

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Klinika
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**Szövődményes és szövődménymentes gastrooesophagealis reflux betegség
klinikai vizsgálatai**

PhD Értekezés

Dr. Helle Krisztina

Témavezető:

Dr. med. habil. Rosztóczy András Ph.D.



Szeged,

2023

1. AZ ÉRTEKZÉS TÉMÁJÁHOZ KÖZVETLENÜL KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

1. **Helle, Krisztina**; Árok, Anna Zsófia; Ollé, Georgina; Antal, Márk; Rosztóczy, András

Dental evaluation is helpful in the differentiation of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease

WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 29: 31 pp. 4774-4782., 9 p. (2023)

IF: 4.3 (Gastroenterology/Medicine Q1)

2. **Helle, Krisztina**; Bálint, Lenke; Szekeres, Veronika; Ollé, Georgina; Rosztóczy, András

Prevalence of reflux-related symptoms in South-Hungarian blood donor volunteers

PLOS ONE 17: 3 Paper: e0265152, 14 p. (2022)

IF: 3.7 (Multidisciplinary Q1)

2. AZ ÉRTEKZÉS TÉMÁJÁHOZ KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

1. Szalai, Milán; **Helle, Krisztina**; Lovász, Barbara Dorottya; Finta, Ádám; Rosztóczy, András; Oczella, László; Madácsy, László

First prospective European study for the feasibility and safety of magnetically controlled capsule endoscopy in gastric mucosal abnormalities

WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 28: 20 pp. 2227-2242., 16 p. (2022)

IF: 4.3 (Gastroenterology/Medicine Q1)

2. Bálint, Lenke; Tiszai, Andrea; Kozák, Gábor; Dóczi, Iлона; Szekeres, Veronika; Inczeffi, Orsolya; Ollé, Georgina; **Helle, Krisztina**; Róka, Richárd; Rosztóczy, András
Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary

WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 25: 42 pp. 6365-6372., 8 p. (2019)

IF: 3.665 (Gastroenterology/Medicine Q1)

3. BEVEZETÉS

A gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) az egyik leggyakoribb tápcsatornai betegség világszerte. Ez egy krónikus betegség, amelyben a gyomorsavnak a nyelőcsőbe, a szájba és/vagy a légzőrendszerbe való gyakori regurgitációja típusos (gyomorégés, savas felbőfögés) és atípusos (krónikus köhögés, egyéb légúti tünetek, mellkasi fájdalom, nyelési nehezítettség, gombócérzés, hányinger, hányás) tüneteket és/vagy oesophagealis/extraoesophagealis szövődményeket okoz. Ezek a tünetek gyakoriak a lakosság körében, és hatással vannak az életminőségre; orvoshoz azonban csak kevesen fordulnak velük kapcsolatban. A GORB-nak különböző fenotípusai vannak: a nem-erozív reflux betegség a leggyakoribb a maga 60-70%-os prevalenciájával, ezt követi az erozív reflux betegség és a Barrett-oesophagus a refluxos betegek 30%-ánál, illetve 6-12%-ánál.

A gyomorégés a GORB leggyakoribb típusos tünete, és globális prevalenciája 11,9%. Funkcionális gyomorégéses (FHB) betegek esetén a diagnózis nehéz csupán a tünetek alapján, részletes nyelőcsőfunkciós vizsgálatok elvégzése nélkül.

A GORB prevalenciáját számos epidemiológiai vizsgálatban a fent említett típusos refluxos tünetek megléte alapján határozták meg, bár a GORB tünetorientált diagnózisának legalább két problémája van. Először is, ezek a „típusos tünetek” a nyelőcső funkcionális zavarában (pl. funkcionális gyomorégés) szenvedő betegeknél is jelen vannak, amelyek szubjektíven nem különböztethetők meg a savas reflux okozta tünetektől. Ezt támasztja alá a Róma Alapítvány ajánlása is, hiszen a tünetek jelenléte önmagában nem elegendő a funkcionális nyelőcsőbetegségek diagnosztizálásához, ezért részletesebb kiértékelés szükséges. Másodszor, sok betegnek nincs típusos, refluxos tünete (leginkább Barrett-nyelőcsőben vagy asztmában), ezért tünetorientált diagnózis egyáltalán nem végezhető, és részletes klinikai értékelésre van szükség.

E korlátok kivételével nagy epidemiológiai tanulmányok kimutatták, hogy a tünetekkel járó GERD prevalenciája a nyugati világban 20-25%, a keleti országokban pedig 10%. A közép-európai elterjedtségéről keveset tudunk.

A montreali definíció szerint a GERD társulhat supraoesophagealis tünetekkel, beleértve az oropharyngealis tüneteket. A különböző oropharyngealis tünetek (pl. nyálfolyás, szájégés és nyelvégés) közül a fogerózió (DE) bizonyított összefüggést

mutat a GORB-bal. A DE és a GORB közötti összefüggésről először 1933-ban számoltak be. Definíció szerint a DE a fog kemény szöveteinek progresszív elvesztése a extrinsic vagy intrinsic savak hatására. A medián prevalencia 24% volt refluxos betegeknél és 32,5% pedig a felnőtt refluxos betegeknél. A DE-t azonban más eltérések is kiválthatják, mint például a bulimia, a ruminatio, valamint a savas ételek vagy italok fogyasztása.

Sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre egyéb szájüregi tünetekről, különösen a parodontális betegségekről (PD), amelyekről a közelmúltban felmerült, hogy összefüggésbe hozhatók a GORB-bal. A PD, amely a szájüregi kórokozók által okozott szájüregi gyulladással állapotok csoportját képviseli, a fogat körülvevő lágy szövetek pusztulásához vezet. A DE és a PD krónikus, kumulatív fokozatosan súlyosbodó elváltozások, azaz kialakulásához hosszabb idő szükséges. Jelenlétük így a kiváltásukért felelős tényező (pl. GORB) hosszabb ideje visszatérő vagy perzisztens fennállására utal. Logikus feltételezésnek tűnik, hogy éppen ezért funkcionális gyomorégésben, ahol nincs kóroki szerepe a gyomorsavnak, előfordulásuk ritkább. Erre vonatkozóan azonban eddig nem végeztek vizsgálatokat.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Első tanulmányunk célja volt, hogy populáció szintű adatokat gyűjtsünk a refluxos tünetek délkelet-magyarországi prevalenciájáról, valamint a lehetséges kockázati tényezőiről, és a kapott adatokat összehasonlítsuk az ismert nyugati és keleti adatokkal.

A második vizsgálatunkban arra törekedtünk, hogy adatokat gyűjtsünk a DE és PD előfordulásáról gyomorégéses betegekből, és megvizsgáljuk, hogy az FHB-s és GORB-os betegcsoportok között igazolható-e különbség ezek előfordulási gyakoriságában.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az első vizsgálatban összesen 2002 látszólag egészséges, egészségtudatos véradót [1156 (42,1) férfi és 846 (57,9%) nő; átlagéletkor, 39 (18–65) év] vontunk be. Az adatok gyűjtése kérdőív segítségével történt. Magyarországon a véradás feltételei: min. 50 kg, 18 és 65 év közötti életkor, bizonyos betegségek kezdeti és/vagy enyhe/jól

kontrollált formája. Ezeket a feltételeket az Országos Vérellátó Szolgálat orvosa vizsgálta.

A résztvevő donorok részletes kérdőíveket töltöttek ki. A refluxos típusos (gyomorégés, savas felbőfögés) és atípusos tünetek (hányinger, nyelési nehezítettség, gombócérzés, légúti tünetek, krónikus köhögés, légszomj, rekedtség, új vagy súlyosbodó asztma, mellkasi fájdalom) meglétét és gyakoriságát vizsgáltuk.

Az alsó csoport elemzést életkor, nem, magasság, testsúly, BMI, dohányzási szokások, alkohol- és kávéfogyasztás, pozitív családi anamnézis, krónikus betegségek és a tünetek prevalenciája alapján végeztük. A tanulmány etikai jóváhagyási száma: WHO 3345).

A másik vizsgálatban 116 gyomorégéses beteget (F/N: 51/65, átlagéletkor: 54,00 év \pm 15,62 év) vontunk be, akik a tercier központunkba érkeztek kivizsgálásra, részletes nyelöcsőfunkciós vizsgálatra, beleértve a felső gasztrointesztinális endoszkópiát, nagy felbontású nyelöcsőmanometriát. [orvosi mérőrendszerek (MMS) szoláris 22 csatornás, vízperfundált katéterrel] és 24 órás, többcsatornás nyelöcsőn belüli pH-impedancia monitorozás (MMS Ohmega®, pHersaflex Z61A pH-szondával).

A fogászati vizsgálatok előtt az általános személyes adatokat, a szociális és fogászati szokásokat, valamint a típusos és atípusos refluxos tünetek jelenlétét, gyakoriságát és megjelenését kérdezőbiztos (orvos és hallgató) által összegyűjtött standard kérdőívek segítségével értékeltük. A szájüregi vizsgálatokat egy fogorvos végezte, aki a nyelöcsőfunkciós tesztek eredményeit nem ismerte. A fogak kopási indexét a Smith and Knight-kritériumok alapján értékeltük, míg a parodontitis klinikai stádiumát korábbi tanulmányok szerint végeztük el. A DE és/vagy PD jelenléte alapján alsócsoportokat alakítottunk ki.

Minden statisztikai elemzést (egyirányú varianciaanalízis, khi-négyzet teszt, lineáris regresszió és páratlan t-próba) R és GraphPad Prism szoftverrel végeztük; a szignifikancia szint $P = 0,05$. Az adatokat az átlag \pm SD használatával fejezzük ki. A másik vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humánkutató Etikai Bizottsága hagyta jóvá: WHO 4564.

6. EREDMÉNYEK

Az első vizsgálatban a 2002 véradó önkéntes 56,5%-a (1131/2002) volt teljesen tünetmentes. A fennmaradó önkéntesek 27,9%-ának (559/2002) volt típusos refluxos

tünete. A legalább havonta vagy hetente megjelenő tünetek azonban szignifikánsan ritkábban fordultak elő [16,5% (330/2002) és 6,8% (136/2002), $P < 0,05$]. A típusos refluxos tünetekkel rendelkező résztvevők többségének [56,4%-a (315/559)] atípusos tünetei is voltak (például hasi fájdalom, hányinger, hányás, nyelési nehezítettség, gombócérzés, köhögés, légúti tünetek és mellkasi fájdalom). Ez a különbség szignifikánsan nőtt, és lineáris korrelációt mutatott a tünetek gyakoriságával ($R^2=0,9748$, $P < 0,0001$).

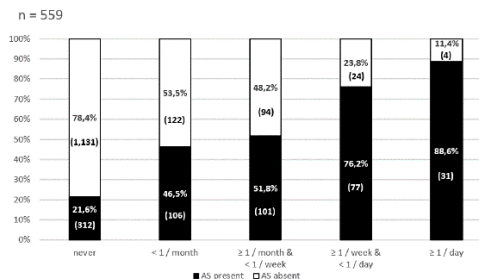


Figure 1. The occurrence of atypical symptoms in participants with typical GERD symptoms. There is a positive linear association between the frequency of the typical GERD-related symptom, and the presence of atypical symptoms (AS). ($R^2 = 0.9748$, $P < 0.0001$).

A részletes tünetelemzés kimutatta, hogy a gyomorégés gyakorisága minden tünet-gyakorisági kategóriában magasabb volt, mint a savas felbőfögése.

Az atípusos (oesophagealis és extraoesophagealis) tünetek közül a légúti tünetek voltak a legelterjedtebbek (19%). Azon véradók körében, akiknél legalább havonta jelentkeztek GERD-vel kapcsolatos tünetek, szignifikáns összefüggést találtunk a panaszok és néhány szocioökonómiai tényező között, mint például a magasság, a BMI, a kávéfogyasztás és a dohányzás. A pozitív családi anamnézis jelentős prediktív tényező volt az összes vizsgált tünet-gyakorisági kategóriában. A tünetek gyakorisága és az önkéntesek neme között eltérő volt az összefüggés. A nőknél gyakoribbak voltak a refluxos tünetek ($R^2=0,75$, $P=0,0049$). Ezt a lineáris összefüggést figyeltük meg, mind a típusos, mind az összes tünet értékelésekor.

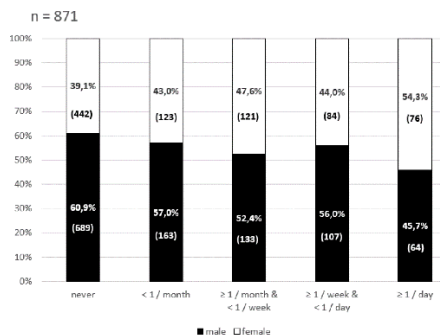


Figure 2. The frequency of GERD-related symptoms is positively associated to female sex ($R^2 = 0.75$, $P = 0.0049$). Similar association was found if only the typical symptoms were assessed.

Megvizsgáltuk a különböző krónikus betegségek és a refluxos tünetek közötti összefüggéseket. 390 nem kizáró betegségben szenvedő résztvevő közül 93,3%-uk (364/390) csak egy, míg 6,7%-uk (26/390) két különböző krónikus betegségben szenvedett.

A nem kizáró krónikus betegségben szenvedő véradók körében szignifikánsan gyakoribbak voltak a legalább hetente fellépő típusos GORB tünetek, mint a krónikus betegségben nem szenvedőknél. Gyomorégésről és savas felbőfögről a krónikus betegségben szenvedők 12,5%-a és 6,9%-a számolt be, szemben a teljesen egészséges résztvevők 4,4%-ával, illetve 1,8%-ával (minden kategóriában $P < 0,05$). 925/2002 (46,2%) résztvevő volt túlsúlyos vagy elhízott további krónikus betegségek nélkül. Azok a véradók, akiknél bármilyen refluxos tünet jelentkezett, elhízottabbak voltak, mint a tünetmentes résztvevők, és e két paraméter között lineáris korrelációt figyeltünk meg ($R^2 = 0,63$, $P = 0,0497$).

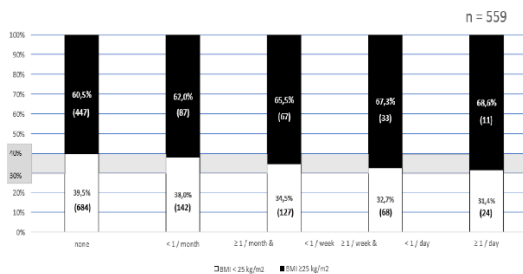


Figure 3. The frequency of GERD-related typical symptoms is positively associated to the presence of overweight ($R^2 = 0.63$, $P = 0.0497$). Similar association was found if all (typical + atypical) reflux related symptoms were assessed.

Másik vizsgálatunkba 116 beteget vontunk be, akiknél a részletes nyelöcsöfunktációs vizsgálat 66 refluxos (56,9%) és 50 FHB-s beteget (43,1%) azonosított. A bevont

betegek 89%-ánál (103/116) volt fogászati rendellenesség. A DE globális prevalenciája a betegek körében 23,3% volt. A GORB-ban szenvedő alanyok csoportjában az átlagos DeMeester-pontszám (DMS) $29,84 \pm 27,06$ volt. Ezzel szemben a másik csoportban az átlagos DMS $3,34 \pm 2,94$ volt. A refluxos betegek közül 12 esetben LA-A (18,2%), 15 esetben LA-B (22,7%), 20 esetben LA-C (30,3%), 4 esetben LA-D (6,1%) volt kimutatható, illetve közülük 15-nél (22,7%) nem volt nyelőcsőgyulladás. Az FHB-s csoportban gyomortükrözésen nem volt nyelőcsőgyulladás. A pH-impedancia monitorozás eredményei alapján 41 esetben találtunk proximális refluxot. A fogerózió szignifikánsan gyakoribb volt a refluxos betegek között (66/116), mint az FHB-s betegek között (21/66, 31,8% vs 6/50, 12,0%; $P = 0,0312$). Az átlagos testtömeg-index (BMI) a GORB csoportban $27,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,45 \text{ kg/m}^2$ volt, míg az FHB csoportban $26,2 \text{ kg/m}^2 \pm 4,53 \text{ kg/m}^2$ ($P=0,0192$). Tizenegy beteg volt fogatlan. Továbbá szignifikánsan súlyosabb parodontális betegségeket állapítottunk meg refluxos betegeknél ($P = 0,0253$). Ahelyett azonban, hogy önállóan sem a DE, sem a PD nem volt szignifikánsan gyakoribb egyik vizsgálati csoportban sem, a PD és a DE együttes jelenléte szignifikánsan gyakoribb volt a refluxos betegek körében ($P = 0,00008$). Önmagában a DE-k ritkábban fordultak elő a refluxos betegek között (3/8, 37,5%), mint az FHB-s betegek között (5/8, 62,5%). Alacsonyabb fogszámot találtunk a GORB csoportban; a különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (18 vs 21; $P=0,098$). Továbbá, több egyén volt fogatlan a GORB csoportban (8/11, 72,7%). Az átlag plakindex 52 (0-100) volt mindkét csoportban.

Az átlag impedancia értékeket összehasonlítottuk a két vizsgálati csoport között, és szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a refluxosoknál, mint az FHB-seknél, és a GERD jellegzetes tendenciáját láttuk.

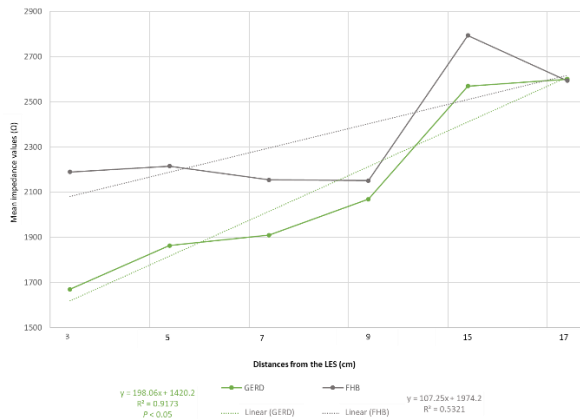


Figure 4. Mean impedance values in patients with gastroesophageal reflux disease and those with functional heartburn. GERD: Gastroesophageal reflux disease; FHB: Functional heartburn; LES: Lower esophageal sphincter

A teljes vizsgálati populációban a parodontális vizsgálat csak 105 betegnél volt lehetséges, mivel 11 fogatlan volt köztük. A vizsgált alanyok közül 17/105 (16,2%) szenvedett egyedül DE-ben, 24/105-ben (22,9%) csak PD-ben, 10/105 (9,5%) mindkettőben és 54/105 (51,4%) pedig egyikben sem. A DE-s betegeknél önmagában nem volt több kóros reflux, mint az ép fogakkal rendelkezőknél (41,2% vs 27,8%). Mind a PD-ben, mind a DE-ben szenvedő betegek körében a patológiás reflux szignifikánsan gyakoribb volt (27,8% és 90,0%; $P=0,03$), mint a DE és PD nélküli betegek körében. Továbbá a PD-ben és DE-ben szenvedő betegeknél magasabb volt a nyelőcsőgyulladás pontszáma (1,8 vs 0,9; $P=0,05$), mint a fogászati betegségben nem szenvedőknél, és tendencia volt a proximális refluxra ($P=0,08$). A fogvesztést okozó PD jelenléte gyakoribb volt, mint a DE vagy mindkettő jelenléte (18 vs 22 és 24, $P=0,11$).

Az átlagos impedancia értékeket értékelve a DE-ben és PD-ben szenvedő betegeknél a tendencia hasonló volt a refluxos betegekéhez.

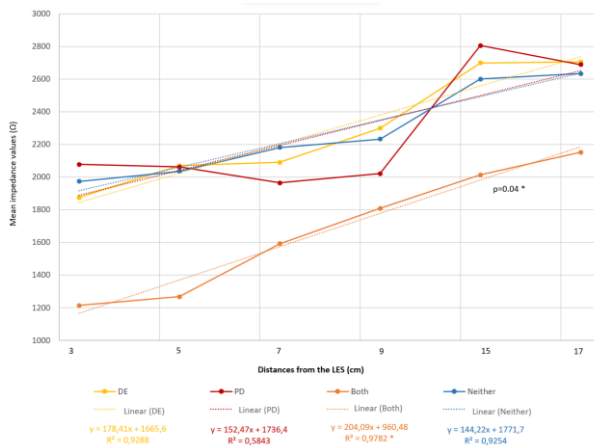


Figure 5. Mean impedance values in patients with or without dental erosion and periodontal disease. The asterisk (*) the curve of "Both" group is significantly different from the others, and similar to the one in patients with gastroesophageal reflux disease. PD: Periodontal disease; DE: Dental erosion; LES: Lower esophageal sphincter

A fent említett kockázati tényezőkön kívül más nem volt kimutatható a vizsgálatban.

7. MEGBESZÉLÉS

Délkelet-magyarországi vizsgálatunk elsőként állapította meg a refluxos tünetek epidemiológiai jellemzőit Kelet-Európában. Eredményeink szerint ezeknek a tüneteknek a prevalenciája szignifikánsan alacsonyabb, mint a nyugati országokban. A legtöbb populáció-alapú epidemiológiai tanulmány a legalább havonta jelentkező, típusos refluxos tünetek magas prevalenciájáról számolt be. Általában a prevalencia 20% és 30% között mozog a nyugati országokban. Egy Egyesült Királyságban végzett tanulmány, amelybe 3179 beteget vontak be, a mintapopuláció 28,7%-ánál írt le GORB-ot, és azt találta, hogy ez gyakoribb a szociálisan hátrányos helyzetűek körében ($P < 0,005$). Bár ezeket a lehetséges összefüggéseket is megvizsgáltuk, nem tudtunk összefüggést kimutatni a refluxos tünetek jelenléte és a résztvevőink társadalmi-gazdasági státuszának különböző mérései között. Egy nemrégiben készült olasz tanulmány szerint a GORB prevalenciája 26,2% volt (792/3012). A szerzők szignifikáns különbségeket találtak a betegség gyakoriságában a nem, a dohányzási szokások és a BMI viszonylatában. A refluxos tünetek gyakrabban fordultak elő a nők, a dohányosok és a magasabb BMI-értékkel rendelkezők körében.

Ezzel szemben egy Indiában végzett tanulmány a refluxos tünetek alacsonyabb gyakoriságáról számolt be, a 3224 résztvevő 7,6%-a tapasztalt gyomorégést és/vagy savas felbőfögést legalább hetente egyszer. Az idősebb kor és a nem vegetáriánus, sült ételek, szénsavas italok és tea/kávé fogyasztása összefüggésbe hozható a GORB-bal. Az irodalomban egyetlen olyan vizsgálatot azonosítottunk, amelyet Japánban végeztek, és amely pozitív összefüggést számolt be a felső tápcsatornai tünetek és az alacsonyabb testmagasság között (idős, főleg női japán résztvevők körében). Véradó önkénteseinknél ez az összefüggés is kimutatható volt, és a testmagasság a refluxos tünetek gyakoriságának növekedésével csökkent.

Az elhízás szerepet játszik a GORB tüneteinek, valamint szövődményeinek (eróziós nyelőcsőgyulladás, Barrett-nyelőcső és nyelőcső adenokarcinóma) kialakulásában. Az elhízás ebben a populációban kimutatott kockázati tényező volt, de a túlsúly vagy az elhízás önmagában nem járt együtt a tünetek magasabb prevalenciájával. A legújabb epidemiológiai vizsgálatok összefüggést mutattak ki a BMI és a GORB között, mind a tüneti forma, mind a különféle szövődmények (pl. erozív nyelőcsőgyulladás, Barrett-nyelőcső) tekintetében. Jelen tanulmány ezt a funkciót két megközelítéssel vizsgálta. Először is, az enyhe, krónikus, nem kizáró betegségekben szenvedő résztvevők nagyobb gyakorisággal mutattak refluxos (típusos/atípusos) tüneteket, mint a túlsúlyos/elhízott, egyébként egészséges résztvevők. Másodszor, pozitív lineáris korrelációt találtunk a refluxos tünetek előfordulása és az elhízás jelenléte között.

A dohányzás jelentősen súlyosbítja a GORB-ot a savas reflux közvetlen provokálásával és az alsó nyelőcső-záróizom nyomásának tartós csökkenésével. Vizsgálatunkban a dohányzás is jelentős kockázati tényező volt.

Továbbra sem világos, hogy a kávéfogyasztás egyik kockázati tényezője lehet-e a GORB kialakulásának. Egy nemrégiben készült tanulmány nem talált összefüggést a kávéfogyasztás és a tünetek vagy az erozív nyelőcsőgyulladás között. Egy másik tanulmányban a kávé (a teával ellentétben) növelte a GORB előfordulását. Ezért a koffeintől eltérő tényezők is felelősek lehetnek a GORB kiváltásáért. A kávéfogyasztás jelentős kockázati tényező volt a vizsgált populációnkban.

Ezek az eredmények összességében azt mutatják, hogy a refluxos tünetek előfordulása Délkelet-Magyarországon közelebb állt a keleti országok adataihoz. Érdekes módon

a kimutatott kockázati tényezők egy része alátámasztotta a keleti vizsgálatok korábbi eredményeit, míg mások a nyugati vizsgálatok eredményeit.

Egyes krónikus betegségek társulhatnak a felső tápcsatornai motilitási zavarokkal. A tünetekkel járó GORB epidemiológiai tanulmányai azonban nem értékelték ezek refluxos tünetek prevalenciájára gyakorolt hatását. Jelen tanulmányban összefüggést találtunk a refluxos tünetek és a krónikus betegségek között. Ezenkívül előfordulásuk háromszor magasabb volt az enyhe, krónikus, nem kizáró betegségekben szenvedő egyéneknél, mint a látszólag egészséges egyéneknél. Ezért az eredményeink alapján az elsődleges GORB valószínűleg kevésbé gyakori, mint gondoltuk. Ez a különbség magyarázható a felső tápcsatornai hypomotilitással, amely ezekhez a rendellenességekhez vagy gyógyszeres kezelésükhöz kapcsolódik.

A GERD pozitív családi anamnézisének több tanulmány is vizsgálta, de ezek többnyire a genetikai markerekre vonatkoztak. Epidemiológiai vizsgálatok nem vizsgálták a betegség pozitív családi anamnézisének nagyobb populációkban. Eredményeink azt mutatják, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél gyakoribbak a típusos GORB-tünetek, nagyobb valószínűséggel volt pozitív családi anamnézisben GORB.

A GERD és az FHB teljes tüneti hasonlósága bonyolulttá és erőforrás-igényessé teszi a gyomorégés differenciáldiagnózisát. A Róma IV kritériumrendszer szerint a gyomorégés tünetének gyakorisága és szubjektív súlyossága alapján nem lehet megkülönböztetni a sav és a túlérzékenység szerepét a gyomorégés kialakulásában. A diagnózis megerősítéséhez a nyelőső részletes vizsgálata szükséges. Legjobb tudomásunk szerint ez a tanulmány az első, mely szájüregi manifesztációk alapján próbálja differenciálni az FHB-t és a GORB-ot. A szájüregi értékelés alkalmazásának indoka annak alacsony költségén, széles körű elérhetőségén, valamint azon a tényen alapul, hogy a vizsgált paraméterek nem átmeneti tünetek, hanem a GORB hosszú távú következményei.

A szakirodalomban számos tanulmány található a GORB és a DE vagy PD közötti összefüggésről. Legjobb tudásunk szerint azonban a kemény- és lágyszöveti eltéréseket együttesen értékelő tanulmányok még nem készültek. Továbbá egyik korábbi tanulmány sem vizsgálta kapcsolatukat fogászati és gastroenterológiai szempontból.

Kutatásunk eredményeként a DE-sek 41,2%-a volt refluxos, ami nem bizonyult szignifikáns eredménynek. Ez az eredmény azonban eltért az irodalomban feljegyzett

megállapításoktól. Pace és munkatársai a közelmúltban publikáltak egy metaanalízist, amely 17 megfigyelés és eset-kontroll tanulmányt tartalmazott a GORB-ról és a DE-ről, amelyben a két állapot közötti szoros összefüggésről számoltak be. A DE medián prevalenciája az összes refluxos betegnél 24%, a felnőtt refluxos betegeknek medián prevalenciája pedig 32,5% (21,0%-83,0%) volt.

Megállapítható, hogy az általunk vizsgált betegcsoportban a DE-k prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a refluxos betegek körében (33,1%), mint az FHB-s betegek körében (12,0%) ($P < 0,01$). Eredményeink eltérnek a világ különböző részein végzett vizsgálatok eredményeitől.

A PD kialakulásának mechanizmusa GORB-ban főként a savnak a nyálkahártyára gyakorolt közvetlen hatásának tulajdonítható, bár feltételezhető, hogy a nyálelválasztás is szerepet játszik. Watanabe és munkatársai a lágyszöveti tünetek (pl. rossz lehelet és égő érzés), a szájúregi tünetek (pl. savanyú/keserű szájíz) és a GORB összefüggéseit találták.

A tanulmány fő eredménye az volt, hogy nem találtunk szignifikáns összefüggést a GORB és a DE-k között, míg néhány egyéb tünet vagy objektív szájnyalkahártya-eltérés szignifikánsan összefügg a GORB-bal. Ezzel szemben az általunk megkérdezett és megvizsgált betegek válaszai alapján nem találtunk olyan tényezőt, amely szignifikáns szájúregi panaszok (pl. száj- és nyelvégés, kellemetlen lehelet, ízérzékelési problémák, nyálkahártya gyulladás, savanyú szájíz) előfordulására utalna.

Vizsgálatunkban sem a DE, sem a PD önmagában nem jelezte előre a patológiás reflux jelenlétét. Ezekben az esetekben nincs lényegesen több reflux. Ha azonban mindkettő jelen van, akkor valószínűbb a patológiás reflux egyidejű jelenléte, amit a refluxos populációra jellemző mintát követő impedancia-eltérések mutatnak.

Magasabb nyelöcsőgyulladás pontszámot találtunk a DE-ben és a PD-ben együttesen szenvedő betegeknek, mint a fogászati betegségben nem szenvedőknél. Ez az eredmény arra utal, hogy a DE és a PD esetében súlyosabb a nyelöcsőgyulladás, mint a többi csoportban. A DE foka és az nyelöcsőgyulladás súlyossága közötti összefüggést alig vizsgálták.

Vizsgálatunknak voltak korlátai: Először is, a vizsgálatot egyetlen tercier beutalási központban végeztük, ezért a GERD fenotípusok prevalenciája eltér az átlagpopuláció értékeitől. Másodsor, a pH-MII folyamata során a fekvőbetegeket olyan standard

körülmények között vizsgáltuk, amelyek nem felelnek meg az otthoni mindennapi körülményeiknek. A DE-k kumulatív elváltozásoknak tekinthetők, amelyek a reflux hosszú távú következményeit képviselik. Ezért a fogászati állapot nem feltétlenül korrelál az aktuális reflux állapottal, mivel a bolus expozíciós idő nem mindig azonos, és napról napra jelentősen változhat, különösen a nyelőcső proximális részén.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, a délkelet-magyarországi véradók körében a refluxos tünetek prevalenciája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nyugati országokban, és közelebb áll a keleti értékekhez. Az egyébként egészséges, nem elhízott egyéneknél a legalább hetente előforduló refluxos tünetek előfordulása <5% volt. Az enyhe, nem kizáró krónikus betegségek jelenléte, pozitív családi anamnézis, a kávéfogyasztás, a dohányzás, az alacsonyabb testmagasság és a magas BMI szignifikánsan növelte a refluxos tünetek előfordulását.

A gyomorégéses betegek fogászati vizsgálata hasznosnak tűnik a GORB és az FHB differenciáldiagnózisában. A fogeróziók és a fogágybetegségek együttes megjelenése a refluxbetegséggel, míg azok hiánya a funkcionális gyomorégéssel mutatott összefüggést. Sem a DE, sem a PD (különösen annak enyhe formái) önmagában nem volt prediktív a vizsgált kórképekre.

9. AZ ÉRTEKEZÉSBE MEGÁLLAPÍTOTT ÚJ EREDMÉNYEK

1. Vizsgálatunk volt az első populáció szintű kutatás, amely a GORB prevalenciáját vizsgálta Magyarországon.
2. A délkelet-magyarországi véradók körében a GORB prevalenciája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nyugati országokban.
3. Az enyhe, nem kizáró krónikus betegségek jelenléte szignifikánsan növelte a refluxos tünetek előfordulását.
4. A gyomorégéses betegeknél a fogeróziók és a parodontológiai betegségek együttes megjelenése erősen összefügg a GORB-bal.
5. A gyomorégéses betegek fogászati rendellenességeinek hiánya előre jelezte az FHB jelenlétét.
6. A gyomorégéses betegek fogászati értékelése hasznosnak tűnik a GORB és az FHB differenciáldiagnózisában.

7. A funkcionális gyomorégésben szenvedő betegek átlagos, 24 órás nyelőcső impedancia profilja eltérő, mint a GERD-ben szenvedő betegeké. Az átlagos, 24 órás nyelőcső impedancia profil új, hasznos paraméter lehet a GERD diagnózisában.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném őszinte köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítettek és inspiráltak doktori tanulmányaim során. Először is szeretnék hálat mondani témavezetőmnek, **Dr. Rosztóczy Andrásnak** minden támogatásáért, gyakorlati tanácsaiért és iránymutatásaiért, valamint értékes ötleteiért, észrevételeiért és tudományos kutatásaim irányításáért, melyek nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg.

Szeretném megköszönni a **Felső Tápcsatornai Motilitás Munkacsoport** korábbi és jelenlegi munkatársainak a tőlük kapott segítséget: **Dr. Róka Richárd, Dr. Inczeffi Orsolya, Dr. Ollé Georgina, Dr. Bálint Lenke és Vadászi Klára**, akik munkám során végig bátorítottak és támogattak.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Wittmann Tibornak, Prof. Dr. Ábrahám Györgynek és Prof. Dr. Lengyel Csabának**, a Szegedi Tudományegyetem korábbi I. sz. Belgyógyászati Klinikájának, majd Belgyógyászati Klinikájának egykori és jelenlegi intézetvezetőinek, hogy lehetőséget adtak arra, hogy az általuk vezetett intézetben dolgozhassak.

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani **Dr. Szekeres Veronikának és kollégáinak** az OVSZ Szegedi Regionális Véréllátó Központjában, akik mindannyian segítették a kutatómunkámat.

Végezetül szeretném megköszönni **családomnak és barátaimnak** minden támogatásukat, végtelen türelmüket és biztatásukat.