

Kutatási munkatervünkben a célokat az alábbi pontokban fogalmaztuk meg:

1. Diagnosztikus algoritmus kidolgozása a gastroesophagealis reflux betegség atípusos, légúti tünetekkel járó eseteiben.
2. A gastroesophagealis reflux betegség atípusos, légúti tünetekkel járó eseteiben észlelhető kórélettani eltérések, motilitási zavarok természetének leírása, a kórkép típusos eseteivel történő összevetése.
3. A gastroesophagealis reflux betegség atípusos, légúti tünetekkel járó eseteiben észlelhető endoscopos és szövettani morfológiai eltérések kiértékelése.
4. Hatékony kezelési séma kidolgozása, a sebészi kezelés indikációjának, a beteg kiválasztás szempontjainak lehetőség szerinti pontos definiálása.
5. A gastroesophagealis reflux betegség talaján kialakult Barrett metaplasia alakulásának követése, a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequentia vizsgálata.

A zárójelentés elkészítése idején 42 gyógyszeres kezelésben részesülő és 33 sebészi kezelésen (laparoscopos antireflux műtét) átesett, légúti tünetekkel is bíró reflux beteg adatai álltak rendelkezésünkre. A légúti tünetekkel nem érintett reflux betegek adatai a munkacsoport által gondozott betegek adatbázisából származnak (28 beteg).

A gastroesophagealis reflux betegség (GERB) légúti tünetekkel járó eseteiben a betegek több mint 2/3-nál kifejezett savas expositio volt észlelhető a distalis és a proximális mérő pontokon. Mind a légúti tünetekkel bíró, mind a típusos tünetekkel jelentkező betegeknél a distalis expositio szignifikánsan nagyobb bizonyult, mint a normál egyéneken észlelhető érték. Ugyanakkor a mind a distalis, mind a proximális expositio értéke a légúti panaszokkal bíró csoportban szignifikánsan magasabb volt a típusos panaszokkal jelentkező reflux betegek értékeinél. A savas expositio mértéke szignifikánsan nagyobb volt a légúti panaszokkal is érintett reflux betegeken, mint a típusos panaszokkal bíró reflux betegeken mind a distalis, mind a proximális mérőponton.

A nyelőcső motilitás vizsgálata során azt találtuk, hogy a nyelőcsőtest motilitási zavarára utaló, elemzés tárgyává tett manometriás eltérés (szimultán kontrakciók aránya  $\geq 20\%$ ) nagyobb arányban volt megfigyelhető a légúti tünetekkel is érintett csoportban, mint a típusos panaszokkal rendelkező betegek körében, bár a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Ez közvetett módon a nyelőcsőtisztulás – un. clearing - károsodott voltára utal, és jól korrelál a pH mérések által igazolt magasabb savas expositio tényével. Valószínűsíthető a nyelőcsőtest károsodott motilitásának oki szerepe a légúti tünetek kialakulásában.

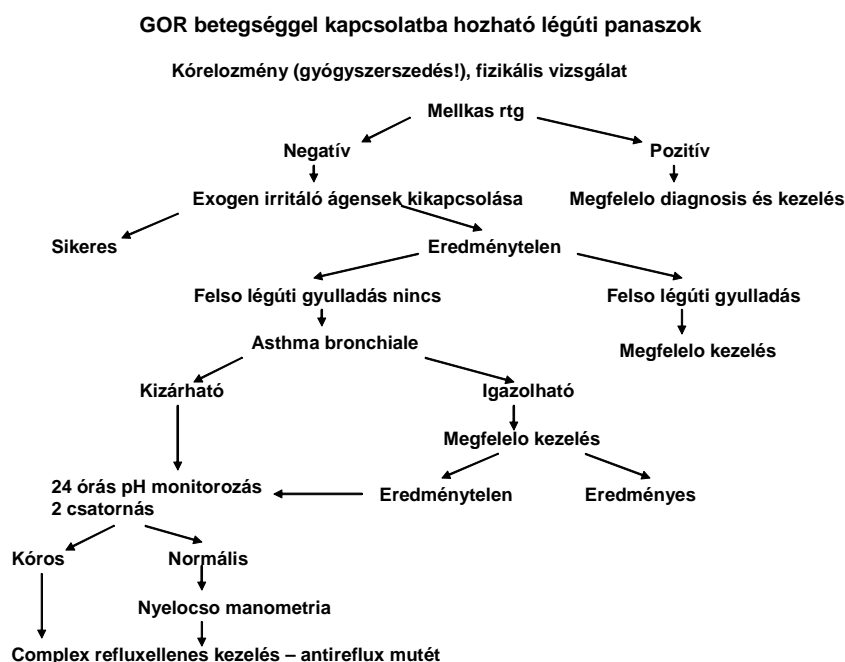
Az endoscopos morfológiai megjelenés és a tünetek jellege – típusos panaszok vagy légúti panaszok jelenléte – illetve a panaszok súlyossága – VAS segítségével vizsgálva – között nem találtunk különbséget, tehát az endoscopos morfológia nem ad támpontot a betegség symptomatológiai osztályozásában.

A sebészi kezelés indikációjának pontosítása és az eredmények vonatkozásában az alábbi eredményeket értük el. A sebészi kezelés indikációjának felállításában fontos tényezőnek bizonyult a reflux tevékenység és tünetek közötti asszociáció igazolása. Negatív standard reflux paraméterek (reflux index, DeMeester score) mellett igazolt tünet asszociáció alapján a diagnózis megalapozottan állítható fel. A műtéti kezelés feltétele oldaláról a beteg consensusa mellett a jelentős nyelőcsőtest motilitási zavar hiánya emelhető ki lényeges tényezőként.

A műtéti kezelés korai eredményeit illetően azt találtuk, hogy a pH méréssel vizsgálható standard reflux paraméterek, illetve a manometriával elemezhető alsó nyelőcső sphincter nyomás szignifikáns javulása volt megfigyelhető a típusos panaszokkal bíró betegek és a légúti tünetekkel érintett beteg körében egyaránt. Míg

a típusos tünetek prompt jelentős javulást mutattak, addig a légúti tünetek javulása, bár szinte minden esetben megfigyelhető volt, a javulás mértéke és dinamikája és hosszszetszeti alakulása kevésbé kifejezettnek bizonyult összevetve a típusos panaszok viselkedésével. Összefoglalva a sebészi kezelés hatékony kezelési alternatívát kínál a tünetek kialakulásában bizonyítottan oki szerepet játszó reflux tevékenység (reflux tevékenység és tünet asszociáció) esetén, a panaszmentességet vagy kedvezőbb életminőséget csak folyamatos gyógyszeres kezeléssel elérő reflux betegek számára. A műtéti indikáció fakultatív, minden esetben individuálisan mérlegelendő. Aspirációval járó volumen reflux fennállásakor a műtéti kezelés eredményei kedvezőbbek, a gyógyszeres kezelés eredményeinél. Ugyanakkor kihangsúlyozandó, hogy jellemzően a légúti tünetek javulása kevésbé kifejezett és gyors a műtétet követően, mint a típusos tünetek javulása eltekintve az aspirációval járó un. volumen reflux ritka eseteitől, ahol a műtétet követően azonnali javulás áll be.

Munkánk eredményeit feldolgozva az idevágó hazai és nemzetközi irodalmi adatokat is áttekintve a munkatervünkben szereplő, a légúti tünetekkel érintett reflux betegek kivizsgálásakor alkalmazható diagnosztikus algoritmus tervezete véglegesíthető. Ez a gyakorlati klinikum számára megbízható támpontot nyújt a légúti panaszok és a gastroesophagealis reflux betegség feltételezett ok-okozati összefüggésének igazolására vagy kizárására.



A munkatervünkben szereplő Barrett metaplasia dysplasia és carcinoma sequentia vizsgálata vonatkozásában eredményeink kezdetinek minősíthetők, a munka folytatását indokoltnak tartjuk és végezzük. A kérdés csak több centrum együttműködésével, standard vizsgálati protokoll alkalmazásával több évi prospektív vizsgálattal elemezhető. Munkánk során együttműködve a Semmleweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikájával vizsgáltuk a PCNA, a p53, SIMA és EGFR expressiot ép nyelőcső és cardia valamint esophagitis és Barrett metaplasia területéről vett biopsziás mintákban. Barrett esophagus az ép cardiához hasonló sejtciklus fehérje expressiot mutatott, míg intesztinális metaplázia jelenléte esetén fokozott p53 expressio volt megfigyelhető. Dysplasiát és carcinomát a vizsgálati periódusban nem

detektáltunk, de az idő rövide és az esetszám alacsony volta miatt ezen adatokból következtetést levonni jelenleg nem lehet.

A kutatási munka során a tervezett célok döntő többségét sikerült elérnünk. A munkánk ütemezésében történt csúszást rajtunk kívül álló okok, mint a szerződés aláírásának elhúzóda, az évi keretek megnyitásának elhúzóda stb. magyarázták alapvetően. A megtervezett folyamatos, ritmikus munkát a források évről évre történő csökkentése és szakaszos elérhetőse megnehezítette.

Munkánk részeredményeiről számos hazai és külföldi kongresszuson beszámoltunk, összefoglaló hazai és nemzetközi közlemény elkészítése folyamatban van. Ezekről, élve az OTKA szabályzat biztosította lehetőséggel, az elfogadást illetve a megjelenést követően szeretnénk az OTKA felé beszámolni. Szeretném kiemelni, hogy a kutatást a klinikai és oktató munka mellett végeztük, a rendelkezésünkre bocsátott pénzügyi forrásból személyi kifizetés nem történt, azt szinte kizárólag műszerbeszerzésre és dologi beszerzésre (döntően mérőszondák) fordítottuk. A négy év alatt a tervezettnél kevesebbet fordítottunk tudományos rendezvényen való részvétel támogatására is, egy hazai és egy külföldi kongresszusra történő kiutazást fedeztünk belőle.