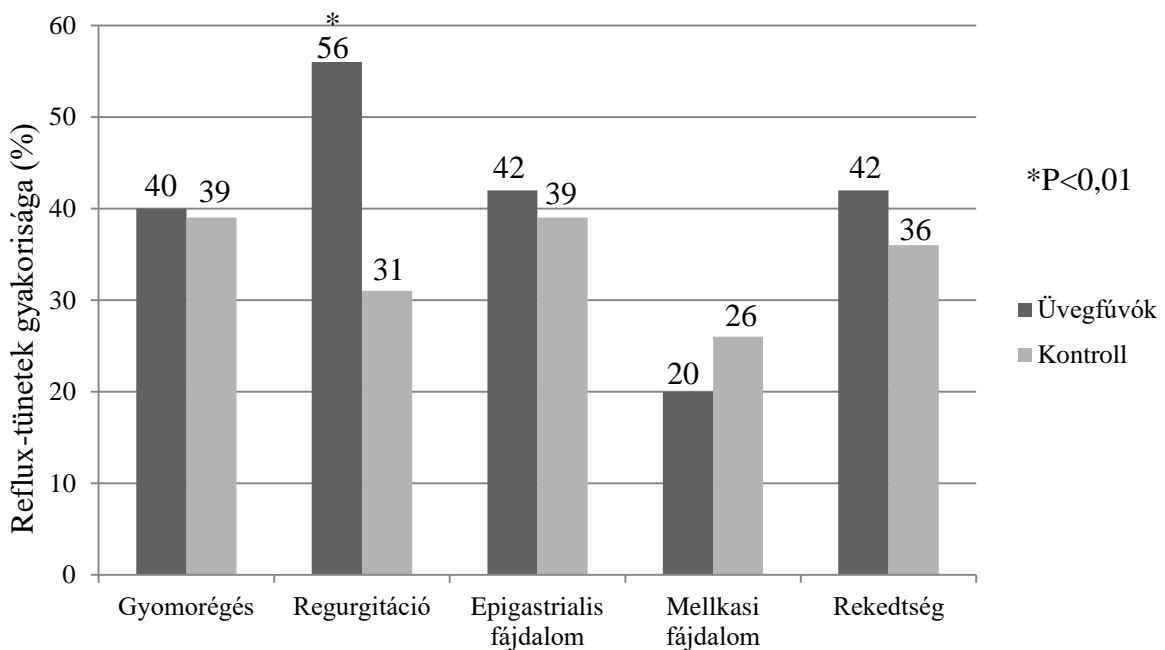
A hivatásos énekesek, fúvós hangszeren játszó művészek, üvegfúvók és vizilabdázók különböző reflux-tüneteinek előfordulási gyakoriságát a **2-5.ábrák** foglalják össze.



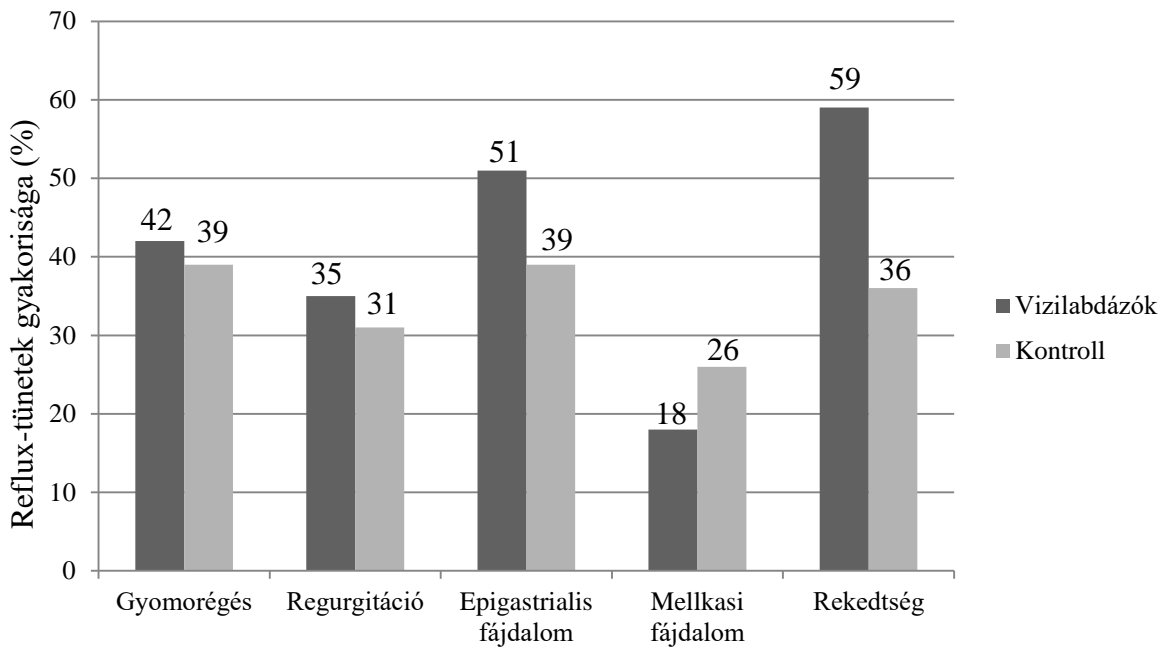
**2.ábra** Különböző reflux-tünetek előfordulása *hivatásos énekeseknél* (n=202) és *kontrollszemélyeknél* (n=115); \*P<0,001



**3. ábra** Különböző reflux-tünetek előfordulása *fúvós hangszerezen játszó művészeknél* ( $n=71$ ) és *kontrollszemélyeknél* ( $n=115$ ); # $P<0,05$  \* $P<0,01$



**4. ábra** Különböző reflux-tünetek előfordulása *üvegfúvóknál* ( $n=43$ ) és *kontrollszemélyeknél* ( $n=115$ ); \* $P<0,01$



**5. ábra.** Különböző reflux-tünetek előfordulása vizilabdázóknál ( $n=54$ ) és kontrollszemélyeknél ( $n=115$ )

A gyomorégés, regurgitáció és rekedtség az énekesek között gyakrabban fordult elő, mint a kontroll csoportban ( $P<0.001$ , **2.ábra**), a fúvós hangszereken játszóknál a gyomorégés ( $P<0.05$ ), a gyomortartalom visszaáramlása ( $P<0.01$ , **3.ábra**), míg az üvegfúvók között a regurgitáció fordult elő gyakrabban ( $P<0.01$ , **4. ábra**). Bár a vizilabdázók esetén a gyomorégés, regurgitáció, epigastriális fájdalom és rekedtség gyakrabban fordultak elő, az eltérések nem haladták meg a lényegességi szintet (**5.ábra**).

A hivatásos énekesek ( $n=202$ ) 53,9%-a ( $n=109$ ) számolt be egy éven belüli gyomorégésről a vizsgálatot megelőzően. A kontrollcsoportnál ez az arány mindössze 39,1% volt ( $n=45$ ) ( $P<0,001$ ). A regurgitáció szintén az énekesek körében volt gyakoribb: 91 énekes (45%) számolt be savas visszaáramlásról, míg a kontroll személyek 31,3%-a ( $n=36$ ,  $P<0,001$ ). A rekedtség ugyancsak többször fordult elő az énekeseknél ( $n=129$ , 63.8%), mint a kontroll csoportban ( $n=41$ , 35,6%,  $P<0,001$ ).

Multivariáns elemzés szerint mind a gyomorégés, mind a regurgitáció összefüggött az énekléssel eltöltött idővel ( $P<0,05$ ), és a BMI-vel ( $P<0,05$ ). A refluxos tünetek és a hangmagaság között ugyanakkor nem mutatkozott szignifikáns eltérés. A különböző tünetek előfordulási gyakoriságát (a tünet legalább egyszer jelentkezett az elmúlt egy évben) a **10.táblázat** foglalja össze.

**10. táblázat** Reflux-tünetek gyakorisága: *hivatásos énekesek* vs. kontroll

\* korhoz, nemhez, BMI-hez, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokhoz, fizikai aktivitáshoz és késői vacsorához igazított PRR

Reflux tünet	Kiigazított PRR*	95% CI
Gyomorégés	1,40	1,08 – 1,84
Regurgitáció	2,26	1,38 – 3,69
Rekedtség	1,79	1,29 – 2,49
Epigastriális fájdalom	1,26	0,91 – 1,75
Mellkasi fájdalom	1,15	0,78 – 1,70
Köhögés	1,08	0,81 – 1,44
Hányinger	0,94	0,68 – 1,32
Hányás	0,67	0,39 – 1,18

A fúvós hangszereken játszó művészek között gyomorégésről (n=36, 50,7%,  $P<0,05$ ) és regurgitációról (n=37, 52,1%,  $P<0,01$ ) számoltak be gyakrabban, összevetve a kontroll csoporttal. Ezen panaszok szignifikánsan összefüggtek a zenéléssel eltöltött idővel és a BMI-vel ( $p<0,05$ ) (**11. táblázat**).

**11. táblázat** Reflux-tünetek gyakorisága: *fúvósok* vs. kontroll

\* korhoz, nemhez, BMI-hez, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokhoz, fizikai aktivitáshoz és késői vacsorához igazított PRR

Reflux tünet	Kiigazított PRR*	95% CI
Gyomorégés	1,58	1,01 – 2,48
Regurgitáció	2,26	1,32 – 3,85
Rekedtség	0,83	0,52 – 1,34
Epigastriális fájdalom	0,84	0,54 – 1,32
Mellkasi fájdalom	1,12	0,61 – 2,06
Köhögés	1,02	0,72 – 1,34
Hányinger	0,64	0,68 – 1,34
Hányás	0,73	0,27 – 1,95

Az üvegfúvók között a savas visszaáramlás fordult elő gyakrabban, a lényegességi szintet meghaladó mértékben ( $n=24$ , 55,8%,  $P<0,01$ ). A gyomorégés, epigastriális fájdalom és a rekedtség ugyan szintén gyakoribb volt, de a különbség nem volt szignifikáns. Hasonlóan a hivatásos énekesekhez és fúvósokhoz, a regurgitáció gyakoriságát és intenzitását szignifikánsan befolyásolta a foglalkozással eltöltött idő és a BMI ( $P<0,05$ ) (12. táblázat).

**12. táblázat** Reflux-tünetek gyakorisága: *üvegfúvók* vs. kontroll

\* korhoz, nemhez, BMI-hez, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokhoz, fizikai aktivitáshoz és késői vacsorához igazított PRR

Reflux tünet	Kiigazított PRR*	95% CI
Gyomorégés	0,99	1,64 – 1,53
Regurgitáció	1,36	1,17 – 2,52
Rekedtség	0,69	0,49 – 0,96
Epigastriális fájdalom	0,79	0,58 – 1,08
Mellkasi fájdalom	1,40	0,70 – 2,81
Köhögés	0,95	0,69 – 1,30
Hányinger	1,41	0,96 – 2,07
Hányás	1,19	0,67 – 2,12

A vízilabdázókat és a kontrollcsoportot összehasonlítva nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált refluxos tünetekben, és ezt a fizikai aktivitással töltött idő sem befolyásolta.

A típusos refluxos tünetek súlyosságát vizsgálva az énekesek a gyomorégést ( $P=0.011$ ) és a savas regurgitációt ( $P=0.036$ ) súlyosabbnak ítélték meg, mint a kontroll csoport. A tünetek súlyosságában a fúvós hangszerezen játszó és az üvegfúvók esetében a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet (13. táblázat).

**13. táblázat** A gyomorégés és a savas regurgitáció súlyossága hivatásos énekeseknél, fúvós hangszeren játszó művészeknél, üvegfúvóknál és a kontroll csoportban (%)

\* $P=0.011$ , *hivatásos énekesek vs kontroll* \*\*  $P=0.036$ , *hivatásos énekesek vs kontroll*

	Hivatásos énekesek (n=202)	Fúvós hangszeres művészek (n=71)	Üvegfúvók (n=43)	Kontroll (n=115)	P-érték
<b>Gyomorégés</b>					
Nem	46,1	49,3	60,4	60,9	
Enyhe	32,7	38	25,6	27,8	
Közepes	17,8	12,7	9,3	11,3	
Súlyos	3,4*	0,0	4,7	0,0	* $P=0,011$
<b>Regurgitáció</b>					
Nem	55	47,9	44,2	68,7	
Enyhe	28,1	38,4	41,8	24,4	
Közepes	13,9	13,7	14,0	6,9	
Súlyos	3,0**	0,0	0,0	0,0	** $P=0,036$

Eredményeink szerint tehát a gyomorégés, a regurgitáció és a rekedtség az énekeseknél szignifikánsan gyakoribb volt, a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $P<0,001$ ). A fúvós hangszeren játszóknál esetében a gyomorégés és a gyomortartalom visszaáramlása fordult elő többször ( $P<0,05$  és  $P<0,01$ ), míg az üvegfúvók között a regurgitációs epizódok voltak gyakoribbak ( $P<0,01$ ). A vízilabdázók körében a gyomorégés, a regurgitáció, az epigastriális fájdalom, a mellkasi fájdalom és a rekedtség gyakoribb volt ugyan, de a különbség nem volt szignifikáns.



#### 4.2. PPI szerek hatása a CgA és gastrin szintre

Az *Hp-csoportban*, a szérumban CgA és gastrin szintben nem volt lényegességi szintet meghaladó különbség a *H.pylori* pozitív és negatív betegek között. {CgA 48,2 ng/mL (26,5-79,2) vs. 44,3 ng/mL (30,2-95,0); gastrin: 28 pmol/L (8,3-50) vs. 25,3 pmol/L (5-52)}.

Az *A-csoportban* nem igazolódott összefüggés a 0. napos CgA és gastrin értékek és a BMI, életkor, illetve a nem között.

*Kis-dózisú PPI* kezelés során a CgA szint fokozatos, lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a kezelés során ( $p=0,0017$ ). A gastrin szint változása nem érte el a lényegességi szintet (**14. táblázat**)

#### 14. táblázat. Szérumban CgA és gastrin szint kis-dózisú PPI kezelés során

<sup>#</sup>P<0,05 5. nap vs. 0.nap, \*P<0,05 10. nap vs. 0.nap, \*\*P<0,01 28. nap vs 0. nap

	<b>CgA</b> (medián, szélsőértékek, ng/mL)	<b>Gastrin</b> (medián, szélsőértékek, pmol/L)
<b>0. nap</b>	49,1 (11,4-98)	36,5(6,2-51)
<b>5. nap</b>	87,9 <sup>#</sup> (20,8-300,8)	39,4 (16,6-67)
<b>10. nap</b>	117,8* (27,2-345,6)	41,7 (4,8-83,1)
<b>28. nap</b>	146** (25,6-237)	41,3 (20,7-80)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P=0,0017	P=NS

Az *átlagos-dózisú PPI* alcsoportban a szérumban CgA gyors, lényegességi szintet meghaladó növekedését figyelhettük meg az 5. naptól, a 10. és a 28. napos érték is a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett a 0. naphoz viszonyítva ( $P<0,0001$ ). A gastrin szint növekedése is meghaladta a lényegességi szintet ( $P=0,0022$ ). (**15. táblázat**).

**15. táblázat** Szérum CgA és gastrin szint átlagos-dózisú PPI kezelés során

& P<0,01 5.nap vs. 0. nap, § P<0,001 10. nap vs. 0. nap, \*\* P<0,001 28. nap vs. 0. nap,

\* P<0,05 10. nap vs. 0. nap, # P<0,01 28. nap vs 0. nap

	<b>CgA</b> (medián, szélsőértékek, ng/mL)	<b>Gastrin</b> (medián, szélsőértékek, pmol/L)
<b>0. nap</b>	39,6 (18,7-95,1)	31,7 (8,3-54)
<b>5. nap</b>	88,9 <sup>&amp;</sup> (21,3-209,8)	47,4 (8,7-128,9)
<b>10. nap</b>	126,9 <sup>§</sup> (38,3-429,2)	43* (25,3-240,5)
<b>28. nap</b>	133** (22,6-430)	59,4 <sup>#</sup> (25,5-241)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P<0,0001	P=0,0022

A CgA és gastrin szint változása független volt az alkalmazott PPI típusától (**16., 17. táblázat**).

**16. táblázat** Szérum CgA szint változása a különböző PPI-alcsoportokban (átlagos-dózis)

	<b>CgA</b> (medián, szélsőértékek, ng/mL)			
	<b>0.nap</b>	<b>5.nap</b>	<b>10.nap</b>	<b>28.nap</b>
<b>Lansoprazol 1x30 mg (n=5)</b>	32 (18,7-53)	46,9 (21,3-103,4)	126,9 (59,8- 200,3)	130,6 (22,6-134)
<b>Pantoprazol 1x40 mg (n=5)</b>	47 (32,3-76,5)	96,8 (36,4-164,2)	142,8 (38,3-240)	125 (40,2-250)
<b>Rabeprazol 1x20 mg (n=5)</b>	39,6 (27,2-44,6)	93,5 (63,2-128,1)	112,4 (71,2-191,5)	134 (90,3-167,7)
<b>Esomeprazol 1x40 mg (n=6)</b>	35,1 (20,9- 95,1)	85,6 (48,7-209,8)	128 (51,6-429,2)	111,1 (50,2-430)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P=NS	P=NS	P=NS	P=NS

**17. táblázat** Szérum gastrin szint változása a különböző PPI-alcsoportokban (átlagos-dózis)

	<b>Gastrin</b> (medián, szélsőértékek, pmol/L)			
	<b>0.nap</b>	<b>5.nap</b>	<b>10.nap</b>	<b>28.nap</b>
<b>Lansoprazol 1x30 mg (n=5)</b>	43 (8,3-53)	50,7 (8,7-120,8)	51,5 (25,3-174,4)	65 (29,8-83,8)
<b>Pantoprazol 1x40 mg (n=5)</b>	28,3 (15,6-54)	55,7 (37,4-63,1)	55,6 (41,1-58,2)	61,9 (45-106)
<b>Rabeprazol 1x20 mg (n=5)</b>	33 (30,1-54)	41,3 (31,7-84,2)	42,6 (37,1-77,7)	62 (52,2-65)
<b>Esomeprazol 1x40 mg (n=6)</b>	21,7 (9,9-40,7)	37 (12,2-128,9)	37,6 (28,1-240,5)	33,2 (25,5-241)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P=NS	P=NS	P=NS	P=NS

A nagy-dózisú alcsoportban is a CgA szint gyors, minden vizsgált időpontban a lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a 0. naphoz viszonyítva ( $p < 0,0001$ ). A gastrin szint is az 5. naptól a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett ( $P < 0,0001$ ), a legkifejezettebb különbség a 0. és 10., valamint a 0. és 28. nap között volt ( $p < 0,001$ ) (**18. táblázat**)

**18. táblázat.** Szérum CgA és gastrin szint nagy-dózisú PPI kezelés során

&  $P < 0,001$  5. nap vs. 0. nap, §  $P < 0,001$  10. nap vs. 0. nap, \*\*  $P < 0,001$  28. nap vs. 0. nap, §  $P < 0,05$  5. nap vs. 0. nap, \*  $P < 0,001$  10. nap vs. 0. nap, #  $P < 0,001$  28. nap vs 0. nap.

	<b>CgA</b> (medián, szélsőértékek, ng/mL)	<b>Gasztrin</b> (medián, szélsőértékek, pmol/L)
<b>0. nap</b>	41,4 (17,71-82,5)	29,2 (6,4-53)
<b>5. nap</b>	145 <sup>&amp;</sup> (25-413,8)	46,2 <sup>§</sup> (25-165,2)
<b>10. nap</b>	210,6 <sup>§</sup> (54,7-751,4)	53,6* (20,7-367,9)
<b>28. nap</b>	243,7** (75,9-781)	63,9 <sup>#</sup> (30,5-341)
<b>Kruskall-Wallis</b>	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$

A CgA és gastrin szint változása ebben a csoportban is független volt az alkalmazott PPI típusától (19., 20. táblázat).

**19. táblázat** Szérum CgA szint változása a különböző PPI-alcsoportokban (nagy-dózis)

	<b>CgA</b>			
	(medián, szélsőértékek, ng/mL)			
	<b>0.nap</b>	<b>5.nap</b>	<b>10.nap</b>	<b>28.nap</b>
<b>Pantoprazol 2x40 mg (n=5)</b>	48,1 (30,4-75,1)	156 (99,7-181,4)	157,1 (97,9-751,4)	299 (117,3-781)
<b>Rabeprazol 2x20 mg (n=3)</b>	47 (38,8-54,4)	80,1 (58,3-388,5)	179,2 (54,7-398)	301,6 (75,9-476,9)
<b>Esomeprazol 2x40 mg (n=14)</b>	34,4 (17,7-82,5)	145 (25,1-413,8)	236,4 (104,5-526,3)	205,5 (116,4-686,6)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P=NS	P=NS	P=NS	P=NS

**20. táblázat** Szérum gastrin szint változása a különböző PPI-alcsoportokban (nagy-dózis)

	<b>Gastrin</b>			
	(median, szélsőértékek, pmol/L)			
	<b>0.nap</b>	<b>5.nap</b>	<b>10.nap</b>	<b>28.nap</b>
<b>Pantoprazol 2x40 mg (n=5)</b>	28,7 (6,4-53)	55 (25-165,2)	56,6 (35,2-367,9)	58,9 (42,3-341)
<b>Rabeprazol 2x20 mg (n=3)</b>	39 (19,3-42,7)	32,9 (27,5-108,4)	68 (20,7-149,9)	88,7 (30,5-176,2)
<b>Esomeprazol 2x40 mg (n=14)</b>	28,8 (7,1-46,1)	46,2 (27,2-103)	50,8 (31-99,2)	63,9 (33,4-126,2)
<b>Kruskall-Wallis</b>	P=NS	P=NS	P=NS	P=NS

*CgA és gastrin szint változás a PPI dózisának függvényében*

A szérumban CgA és gastrin értékeket – a vizsgált időpontokban - az alkalmazott PPI dózisának függvényében is összehasonlítottuk. A 0. napos CgA értékek között nem volt különbség. Az 5. és 10. napon azonban a nagy-dózisú PPI csoport CgA értéke mind az átlagos, mind a kis-dózisú PPI csoporttal szemben a lényegességi szintet meghaladó mértékben nagyobb volt, s a különbség a 28. napon még kifejezettebbé vált. A kis és átlagos-dózisú PPI csoport között nem volt különbség a 28. napos kezelés során **(21.táblázat)**.

**21. táblázat** Szérumban CgA szint a PPI dózis függvényében (medián, szélsőértékek, ng/mL)

<sup>+</sup>P<0,05 nagy-dózis vs. kis-dózis, <sup>&</sup> P<0,01 nagy-dózis vs. átlagos-dózis, \* P<0,05 nagy-dózis vs. kis-dózis, <sup>#</sup> P<0,05 nagy-dózis vs. átlagos-dózis, <sup>§</sup> P<0,05 nagy-dózis vs. kis-dózis, <sup>\$</sup> P<0,001 nagy-dózis vs. átlagos-dózis.

	<b>Kis-dózisú PPI</b> <b>n=11</b>	<b>Átlagos-dózisú PPI</b> <b>n=21</b>	<b>Nagy-dózisú PPI</b> <b>n=22</b>	<b>Kruskall-Wallis</b>
<b>0. nap</b>	49,1 (11,4-98)	39,6 (18,7-95,1)	41,3 (17,7-82,5)	P=NS.
<b>5. nap</b>	87,9 (20,8-300,8)	88,9 (21,3-209,89)	145 <sup>&amp;+</sup> (25,1-413,8)	P=0,0035
<b>10. nap</b>	117,8 (27,2-345,6)	126,9 (38,3-429,2)	210,6* <sup>#</sup> (54,7-751,4)	P=0,0056
<b>28. nap</b>	146 (25,6-237)	133 (22,6-430)	243,7 <sup>§\$</sup> (75,9-781)	P=0,0004

Bár a gastrin szint mindhárom csoportban növekedett, a különböző időpontokban végzett összehasonlítás során a különbség a 28. napon megközelítette, de nem érte el a lényegességi szintet **(22.táblázat)**.

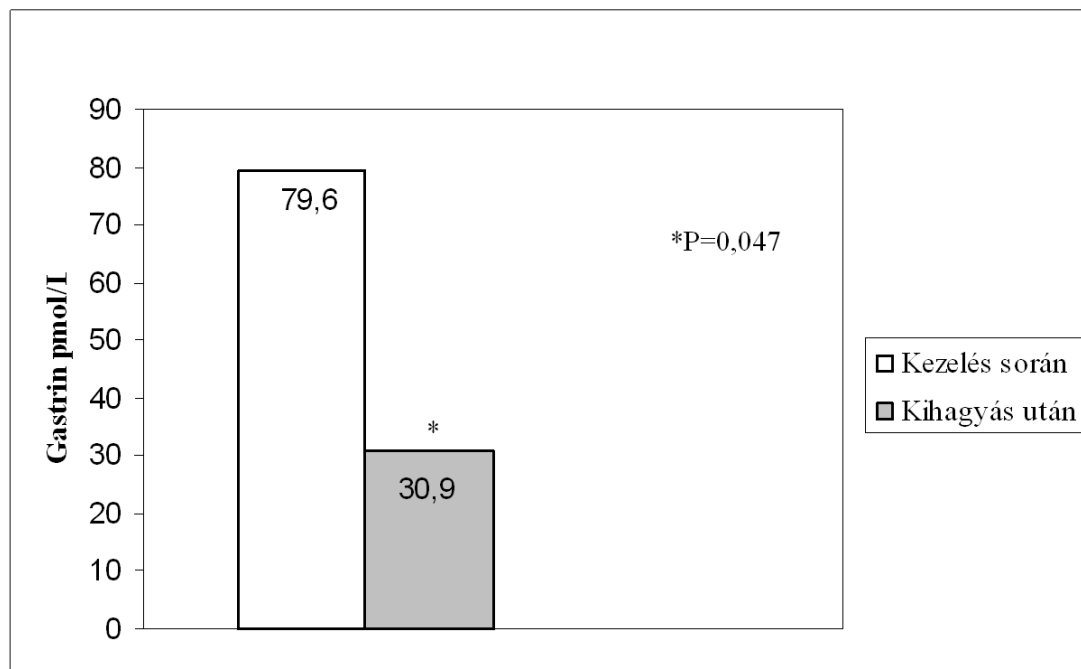
**22. táblázat** Szérum gastrin szint a PPI dózis függvényében (median, szélsőértékek, pmol/L)

	<b>Kis-dózisú PPI</b> <b>n=11</b>	<b>Átlagos-dózisú PPI</b> <b>n=21</b>	<b>Nagy-dózisú PPI</b> <b>n=22</b>	<b>Kruskall-Wallis</b>
<b>0. nap</b>	36,5 (6,2-51)	31,7 (8,3-54)	29,2 (6,4-53)	P=NS.
<b>5. nap</b>	39,4 (16,6-67)	47,4 (8,7-128,9)	46,2 (25-165,2)	P=NS.
<b>10. nap</b>	41,7 (4,8-83,1)	43 (25,3-240,5)	53,6 (20,7-367,9)	P=NS.
<b>28. nap</b>	41,3 (20,7-80)	59,4 (25,5-241)	63,9 (30,5-341)	P=0,06

A *B-csoportba* negyvenkét, legalább fél évig átlagos-dózisú PPI-vel folyamatosan kezelt GERD beteg tartozott. A szérum CgA és gastrin szint kifejezett növekedését figyelhettük meg a kezelés után {CgA:222,6 ng/mL (28,5-1568,6), gastrin: 80,3 pmol/L (9,7-487,6)}. Azoknál a betegeknél (n=11), akiknél az endoszkópos vizsgálatot követően a PPI kezelés leállítható volt (*B-1 alcsoport*) átlagosan 5 (3-8) nappal a gyógyszerelhagyást követően ismét vérvétel történt („kihagyás után”) Mind a CgA, mind a gastrin szint a lényegességi szintet meghaladó mértékben csökkent a gyógyszer elhagyása után {CgA „kezelés során”: 215,6 ng/mL (28,5-1080), „kihagyás után”: 79,6 ng/mL (35,6-240), gastrin „kezelés során”: 79,6 pmol/L (9,7-236,2), „kihagyás után”: 30,9 pmol/L (8,1-101) (**6., 7.ábra**).



**6. ábra** A szérumban a *CgA* szint PPI kezelés során és a leállítást követően 5 nappal (n=11) \*P=0,0066



**7. ábra** A szérumban a gastrin szint PPI kezelés során és a leállítást követően 5 nappal (n=11) \*P=0,047

Korrelációs elemzés során a vizsgálatban részt vevő összes beteg adata alapján a lényegességi szintet meghaladó pozitív korreláció igazolódott a gastrin és CgA szintek között ( $r=0,6421$ ,  $P<0,0001$ ).



## 5. Megbeszélés

A GERD kialakulásának újabb kockázati tényezőit elemezve a reflux-tünetek gyakoriságát értékeltük hivatásos énekesek, fúvós hangszeren játszó művészek, üvegfúvók és vizilabdázók között (196, 197) Egyúttal a tünetek és a foglalkozással eltöltött idő közötti összefüggést is elemeztük. *Cammarota* és munkatársai (110) 351 hivatásos operaénekes GERD tüneteit elemezték kontroll csoporthoz viszonyítva. Az énekesek között a típusos tünetek (gyomorégés, regurgitáció) mellett a köhögés és rekedtség is gyakrabban fordult elő, mint a kontroll csoportban. Multivariáns elemzésük alapján a regurgitáció összefüggött a hivatás gyakorlásának időtartamával ( $P=0,04$ ) és az éneklés heti időtartamával is, ez esetben az összefüggés még kifejezettebb volt ( $P=0,005$ ). Saját vizsgálatunk megerősíti az olasz munkacsoport eredményeit, hiszen az általunk vizsgált hivatásos énekesek között a gyomorégés, regurgitáció és rekedtség a lényegességi szintet meghaladóan gyakrabban fordult elő, mint a kontroll személyeknél. Eredményeinket a személyes jellemzőkre és életmódbeli szokásokra kiigazított PRR is megerősíti. A gyomorégés-regurgitáció súlyosságát vizsgálva ugyancsak a hivatásos énekesek számoltak be a legsúlyosabb panaszokról, s *Cammarota* eredményéhez hasonlóan a tünetek szoros összefüggést mutattak az énekléssel eltöltött idővel.

Eredményeink összhangban vannak más közleményekkel is: *Heman-Ackay* és munkatársai énektanárok stroboscopos vizsgálatát végezték el, e mellett a vizsgált személyek egy kérdőívet töltöttek ki, ahol a korábbi betegségekre és gégeszeti panaszokra kérdeztek rá. A 20 önkéntes közül 7 személynél igazolódott eltérés, melyek közül a reflux laryngitis volt az egyik leggyakoribb, még a tünetmentes énekesek között is (198).

Hasonló eredményeket más vizsgálatban is igazoltak (199): 425 tanárt, akiknél foglalkozásuk miatt erőltetett, fokozott hangképzés szükséges, kontroll személyekhez viszonyítva elemezték a gégeszeti eltéréseket. Kérdőíves felmérést követően a vizsgált személyeknél gégeszeti vizsgálatot végeztek. A felmérés szerint a hangképzéssel kapcsolatos panaszok sokkal gyakoribbak voltak a vizsgált csoportban, mint a kontroll személyeknél (69% vs. 36%). E mellett a nyakizmok feszülése a hangképzés során sokkal kifejezettebb volt, ahogyan a dysphonia is vagy a nem megfelelő rezonáció.

A gastrooesophagealis reflux kialakulásának módja összetett és napjainkban sem teljesen tisztázott. A rendellenes alsó oesophagus sphincter elernyedés, a hasúri nyomás

emelkedése, spontán reflux a hypotoniás sphincteren át és a gastrooesophagealis junkció rendellenességei mind szerepet játszhatnak a folyamatban (200, 110, 193, 201-204).

A gastrooesophagealis junkció (GEJ) két fő alkotórésze az alsó oesophagus sphincter és a cruralis rekeszizom. Az élettani működéshez, a pathológiás reflux elkerülése érdekében a két izom összehangolt működésére van szükség mind nyugalomban, mind fokozott erőlködéssel járó állapotokban, amikor a hasúri nyomás emelkedik (110). Bár a cruralis rekeszizom összefügg a légzési ritmussal, alapvetően nem játszik szerepet a légzésben. A LES-t körbefogva mint második sphincter védő feladatot lát el hirtelen hasúri nyomásemelkedés esetén. A LES-sel ellentétben azonban, amely simaizomrostokból áll, a cruralis izomrostok harántcsíkolt izmok, amelyek „fáradékonyabbak”, s hosszú ideig nem képesek összehúzódni (110). *Shafik* és munkatársai a LES nyomást és a cruralis rekeszizom elektromyographiás választ vizsgálták 16 betegben. A cruralis izom elektromyographiás vizsgálatát tű-elektroda segítségével végezték, az alsó oesophagus nyomás változásait katéter segítségével rögzítették. A rekeszizom nyugalomban észlelt aktivitása szignifikáns módon növekedett hirtelen, vagy fokozatos erőlködés/köhögés hatására, melynek eredményeként a LES nyomás is nőtt. Amennyiben azonban az erőlködés 15-18 másodpercnél tovább tartott, az aktivitás, s ezzel párhuzamosan az alsó nyelőcsőnyomás is csökkent. Szintén csökkent az izomrostok aktivitása ismételt, gyakori erőlködés során; azaz a harántcsíkolt izom nem volt képes a tartós összehúzódásra, amely fenntartaná a megfelelő LES nyomást az erőlködés során, s ez által védene a reflux epizóddal szemben. A cruralis izomrostok érzéstelenítését követően (5 ml 2%-os lidocainnal) elmaradt ez az erőlködésre adott válasz. Mindezek alapján felvethető, hogy a rekeszizomrostok erőlködés során észlelt aktivitásfokozódása egy reflexív révén valósul meg („straining-crural reflex”), melyet a lidocain az érzőidegekre kifejtett gátló hatása révén megszakított. A vizsgálat egyúttal bizonyította a rekeszizom szerepét a normális nyelőcsőnyomás fenntartásában és közvetve a reflux elleni védelemben (205).

Figyelembe véve, hogy a hivatásos énekeseknél foglalkozásuk miatt az erőlködés, fokozott hasprés gyakrabban fordul elő, a hasúri nyomás ismételt emelkedése, a cruralis rekeszizom harántcsíkolt izomrostjainak „kifáradása”, s ezáltal az alsó záróizom csökkent nyomása hozzájárulhat és magyarázatot adhat a vizsgálatunkban észlelt gyakoribb refluxos-tünetekre.

Fenti elképzelést támogatja *Marchese* és munkatársainak esetismertetése, mely szerint egy 6 éve panaszos (gyomorégés, regurgitáció) hivatásos énekesnél, akinél posterior laryngitist diagnosztizáltak nyelőcső manometriát és pharyngealis pH-metriát végeztek el. Manometria során inkompetens LES nyomás igazolódott, a felső oesophagus sphincter izolált, fokozott összehúzódása mellett. A pharyngealis pH-metria a szokásos napi tevékenység végzése (éneklés) mellett történt: az éneklés során 69 oesophageopharyngealis reflux-epizód rögzítettek, mely több mint tízszerese az élettanilag elfogadott értéknek (206).

Tovább erősíti a hasúri nyomás változásának jelentőségét *Emerenziani* és munkatársainak közleménye: nyelőcső refluxot vizsgáltak 37 GERD betegben: pH-metriát alkalmaztak és vizsgálták a gyomorürülést éhezéskor, majd a korai és késői postprandialis időszakban is mind nyugalomban, mind fizikai aktivitás mellett. Több reflux epizód jelentkezett a postprandialis időszakban szemben az éhezéssel (60%+/-4 vs. 29%+/-3,  $p < 0.05$ ), s a reflux-epizódok aránya szignifikánsan nagyobb volt erő kifejtés mellett, mint nyugalmi körülmények között (29+/-5% vs 15+/-3%,  $p < 0.05$ ). A szerzők következtetése szerint a korai postprandialis időszakban végzett erő kifejtés csökkentése így szerepet játszhat a GERD tünetek mérséklésében (106).

Az énekesek, operaénekesek a gyakorlás/éneklés során gyakran kényszerülnek hirtelen subglottikus nyomásváltoztatásra, amely a hasizmok fokozott igénybevételével és a hasúri nyomás gyakori változásával jár. Egy közlemény arról számolt be, hogy hivatásos énekesek folyamatosan használják rekeszizmukat, különösen akkor, amikor a subglottikus nyomást csökkenteni kell (pl. oktáv-váltásnál, vagy amikor hirtelen el kell halkulnia az éneknek, de változik a nyomás a levegő-tartalékolásnál, vagy „trilla” éneklésekor is, amikor a gégeizmok igen rövid idő alatt abdukcióra-addukcióra kényszerülnek). A vizsgálat során a transdiaphragmatikus nyomás változását oscilloszkóp segítségével követték, amikor az énekesek különböző fonációs feladatokat végeztek. Az esetek többségében a rekeszizom aktivitásának változása összefüggött a gégeizmok működésével, igazolva a rekeszizom jelentőségét éneklés során (207).

Érdekes vizsgálatról számolt be *Lassalle* és munkacsoportja. A klasszikus, hivatásos éneklés elsajátítása éveket vesz igénybe: a hivatásos énekléshez megfelelő légzőrendszer (tüdő), vibrátor (hangszalagok) és rezonátor funkció (szájüreg) szükséges. Vizsgálatukban a légzőrendszer-hasfali izmok szerepét vizsgálták hivatásos

énekesekben (n=7) és első éves énekes-tanulóknál (n=6). Felszíni elektródák segítségével a hasfali izmok elektromyográfiás vizsgálatát végezték el, és speciális nyomásmérő öv segítségével a mellkasi-hasi nyomásváltozásokat is rögzítették. Két, jellemző éneklési feladat elvégzése közben rögzítették a változásokat. A hivatásos énekeseknél más hasizomműködés és hosszabb légzési időtartam, a bordakosár tágulása volt megfigyelhető, szemben a tanulókkal (208). Ez az énekléssel eltöltött időtartam jelentőségére is felhívja a figyelmet.

Egyes adatok szerint a színházi énekesek és operaénekesek éneklése során mért bizonyos jellemzők (pl. subglotticus nyomás változása) sem ugyanolyanok, amely a hangképzési/éneklési módszerek különbségeire utal (209).

Fentiek alapján érthető, s vizsgálatunk adatai támogatják azt az elképzelést, mely szerint a hivatásos éneklés során szükséges fokozott hasprés, izomműködés – naponta több alkalommal, éveken át - az oesophagus sphincter funkció gyengüléséhez vezethet, s ez a gyakoribb GERD tünetekben nyilvánulhat meg. A GERD okozta tünetek a hivatásos énekesek életminőségének rontása révén hivatásuk gyakorlását is nehezíthetik (109, 110).

Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy nem csak az operaénekesek, hanem a *fúvós hangszereken játszó művészek* között is típusos reflux-tünetek (gyomorégés, regurgitáció) gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagos népességben. Az eredményeket a korra, nemre, alkoholfogyasztásra, dohányzásra és életmódbeli sajátosságokra vonatkoztatott PRR is megerősítette. Feltételezhető, hogy a folyamat háttérében ugyanazok a mechanizmusok játszanak szerepet (fokozott erőlködés kapcsán növekedett hasúri nyomás, következményes cruralis rekeszizom elégtelenség), mint a hivatásos énekeseknél. Eredményeinkhez hasonló következtetésre jutott *Cammarota* és munkacsoportja: kérdőíves vizsgálatukban 414 fúvós hangszereken játszó művész között a gyomorégés gyakrabban fordult elő, mint az egyéb hangszereken játszóknál (210).

Vizsgálatunk további új eredménye az is, hogy egy ritka foglalkozás esetén, *üvegfúvóknál* is gyakoribb a regurgitáció, mint a kontroll személyeknél. Az üvegfúvás során is mély belégzésre, elnyújtott, hosszabb ideig tartó, fokozott hasizomműködésre van szükség, amely hirtelen növeli a hasúri nyomást és annak tartós emelkedéséhez vezet. Éveken át, naponta ismételve a manővert hasonló kórfolyamat vezethet a GERD tünet kialakulásához, mint énekesek és fúvós hangszerten játszó művészek esetében.

Több adat szól a mellett, hogy az intenzív, fokozott fizikai aktivitás egyes GERD tünetek megjelenéséhez vezethet, vagy rontaná az ismert GERD-beteg panaszait (58, 96-108, 111). *Collings* és munkatársai 30 sportolót vizsgált (futók, kerékpározók, súlyemelők) akiknél a fizikai aktivitás során legalább 3 hónapja gyomorégés jelentkezett (96). A sportolóknál pH-metria, szívfrekvencia-kontroll és emésztőrendszeri tünetek értékelése történt a fizikai erőfeszítés során. A súlyemelőknél volt a legkifejezettebb a gyomorégés és savas reflux (pH<4 az idő 18.51 ±17.34%-ában), enyhébb tüneteket jeleztek a futók (pH<4 az idő 4.90±3.96%-ában) és a kerékpározók (pH<4 a vizsgált idő 3.97 ±5.44%-ában). Más vizsgálatban is eltérő eredmények születtek a különböző sporttevékenységek összehasonlítása során. *Clark* (100) közleménye szerint 12 tünetmentes önkéntesnél alkalmaztak pH-metriát egy órás sporttevékenység során (15 perc szobakerékpározás, futás, tornagyakorlat). A futás során tapasztaltak leginkább reflux-epizódokat, míg a szobakerékpározás vagy statikus tornagyakorlat ezirányú hatása kevésbé volt kifejezett. Amennyiben a gyakorlatokat közvetlenül az étkezéseket követően végezték el, a reflux-epizódok nagyobb arányban fordultak elő.

Egy másik vizsgálatban kerékpározók intragastricus és LES nyomását rögzítették a sporttevékenység előtt, alatt és után. A „LES barrier nyomás”-t (LES-BP) a LES nyomás és intragastricus nyomás különbségeként határozták meg. A LES-BP a sportolás előtt 13.1 ± 5.2 vízcmm volt, amely a fizikai aktivitás során 6.5 ± 4.6 vízcmm-re csökkent (P< 0.05), és a sporttevékenység befejezését követően is alacsony maradt (107). A *LES tónus változása* így megteremtheti a reflux-epizódok alapját.

A sporttevékenység, fokozott fizikai erőfeszítés befolyásolhatja *nyelőcső motilitását* is. *Soffer* és munkatársai ennek elemzésére a következő vizsgálatot végezték (103): nyolc hivatásos kerékpáros nyelőcső-motilitás vizsgálatát és pH-metriáját végezték el. Az önkéntesek 1 órát kerékpároztak 60%, 45 percet 75% és 10 percet 90%

csúcs-oxigén felvétel mellett. A vizsgálat előtt és a kerékpározási időszakok között az önkéntesek pihenhettek (kontroll időszak). A vizsgálatot éhomyra végezték, csak parenteralis folyadékpótlás történt 5% glucose-oldat formájában. Meghatározták a plasma gastrin, motilin, glucagon, pancreas polipeptid és vasoactiv intestinalis polipeptid szintet is pihenés és kerékpározás során. A fizikai erő kifejtéssel párhuzamosan csökkent a nyelőcsőkontrakciók időtartama, frekvenciája és amplitúdója ( $P < 0.05$ ). A refluxepizódok száma és időtartama pedig nőtt a fizikai aktivitás során, 90%-os oxigénfelhasználás mellett ( $P < 0.05$ ). A hormonszintek érdemben nem változtak. Mindezek alapján úgy tűnik, a fizikai erő kifejtés hatására megváltozik a nyelőcsőmotilitás, a nyelőcsőkontrakciók erőssége és időtartama, amely megteremtheti az alapját a reflux-epizódok kialakulásának.

A fizikai aktivitás nyelőcsőmotilitásra kifejtett hatását más vizsgálatban is igazolták (102): egészséges edzett férfiakban a 90 perces erő kifejtés nyelőcsőmotilitásra, reflux-tünetekre, pH-változásra és gyomorürülésre kifejtett hatását elemezték. A fizikai aktivitás során a nyelőcsőperisztaltika sebessége nőtt, azonban a nyelőcsőkontrakciós nyomás csökkent. Ennek ellenére ebben a vizsgálatban a reflux-epizódokat és pH változást tekintve nem volt szignifikáns különbség az erő kifejtés során, összevetve a nyugalmi értékekkel. A fizikai erő kifejtés során tapasztalt kontrakciós válasz megváltozásában a harántcsíkolt és simaizom sajátossága is magyarázatot adhat. Közvetlenül a LES felett a nyelőcső izomrétege simaizomrostokból áll, míg proximalisabban a harántcsíkolt izomszövet aránya nő. A perisztaltika sebessége a harántcsíkolt izomszövetben lassabb, mint a simaizomszövetben, amplitúdója pedig a nyelőcső alsó szakaszán nagyobb, mint proximalisabban. A két izomszövet eltérő beidegzése is részben magyarázza a fizikai aktivitás során észlelt változásokat: az erő kifejtés hatására a szimpatikus tónus nő, a paraszimpatikus tónus csökken. A vagus-hatás tehát fizikai aktivitás során csökken, s ezért az általa beidegzett harántcsíkolt izomszövet tónusa, a perisztaltikus hullám nyomása is csökken (102).

A fizikai aktivitás *gastrooesophagealis junkcióra (GEJ)* kifejtett hatását vizsgálta *Pandolfino* és munkacsoportja (97). 10 GERD beteg és 10 kontroll személy pH-monitorizálását végezték el 60 perces erő kifejtés során (30 perc futás 30 perc más gyakorlat). A vizsgálat személyeknél endoszkópos vizsgálatot és manometriát is elvégeztek a nyugalmi LES nyomás meghatározása végett. A sav-expozíció időtartama

(median) mind egészségesekben, mind GERD betegekben háromszorosára nőtt terhelés során, szemben a nyugalmi értékekkel. A fizikai aktivitás okozta reflux szorosan összefüggött a GEJ morfológiával, támogatva azt a feltételezést, hogy az anatómiailag intakt GEJ alapvető védő faktor a reflux-epizódokkal szemben.

Saját vizsgálatunkban a vizilabdázók között a gyomorégés, regurgitáció, epigastriális fájdalom és rekedtség gyakrabban fordult elő, a különbség nem volt szignifikáns a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ez az eredmény *Jozkow* és munkatársai közleményével áll összhangban, mely szerint a különböző fizikai aktivitás (enyhe, közepes, súlyos) nem befolyásolta szignifikáns módon a GERD tüneteket a vizsgált csoportban (211). Ezirányban további vizsgálati csoportok bevonása indokolt (pl. nehézlátók, evezősök, kerékpárosok) ahol esetleg ellentétben a vizilabdázókkal – egyértelműen kifejezettebb lehet a hasúri nyomásfokozódás.

Összefoglalva, vizsgálatunk adatai szerint a hivatásos énekesek, fúvós hangszereken játszó művészek és üvegfúvók között a típusos reflux-tünetek gyakoribbak, s azok szignifikánsan összefüggnek az énekléssel/hangszeres játékkal/üvegfúvással töltött idővel.

A GERD kóreredete összetett: bár a motilitászavar az elsődleges, a gyógyszeres kezelés alapja napjainkban a protonpumpa-gátló szerek alkalmazása; hatékonyságukat számos adat bizonyítja (212, 132, 213-216). A GERD betegek többségében, ERD esetén közel 90%-ában a tünetek azonban ismét jelentkeznek a kezelés elhagyását követően fél-egy éven belül (151, 217), amely a gyógyszeres fenntartó kezelést indokolja, akár éveken át. A PPI szerek hosszú távú alkalmazása esetén a biztonságosság kiemelt jelentőségű; az elmúlt években több kórfolyamat merült fel, amely összefügghet ezen szerek tartós alkalmazásával.

A *fundus-mirigy polypus* jóindulatú eltérés: több esetet írtak le hosszú-távú PPI kezeléssel kapcsolatban. Az eltérés dysplasticus-malignus elfajulásával azonban nem kell számolnunk (218, 219).

A gyomorsav egyik feladata a táplálékkal bekerülő mikroorganizmusok elleni védelem. Hypo-achlorhydria esetén egyes kórokozók (elsősorban *Salmonella* és *Campylobacter* törzsek) könnyebben elszaporodnak: több közlemény számolt be az enterális fertőzések arányának növekedéséről PPI-vel kezelt betegekben (220,221).

Szisztematikus áttekintő közlemény adatai szerint is nő a Salmonella, Shigella, Clostridium fertőzés kockázata PPI-szedőknél (222). A *Clostridium difficile* fertőzés, különösen mint kórházi fertőzések lehetséges oki tényezőjeként merültek fel a PPI szerek, sőt több esetben az indikáció is kérdéses volt. Egy közlemény adatai szerint a kórházi Clostridium fertőzöttek 64%-a részesült PPI kezelésben, 63%-ban az indikáció megkérdőjelezhető volt (150, 223). A *Clostridium* fertőzés vonatkozásában - különösen egyéb kockázati tényezők fennállása esetén - a hosszantartó PPI kezelés gondos mérlegelést igényel.

A *légtuti fertőzésekkel* kapcsolatban is felmerült a PPI-k esetleges oki szerepe: az elméleti elgondolás az, hogy a hypo-anaciditás kredvező feltételeket termet különböző baktériumok elszaporodásához a felső tápcsatornában, s így pl. a közösségben szerzett pneumonia aránya nő, ahogyan egyes vizsgálatokban igazolták. E mellett fordított összefüggést találtak a PPI alkalmazásának időtartama és a pneumonia gyakorisága között (224, 225). Ez utóbbi tény egy nagy case-control vizsgálatban is megerősítették (226). Felmerült a PPI szereknek a gége nyáktermelő mirigyeinek H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase enzimre kifejtett gátló hatása is (150).

Több vizsgálat vetette fel a PPI szerek *vitaminok* és *egyres ásványi anyagok* felszívódásár kifejtett esetleges káros hatását. Egyesek PPI kezelés mellett észlelt hypocalcaemiáról, hypomagnesemiáról számoltak be, amely izomgörcsök kialakulásához is vezetett (227, 228), mások azonban *omeprazole* kezelés mellett nem találtak összefüggést egyes nyomelemek felszívódásában (229). Hasonlóan, *Koop* adatai szerint 4 éves omeprazole kezelés nem befolyásolta a szérum *vas* szintjét (230).

A PPI kezelés, mint B<sub>12</sub> hypovitaminózis oki tényezője is felmerült: az ezzel kapcsolatos adatok azonban ellentmondásosak. Egyesek csökkent (231), mások változatlan B<sub>12</sub> szintekről számoltak be PPI kezelés során (232). A vizsgálatok többsége nem randomizált, viszonylag kis betegszámú volt, ezért jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan adat, amely rutinszerű B<sub>12</sub> szint meghatározást tenne szükségessé PPI kezelés megkezdése előtt.

A hypo-anaciditás következtében kialakuló bakteriális túlnövekedés fokozott *N-nitrózamin* képződéshez vezethet, s állatkísérletben a vegyület mutagén-carcinogén hatása bizonyított (233), s az ezirányú hatás humán vonatkozásban is felmerült (150). Az eddigi adatok azonban az N-nitrózamin esetleges gyomorrákkeltő hatásával



kapcsolatban ellentmondásosak. Elfogadott azonban hogy a meglévő *H.pylori* fertőzés fokozza a mutagén vegyület képződését (150). Tartós PPI alkalmazása esetén a baktérium nem csak az antrumban, hanem a corpusban is kolonizálódhat, s corpus predominans gastritist okoz. Ez a gyomor nyálkahártyát károsítva csökkenti a savtermelést, amely nem csak *H.pylori*, hanem egyéb patogén törzsek megtelepedését is elősegítheti, s további gyulladáshoz vezet, egyúttal a negatív feed-back révén fokozza a gastrinválasztást. Nem tisztázott egyértelműen a folyamatok klinikai következménye, de vélhetően kedvező feltételek alakulnak ki a *bakteriális túlnövekedés* számára, mindamelllett a corpus predominans gastritis és atrophia a gyomorrák kockázati tényezőjének tekinthető (234). A Maastricht IV/Firenze konszenzus állásfoglalása szerint az eradikációs kezelés hosszú távú PPI kezelés esetén gyógyítja a gastritist, csökkenti az atrophia kialakulásának esélyét. Ugyanakkor nincs adat arra vonatkozóan, hogy csökkenne a gyomorrák kialakulásának esélye. Ettől függetlenül az ajánlás megfontolásra javasolja az eradikációs kezelést hosszú távú (>1 év) PPI kezelés során (235). A *gyomorrák* (mint végpont) és hosszú távú PPI kezeléssel kapcsolatos vizsgálat ugyan nem áll rendelkezésre, azonban egy holland egészségügyi adatbázis alapján (több, mint 500.000 beteg adata szerint), a gyomorrák előfordulása 0,16% volt a PPI-t szedők között 8 éves követés során (236).

A *colorectalis daganatok*-ra is a tartós savgátlás eredményeként kialakuló hypergastrinemia, és a gastrin trophicus hatása (amely a colon nyálkahártya sejtein is megnyilvánul) hívta fel a figyelmet. Felvethető, hogy a trophicus hatás következtében nő a sporadikus mutációk aránya vagy fokozódik a neoplasticus/dysplasticus sejtek proliferációja. Transzgenikus egerekben (mutáns APC gén esetén) az omeprazole okozta secunder hypergastrinemia a colorectalis adenomák növekedéséhez vezetett, s egyidejűleg csökkent a túlélés (237). Egy nagy, 15 évig tartó követéses vizsgálatban azonban igazolták, hogy a standard dózisban alkalmazott PPI kezelés nem fokozza a colorectalis tumorok kialakulásának kockázatát (238), s ezt más vizsgálatban is megerősítették (239, 240).

A *calcium felszívódás* részben pH függő: a gyomor pH változása így jelentősen befolyásolja a calcium felszívódását a bélből. A csontanyagcserét más módon is befolyásolhatják a PPI-k: az osteoclastok protonpumpájára kifejtett gátló hatás révén csökkenthetik a csontresorpciót. Ezen élettani ismeretek irányították a figyelmet a PPI-

kezelés és *osteoporosis* összefüggéseire. Dániából (241) és Angliából (242) származó populációs vizsgálatok adatai szerint a tartós, különösen a nagy dózisu PPI kezelésben részesülő betegek törési kockázata nő. A dán vizsgálat eredménye szerint a PPI-t szedők törési kockázata szignifikánsan meghaladta a H<sub>2</sub>RA-val kezelt betegekéét (241). Az angliai adatok szerint a több, mint egy évig tartó PPI kezelés esetén a csípőtáji törések kockázata 1,44 (95% CI: 1,30-1,59). A kockázat a PPI alkalmazásának idejével és a dózissal is összefüggést mutatott. Egy metaanalízis eredménye szerint mind a csípőtáji, mind a csigolyatörés kockázata növekedett PPI használat esetén, azonban nem kizárható, hogy az eredmények a vizsgált csoportok heterogenitásának tudhatók be (243). Ennek ellenére, ma még nem áll rendelkezésünkre kellő bizonyíték, amely indokolná a rutinszerű osteodensitometriás mérést PPI megkezdése előtt. Elfogadott, hogy a csonttrikulásban szenvedők folytathatják a PPI kezelést ha egyéb törési kockázati tényező nem áll fent. Postmenopausában lévő, egyéb kockázati tényező esetén azonban megfontolandó a hosszú távú PPI kezelés.

A PPI-kezelés mellett coronariasclerosisban szenvedőkben jelentkező *cardiovascularis szövődményekre* a PPI és a thrombocytágregáció-gátló clopidogrel közötti interakció irányította a figyelmet. A két gógyszer metabolizmusában ugyanis a citokróm P450 enzimrendszer tagja, a CYP2C19 központi szerepet játszik: ez az enzim felelős a clopidogrel aktivációjáért, ugyanakkor több PPI szer metabolizmusában is részt vesz (244). Több tanulmány (javarészt obszervációs vizsgálat) a clopidogrel mellett adagolt PPI *cardiovascularis mortalitás*növelő hatásáról számolt be (245-247), bizonyítván a farmakológiai hatást, mely szerint a PPI szer a citokróm P450 enzimrendszer kötőhelyeihez kapcsolódva gátolja a clopidogrel aktivációját. Más vizsgálatban ugyanakkor nem erősítették meg a *cardiovascularis mortalitás*növekedést (248-249). Randomizált vizsgálat adatai szerint az omeprazole és clopidogrel együttes kezelésben részesülő betegek *cardiovascularis szövődményeinek* száma nem nőtt, sőt, az emésztőrendszeri vérzéses szövődmények száma szignifikánsan kisebb volt, mint a PPI-t nem szedők között (250). Hasonló eredményt igazolt egy 26 klinikai vizsgálat metaanalízise (251). Az elsődleges végpontok a mortalitás, kardiális halálozás, myokardialis infarktus, stroke voltak, a másodlagosak pedig a szívpanaszok miatti hospitalizáció/revaszkularizáció. Mindkét végpontot figyelembe véve a kockázatkülönbség (RD, risk difference) 0,05 volt (95% CI 0,03-0,06). Mindezek

alapján úgy tűnik, hogy nem kell tartani a clopidogrel-PPI kombináció esetleges szív-érrendszeri szövődeményeinek fokozott kockázatától, sőt, az emésztőrendszeri vérzés kockázata is csökkenthető a szerek alkalmazásával.

A gyomor savelválasztásának szabályozása összetett folyamat, amelyben számos hormonális, neuralis tényező vesz részt. A gastrin a gyomor neuroendokrin sejtjeire, az ECL-sejtekre hatva histaminfelszabadulást okoz, így a savelválasztásban a gastrin-ECL sejt tengely kiemelt jelentőségű. A CgA a neuroendokrin sejtek ismert jelzője: figyelembe véve, hogy a - bármely okból kialakuló - hypergastrinemia serkenti az ECL-sejtek működését és azok burjánzásához vezet, a következményes CgA szint növekedés közvetve az ECL-sejttömegre utalhat (182, 187, 189).

*Peracchi* vizsgálatában a szérumban CgA szintet mérték 45 egészséges önkéntesben, 9 betegben, akiknél gyomor carcinoidot; 43 betegben, akiknél atrophias gastritist igazoltak. Ez utóbbi csoportban 22 betegnél ECL sejt hyperplasia/dysplasia is igazolódott. A legnagyobb CgA értékeket gyomor carcinoidos betegekben és ECL sejt hyperplasia esetén észlelték, sőt atrophias gastritis esetén – carcinoid tumor nélkül is – a CgA szoros összefüggést mutatott az ECL sejt proliferáció súlyosságával (187). Az eredményt más vizsgálat is megerősítette: 43 atrophias gastritisben szenvedő beteg (közülük 9-nél carcinoid tumor is felismerésre került) szérumban CgA szint vizsgálata során a legnagyobb értékeket carcinoid esetén észlelték, kisebbet ECL sejt proliferáció esetén. A CgA jól korrelált a gyomornyálkahártya endokrin-sejttömegével és a gastrin szinttel (189).

A GERD kezelésekor alkalmazott hatékony savszekréciógátló kezelés hypoaciditáshoz vezethet és következményes hypergastrinemia alakulhat ki. Egyes vizsgálatok igazolták, hogy nem csak a gastrin, hanem a CgA szint is nő PPI kezelés során (177-182, 190, 191). Bár a kórfolyamat pontosan nem tisztázott, a keringésbe jutó növekedett CgA forrása az aktív, proliferáló ECL sejtek lehetnek. *Sandulaneu* és munkatársai (177) 114 dyspepsiás beteget vizsgáltak, közülük 62 közép (6 hét-1 év) vagy hosszútávú (1-8 év) PPI vagy histamin-2 receptor antagonist (H<sub>2</sub>RA) kezelésben részesült. Mind a szérumban gastrin, mind a CgA szint nagyobb volt a PPI kezelésben részesülő betegekben összevetve a H<sub>2</sub>RA-kezelte és kontroll csoporttal. A PPI csoportban szoros korreláció volt kimutatható a gastrin és CgA szintek között. Az eredményeket más vizsgálatban is megerősítették (178): legalább hat hónapig PPI-vel

vagy H<sub>2</sub>RA-val kezelt betegek szérum CgA és gastrin szintjét kontroll személyekhez viszonyítva a PPI-csoportban szignifikánsan nagyobb értékeket találtak összevetve a másik két csoporttal. A gastrin és CgA között ebben a vizsgálatban is szoros korreláció igazolódott.

*Sanduleanu* másik vizsgálatában (182) 154 dyspepsiás beteg részesült folyamatos hosszú vagy középtávú savszekréciógátló kezelésben (PPI és H<sub>2</sub>RA). A szérum CgA és gastrin szint között pozitív korreláció igazolódott ( $P < 0,0001$ ), e mellett a CgA szint jól korrelált a gyomor szövettani vizsgálata során észlelt ECL sejt hyperplasiával is. Multivariáns elemzés szerint a hypergastrinemia, a savszekréciógátlás időtartama, a *H.pylori* fertőzés és ECL sejt hyperplasia voltak a növekedett szérum CgA szint független előrejelzői.

A gén-polimorfizmus jelentőségére hívja fel a figyelmet *Sagar* közleménye (181). A CYP2C19 enzim felelős az omeprazole metabolizmusáért. Vizsgálatukban PCR módszerrel meghatározták a résztvevők CYP2C19 típusát (vad vagy mutáns allél). Meghatározták a szérum CgA és gastrin szintet 72 betegnél, akik hosszú távú (>1év), napi 20 mg omeprazole kezelésben részesültek. Mind a gastrin, mind a CgA érték háromszor nagyobb volt vad/mutáns allél esetén, szemben a vad/vad típussal ( $P = 0,0001$ ). A vizsgálat a gén-polimorfizmus jelentőségére, a gyógyszermetabolizmus egyének közötti különbségeire hívja fel a figyelmet, amely a gyomornyálkahártyára kifejtett hatásban (ECL sejt aktiváció) is megnyilvánul.

Az utóbbi években, főleg a hatékony, hosszú ideig (évek) alkalmazott savszekréciógátló PPI-szerek alkalmazásának eredményeként létrejövő másodlagos hypergastrinemia, annak következményes hatása (elsősorban a gastrin- ECL sejt stimuláció, esetleges tumorképző hatás) a figyelem előterébe került. A PPI szerek neuroendokrin rendszerre kifejtett hatásának dinamikáját ezért több betegcsoportban vizsgáltuk, elemeztük a CgA és gastrin szint változását. Célunk annak tanulmányozása volt, hogy az ismert neuroendokrin marker (CgA) változása közvetett módon alátámasztja-e PPI kezelés hatékonyságát és biztonságosságát.

Állatkísérletes adatok szerint a gastrin az ECL sejtek cholecystokinin B (CCK-B) receptorain keresztül kifejtve hatását az ECL sejt aktivációját és proliferációját, majd dysplastikus elváltozását eredményezi (252-254). Egerekben a gyógyszer okozta hypergastrinemia ECL eredetű daganat kialakulásához vezetett (255), rágszálókban

hypergastrinemia esetén – normalis savelválasztás és hyperaciditás ellenére is – ECL tumorok kialakulását észlelték (256). Humán vonatkozást tekintve az ECL sejt carcinoid sokkal gyakrabban alakul ki a MEN-I szindróma részeként ismert Zollinger-Ellison szindrómában, mint sporadikus gastrinomában, s ez a tény genetikai fogékonyságra is ráirányítja a figyelmet.

Tartós savgátló kezeléssel összefüggésbe hozható sporadikus gyomor carcinoid irodalmi ritkaság (257), s figyelembe véve azt, hogy a PPI-szerek világszerte igen elterjedtek, s e szerekkel kapcsolatos tapasztalat közel húsz éves, az eddigi adatok alapján e tekintetben biztonságosnak tekinthetők. *Genta* közleménye szerint GERD betegek 40 mg esomeprazole/nap 6-12 hónapos folyamatos kezelése során észlelt hypergastrinemia összefüggést mutatott az ECL sejt hyperplasiával. A szövettani vizsgálat alapján azonban az ECL sejt hyperplasia enyhe/mérsékelt fokú volt, senkinél nem találtak azonban dysplasiát, ECL carcinoidot vagy adenocarcinomát (258).

A hypergastrinemia-ECL sejt aktiváció azonban nem csak a hosszú távú, hanem a néhány hetes PPI kezelést követően is kialakulhat, bár az ezzel kapcsolatos adatok száma igen csekély (190, 191). *Giusti* 42 beteget vizsgált, akik kis dózisú omeprazole kezelésben részesültek (10mg/nap) átlagosan 19 napig. A kiindulási CgA szint a rövid távú kezelés során is szignifikáns módon nőtt ( $P < 0,001$ ), s pozitív összefüggés igazolódott a kiindulási CgA és a kezelés végén mért érték között, a növekedés mértéke azonban független volt a kezelés időtartamától (191).

Nem áll rendelkezésünkre adat a PPI szerek ultra-rövid (néhány napos) alkalmazásának CgA és gastrin szintre kifejtett hatásáról, ezért vizsgálatunk célja volt az is, hogy a CgA és gastrin szint változását kövessük különböző dózisú és típusú PPI rövid távú alkalmazása során, illetve a kezelés megszakítása után (259-262).

A *H.pylori* fertőzés a D-sejtek gátlása és a G-sejtek gyulladással mediátorok okozta serkentése révén a gastrin szint növekedéséhez vezethet (175). *Waldum* és munkatársai vizsgálatában a *H.pylori* pozitív betegekben az éhomi és a tesztétel által serkentett gastrin szint is magasabb volt a *H.pylori* negatív betegekhez képest (180). Más közlemények szerint a gastrin mellett a CgA szint is nagyobb *H.pylori* pozitív betegekben (177, 182), amely a *H.pylori* okozta gyulladással válasza, a különböző gyulladással mediátorok közvetítése révén az ECL sejtek fokozott működésére, burjánzására utalhat.

Vizsgálatunkban (*Hp-csoport*) azonban nem találtunk különbséget sem a gastrin, sem a CgA szintekben *H.pylori* pozitív és negatív betegek között. Felvethető, hogy a *H.pylori* pozitív betegekben a fertőzés viszonylag rövidebb ideje állhatott fent, s súlyosabb nyálkahártya-károsodás nem alakult ki, amely befolyásolhatta volna a gyomor neuroendokrin sejtjeinek működését.

Az *A-csoportban*, ahol a GERD súlyosságának megfelelő, különböző dóziszú PPI kezelést alkalmaztunk, a *kis-dózisú* alcsoportban már az 5. naptól a lényegességi szintet meghaladó CgA növekedést tapasztaltunk, amely még kifejezettebbé vált a 28. napra. A gastrin szint növekedett a kezelés során, de a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet.

A *átlagos-dózisú* alcsoportban a *kis-dózisú* alcsoportéhoz hasonlóan, öt nap után növekedett a CgA szint, a különbség a 10. és 28. napra még kifejezettebbé vált. A gastrin szint növekedése a 10. napra meghaladta a lényegességi szintet.

A *nagy-dózisú* alcsoportban mind a CgA, mind a gastrin szint öt nap után a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett. Eredményeink összhangban állnak a közép és hosszú távú PPI kezeléssel kapcsolatos korábbi vizsgálatokkal (177-182), egyúttal elsőként igazoljuk, hogy a szérumban CgA növekedés már 5 napos PPI kezelést követően észlelhető, s ez közvetve a GERD-ben használt „PPI-teszt” hatékonyságára utalhat.

A vizsgálat során már néhány napos PPI kezelést követően észlelt szérumban CgA növekedés az ECL-sejtek aktivációjának (a fokozott működés) következménye lehet. A legtöbb vizsgáló hypergastrinaemia esetén az ECL-sejt aktivációval/fokozott sejtburjánzással magyarázza a CgA növekedését, bár ezzel ellentétes véleményt is közöltek (263). Saját vizsgálatunkban egyik PPI-alcsoporton belül, még a nagy-dózisú alcsoportban sem volt a lényegességi szintet meghaladó különbség a 10. és 28. napos CgA értékek között. A jelenség a korai ECL sejt aktivációt követő „steady-state” állapot következménye lehet.

A PPI kezelés dóziszfüggő hatását vizsgálva a *nagy-dózisú alcsoportban* 5, 10 és 28 nappal a kezelés megkezdését követően nagyobb CgA értékeket mértünk, mint a *kis* vagy *átlagos-dózisú* alcsoportban, ugyanazon időpontban. A gastrin szint növekedett, azonban az alcsoportok közötti különbség a 28. napra is csak megközelítette, de nem érte el a lényegességi szintet. A jelenség magyarázata az lehet, hogy vizsgálatunkban az

éhomi gastrin-szintet mértük és nem a tesztétel fogyasztását követő 2 órás gastrin szintet (180).

A szérumban CgA és gastrin szintek korrelációs elemzése pozitív korrelációt mutatott, összhangban egyes korábbi vizsgálatok eredményeivel (177, 181, 182).

A *B-csoportban* kifejezett CgA és gastrin szint növekedést figyeltünk meg a legalább fél éves PPI kezelés után. 11 betegnél, átlagosan 5 nappal a PPI elhagyását követően mind a CgA mind a gastrin szint a lényegességi szintet meghaladó mértékben csökkent. Eredményeink összecsengenek *Giusti* és munkatársai vizsgálatával (191), és igazolják, hogy a PPI szerek elhagyását követően a szérumban CgA és gastrin szint is gyorsan csökken.

A PPI-k világszerte elterjedtek, alkalmazásukat mindig számításba kell vennünk, amikor neuroendokrin tumor gyanúja miatt CgA meghatározást végzünk. Eredményeink alapján néhány napos gyógyszerelhagyás elegendő lehet az ál pozitív eredmény elkerüléséhez.

Összefoglalva megállapítható, hogy vizsgálatunk eredményei szerint a *H.pylori* fertőzés nem befolyásolta a szérumban CgA és gastrin szintjét. A szérumban CgA már 5 napos PPI kezelést követően is nő, a különböző PPI molekulák azonos mértékben növelik a szérumban CgA szintet. A hosszú távú PPI kezelés mind a CgA, mind a gastrin szint tartós növekedéséhez vezet. 5 napos gyógyszerelhagyás után azonban az értékek a lényegességi szintet meghaladóan csökkennek, s ez segítséget jelenthet, amennyiben neuroendokrin tumor gyanúja miatt CgA meghatározást tervezünk szűrővizsgálatként.

## 6.Következtetések

Vizsgálatainkban a GERD kialakulásának lehetséges új kockázati tényezőit és a kezelésben elsőként alkalmazott PPI szerek neuroendokrin rendszerre kifejtett hatásait elemeztük. Eredményeink szerint egyes GERD tünetek a hivatásos énekeseknél, a fúvós hangszeres művészeknél és az üvegfúvóknál gyakrabban fordulnak elő, mint a kontroll csoportban. Igazoltuk azt is, hogy a tünetek szoros összefüggést mutattak az énekléssel/hangszeres játékkal/munkával eltöltött idővel is. Eredményeink magyarázata lehet az éneklés, zenélés és üvegfúvás során alkalmazott fokozott hasprés, hasúri nyomásemelkedés, amely éveken át, naponta többször ismétlődve egyes GERD tünetek kialakulásához vezethet, s ebben az összefüggésben a GERD foglalkozási ártalomnak tekinthető.

A PPI szerek neuroendokrin rendszerre kifejtett hatását elemezve megállapítottuk, hogy a H.pylori fertőzés nem befolyásolta a szérumban a CgA és gastrin szintjét. A neuroendokrin marker öt napos PPI kezelést követően is nő, s a különböző PPI molekulák között nincs különbség: ez az eredmény közvetett módon a PPI teszt hatékonyságát támaszthatja alá. A CgA a neuroendokrin daganatok ismert markere, értékelésénél ezért a rövid távú, kis dózisú PPI kezelést is figyelembe kell venni.

A hosszú távú PPI kezelés eredményeként mind a CgA, mind a gastrin szint nő, azonban öt napos gyógyszerelhagyás elegendő az értékek lényegességi szintet meghaladó csökkenéséhez, ez a PPI szerek biztonságosságát támasztja alá.



## 7. Összefoglalás

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) kóreredete összetett, s nem teljesen tisztázott. A GERD kockázati tényezőit elemezve reflux-tünetek gyakoriságát vizsgáltuk hivatásos énekesek (n=202), fúvós hangszerezen játszó művészek (n=71), üvegfúvók (n=43) és vízilabdázók (n=54) között. Igazoltuk, hogy egyes GERD tünetek gyakoribbak hivatásos énekesek, fúvós hangszerezen játszó művészek és üvegfúvók között, mint a kontroll csoportban. A tünetek szorosan összefüggtek az énekléssel, zenével és üvegfúvással töltött idővel is. Felvethető, hogy a fokozott rekeszizomműködés, a hirtelen emelkedő, tartós hasúri nyomás, erőlködés – naponta több alkalommal, éveken át ismétlődve – elősegíti a reflux kialakulását. A vízilabdázók között egyes reflux-tünetek gyakoribbak voltak, mint a kontroll csoportban, azonban a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet.

A GERD kezelésében a PPI szerek az elsődlegesek, használatuk világszerte elterjedt. A hosszú távú PPI kezeléssel összefüggésben több kórfolyamat merült fel. Ismert, hogy a hatékony savszekréciógátlás PPI szerekkel hypergastrinemiához és a szérumban chromogranin A (CgA) szint növekedéséhez vezet. Egyes adatok szerint a *Helicobacter pylori* fertőzés is növeli a szérumban CgA és gastrin szintjét.

Vizsgálatunkban nem találtunk különbséget a szérumban CgA és gastrin szintben *H.pylori* pozitív (n=17) és negatív (n=22) betegek között. Elsőként igazoltuk, hogy újonnan diagnosztizált GERD betegeknél (n=54) PPI kezelés során a szérumban CgA szint gyorsan, már öt napos kezelést követően is a lényegességi szintet meghaladóan nő; ez közvetve a PPI teszt hatékonyságára utalhat.

Negyvenkét, legalább fél éven át folyamatosan PPI-vel kezelt beteg szérumban CgA és gastrin szintje növekedett volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a gyógyszert el lehetett hagyni a CgA és gastrin szint a lényegességi szintet meghaladóan csökkent öt nappal az elhagyást követően, s ez a PPI szerek biztonságosságát támasztja alá.

## 8. Summary

The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) is complex and is not completely understood. To evaluate the risk factors of GERD, the prevalence of reflux symptoms in a series of professional opera choristers (n=202), wind players (n=71), glassblowers (n=43) and water polo players (n=54) was investigated. It was demonstrated, that the prevalence of some GERD symptoms is significantly higher among opera choristers, wind players and glassblowers than in controls. We also demonstrated a significant correlation of symptoms with increasing years of singing, playing or working activity. It can be hypothesized, that the regular activation of diaphragm, the abrupt and prolonged increase in intraabdominal pressure and straining repeated several times over many years may increase the susceptibility to reflux. The prevalence of reflux symptoms in water polo players was similar to controls, although a trend toward higher frequency of symptoms was observed.

The effective gastric acid inhibition with proton pump inhibitors (PPIs) is the mainstay of GERD therapy. PPIs are used widely worldwide. Recently, several conditions emerged as a consequence of long term PPI-use. It is known, that the effective inhibition of gastric acid secretion can lead to serum gastrin and chromogranin A (CgA) increase. There are data demonstrating that *Helicobacter pylori* infection can also increase serum gastrin and CgA level.

In our study, we did not find any significant differences between *H. pylori* positive (n=17) or *H. pylori* negative (n=22) patients neither in CgA nor in gastrin levels. We demonstrated for the first time that a significant serum CgA increase quickly follows the initiation of PPI treatment (after 5 days) in patients with newly diagnosed GERD (n=54). This finding may suggest the efficacy of PPI treatment. Serum CgA and gastrin levels were markedly elevated in patients treated with PPIs continuously for at least 6 months (n=42). In the subgroup where PPI could be discontinued, after 5 days of cessation of therapy both CgA and gastrin levels decreased significantly. This can reflect the safety of PPI treatment.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Simon L. Gastrooesophagealis reflux betegség In: Varró V (szerk.), Gastroenterologia. Medicina, Budapest, 1997: 38-50.
2. Armstrong D. (1999) Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. Yale J Biol Med, 72:93-100.
3. Bytzer P1, Havelund T, Hansen JM. (1993) Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol, 28:119-125.
4. Dent J. (2008) Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 22:585-599.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol, 101:1900-1920.
6. Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Zs. (2011) A gastrooesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. MBA, 64:195-202.
7. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. (2005) Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut, 54:710-717.
8. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. (2014) Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut, 63:871-880.
9. Ronkainen J, Agréus L. (2013) Epidemiology of reflux symptoms and GORD. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 27:325-337.
10. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, Rabeneck L. (2004) Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. Gastroenterology, 126:1692-1699.
11. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NJ, Agréus L. (2006) Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. Aliment Pharmacol Ther, 23:1725-1733.

12. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM; Iberge Study Group. (2006) Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*, 23:175-184.
13. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. (2008) Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*, 57:1354-1359.
14. Gao L, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. (2010) Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther*, 32:296-302.
15. Louis E, DeLooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, Devière J, Deltre M. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. (2002) *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14:279-284.
16. He J, Ma X, Zhao Y, Wang R, Yan X, Yan H, Yin P, Kang X, Fang J, Hao Y, Li Q, Dent J, Sung JJ, Zou D, Wallander MA, Johansson S, Liu W, Li Z. (2010) A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterol*, 10:94.
17. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. (2005) Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol*, 100:747-753.
18. Lim SL, Goh WT, Lee JM, Ng TP, Ho KY. (2005) Community Medicine GI Study Group. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: longitudinal study in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol*, 20:995-1001.
19. Nouraie M, Radmard AR, Zaer-Rezaei H, Razjouyan H, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R. (2007) Hygiene could affect GERD prevalence independently: a population-based study in Tehran. *Am J Gastroenterol*, 102:1353-1360.
20. Nasseri-Moghaddam S, Mofid A, Ghotbi MH, Razjouyan H, Nouraie M, Ramard AR, Zaer-Rezaei H, Habibi R, Rafat-Zand K, Malekzadeh R. (2008) Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor. *Aliment Pharmacol Ther*, 28:144-153.

21. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Arakawa T. (2005) Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 20:26-29.
22. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. ARGENTINEAN GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX STUDY GROUP. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. (2005) *Aliment Pharmacol Ther*, 22:331-342.
23. Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study. (2009) *J Clin Gastroenterol*, 43:111-117.
24. Tulassay Zs. A nyelőcső betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.) *A belgyógyászat alapjai*. Medicina, Budapest, 2007:853-858.
25. Goyal RK. Diseases of the esophagus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors), *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York, 2005: 1742-1744.
26. Woodland P, Sifrim D. The refluxate: the impact of its magnitude, composition and distribution. (2010) *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24:861-871.
27. Tipnis NA, Rhee PL, Mittal RK. (2007) Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 293:G469-474.
28. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. (1987) Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut*, 28:1484-1488.
29. Menges M, Müller M, Zeitz M. (2001) Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol*, 96:331-337.
30. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. (2001) Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*, 121:775-783.

31. Beaumont H, Bennink RJ, de JJ, Boeckxstaens GE. (2010) The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*, 59:441–451.
32. Boeckxstaens GE. (2010) Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24:821-829.
33. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. (1997) The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 40:182-187.
34. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. (2001) The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*, 96:2033-2040.
35. Orlando RC. (2010) The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24:873-882.
36. Mahdi BM. (2011) The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *N Am J Med Sci*, 3:142–145.
37. Grande M, Lisi G, De Sanctis F, Grande S, Esser A, Campanelli M, Balassone V, Milito G, Villa M. (2014) Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms? *World J Surg Oncol*. 12:375.
38. Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. (1999) *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? *Hepatogastroenterology*, 46:1023-1029.
39. Gisbert JP, de Pedro A, Losa C, Barreiro A, Pajares JM. (2001) *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: lack of influence of infection on twenty-four-hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings. *J Clin Gastroenterol*, 32:210-214.
40. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ, Theisen J, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, DeMeester TR. (1999) *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*, 134:722–726.
41. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. (1999) Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*, 94:1172–1178.

42. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. (2003) Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease:a twin study. *Gut*, 52:1085–1089.
43. Isolauri J, Laippala P.(1995) Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med*, 27: 67-70.
44. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. (1997) Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 112: 1448-1456.
45. Nordenstedt H, Lagergren J. (2008) Environmental factors in the etiology of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2:93-103.
46. Johnson DA, Fennerty MB.(2004) Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 126:660-664.
47. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. (2004) Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol*, 39:1040-1045.
48. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. (1985) Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*, 89:779-784.
49. Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C, McCallum RW. (2004) Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci*, 327:1-4.
50. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. (2001) Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 96:1711-1717.
51. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. (2001) The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*, 120:1184-1189.
52. Sifrim D, Holloway RH, Tack J, Zelter A, Missotten T, Coulie B, Janssens J. Effect of sumatriptan, a 5HT1 agonist, on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux in healthy subjects. (1999) *Am J Gastroenterol*, 94:3158-3164.

53. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J.(2003) Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*, 290:66-72.
54. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. (2006) Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*, 354:2340-2348.
55. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. (2005) Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*, 143: 199-211.
56. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. (2007) Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*, 56: 749-755.
57. Corley DA, Kubo A. (2006) Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 101: 2619-2628.
58. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. (2009) Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 15:1690-1701.
59. Sunyer FX, Wang ZM, Wang J, Hayes M, Allison DB, Gallagher D. (2003) Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans? *Am J Clin Nutr*, 77:71-75.
60. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. (2006) Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*, 130: 639-649.
61. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. (2008) Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 103:1349-1354.
62. Lambert DM, Marceau S, Forse RA. (2005) Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. *Obes Surg*, 15: 1225-1232.
63. Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, Dellinger EP, Oelschlager BK. (2006) Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal



- reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc*, 20: 739-743.
64. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. (2000) Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology*, 118: 688-695.
  65. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. (2007) Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*, 132: 883-889.
  66. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE. (2002) The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*, 51: 1005-1015.
  67. Tselepis C, Perry I, Dawson C, Hardy R, Darnton SJ, McConkey C, Stuart RC, Wright N, Harrison R, Jankowski JA. (2002) Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene*, 21:6071-6081.
  68. Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. (2004) Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther*, 20: 497-505.
  69. Nocon M, Labenz J, Willich SN. (2006) Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a populationbased study. *Aliment Pharmacol Ther*, 23: 169-174.
  70. Corley DA, Kubo A, Zhao W. (2007) Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut*, 56:756-762.
  71. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. (2007) Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol*, 22: 1728-1731.

72. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. (2007) Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*, 132:87-95.
73. Andersen LI, Jensen G. (1991) Risk factors for benign oesophageal disease in a random population sample. *J Intern Med*, 230: 5-10.
74. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. (2000) No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut*, 47: 26-29.
75. Ruhl CE, Everhart JE. (1999) Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol*, 9: 424-435.
76. Kim HJ, Yoo TW, Park DI, Park JH, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. (2007) Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol*, 22: 477-481.
77. Kang MS, Park DI, Oh SY, Yoo TW, Ryu SH, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. (2007) Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol*, 22:1656-1661.
78. Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Sohn JH, Han DS, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH. (2008) Association between GERD-related erosive esophagitis and obesity. *J Clin Gastroenterol*, 42: 672-675.
79. Chung SJ, Kim D, Park MJ, Kim YS, Kim JS, Jung HC, Song IS. (2008) Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut*, 57:1360-1365.
80. Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T, Okamoto K, Yoshida T, Kashiwagi Y, Ohyama T, Noda T, Sakata H, Fujimoto K. (1999) Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol*, 34: 441-444.

81. Baldi F, Cavoli C, Solimando R, Bianco MA, Cipolletta L, Costamagna G, Passaretti S. (2008) Reflux oesophagitis in Italy (Diomedea project). *Dig Liver Dis*, 40: 405-411
82. Mathus-Vliegen EM, van Weeren M, van Eerten PV. (2003) Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*, 68: 161-168.
83. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. (2008) The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol*, 103: 2111-2122.
84. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, Schauer P. (2002) Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*, 16: 1027-1031.
85. Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC. (1989) A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 84: 782-786.
86. Murphy DW, Castell DO. (1988) Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol*, 83: 633-636.
87. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. (2005) Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*, 54: 11-17.
88. Bor S, Bor-Caymaz C, Tobey NA, Abdalnour-Nakhoul S, Orlando RC. (1999) Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci*, 44:290-300.
89. Kennedy T, Jones R. (2000) The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 14: 1589-1594.
90. Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Lam CL, Xia HH, Huang JQ, Chan CK, Lam SK, Wong BC. (2003) Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*, 18:595-604.
91. Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Higuchi K, Arakawa T. (2003) Cigarette smoking

- and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol*, 38: 807-811.
92. Kahrilas PJ, Gupta RR. (1990) Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*, 31: 4-10.
  93. Berenson MM, Sontag S, Robinson MG, McCallum RM. (1987) Effect of smoking in a controlled study of ranitidine treatment in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol*, 9: 499-503.
  94. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Nagy I, Kaess H. (1997) Effect of smoking on the results of esophageal pH measurement in clinical routine. *J Clin Gastroenterol*, 25: 503-506.
  95. Waring JP, Eastwood TF, Austin JM, Sanowski RA. (1989) The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*, 84: 1076-1078.
  96. Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, Bembem M, Miner PB. (2003) Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med Sci Sports Exerc*, 35:730-735.
  97. Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. (2004) Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol*, 99: 1430-1436.
  98. Ravi N, Stuart RC, Byrne PJ, Reynolds JV. (2005) Effect of physical exercise on esophageal motility in patients with esophageal disease. *Dis Esophagus*, 18: 374-377.
  99. Parmelee-Peters K, Moeller JL. (2004) Gastroesophageal reflux in athletes. *Curr Sports Med Rep*, 3: 107-111.
  100. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. (1989) Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA*, 261: 3599-3601.
  101. Peters HP, Wiersma WC, Akkermans LM, Bol E, Kraaijenhagen RJ, Mosterd WL, de Vries WR, Wielders JP. (2000) Gastrointestinal mucosal integrity after prolonged exercise with fluid supplementation. *Med Sci Sports Exerc*, 32:134-142.

102. van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. (1999) The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*, 11: 431-439.
103. Soffer EE, Merchant RK, Duethman G, Launspach J, Gisolfi C, Adrian TE. (1993) Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in trained athletes. *DigDis Sci*, 38: 220-224.
104. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Medras M, Paradowski L. (2006) Gastroesophageal reflux disease and physical activity. *Sports Med* 36: 385-391.
105. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. (2004) Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut*, 53: 1730-1735.
106. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, Silny J, Tack J, Janssens J, Sifrim D. (2005) Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*, 100: 1251-1256.
107. Maddison KJ, Shepherd KL, Hillman DR, Eastwood PR. (2005) Function of the lower esophageal sphincter during and after high-intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 37:1728-1733.
108. Swanson DR. (2008) Running, esophageal reflux, and atrial fibrillation: a chain of events linked by evidence from separate medical literatures. *Med Hypotheses*, 71: 178–185.
109. Cammarota G, Elia F, Cianci R, Galli J, Paolillo N, Montalto M, Gasbarrini G. (2003) Worsening of gastroesophageal reflux symptoms in professional singers during performances. *J Clin Gastroenterol*, 36:403-404.
110. Cammarota G, Masala G, Cianci R, Palli D, Capaccio P, Schindler A, Cuoco L, Galli J, Ierardi E, Cannizzaro O, Caselli M, Dore MP, Bendinelli B, Gasbarrini G. (2007) Reflux symptoms in professional opera choristers. *Gastroenterology*, 132:890-898.
111. Moayyedi P, Axon AT. (2005) Review article:gastro-esophageal reflux disease-the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (suppl.1.) 11-19.
112. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. (2013) Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 108:308-328.

113. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. (2006) Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*, 295: 1566-1576.
114. Bredenoord AJ. (2012) Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol*, 107: 8-15.
115. Altomare A, Guarino MP, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. (2013) Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol*, 19:6523-6528.
116. Fass R, Dickman R. (2006) Non-cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterol Motil*, 18:408-417.
117. Rosztóczy A, Vass A, Izbéki F, Nemes A, Rudas L, Csanády M, Lonovics J, Forster T, Wittmann T. (2007) The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. *Int J Cardiol*, 118:62-68.
118. Tsoukali E, Sifrim D. (2013) Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Ann Gastroenterol*, 26:290-295.
119. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. (1999) Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest*, 116:1257-1264.
120. Marsicano JA1, de Moura-Grec PG, Bonato RC, Sales-Peres Mde C, Sales-Peres A, Sales-Peres SH. (2013) Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25:135-141.
121. Badillo R, Francis D. (2014) Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 5:105-112.
122. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. (2004) Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*, 140: 518–527.
123. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. (2011) Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 60:1473-1478.
124. Vakil N. (2010) Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24:759-764.

125. Longstreth GE. (1995) Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 90:206-210.
126. Cappell MS, Sciales C, Biempica L. (1989) Esophageal perforation at a Barrett's ulcer. *J Clin Gastroenterol*, 11:663-666.
127. Diehl JT, Thomas L, Bloom MB, Dresdale AR, Harasimowicz P, Daly BD, Cleveland RJ. (1988) Tracheoesophageal fistula associated with Barrett's ulcer: the importance of reflux control. *Ann Thorac Surg*, 45:449-450.
128. Spechler SJ. (2003) Esophageal complications of gastroesophageal reflux disease: presentation, diagnosis, management, and outcomes. *Clin Cornerstone*, 5:41-48.
129. Richter JE. (1999) Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*, 28:875-891.
130. Marks RD, Richter JE. (1993) Peptic strictures of the esophagus. *Am J Gastroenterol*, 88:1160-1173.
131. Pregun I, Hritz I, Tulassay Z, Herszényi L. (2009) Peptic esophageal stricture: medical treatment. *Dig Dis*, 27:31-37.
132. El-Serag HB, Lau M. (2007) Temporal trends in new and recurrent oesophageal strictures in a Medicare population. *Aliment Pharmacol Ther*, 25: 1223-1229.
133. Piotet E, Escher A, Monnier P. (2008) Esophageal and pharyngeal strictures: report on 1,862 endoscopic dilations using the Savary-Gilliard technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265: 357-364.
134. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spenny JG, Mills TP, Champion G. (1994) Omeprazole versus H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology*, 106: 907-915.
135. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, Ross BA, Bate CM, Brown P, Dronfield MW, Green JR, Hislop WS, Theodossi A, McFarland J, Watts DA, Taylor MD, Richardson PDI and the Restore Investigator Group. (1994) A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Restore Investigator Group. *Gastroenterology*, 107: 1312-1318.
136. Ramage JI Jr, Rumalla A, Baron TH, Pochron NL, Zinsmeister AR, Murray JA, Norton ID, Diehl N, Romero Y. (2005) A prospective, randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol*, 100: 2419–2425.
137. Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ. (2001) p16 (INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res*, 61:8284-8289.
138. Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ. (2002) Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc*, 16:671-673.
139. Brown LM, Devesa SS. (2002) Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*, 111:235-256.
140. Spechler SJ. (2002) Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 346:836-842.
141. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. (2011) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 140:1084-1091.
142. Herszényi L, Pregun I, Tulassay Z. (2009) Diagnosis and recognition of early esophageal neoplasia. *Dig Dis*, 27:24-30.
143. Mathus-Vliegen LM, Tytgat GN. (1996) Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8:635-640.
144. Hamilton JW1, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. (1988) Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci*, 33:518-522.
145. Herszényi L. (2003) Treatment of gastroesophageal reflux disease. *Orv Hetil*, 144: 2571-2573.
146. Schubert ML. (2009) Gastric exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 25:529-536.
147. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. (1997) Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 112:1798–1810.



148. Bell NJV, Burget DW, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. (1992) Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*, 51(Suppl. 1):59–67.
149. Yuan Y, Thabane M, Hunt RH. (2007) Does suppression of 24-h intragastric pH predict healing of erosive esophagitis with antisecretory treatment? A meta-analysis. *Gastroenterology*, 132(Suppl. 2):A489.
150. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. (2009) Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res*, 59:135-153.
151. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, Haug K, de Groot G, van Oudvorst A, Dalväg A, Junghard O, Wiklund I. (1998) Gastrooesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10:119–124.
152. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. (2007) Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther*, 26:195-204.
153. Altintas E, Kacar S, Tunc B, Sezgin O, Parlak E, Altiparmak E, Saritas U, Sahin B. (2004) Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation. *J Gastroenterol Hepatol*, 19:1388–1391.
154. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. (2007) Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25:385-392.
155. Helle KB. (1966) Some chemical and physical properties of the soluble protein fraction of bovine adrenal chromaffin granules. *Mol Pharmacol*, 2:298-310.
156. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. (2003) Mechanisms of disease: the chromogranin-secretogranin family. *N Eng J Med*, 348:1134-1149.
157. Lee RW, Huttner WB. (1983) Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosylprotein sulfotransferase. *J Biol Chem*, 258:11326-11334.

158. Fischer-Colbrie R, Laslop A, Kirchmair R. (1995) Secretogranin II: molecular properties, regulation of biosynthesis and processing to the neuropeptide secretoneurin. *Prog Neurobiol*, 46:49-70.
159. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. (2001) Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*, 106:499-509.
160. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD. (1986) Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature*, 324:476-478.
161. Aardal S, Helle KB, Elsayed S, Reed RK, Serck-Hanssen G. (1993) Vasostatins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments. *J Neuroendocrinol*, 5:405-412.
162. Ratti S, Curnis F, Longhi R, Colombo B, Gasparri A, Magni F, Manera E, Metz-Boutigue MH, Corti A. (2000) Structure-activity relationships of chromogranin A in cell adhesion: identification of an adhesion site for fibroblasts and smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 275:29257-29263.
163. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. (2002) Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*, 20:1335-1345.
164. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. (2000) Malignant pheochromocytoma: chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension*, 36:1045-1052.
165. Sondenaa K, Sen J, Heinle F, Fjetland L, Gudlaugsson E, Syversen U. (2004) Chromogranin A, a marker of the therapeutic success of resection of neuroendocrine liver metastases: preliminary report. *World J Surg*, 28:890-895.
166. Pregun I, Gergics P, Dabasi G, Igaz P, Rácz K, Tulassay Z. (2009) Serum chromogranin A reflects regression of metastatic carcinoid during prolonged octreotide treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21:476-477.
167. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyuddin MA, O'Connor DT. (1991) Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine*, 70:33-45.
168. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. (2001) Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol*, 22:309-339.

169. DeStephano DB, Lloyd RV, Pike AM, Wilson BS. (1984) Pituitary adenomas: an immunohistochemical study of hormone production and chromogranin localization. *Am J Pathol*, 116:464-472.
170. Deftos LJ, O'Connor DT, Wilson CB, Fitzgerald PA. (1989) Human pituitary tumors secrete chromogranin-A. *J Clin Endocrinol Metab*, 68:869-872.
171. Sobol RE, Memoli V, Deftos LJ. (1989) Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors. *N Engl J Med*, 320:444-447.
172. Deftos LJ, Abrahamsson PA. (1998) Granins and prostate cancer. *Urology*, 51(Suppl):141-145.
173. Giovanella L, Marelli M, Ceriani L, Giardina G, Garancini S, Colombo L. (2001) Evaluation of chromogranin A expression in serum and tissues of breast cancer patients. *Int J Biol Markers*, 16:268-272.
174. Corti A, Ferrari R, Ceconi C. (2000) Chromogranin A and tumor necrosis factor-alpha (TNF) in chronic heart failure. *Adv Exp Med Biol*, 482:351-359.
175. Dockray G, Dimaline R, Varro A. (2005) Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch*, 449:344-355.
176. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, Lückers A, Dekkers CP, Havu N, Meuwissen SG. (1994) Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med*, 121:161-167.
177. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrügger RW. (1999) Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 13:145-153.
178. Kim BW, Lee BI, Kim HK, Cho YS, Chae HS, Lee HK, Kim HJ, Han SW. (2009) Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin. *Korean J Gastroenterol*, 53:84-89.
179. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL. (2008) Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol*, 43:20-24.

180. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. (1996) Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*, 39:649-653.
181. Sagar M, Bertilsson L, Stridsberg M, Kjellin A, Mårdh S, Seensalu R. (2000) Omeprazole and CYP2C19 polymorphism: effects of long-term treatment on gastrin, pepsinogen I, and chromogranin A in patients with acid related disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 14:1495-1502.
182. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. (2001) Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest*, 31:802-811.
183. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H. (1991) Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut*, 32:698-701.
184. Cui G, Waldum HL. (2007) Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol*, 13:493-496.
185. Waldum HL, Fossmark R, Bakke I, Martinsen TC, Qvigstad G. (2004) Hypergastrinemia in animals and man: causes and consequences. *Scand J Gastroenterol*, 39:505-509.
186. Jensen RT. (2002) Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol*, 91:333-350.
187. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, Massironi S, Conte D. (2005) Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol*, 152:443-448.
188. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, Van Marck EA, Van Hoof V, Martin M, De Leeuw IH, Bouillon R, Van Gaal LF. (2004) Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27:1387-1393.

189. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. (1997) Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 32:198-202.
190. Houben P., Lundqvist G, Biemond I. (1997) Twenty-four hour intragastric pH, basal and meal stimulated serum gastrin, and plasma chromogranin A after short term acid inhibition. *Gastroenterology*, 112:A152.
191. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. (2004) Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol*, 150:299-303.
192. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. (1994) A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*, 69: 539–547.
193. Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. (2004) Symptom evaluation in reflux diseases: workshop background, processes, terminology, recommendations and discussion outputs. *Gut*, 53(suppl 4):1– 24.
194. Skov T, Deddens J, Peterson MR, Endahl L. (1998) Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol*, 27:91–95.
195. Spiegelman D, Hertzmark E. (2005) Easy SAS calculation for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol*, 162: 199–200.
196. Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L. (2009) Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis*, 27: 38-44.
197. Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z. (2009) A gastrooesophagealis refluxbetegség keletkezésének újabb szempontjai. *Orv Hetil*, 150:1883-1887.
198. Heman-Ackay YD, Dean CM, Sataloff RT. (2002) Stroboscopedaryngoscopic findings in singing teachers. *J Voice*, 16: 81-86.
199. Sliwinska-Kowalska M, Niebudek-Bogus E, Fiszer M, Los-Spychalska T, Kotylo P, Sznurowska-Przygocka B, Modrzewska M. (2006) The prevalence and risk factors for occupational voice disorders in teachers. *Folia Phoniatr Logop*, 58: 85-101.
200. Pisegna J, Holtman G, Howden CW, Katelaris PH, Sharma P, Spechler S, Triadaflopoulos G, Tytgat G. (2004) Review article: oesophageal complications

- and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 (suppl.9.):47-56.
201. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. (2006) Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favours acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology*, 130: 334-340.
202. Miller L, Vegesna A, Kalra A, Besetty R, Dai Q, Korimilli A, Brasseur JG. (2007) New observations on the gastroesophageal antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am*, 36: 601-617.
203. Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. (2009) Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266: 17-24.
204. Van Herwaarden MA, Samson M, Smout JA. (2000) Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology*, 119:1439-1446.
205. Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, Mostafa RM. (2004) Effect of straining on diaphragmatic crura with identification of the straining-crural reflex. The reflex theory in gastroesophageal competence. *BMC Gastroenterology*, 4:24.
206. Marchese M, Spada C, Costamagna G. (2008) Stress-related esophagopharyngeal reflux during warm-up exercises in a singer. *Gastroenterology*, 134:2192-2193.
207. Leanderson R, Sundberg J, von Euler C. (1987) Role of diaphragmatic activity during singing: a study of transdiaphragmatic pressures. *J Appl Physiol*, 62:259-270.
208. Lassalle A, Grini MN, Amy de la Bretèque B, Ouaknine M, Giovanni A. (2002) Comparative study of respiratory mechanisms between professional lyrical singers and beginners. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 123:279-289.
209. Björkner E. (2008) Musical theater and opera singing-why so different? A study of subglottal pressure, voice source, and formant frequency characteristics. *J Voice*, 22:533-540.
210. Cammarota G, Masala G, Cianci R, Palli D, Bendinelli B, Galli J, Pandolfi F, Gasbarrini A, Landolfi R. (2010) Reflux symptoms in wind instrument players. *Aliment Pharmacol Ther*, 31:593-600.

211. Jozkow P, Waśko-Czopnik D, Dunajska K, Medraś M, Paradowski L. (2007) The relationship between gastroesophageal reflux disease and the level of physical activity. *Swiss Med Wkly*, 137:465-470.
212. Moayyedi P, Talley NJ. (2006) Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*, 24:2086-2100.
213. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. (2004) Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003245.
214. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. (2005) Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:1299-1312.
215. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. (2005) Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 100: 1226–1232.
216. Reimer C, Bytzer P. (2009) Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 30:725-732.
217. Dekel R, Morse C, Fass R. (2004) The role of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs*, 64:277-295.
218. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. (2006) Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 24:1341-1348.
219. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. (2009) Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*, 122:896-903.
220. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. (1996) Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *Br Med J*, 312:414–415.
221. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. (2007) Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5:1418–1423.

222. Bavishi C, Dupont HL. (2011) Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 34:1269–1281.
223. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. (2008) Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Q J Med*, 101:445–448.
224. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. (2007) Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 167:950-955.
225. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. (2004) Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *J Am Med Assoc*, 292:1955-1960.
226. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. (2008) Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*, 149:391-398.
227. Subbiah V, Tayek JA. (2002) Tetany secondary to the use of a proton-pump inhibitor. *Ann Intern Med*, 137:219.
228. Epstein M, McGrath S, Law F. (2006) Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 355:1834–1836.
229. Saltzman JR, Kowdley KV, Pedrosa MC, Sepe T, Golner B, Perrone G, Russel RM. (1994) Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. *Gastroenterology*, 106:615-623.
230. Koop H, Bachem MG. (1992) Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol*, 14:288-292.
231. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. (1994) Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*, 120:211-215.
232. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, le Cessie S, Assendelft WJ, Gussekloo J. (2008) Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*, 27:491-497.
233. Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, Heatley RV, Misiewicz JJ, Northfield TC, Pottage A. (1995) Effects of acid suppression on microbial flora of upper gut. *Dig Dis Sci*, 40:81S–95S.



234. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 13:784-789.
235. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61:646-664.
236. Kuipers EJ. (2006) Proton pump inhibitors and gastric neoplasia *Gut*, 55:1217-1221.
237. Watson SA, Smith AM. (2001) Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC-/+ mouse model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*, 61:625-631.
238. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. (2007) Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 133:748-754.
239. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT. (2007) Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case control study. *Gastroenterology*, 133:755-760.
240. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. (2008) Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*, 103:966-973.
241. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. (2006) Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*, 79:76-83.
242. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. (2006) Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc*, 296:2947-2953.
243. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. (2011) Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*, 106:1209-1218.
244. Laine L, Hennekens C. (2010) Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*, 105:34-41.

245. Ho PM , Maddox TM , Wang L Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 301:937-944.
246. Juurlink DN , Gomes T , Ko DT, Szmisko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. (2009) A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 180:713-718.
247. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. (2010) Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*, 33:168-171.
248. O ' Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. (2009) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet*, 374:989-997.
249. Simon T , Verstuyft C , Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 360:363-375.
250. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. (2010) Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 363:1909-1917.
251. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. (2012) Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci*, 57:1304-1313.
252. Ryberg B, Tielemans Y, Axelson J, Carlsson E, Håkanson R, Mattson H, Sundler F, Willems G. (1990) Gastrin stimulates the self-replication rate of enterochromaffinlike cells in the rat stomach. Effects of omeprazole, ranitidine, and gastrin-17 in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology*, 99:935-942.

253. Brenna E, Waldum HL. (1992) Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: establishment of a dose response relationship. *Gut*, 33:1303-1306.
254. Waldum HL, Brenna E. (2000) Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther*, 14:15-22.
255. Poynter D, Selway SA, Papworth SA, Riches SR. (1986) Changes in the gastric mucosa of the mouse associated with long lasting unsurmountable histamine H2 blockade. *Gut*, 27:1338-1346.
256. Martinsen TC, Nesjan N, Rønning K, Sandvik AK, Waldum HL. (1996) The peroxisome-proliferator ciprofibrate induces hypergastrinemia without raising gastric pH. *Carcinogenesis*, 17:2153-2155.
257. Attila T, Santharam R, Blom D, Komorowski R, Koch TR. (2005) Multifocal gastric carcinoid tumor in a patient with pernicious anemia receiving lansoprazole. *Dig Dis Sci*, 50:509-513.
258. Genta RM, Rindi G, Fiocca R, Magner DJ, D'Amico D, Levine DS. (2003) Effects of 6-12 months of esomeprazole treatment on the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*, 98:1257-1265.
259. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rác K, Tulassay Z. (2011) Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion*, 84:22-28.
260. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Patócs A, Rác K, Tulassay Zs. (2010) A szérum kromogranin A szint változásának dinamikája protonpumpa-gátlók hatására. *MBA*, 63: 281-287.
261. Pregun I, Herszényi L, Miheller P, Juhász M, Nagy G, Sipos F, Lakatos G, Pusztai P, Rác K, Tulassay Zs. (2009) Short-term proton-pump inhibitor treatment increases serum chromogranin A level. *Gastroenterology*, 136 (Suppl. 1) A437.
262. Pregun I, Herszényi L, Miheller P, Juhász M, Lakatos G, Patócs A, Rác K, Tulassay Zs. (2010) Serum chromogranin A level decreases rapidly after cessation of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*, 138 (Suppl. 1) S650, W1097.

263. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J, Haber M. (2007) Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther*, 26:869-878.

## 10. Saját közlemények jegyzéke

### 10.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rác K, Tulassay Z. (2011) Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. Digestion, 84:22-28. **IF:2,046**

Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L. (2009) Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? Dig Dis, 27: 38-44. **IF:1,487**

Pregun I, Hritz I, Tulassay Z, Herszényi L. (2009) Peptic esophageal stricture: medical treatment. Dig Dis, 27:31-37. **IF:1,487**

Herszényi L, Pregun I, Tulassay Z. (2009) Diagnosis and recognition of early esophageal neoplasia. Dig Dis, 27:24-30. **IF:1,487**

Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z. (2009) A gastrooesophagealis refluxbetegség keletkezésének újabb szempontjai. Orv Hetil, 150:1883-1887.

Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Patócs A, Rác K, Tulassay Zs. (2010) A szérumban kromogranin A szint változásának dinamikája protonpumpa-gátlók hatására. MBA, 63: 281-287.

## 10.2. Egyéb közlemények

Raizer G, Igaz P, Pregun I, Dabasi G, Rácz K. (2011) Neuroendokrin daganat májmetasztázisainak teljes és tartós remissziója szomatostatinanalóg-kezelés hatására. *Orv Hetil*, 152:407-10.

Pregun I, Gergics P, Dabasi G, Igaz P, Rácz K, Tulassay Z. (2009) Serum chromogranin A reflects regression of metastatic carcinoid during prolonged octreotide treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21:386-387. **IF:1,662**

Herszényi L, Hritz I, Pregun I, Sipos F, Juhász M., Molnár B, Tulassay Zs. (2007) Alterations of glutathione S-transferase and matrix metalloproteinase-9 expressions are early events in esophageal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*, 13:676-682.

Miheller P, Múzes G, Hritz I, Lakatos G, Pregun I, László Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. (2009) Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1656-1662. **IF:4,643**

Monica F, Lirussi F, Pregun I, Vasile F, Fabris L, Okolicsányi L. (2006) Hepatitis C virus infection in a resident elderly population: a 10-year follow-up study. *Dig Liver Dis*, 38:336-340. **IF: 2,000**

Hritz I, Gyórfy H, Molnár B, Lakatos G, Sipos F, Pregun I, Juhász M, Prónai L, Schaff Z, Tulassay Z, Herszényi L. (2009) Increased p53 expression in the malignant transformation of Barrett's esophagus is accompanied by an upward shift of the proliferative compartment. *Pathol Oncol Res*, 15:183-192. **IF: 1,152**

Pregun I, Herszényi L, Juhász M., Miheller P, Tulassay Zs. (2006) Elégséges a *Helicobacter pylori* eradikációja a peptikus fekély gyógyulásához? *Orv Hetil*, 147: 435-439.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton fejezem ki köszönetemet dr. Tulassay Zsolt Professor Úrnak, aki klinikai munkám során mindvégig támogatott és az értekezésben értékes segítséget nyújtott.

Köszönöm dr. Rácz Károly Professor Úr segítségét, támogatását mindig érezhettem, kérdéseimmel mindig megkereshettem.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, dr Hersényi Lászlónak, aki sok munkával, hasznos tanáccsal, fontos észrevételekkel segített az értekezés megírásában.

Köszönöm minden kollegámnak, akikkel együtt dolgozhattam a II.sz. Belgyógyászati Klinikán, külön köszönöm az Endoszkópos Labor és az Endokrinológiai Labor dolgozóinak, akik nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Végezetül köszönöm családom türelmét.