

A gastrooesophagealis refluxbetegség kialakulásának és
kezelésének kockázati tényezői

Doktori tézisek

Dr. Pregun István

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:

Dr. Herszényi 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

BEVEZETÉS

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) gyakori emésztőrendszeri kórkép. Az elmúlt években a gyakoriság világszerte nőtt: hozzávetőleg a nyugat-európai társadalmak 10-20%-át érinti. A GERD-hez vezető kórtani folyamat összetett, számos tekintetben tisztázatlan. Több tényező merült fel, amely a kórtani folyamatban szerepet játszhat (genetikai, anatómiai és környezeti tényezők, elhízás, diéta, dohányzás és alkoholfogyasztás, gyógyszerek, fizikai aktivitás).

A kórisme gyakran a jellemző tünetek alapján (gyomorégés, reurgitáció) felállítható. E mellett azonban a GERD számos más tünetet okozhat (nem szív eredetű mellkasi fájdalom, dysphagia). A légzőszervi tünetek (asthma, idült köhögés, rekedtség) a GERD extraintestinalis tüneteiként ismertek. A nyelőcső nyálkahártya különböző mértékben károsodhat GERD következtében (erosiv oesophagitis, Barrett-nyelőcső, peptikus szűkület, nyelőcső adenocarcinoma).

A GERD tünetek jelentősen befolyásolják az életminőséget: étkezési, alvási rendellenességek, szorongás alakulhatnak ki, csökkenhet a szociális aktivitás, amely a munkavégzést is károsan befolyásolhatja. A GERD ugyanúgy az életminőség romlásához vezethet, mint más krónikus betegség.

Egy megfigyelés szerint a hivatásos énekesek között - feltételezhetően foglalkozásuk miatt - a GERD tünetek

gyakrabban fordulnak elő. Más adatok szerint a fokozott fizikai aktivitás reflux-epizódot okozhat, vagy a GERD tüneteinek rosszabbodásához vezethet. A reflux-epizódok száma összefügg a tevékenység intenzitásával és annak időtartamával. Az intraabdominális nyomás átmeneti emelkedése az antireflux-barrier-rel szemben a GERD tünetek egyik oki tényezője lehet. A reflux-tünetek gyakoriságát ebből a szempontból nem vizsgálták fúvós hangszeren játszó művészek, üvegfúvók vagy vizilabdázók között.

A GERD kezelésének alapja a hatékony savszekréciógátlás protonpumpa-gátló (PPI) szerekkel. Az antralis G-sejtekből származó gastrin a savelválasztás fő szabályozója; nem csak serkentő, de a gyomornyálkahártyára – elsősorban a gyomor neuroendokrin, enterokromaffin-szerű (ECL) sejtjeire - kifejtett trofikus hatása is ismert. A hatékony, PPI szerekkel történő savgátló kezelés – különösen hosszú távon alkalmazva – a hypoaciditás következményeként gastrin szint növekedéshez vezethet.

A chromogranin A (CgA), a granin-család tagja, a neuroendokrin daganatok (NET) ismert jelzője. Atrófiás gastritisben mind a gastrin, mind a CgA szint nő. Savszekréciógátló kezelés hasonló állapothoz vezethet: egyes vizsgálatok adatai szerint a tartós, hatékony savszekréciógátló kezelés során mind a gastrin, mind a CgA szint nő, ami az ECL -sejtek túlműködésének/burjánzásának következménye lehet. Az adatok

többsége a közép, vagy hosszútávú (hónapok-évek) PPI kezeléssel kapcsolatos, a rövid távú kezeléssel kapcsolatban csekély, a protonpumpa-gátló szerek néhány napos hatásáról pedig egyáltalán nincs adat. Kevésbé ismert a PPI kezelés elhagyásának ezirányú hatása.

Egyes adatok szerint a *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) pozitív betegek szérumának CgA- és gastrin szintje meghaladja a *H. pylori* negatív betegekéét.

Vizsgálatainkban a GERD kialakulásának és kezelésének egyes kockázati tényezőit elemeztük.

CÉLKITŰZÉS

A hivatásos énekesek és opera kórustagok rendszeresen, aktívan használják rekeszizmukat, amikor a subglotticus nyomás hirtelen csökkentésére van szükség. Ez az intraabdominalis nyomás növekedéséhez vezethet, elősegítve a reflux kialakulását és a GERD tüneteinek romlását. Megfigyelések szerint a fokozott fizikai aktivitás is refluxos tüneteket provokálhat. Mindezek alapján vizsgálatunkban egyes GERD tünetek gyakoriságát elemeztük olyan csoportokban, ahol az erőlködés, az intraabdominalis nyomás növekedése - a foglalkozás miatt - gyakran előfordul. A következőket vizsgáltuk:

- a reflux-tünetek gyakorisága (gyomorégés, regurgitáció, rekedtség, epigastriális fájdalom, mellkasi fájdalom,

köhögés, hányinger, hányás) énekesek, fúvós hangszeren játszó művészek, üvegfúvók és vizilabdázók között, kontroll csoporthoz viszonyítva

- a reflux-tünetek és a zenéléssel/énekléssel/munkával eltöltött idő összefüggésének vizsgálata

A gyomorsavszekréciónak neuroendokrin rendszerre kifejtett hatását vizsgálva több betegcsoportban elemeztük a különböző típusú és dózisos PPI szerek CgA és gastrin szintre kifejtett hatását. Másfelől a PPI kezelés elhagyásának következményeit is vizsgáltuk. Célkitűzéseink a következők voltak:

- a *H.pylori* fertőzés befolyásolja-e a szérumban a CgA és gastrin szintjét

- az újonnan felfedezett és PPI kezelést igénylő GERD betegekben hogyan változik a CgA és gastrin szint rövid távú, különböző típusú és dózisos 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.

MÓDSZEREK

Résztvevők

485 személy került beválasztásra a GERD lehetséges kockázati tényezőit elemző vizsgálatunkba; a 216 énekes közül azonban 14-en (6.5%) elutasították a részvételt (az elutasítási arány a fúvós hangszereken játszó, üvegfúvók és vizilabdázók között is hasonló volt). Végül 202 hivatásos énekes, 71 fúvós hangszereken játszó művész, 43 üvegfúvó és 54 vizilabdázó vett részt a vizsgálatban.

A kontrollcsoport létszáma 115 volt (orvostanhallgató: $n = 45$; tanár: $n = 19$; ügyvéd: $n = 37$; mérnök: $n = 14$).

A BMI alapján a túlsúlyosság és elhízás a fúvósoknál és az üvegfúvóknál gyakrabban fordult elő, szemben a kontroll csoporttal. A késő esti étkezést az énekesek és a fúvós hangszereken játszó művészek részesítették előnyben. A dohányzást tekintve két csoportban volt lényegességi szintet meghaladó különbség: az énekesek körében kevesebben, az üvegfúvók között többen dohányoztak mint a kontroll személyek. Az alkoholfogyasztásban nem volt különbség a csoportok között. A vizilabdázóktól eltekintve a szabadidős fizikai aktivitás megegyezett a különböző csoportokban.

A PPI szerek szérum gastrin és CgA szintre kifejtett hatását több betegcsoportban vizsgáltuk. A *H.pylori* fertőzés szérum CgA és gastrin szintre kifejtett hatását 39 (22 nő, 17 férfi;

22 *H.pylori* negatív és 17 *H.pylori* pozitív) dyspepsiás panaszok miatt felső endoszkópián átesett betegeben vizsgáltuk (*Hp-csoport*). 18 év alatti életkor, malignus betegség, megelőző savszekréciógátló kezelés vagy olyan ismert kórállapot, amely CgA és gastrin szint növekedéshez vezet, kizárási feltételt jelentettek.

A második csoportba olyan újonnan felfedezett GERD betegeket választottunk, akiknél PPI kezelésre volt szükség (*A-csoport*, n=54). A harmadik csoportba azok a *H. pylori* negatív GERD betegek kerültek, akik legalább 6 hónapig folyamatos PPI kezelésben részesültek (*B-csoport*, n=42). A betegek egy alcsoportját (akiknél tünetmentesség/endoszkópos vizsgálat alapján már nem volt szükség savgátló kezelésre) tovább vizsgáltuk (*B/I alcsoport*, n=11). A betegek bejegyző nyilatkozat aláírását követően vettek részt a vizsgálatban, amelyet a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága hagyott jóvá.

Kérdőív

A GERD kockázati tényezőit elemző vizsgálatunkban a reflux-tüneteket a résztvevők által kitöltött kérdőív alapján értékeltük, amelyben az általános, az egyénre vonatkozó kérdéseken kívül (nem, életkor, testsúly, testmagasság, alkoholfogyasztás, dohányzás, étkezési szokások, fizikai aktivitás) a típusos reflux-tünetekre vonatkozó kérdések is

szerepeltek. A reflux-tünetek gyakoriságát pontrendszer segítségével értékeltük (1-6), a tünetek intenzitásával együtt. Az énekesek és a fúvós hangszeren játszóknak arra is válaszoltak, hogy mióta énekelnek/zenélnek (év) és mennyit gyakorolnak (óra/hét). Az üvegfúvók és vízilabdázók is választ adtak arra, hogy mióta sportolnak, milyen aktívan edzenek (óra/hét).

Vizsgálati terv

A PPI szerek gastrin és CgA szintre kifejtett hatását vizsgálva az *Hp-csoport* betegeitől 10 órás éhezést követően könyökvénából vettünk vért a szérumban CgA és gastrin szint meghatározáshoz. Az *A-csoport*-ba sorolt GERD betegeknél vért vettünk a PPI kezelés megkezdése előtt (0.nap). A GERD súlyosságának megfelelően különböző típusú és dózisu PPI-t alkalmaztunk. Mindezek alapján a betegeket további 3 alcsoportra osztottuk: kis-dózisu PPI kezelés (esomeperazol 1x20 mg, n=11), átlagos-dózisu PPI kezelés (lansoprazol 1x30 mg n=5, pantoprazol 1x40 mg n=5, rabeprazol 1x20 mg n=5, esomeperazol 1x40 mg n=6) és nagy-dózisu PPI kezelés (esomeperazol 2x40 mg n=14, pantoprazol 2x40 mg n=5, rabeprazol 2x20 mg n=3). További vérvétel történt öt (5.nap), tíz (10.nap) és huszonnyolc nappal (28.nap) a kezelés megkezdését követően.

A *B-csoport* betegeinél, akik legalább fél évig átlagos dózisu 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 szérum CgA és gastrin szint meghatározáshoz („kezelés során”). Ezt követően azon betegeknél, akiknél a PPI kezelés leállítható volt (n=11) ismételten vért vettünk átlagosan 5 (3-8) nappal a kezelés leállítását követően („kihagyás után”).

Laboratóriumi vizsgálatok

A szérum CgA meghatározás radioimmunoassay módszerrel történt (CGA-RIACT, CIS Bio International, Gif-Sur-Yvette, France). ¹²⁵I 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 gasztrin 17 antiszérum alkalmazásával. A mintát fagyasztottuk a mérésig (normális tartomány: 11-54 pmol/L.).

Statisztika

A GERD tünetek gyakoriságát vizsgálva az énekesek, fűvósok, üvegfűvók és vizilabdázók adatait kontrollcsoporthoz hasonlítottuk. Az elemzést *Student's t-teszt* és *Anova one-way* segítségével végeztük, az értékeket átlag±standard deviáció (SD)

formájában adtuk meg. A további statisztikai értékeléshez a *Fisher-tesztet* és az χ^2 tesztet használtuk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük a lényegességi szintet meghaladónak. Az egyes refluxtünetek előfordulását az alapján vizsgáltuk, hogy az adott tünet a vizsgálatot megelőző egy évben legalább egyszer előfordult (nyers prevalencia arány – crude prevalence rate ratios – PRRs). Elvégeztük a PRR korra, nemre, testtömegindexre, dohányzási szokásra, alkoholfogyasztásra, szabadidős sportra, késői étkezésre vonatkoztatott értékelését is (kiigazított PRR, 95%-os konfidenciaintervallum, CI). A statisztikai elemzéshez SAS Proc Genmod szoftvercsomagot használtuk (SAS Institute, Cary, North Carolina).

A PPI-szerek szérumban 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.

EREDMÉNYEK

A gyomorégés, regurgitáció és rekedtség az énekesek között gyakrabban fordult elő, mint a kontroll csoportban

($p < 0.001$). A fúvós hangszeren játszóknál a gyomorégés ($p < 0.05$), a gyomortartalom visszaáramlása ($p < 0.01$), míg az üvegfúvók között a regurgitáció fordult elő gyakrabban ($p < 0.01$). Bár a vízilabdázók között a gyomorégés, regurgitáció, epigastriális fájdalom és rekedtség gyakrabban fordultak elő, az eltérések nem haladták meg a lényegességi szintet.

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 fúvós hangszeren játszó művészek ($n=71$) gyomorégéséről ($n=36$, 50,7%, $p < 0,05$) és regurgitációról ($n=37$, 52,1%, $p < 0,01$) számoltak be gyakrabban, összevetve a kontroll csoporttal.

Az üvegfúvók ($n=43$) között a savas visszaáramlás fordult elő többször, 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 fűvósokhoz, a regurgitáció gyakoriságát és intenzitását szignifikánsan befolyásolta a foglalkozással eltöltött idő és a BMI ($p < 0,05$).

A vízilabdázókat és a kontrollesoportot 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 és a savas regurgitációt súlyosabbnak ítélték meg, mint a kontroll csoport. A tünetek súlyosságában a fűvós hangszerezen játszó és az üvegfűvók esetén a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet.

A PPI szerek szérumban CgA/gastrin szintre kifejtett hatását vizsgálva eredményeink a következők voltak:

Hp-csoport

Nem különbözött lényegességi szintet meghaladó mértékben a szérumban CgA és gastrin szint a *H.pylori* pozitív és negatív betegekben [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)]. Ennek ellenére *H.pylori* negatív betegek kerültek az *A-csoport*-ba, ahol a PPI kezelés hatását vizsgáltuk.

A-csoport

Nem igazolódott összefüggés a 0. napos CgA és gastrin értékek és a BMI, életkor, illetve a nem között.

A szérum CgA és gastrin szint változása PPI kezelés során

Kis-dózisú PPI kezelés során (n=11) a CgA szint fokozatos, lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a kezelés során (p=0,0017), már 5 nappal a kezelés megkezdése után (p<0,005). A gastrin szint is nőtt, de a változás nem érte el a lényegességi szintet.

Az *átlagos-dózisú PPI* alcsoportban (n=21) a szérum CgA gyors, lényegességi szintet meghaladó növekedését figyelhettük meg az 5. naptól (p<0,01). Szignifikáns különbséget észleltünk a 0. és 5., 0. és 10., 0. és 28.napos értékek között (p<0,0001). A gastrin szint növekedése is meghaladta a lényegességi szintet (p=0,0022). A CgA és gastrin szint változása független volt az alkalmazott PPI típustól.

A *nagy-dózisú* alcsoportban (n=22) is a CgA szint gyors, a lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a kezelés megkezdését követően (p<0,001). Ebben a csoportban is szignifikáns különbséget észleltünk a 0. és 5., 0. és 10., 0. és 28.napos értékek között (p<0,0001). A gastrin szint is növekedett a kezelés során, a legkifejezettebb különbség a 0. és 10., valamint

a 0. és 28. nap között volt ($p < 0,001$). Ebben a csoportban sem igazolódott összefüggést a CgA/gastrin szint változás és a PPI típus között.

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. napra még kifejezettebbé vált. A kis és átlagos-dózisú PPI csoport között nem volt különbség a 28 napos kezelés során. Bár a gastrin szint mindhárom csoportban növekedett, a különböző időpontokban végzett összehasonlítás során a különbség a 28. napra megközelítette, de nem érte el a lényegességi szintet ($p=0,06$).

B-csoport

Negyvenkét, legalább fél évig átlagos-dózisú PPI-vel folyamatosan kezelt GERD beteg tartozott a csoportba. A szérumban 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/I 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), $p=0,006$, gastrin „kezelés során”: 79,6 pmol/L (9,7-236,2), „kihagyás után”: 30,9 pmol/L (8,1-101), $p=0,047$].

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

KÖVETKEZTETÉSEK

Munkánk során a GERD kialakulásának egyes kockázati tényezőit és a kezelésben hatékony PPI szerek neuroendokrin rendszerre kifejtett hatásait elemeztük.

Elsőként igazoltuk, hogy a gyomorégés, regurgitáció nem csak hivatásos énekesek, hanem fúvós hangszereken játszó művészek között is gyakoribb, mint a kontrollcsoportban. Feltételezhető, hogy a fúvós hangszereken játszó művészeknél a fokozott, tartós intraabdominalis nyomásemelkedés, a rekeszizom-sphincter-re kifejtett hatás eredményeként fokozódik

a hajlam a refluxra. Új megfigyelésünk, hogy az üvegfűvők között a regurgitáció gyakoribb, mint a kontroll személyekben: ez a tény is a fenti elméletet támasztja alá: a hirtelen emelkedő, tartós hasúri nyomás, mély belégzés és erőlködés – naponta több alkalommal, éveken át – kedvez a reflux kialakulásának.

Felmerült, hogy a megerőltető, intenzív fizikai aktivitás is reflux tüneteket okozhat. Vizsgálatunkban nem igazolódott ilyen összefüggés: bár a vizilabdázók között a gyomorégés, regurgitáció, epigastriális fájdalom és rekedtség gyakrabban fordultak elő, a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet.

Vizsgálatunkban igazoltuk azt is, hogy a tünetek a foglalkozással eltöltött idővel is összefüggenek. Ezért felvethető, hogy a GERD ebből a szempontból foglalkozási ártalomnak tekinthető, amely jelentősen befolyásolja az életminőséget.

A GERD kezelésének alapja a hatékony savszekréciógátló kezelés. Különböző típusú és dózisu PPI szerek rövid távú, szérum CgA és gastrin szintre kifejtett hatását elemeztük több betegcsoportban, e mellett vizsgáltuk a kezelés elhagyásának hatását is. Ellentétben egyes korábbi adatokkal, nem találtunk különbséget sem a gastrin-, sem a CgA-szintekben a *H. pylori* pozitív és negatív betegek között. Feltételezhető, hogy a *H. pylori* pozitív betegekben a fertőzés viszonylag rövidebb ideje állt fent, s súlyosabb nyálkahártya-károsodás nem alakult ki.

Elsőként igazoltuk, hogy a szérumban a CgA már 5 napos PPI-kezelést követően is nő, kis dózis alkalmazása esetén is. Átlagos dózis alkalmazása esetén a lényegességi szintet meghaladóan nő a CgA és gastrin szint. Nagy-dózisú PPI már néhány napos alkalmazás után növeli a CgA és gastrin szintet, s a növekedés fokozatosan vált kifejezettebbé a vizsgált időszakban. Az eredmény felhívja a figyelmet az alkalmazott PPI dózis jelentőségére. Másfelől eredményeink alapján az is megállapítható, hogy a különböző PPI-molekulák azonos mértékben növelik a szérumban a CgA-szintjét.

Eredményeink összhangban vannak azonos korábbi megfigyelésekkel, amelyek a közép és hosszú távú PPI kezelés mellett tapasztalt CgA-szint növekedésről számolnak be; ezen túlmenően vizsgálatunkban igazolódott, hogy az igen rövid távú kezelés is növeli a szérumban a CgA szintet. Ez közvetve a PPI teszt hatékonyságára utalhat.

A hosszú távú PPI-kezelés (>6 hónap) mind a CgA-, mind a gastrin szint tartós növekedéséhez vezet. Ötnapos gyógyszerelhagyás után azonban az értékek a lényegességi szintet meghaladóan csökkennek – ez közvetve a PPI szerek biztonságosságára utalhat. A PPI-k világszerte elterjedtek, alkalmazásukat mindig számításba kell vennünk, amikor neuroendokrin tumor gyanúja miatt CgA-meghatározást végzünk. Eredményeink alapján ötnapos gyógyszerelhagyás már elegendő lehet az álpozitív eredmény elkerüléséhez.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

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

Értekezés témájától független közlemények

Raizer G, Igaz P, Pregun I, Dabasi G, Rácz K. (2011) Neuroendokrin daganat májmetasztázisainak teljes és tartós remissziója szomatosztatinanalóg-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.