

Laringofaringalni refluks nije gastroezofagusni refluks

Andrijana Včeva¹, Hrvoje Mihalj¹, Željko Zubčić¹, Željko Kotromanović¹, Darija Birtić¹, Martina Mihalj²,
Mirjana Grebenar¹, Vladimir Bajtl¹

¹ Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Osijek

² Katedra za fiziologiju i imunologiju Medicinskoga fakulteta Osijek

Autor za korespondenciju

Andrijana Včeva

Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Osijek

Klinički bolnički centar Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, Croatia

Phone: +385 31 203 945; fax.: +385 31 512 203;

E-mail: vceva.andrijana@yahoo.com

Pregledni članak

UDK 616.22 + 616.34

Prispjelo: 8. lipnja 2011.

Laringofarinksni refluks (LPR) i gastroezofagusni refluks (GER) dva su različita klinička entiteta, dvije različite bolesti koje se razlikuju po simptomima, kliničkim manifestacijama, mehanizmu nastanka refluksa, različitim dijagnostičkim kriterijima i terapijskom pristupu. Osnovni simptomi LPR-a su ovi: promuklost, kronično čišćenje grla, postnazalni drip, teškoće gutanja, suhi kašalj, teškoće s disanjem, a samo 6 do 11% bolesnika ima žgaravicu, podrigivanje, pečenje iza prsne kosti i osjećaj vraćanja želučanoga sadržaja u grlo. Osnovni su klinički znakovi LPR-a: pseudosulkus vokalis, ventrikularna obliteracija, eritem u grkljanu, edem glasnica, difuzni laringalni edem, hipertrofija stražnje komisure, granulomi/granulacije, gusti endolaringalni mukus. Dijagnoza se temelji na kombinaciji kliničkih simptoma i znakova bolesti, 24-satnoj pH-metriji, višekanalnoj intraluminalnoj impedanciji i detekciji pepsina u slini. U terapiji se primjenjuju inhibitori protonske pumpe u dvokratnoj dozi.

Ključne riječi: Laringofaringalni refluks; Gastroezofagusni refluks; Pepsin; 24-satna pH-metrija; Inhibitori protonske pumpe

UVOD

Laringofaringalni refluks (LPR), predstavlja povrat želučanoga sadržaja u prostor grkljana i hipofarinksa, gdje on ostvaruje blizak kontakt s tkivima gornjih aerodigestivnih putova (1).

LPR jest klinički entitet koji se u otorinolaringološkoj literaturi pojavljuje posljednjih tridesetak godina. Također, LPR se često susreće u našem svakodnevnom radu, u otorinolaringološkim ambulantom te bolesnici s LPR-om čine otprilike od 10 do 20% bolesnika koji svakodnevno dolaze u otorinolaringološke (ORL) ambulante (2).

Unatoč tomu što je LPR dobro poznat u literaturi i čest u ORL ambulantom, još je uvijek u svakodnevnoj praksi često neprepoznat ili, se još češće tumači kao atipični

gastroezofagusni refluks ili ekstraparazofagusna manifestacija GERB-a (2).

U prilog tomu govori i cijeli niz sinonima koji označavaju refluksom uzrokovane ozljede sluznice grkljana: atipični refluks, posteriorni laringitis, refluksni laringitis itd.

Prema Američkoj akademiji za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, jedina odobrena i prihvaćena nomenklatura za povrat želučanoga sadržaja u područje grkljana i hipofarinksa jest laringofaringalni refluks (2). Autori koji se bave larinksnom patologijom uzrokovanom djelovanjem želučanoga sadržaja u gornjim aerodigestivnim putovima, smatraju da je laringofaringalni refluks stanje na koje treba gledati odvojeno jer su i patofiziologija i simptomatologija različiti od gastroezofagusnoga refluksa (3).

TABLICA 1.

Reflux symptom index (RSI) po Belafskom (0 – nema simptoma, 5 – simptomi jako izraženi)

TABLE 1

Reflux symptom index (RSI) according to Belafsky (0 – no symptoms, 5 – strong presentation of symptoms)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Promuklost Hoarseness | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Čišćenje grla Throat clearing | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Postnazalno slijevanje Postnasal drip | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Problemi s gutanjem Swallowing difficulties | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Kašalj nakon jela ili pri lijezanju Coughing after meal or upon lying down | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Osjećaj gušenja Feeling of choking | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Napadaji kašlja Coughing attack | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Osjećaj “knedle u grlu” Globus sensation (“lump in the throat”) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Žgaravica, bolovi u prsima Heartburn, chest pain | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ukupno Total | | | | | | |

Nasuprot laringolozi, gastroenterolozi se rukovode Montrealskom definicijom i klasifikacijom gastroezofagusne refluksne bolesti (GERD) iz 2006. godine, prema kojoj je GERD stanje koje se razvija zbog refluksa želučanoga sadržaja i izaziva simptome i/ili komplikacije. Bolest klasificiraju u ezofagusne i ekstraefagusne sindrome. Pri tome su kao ekstraefagusni sindromi GERD-a navedeni: refluksni laringitis, refluksni kašalj, refluksna astma i refluksne dentalne erozije (4).

Cilj je ovoga članka detaljno prikazati ključne karakteristike LPR-a, a sve u svrhu razvoja svijesti o tome da su LPR i GERB dva različita klinička entiteta, dvije različite bolesti koje se razlikuju po simptomima, kliničkim manifestacijama, mehanizmu nastanka refluksa, različitim dijagnostičkim kriterijima i terapijskom pristupu.

PATOFIZIOLOGIJA LPR-a

LPR označava povrat želučanoga sadržaja u grkljan, ždrijelo i gornji aerodigestivni trakt. U fiziološkom stanju, gornji ezofagusni sfinkter (UES) i donji ezofagusni sfinkter djeluju zajedno i sprječavaju refluks želučanoga sadržaja u jednjak, ali i u gornji aerodigestivni trakt. U bolesnika s GERB-om i LPR-om postoji disfunkcija

ezofagusnih sfinktera, ali mehanizam refluksa u bolesnika s GERB-om razlikuje se od mehanizma refluksa u bolesnika s LPR-om. U bolesnika s GERB-om refluks nastaje zbog disfunkcije donjega ezofagusnog sfinktera, a u bolesnika s LPR-om funkcija donjega ezofagusnog sfinktera je u većini slučajeva uredna, a refluks u gornji aerodigestivni trakt nastaje zbog disfunkcije gornjega ezofagusnog sfinktera (5,6).

Postoje dvije teorije koje objašnjavaju patogenezu refluksnoga laringitisa. Prva je teorija direktne ozljede sluznice grkljana i okolnoga tkiva kiselinom i pepsinom. To rezultira oštećenjem mukocilijarnoga transporta i nakupljanjem sekreta u grlu koji uzrokuje dodatnu iritaciju sluznice i pridonosi nastanku simptoma postnazalnoga slijevanja, čišćenja grla i osjećaja stranoga tijela u grlu. Naime, grkljan nema zaštitnih vanjskih mehanizama čišćenja i prekrivenosti slinom koji neutraliziraju kiselinu te želučani refluksat ostaje nerazrijeđen dulje vrijeme rezultirajući ozljedom tkiva. Osim toga, grkljan nema niti unutarnjih mehanizama zaštite, tj. jedan je mehanizam zaštite - izoenzim karboanhidraza III, CA III, smanjen. Naime, u bolesnika s LPR-om djelovanjem pepsina dolazi do deplecije izoenzima karboanhidraze III (CA-III). CA III katalizira reverzibilnu hidrataciju CO₂ što do-

TABLICA 2.
Reflux Finding Score (RFS) po Belafskom
TABLE 2
Reflux Finding Score (RFS) according to Belafsky

| | |
|--|--|
| Subglotični edem Subglottic edema | 0 odsutan/absent |
| | 2 prisutna / present |
| Ventrikularna obliteracija Ventricular obliteration | 2 parcijalna /partial |
| | 4 kompletna / complete |
| Eritem / hiperemija Erythema / hyperemia | 2 samo aritenoidi / arytenoids only |
| | 4 difuzni / diffuse |
| Oteklina glasnica Vocal cord edema | 1 blaga / mild |
| | 2 umjerena / moderate |
| | 3 značajna / severe |
| | 4 polipoidna / polypoid |
| Difuzni laringealni edem Diffuse laryngeal edema | 1 blaga / mild |
| | 2 umjeren / moderate |
| | 3 značajan / severe |
| | 4 opstruktivni / obstructive |
| Hipertrofija stražnje komisure Posterior commissure hypertrophy | 1 blaga / mild |
| | 2 umjeren / moderate |
| | 3 značajan / severe |
| | 4 opstruktivni / obstructive |
| Granulom Granuloma | 0 odsutan / absent |
| | 2 prisutan / present |
| Gusti endolaringealni sekret Thick endolaryngeal secretion | 0 odsutan / absent |
| | 2 prisutan / present |
| Ukupno Total | |

vodi do proizvodnje bikarbonatnih iona. Bikarbonatni ioni štite tkivo od aciditetnoga refluksata; stvaranjem bikarbonatnih iona dolazi do direktnoga neutraliziranja kiselog želučanog sadržaja (21, 22), a uslijed toga i do inaktivacije pepsina. Deplecija CA III smanjuje neutralizaciju kiseloga želučanog sadržaja i omogućava njegovu produženu aktivnost (5,6).

Druga teorija kojom se objašnjava patogeneza refluksnoga laringitisa jest teorija refleksa. Prema toj teoriji LPR nastaje zbog ezofagusnoga refluksa koji potiče vagalno posredovane reflekse što rezultira kroničnim čišćenjem grla i kašljem koji dovode do ozljede sluznice grkljana (5,6).

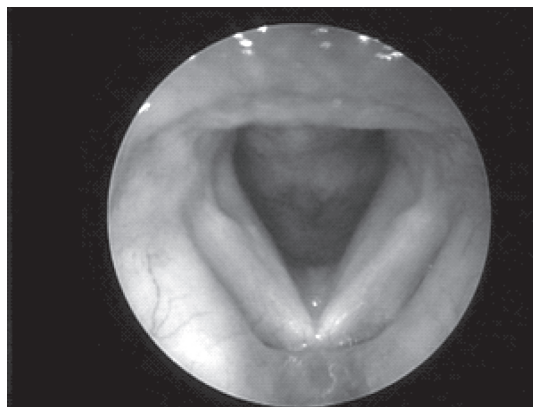
Laringitis najvjerojatnije nastaje kombinacijom dvaju opisanih mehanizma.

KLINIČKE MANIFESTACIJE LPR-a

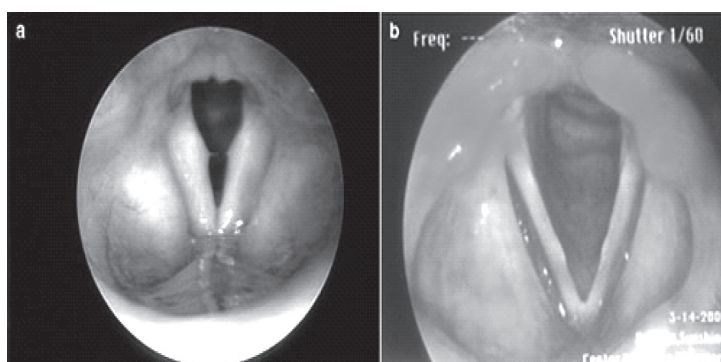
Laringofaringalni refluks značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Kliničke manifestacije LPR-a najčešće se javljaju u području grkljana, ali se mogu javiti i u drugim organima: ždrijelo, pluća, nos, sinusi, uši i drugi organi (7).

Najčešće grkljanske manifestacije LPR-a jesu promuklost ili disfonija, prisutna u 92-100% bolesnika. Uočeno je da se bolesnici s intermitentnom promuklošću nekoliko puta godišnje žale na laringitis koji traje danima ili čak tjednima (7,8). Sljedeći simptom po učestalosti jest kronično čišćenje grla prisutno u 50% bolesnika s LPR-om, zatim globus faringus u 47% bolesnika i otežano gutanje ili disfagija u 27% bolesnika (8).

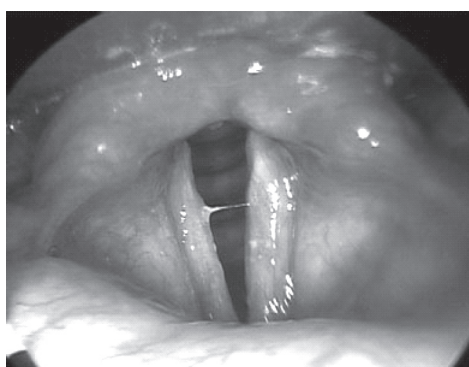
Devet je najčešćih simptoma LPR-a američki autor Be-



SLIKA 1.
Pseudosulcus vocalis
IMAGE 1
Pseudosulcus vocalis



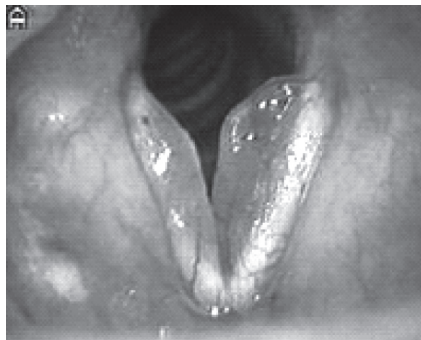
SLIKA 2.
Ventrikularna obliteracija
IMAGE 2
Ventricular obliteration



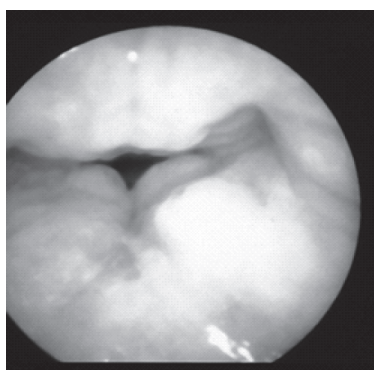
SLIKA 3.
Eritem/hiperemija grkljana
IMAGE 3
Laryngeal hyperemia/erythema

lafske kvantificirao u tzv. *reflux symptom index* (RSI) te je na temelju dugogodišnjega iskustva zaključio: ako je RSI veći od 13, može se postaviti sumnja u postojanje laringofaringalnoga refluksa (Tablica 1.) (9).

Ostale su manifestacije LPR-a ove: u području ždrijela – kronični faringitis, suho ždrijelo, pečenje u ustima i kariozna denticija; plućne manifestacije – kronični kašalj (51%), astma (73%), kronična opstruktivna plućna



SLIKA 4.
Edem glasnica
IMAGE 4
Vocal cord edema



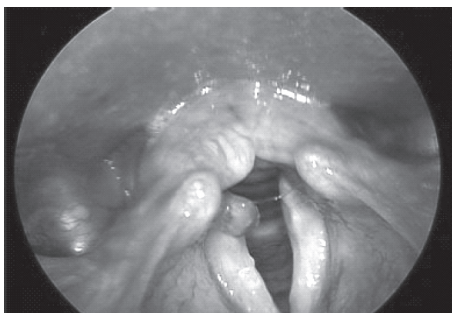
SLIKA 5.
Difuzni laringealni edem
IMAGE 5
Diffuse laryngeal edema



SLIKA 6.
Hipertrofija sluznice stražnje komisure
IMAGE 6
Hypertrophy of posterior commissure mucosa

bolest, bronhiektazije, aspiracijska pneumonija; ostale manifestacije – sindrom iznenadne smrti dojenčeta, kronični rinosinuitis, upale srednjega uha, poremećaji disanja tijekom spavanja, uključujući i opstruktivnu apneju (OSAS), i tonzilarna hiperplazija u djece (5,8).

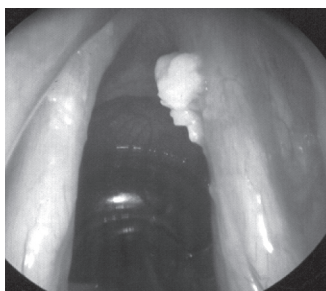
S obzirom na težinu simptoma, LPR se dijeli na tri skupine: blagi, teški i životno ugrožavajući. Bolesnici s blagim LPR-om imaju simptome koji im smetaju, ali ne narušavaju njihove svakodnevne aktivnosti na poslu i privatno. Teški LPR imaju oni bolesnici kojima simp-



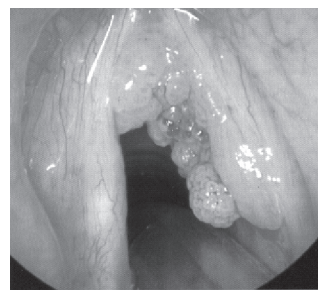
SLIKA 7.
Granulomi/granulacije grkljana
IMAGE 7
Laryngeal granulomas/granulations



SLIKA 8.
Gusti endolaringealni mukus
IMAGE 8
Thick endolaryngeal mucus



SLIKA 9.
Leukoplakija lijeve glasnice
IMAGE 9
Left vocal cord leukoplakia



SLIKA 10.
Karcinom grkljana
IMAGE 10
Laryngeal carcinoma

tomi znatno narušavaju kvalitetu života ometajući ih u svakodnevnim profesionalnim i privatnim aktivnostima. Životno ugrožavajući LPR javlja se u bolesnika u kojih postoji opstrukcija dišnih putova, primjerice zbog glotičke ili subglotičke stenoze, laringospazma, astme, displazije ili karcinoma (5).

Kao manifestacija LPR-a u drugim organima često se spominje, naročito u djece, veza LPR-a s kroničnim sekretornim otitisom i recidivirajućim upalama srednjega

uha. U tim stanjima istraživači su u sekretu srednjega uha dokazali prisutnost pepsina. Osim toga, kada u tim stanjima zakažu klasične metode liječenja (antibiotici, vazokonstriktivske kapi, sekretolitici), prije kirurgije (adenotonzilektomija, miringotomija, postavljanje ventilacijskih cjevčica), može se pokušati s antirefluksnom terapijom (10,11).

Posljednjih desetak godina sve je više istraživanja koja pokazuju povezanost kroničnoga rinosinuiti-

sa s LPR-om, od dokaza prisutnosti *Helicobacter pylori* u aspiratima i biopsijama sinusa do pH-metrijskoga dokaza povišene kiselosti u epifarinksu i nosnim šupljinama u nekih bolesnika s LPR-om. Ta se istraživanja osobito odnose na pedijatrijsku populaciju u kojoj je dokazano značajno poboljšanje simptoma rinosinitisa nakon provedenoga liječenja inhibitorima protonske pumpe (12,13).

S obzirom na dokazanu učinkovitost antirefluksne terapije kod kroničnog rinosinitisa, bez obzira na mehanizme nastanka bolesti, preporuka je Američke akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (AAACI) liječiti kronični rinosinitis refrakteran na konzervativnu terapiju inhibitorima protonske pumpe prije odluke o kirurškom liječenju (12,13).

Poremećaji disanja tijekom spavanja koji uključuju obično hrkanje i opstruktivnu apneju također se dovode u vezu s LPR-om. Dokazana je i izmjerena (pH metrija) povećana učestalost LPR-a u pacijentima s poremećajima disanja tijekom spavanja (14).

KLINIČKI NALAZI LPR-a

Postoje neki klasični klinički nalazi koji ukazuju na LPR. Tipične promjene uzrokovane refluksom nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon fiberendoskopskoga pregleda. Osam je specifičnih promjena koje se nalaze u grkljanu, a mogu se pojaviti kao posljedica refluksa. To su *pseudosulcus vocalis*, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija, edem glasnica, difuzni edem larinksa, hipertrofija stražnje komisure, granulom/granulacije i gusti endolaringalni mukus (15).

Pseudosulcus vocalis (Slika 1.) jedan je od najčešćih nalaza kod LPR-a. Nastaje uslijed širenja edema ispod površine glasnica od prednje do stražnje komisure. Najnovija klinička istraživanja pokazuju da je senzitivnost i specifičnost toga nalaza za LPR 70%, odnosno 77% (16).

Ventrikularna obliteracija (Slika 2.) također je čest nalaz u grkljanu uzrokovan LPR-om. Laringalni ventrikul jest prostor između prave i lažne glasnice. Djelovanjem refluksa obje strukture postanu edematozne i taj se prostor smanji ili potpuno nestane (17).

Edem/hiperemija (Slika 3.) može biti lokalizirana samo u području sluznice aritenoida i interaritenoidnog prostora, a može zahvaćati sluznicu čitavoga grkljana. Intenzitet hiperemije ovisi, svakako i o osvjetljenju instrumenta kojim vršimo pregled, kao i o subjektivnoj ocjeni liječnika koji obavlja pregled. Taj klinički nalaz prisutan je u manje od 50% bolesnika s LPR-om (17).

Edem glasnica (Slika 4.) pojavljuje se od minimalnoga do slike izrazitoga Reinkeovoga edema. Bez obzira na veličinu, vrlo rano dovodi do promjene boje, intenziteta i visine glasa (17).

Difuzni edem larinksa (Slika 5.) može biti blag, ali i toliko izražen da uzrokuje opstrukciju dišnog puta (17).

Hipertrofija stražnje komisure (Slika 6.) također može biti tek naznačena, ali i toliko izrazita da uzrokuje flotiranje sluznice i njezino uvlačenje u rimu glotidis te smetnje disanja (17).

Granulomi/granulacije (Slika 7.) mogu biti smješteni bilo gdje u grkljanu. Iako je njihov nastanak multifaktorijski uzrokovan, u velikom broju bolesnika LPR ima ključnu etiološku ulogu, a u prilog tome govori i uspjeh liječenja inhibitorima protonske pumpe (17).

Gusti endolaringalni sekret (Slika 8.), gusti bijeli sekret na glasicama ili bilo gdje drugdje u grkljanu također je pozitivan znak LPR-a (17).

Devet najčešćih kliničkih nalaza LPR-a američki autor Belafsky kvantificirao je u tzv. *reflux finding score* (RFS) čiji zbroj može varirati od 0 do 26 (Tablica 2.). Zbroj veći od 7 ukazuje na 95% statističku vjerojatnost da je pozitivna dvokanalna 24-satna pH metrija. Na temelju dugogodišnjeg iskustva zaključio je da se može raditi o laringofaringalnom refluksu, ako je RFS veći od 7 (17).

Ostali klinički nalazi koji se mogu naći kod LPR-a jesu subglotična membranozna stenoza i eventualno leukoplakija (Slika 9.), ili karcinom glasnica ili grkljana (Slika 10.).

Točnu vezu između maligne alteracije i LPR-a treba još istražiti, ali dosadašnja istraživanja (u prvom redu pH-metrija) pokazuju da su većinom bolesnici s malignim tumorom grkljana pušači i da većina ima LPR (17).

Dokaz etiološkoga učinka LPR-a je i uspjeh antirefluksne terapije u liječenju leukoplakije i drugih premalignih lezija, kao i u cijeljenju rana nakon kirurškoga liječenja Reinkeovoga edema, čvorića ili polipa (18).

DIJAGNOSTIČKE METODE LPR-a

Od davne 1981. godine, kada je prof Jamie A. Koufman počela pisati i govoriti o LPR-u, do danas, postoje brojne dileme u dijagnostici laringofaringalnoga refluksa. Još uvijek nemamo dijagnostičku metodu koja bi bila jednostavna, lako dostupna, jeftina, neinvazivna i pouzda-

na, i koja bi predstavljala zlatni standard u dijagnostici LPR-a. Razlog je tomu što se simptomi LPR-a mogu pojaviti bez promjena na sluznici grkljana i ždrijela, ali simptomi mogu biti i nespecifični. Stoga kliničari moraju bazirati dijagnozu LPR-a na kombinaciji različitih čimbenika, uključujući simptome, kliničke nalaze i rezultate kliničkih testova.

LPR se dijagnosticira na temelju kliničkih simptoma i laringalnoga nalaza. Postupci su u dijagnostici LPR-a ovi:

1. anamneza (RSI)
2. videoendoskopija grla (RFS)
3. test inhibitorima protonske pumpe (IPP)
4. 24-satna pH-metrija ždrijela i jednjaka
5. multikanalna intraluminalna impedancija (MII) - višekanalno mjerenje promjene otpora unutar šupljine jednjaka
6. novije dijagnostičke metode: određivanje prisutnosti pepsina u slini, elektronskomikroskopska analiza sluznice orofarinksa

1. Anamneza (RSI)

Dijagnoza laringofaringalnoga refluksa, kao i dijagnoza drugih bolesti, temelji se na detaljno uzetoj anamnezi iz koje se saznaje da je LPR pretežito dnevni refluks koji se naziva i tihim refluksom jer otprilike 90% bolesnika nemaju simptome žgaravice, podrigivanja i bolova u epigastriju glasnoga refluksa ili gastroezofagusnoga refluksa i koji se uglavnom javljaju tijekom noći. Pri prvom kontaktu s bolesnikom nužno ga je pitati o životnim navikama, prehrambenim navikama, povezuje li pojavu simptoma s uzimanjem određene hrane i na kraju, boluje li od bolesti želuca i pluća.

Većina bolesnika ima samo simptome insuficijencije gornjeg ezofagusnoga sfinktera, tzv. tihog, laringofaringalnoga refluksa. Najčešći su simptomi: promuklost ili disfonija koja se javlja nekoliko puta godišnje, traje danima, ili čak tjednima, i različitoga je intenziteta; kronično čišćenje grla, odnosno, ti bolesnici imaju potrebu za stalnim nadražajnim nakašljavanjem, imaju osjećaj da im nešto stoji u grlu - poput knedle u grlu koja im stvara poteškoće prilikom gutanja, često kašlju i imaju osjećaj slijevanja sekreta iz nosa u ždrijelo, osjećaj šljama u grlu, a ponekad i epizode gušenja i laringospazme. U samo 6-11% bolesnika javljaju se simptomi GERB-a (9).

Ti simptomi nisu specifični samo za laringofaringalni refluks, već mogu biti posljedica drugih stanja kao što su alergija, zlouporaba glasa, konzumiranje alkohola, itd. Stoga nam u postavljanju sumnje u laringofaringalni

refluks pomaže RSI upitnik prema Belafskom. Upitnik je sastavljen u svrhu lakše objektivizacije subjektivnih smetnji bolesnika sa simptomima LPR-a. Tu je svih devet najčešćih simptoma LPR-a kvantificirano od 0 - što znači da simptom nije izražen ili ga nema, do 5 - što znači da je simptom maksimalno izražen i da bolesniku smeta u obavljanju njegovih svakodnevnih poslova u kući i na radnom mjestu (9).

2. Videoendoskopija grla (RFS)

Sljedeći korak u dijagnostici laringofaringalnoga refluksa jest videoendoskopija grla, tj. klinički pregled grkljana kojime utvrđujemo postojanje tipičnih promjena na grkljanu uzrokovanih refluksom.

Klasični klinički nalazi koji ukazuju na LPR jesu: *pseudosulkus vocalis* ili subglotični edem, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija sluznice aritenoida i interaritenoidnoga područja ili čitavoga grkljana, edem glasnica, difuzni laringealni edem, hipertrofija sluznice stražnje komisure, granulomi/granulacije bilo gdje u grkljanu, gusti endolaringealni mukus. Kako se ovi klinički nalazi mogu vidjeti i u drugim bolestima grkljana kao što su upala, alergija, kronični abuzus alkohola i duhana, itd; Belafsky i suradnici su tih osam specifičnih kliničkih nalaza u larinksu kvantificirali u RFS upitniku i ako je taj zbroj veći od 7 možemo posumnjati u postojanje laringofaringalnoga refluksa (17).

3. Test inhibitorima protonske pumpe (IPP)

Nakon što se anamnestički i videoendoskopijom grkljana postavi sumnja u postojanje LPR-a, u većini ORL centara u Hrvatskoj, a i u svijetu, provodi se test inhibitorima protonske pumpe. Test je jednostavan, lako izvediv i neinvazivan. IPP-i se daju dva puta dnevno kroz osam tjedana. Protonska pumpa (H⁺/K⁺-ATP-aza) dokazana je u seromukoznim stanicama i kanalima humanog larinksa. IPP-i izravno djeluju na protonsku pumpu koja je ključni enzim u konačnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Lijek djeluje reducirajući izloženost tkiva kiselinu, reducira aktivnost pepsina i pojačava tonus sfinktera.

Ako bolesnik ne reagira na provedenu terapiju, potrebno je provesti objektivno mjerenje kiselosti i/ili otpora unutar lumena jednjaka (19).

4. 24-satna pH-metrija ždrijela i jednjaka

24-satna višekanalna pH-metrija prema nekim autorima zlatni je standard u dijagnostici LPR-a. Može se provoditi postavljanjem tanke dvokanalne sonde s dvije elektrode kroz nos u ždrijelo i jednjak ili može biti «bežična»

- endoskopsko postavljanje male kapsule na 5 cm iznad donjega ezofagusnog sfinktera. Na taj se način tijekom 24 sata dobiju podaci o pH vrijednostima iznad donjega i ispod gornjega ezofagusnog sfinktera, broj refluksnih epizoda i njihovo trajanje, te se može procijeniti uloga promjene kiselosti u nastanku pojedinih simptoma u području glave i vrata. Dijagnoza LPR-a postavlja se ako je zabilježena jedna ili više faringalnih refluksnih epizoda u pH vrijednosti manjoj od 5 tijekom 24 sata. Nedostaci metode jesu visoka cijena i invazivnost, a i njome se ne mogu mjeriti neacidni refluksi koji također mogu dovesti do pojave različitih simptoma LPR-a (20).

5. Multikanalna intraluminalna impedancija (MII)

U slučajevima neacidnoga refluksa, kada je pH-metrija negativna, potrebno je učiniti multikanalnu intraluminalnu impedanciju (MII). Mjerenje intraluminalne impedancije uveo je Silny 1991. godine. Radi se o mjerenju otpora u lumenu jednjaka ovisno o prolazu bolusa, čime se određuje smjer bolusa. Idealna je kombinacija pH-metrije i MII-a kako bi se odredio smjer i vrsta bolusa (refluksata) (21).

6. Novije dijagnostičke metode

Budući da pepsin ima primarnu ulogu u nastanku patoloških promjena na sluznici grkljana kod LPR-a, u posljednje vrijeme sve je više istraživanja u kojima se dijagnoza LPR-a temelji na određivanju pepsina u slini. Metoda je jednostavna, osjetljiva, neinvazivna i njome se određuju oba oblika pepsina, aktivni i neaktivni, jednostavnim ELISA testom (22).

Najnovija dijagnostička metoda ispituje ulogu elektronsko mikroskopske analize sluznice orofarinksa u dijagnostici LPR-a. Dilatacija intercelularnoga prostora koristi se kao morfološki marker LPR-a i predlaže se kao pomoć u dijagnostici LPR-a (23).

LIJEČENJE LPR-a

Terapija LPR-a ovisi o težini simptoma. Tako se **blagi oblici LPR-a** mogu liječiti samo promjenama životnog stila i navika, te uz medicinsku nutritivnu prevenciju (MNP) i medicinsku nutritivnu terapiju (MNT). MNP i MNT su dio nutritivnoga zaštitnog procesa (engl. *nutrition care process*; NCP) i podrazumijevaju smanjenje prekomjerne tjelesne težine, održavanje poželjnog indeksa tjelesne mase, identificiranje namirnica koje izazivaju smetnje, zamjenu tih namirnica sličnim namirnicama koje ne potiču neželjene simptome LPR-a.

Neophodni nutritivni savjeti odnose se i na unos bezalkoholnih napitaka i alkoholnih pića. Planiranje MNP-a i MNT-a za osobe sa LPR-om podrazumijeva prijedlog vremenskoga rasporeda obroka u odnosu na uzrast, zdravstveno stanje, fiziološko stanje, profesionalnu i tjelesnu aktivnost i vrijeme odlaska na spavanje. Potrebno je napraviti optimalan raspored uzimanja medikamentozne terapije ordinirane za LPR u odnosu na obroke kako bismo omogućili najbolju učinkovitost medikamentozne terapije, te kako bismo izbjegli neželjene interakcije između hrane i lijekova. Prestanak pušenja, izbjegavanje konzumiranja alkohola i povećanje tjelesne aktivnosti predstavljaju poželjne promjene. Prijedlog MNP-a i MNT-a za osobe sa LPR-om mora biti individualiziran, zasnovan na dokazima i priznatim nutritivnim vodičima, a iskazan u obliku posluženja namirnica koje su zastupljene u životnoj sredini osobe sa LPR-om, prilagođen uzrastu, zdravstvenome stanju, fiziološkome stanju, dnevnoj razini fizičke aktivnosti, razini obrazovanja, vjerskim i kulturnim osobitostima.

U težih oblika LPR-a potrebno je provoditi odgovarajuću antirefluksnu terapiju. Lijek izbora u terapiji LPR-a je inhibitor protonske pumpe (IPP). Taj lijek djeluje na H⁺-K⁺ATPazu, koja je ključni enzim u konačnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Lijek djeluje reducirajući izloženost tkiva kiselinu, reducira aktivnost pepsina i pojačava tonus sfinktera. Terapija mora biti agresivna i duga zbog vrlo velike osjetljivosti sluznice grkljana na djelovanje kiseline i pepsina, te je potrebno davati terapiju koja djeluje 24 sata.

Zbog toga nije dostatna jednokratna terapija IPP-om, već ih je potrebno ordinirati dvokratno, pola sata prije doručka i pola sata prije večere. Prosječna jutarnja doza IPP-a djeluje 13.5 sati, a večernja doza 7.5 sati.

Prema smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AAO-HNS) (5), predložena je inicijalna terapija IPP-a 2 x 20 mg, ili kod životno ugrožavajućih 3-4 x 20 mg, u trajanju od najmanje šest mjeseci. Kada nastupi poboljšanje doza se smanjuje, a potom i potpuno prekida. Ukoliko ne postoji odgovarajući odgovor na liječenje IPP inhibitorima, nužno je pomisliti da se radi o nekiselom ili slabo kiselom refluksu.

U slučaju neuspjeha više puta ponovljene konzervativne terapije može se provoditi i kirurško liječenje fundoplikacijom koja može biti laparoskopska, ili klasičnim pristupom.

Rezultati liječenja kirurškom terapijom su ohrabrujući: u operiranih pacijenata simptomi su značajno manje iz-

TABLICA 3.
Savjeti bolesnicima s LPR-om
TABLE 3
LPRD patient recommendations

| Savjeti za bolesnike sa laringofaringealnim refluksom LPRD patient recommendations |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• obroke podijeliti u više količinski manjih obroka• have frequent, small meals |
| <ul style="list-style-type: none">• ne uzimati hranu barem tri sata prije odlaska na spavanje• do not have meals three hours before going to bed |
| <ul style="list-style-type: none">• ne lijegati netom nakon obroka• do not lie down immediately after meal |
| <ul style="list-style-type: none">• podići uzglavlje kreveta• put extra pillows under your head |
| <ul style="list-style-type: none">• smanjiti tjelesnu težinu• lose weight |
| <ul style="list-style-type: none">• izbjegavati kofein, kakao, ketchup, peppermint• avoid caffeine, cocoa, ketchup, peppermints |
| <ul style="list-style-type: none">• izbjegavati gazirana pića• avoid carbonated beverages |

raženi već unutar mjesec dana od operacije i takvi ostaju najmanje tri godine. Rezultati kirurške terapije posebno su dobri u pacijenata s astmom (3,24,25).

RAZLIKE IZMEĐU LPR-a i GER-a

LPR i GER međusobno se razlikuju po simptomima bolesti, kliničkoj manifestaciji kojoj su uzrok, po mehanizmima nastanka refluksa, drugačijim dijagnostičkim kriterijima te različitim dijagnostičkim pristupima (5). Mehanizam refluksa u bolesnika s LPR-om razlikuje se od mehanizma refluksa u bolesnika s GER-om. LPR je pretežito dnevni refluks i nastaje uslijed disfunkcije gornjeg ezofagusnoga sfinktera, a GER, koji se pretežito javlja noću, nastaje uslijed disfunkcije donjeg ezofagusnoga sfinktera. Budući da je GER često praćen podrigivanjem i žgaravicom, naziva se još i «glasni» refluks, a većina bolesnika s LPR-om nema niti podrigivanje, niti žgaravicu, te se LPR još naziva i «tihim» refluksom.

Bolesnici s GER-om imaju poremećaj motiliteta jednjaka i prolongirani ezofagusni klirens kiseline, a oni s LPR-om ih nemaju.

LPR nikada nije fiziološki, tj. povrat želučanoga sadržaja u područje grla nikada nije fiziološko. Nadalje, grkljan nema zaštitnih mehanizama te je

sluznica grkljana izuzetno osjetljiva na peptičku ozljedu i dovoljno je do tri refluksne epizode tjedno da na sluznici grkljana nastanu ozbiljne ozljede lariniksa. Slično je i s izloženošću djelovanju kiseline i pepsina na sluznicu ždrijela. Procjenjuje se da je sluznica lariniksa sto puta osjetljivija na peptičku ozljedu od sluznice jednjaka. Za razliku od LPR-a, GER može biti fiziološki. Naime, do 50 refluksnih epizoda GER-a dnevno u jednjak, obično nakon obroka, smatra se fiziološkom pojavom (5). Nadalje, jednjak posjeduje zaštitne mehanizme (bikarbonatna produkcija, sluznička barijera, peristaltika) koji čine sluznicu jednjaka otpornom na fiziološke peptičke ozljede jednjaka, a ždrijelo i grkljan to nemaju (5).

Lezija stanica sluznice ždrijela i grkljana događa se pri razini od otprilike pH 5,0, a budući da je sluznica jednjaka otpornija, lezije se događaju kad je pH 4,0 i manje.

Bolesnici s LPR-om pacijenti su otorinolaringologa, a oni s GER-om gastroenterologa. U terapiji se primjenjuju inhibitori protonske pumpe koji se u GERB-u ordiniraju u jednokratnoj dozi, a kod LPR-a s kliničkim manifestacijama u dvokratnoj dozi, u životno ugrožavajućeg LPR-a 3-4 puta dnevno.

TABLICA 4.
 Osnovne razlike između LPR-a i GER-a
 TABLE 4
 Basic differences between LPR and GER

| LPR | GER |
|--|--|
| «tihan» refluks “silent” reflux | «glasni» refluks “loud” reflux |
| Dnevni refluks Daily reflux | Noćni refluks Nocturnal reflux |
| Normalni motilitet jednjaka Normal esophageal motility | Poremećaj motiliteta jednjaka Abnormal esophageal motility |
| Grkljan je izuzetno osjetljiv na peptičku ozljedu (dovoljne su 3 epizode LPR-a tjedno za ozbiljnije laringealne ozljede) Larynx is extremely sensitive to peptic injury (three LPR episodes per week are enough to produce severe laryngeal injuries) | Protektivni mehanizmi jednjaka (bikarbonatna produkcija, sluznička barijera, peristaltika) Protective esophageal mechanisms (bicarbonate production, mucosal barrier, peristaltics) |
| Osjetljiv na pH<5 (larinks), pH<4 (nos) Sensitive to pH<5 (larynx), pH<4 (nose) | Osjetljiv na pH<4 Sensitive to pH<4 |
| Nikada nije fiziološki Never physiological | Može biti fiziološki (8 do 50 epizoda/dan) Can be physiological 8 to 50 episodes per day |
| otorinolaringolog otorhinolaryngologist | gastroenterolog gastroenterologist |

ZAKLJUČCI

Laringofaringalni refluks je jedina odobrena nomenklatura za povrat želučanog sadržaja u područje grkljana i donjeg ždrijela. LPR nije GER i međusobno se razlikuju po simptomima bolesti, kliničkoj manifestaciji kojoj su uzrok, po mehanizmima nastanka refluksa, drugačijim dijagnostičkim kriterijima te različitim terapijskim pristupima. LPR se najčešće manifestira simptomima na larinksu, ali se može manifestirati i simptomima bolesti ždrijela, pluća, nosa i sinusa, srednjeg uha i drugih organa, pa čak i promijeniti preventivni i terapijski pristup karcinomima grkljana i ždrijela. Pred nama je da procijenimo važnost LPR-a u etiopatogenezi mnogih bolesti glave i vrata (1,2,4,6).

LITERATURA

1. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005; 294:1534-40.
2. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9 Suppl.):S2-6.
3. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9 Suppl.):S7-9.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 1943.
5. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101(Suppl 53):S1-78.
6. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med*. 1997;103(5A):100S-106S.
7. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9 Suppl.):S10-3.
8. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:385-8.
9. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16:274-7.
10. Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of extraesophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2007 Aug;117(8):1419-23.
11. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdul Aziz MM. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007:464-70.
12. Pawar S, Lim HJ, Gill M, Smith TL, Merati A, Toohill RJ, i sur. Treatment of postnasal drip with proton pump inhibitors: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Rhinol*. 2007;21(6):695-701.

13. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(3):283-9.
14. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135(2):253-7.
15. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope*. 2001;111:979-81.
16. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:649-52.
17. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111:1313-7.
18. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:253-259.
19. Habermann W, Eherer A, Lindbichler F, Raith J, Friedrich G. Ex juvantibus approach for chronic posterior laryngitis: results of short-term pantoprazole therapy. *J Laryngol Otol*. 1999;113:734-9.
20. Friedman M, Schalch P, Vidyasagar R, Kakodkar KA, Mazloom N, Joseph NJ. Wireless upper esophageal monitoring for laryngopharyngeal reflux (LPR). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(3):471-6.
21. Weigt J, Mönkemüller K, Peitz U, Malfertheiner P. Multichannel intraluminal impedance and pH-metry for investigation of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):179-82.
22. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005;115:1473-8.
23. Amin SM, Abdel Maged KH, Naser AY, Aly BH. Laryngopharyngeal reflux with sore throat: an ultrastructural study of oropharyngeal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118:362-7.
24. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice*. 1996;10:215-6.
25. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2002; (9 Suppl 2):24-6.

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX IS NOT GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Andrijana Včeva¹, Hrvoje Mihalj¹, Željko Zubčić¹, Željko Kotromanović¹, Darija Birtić¹, Martina Mihalj²,
Mirjana Grebenar¹, Vladimir Bajtl¹

¹University Clinic for Otorhinolaryngology nad Maxillofacial Surgery, University Hospital Centre Osijek

² Faculty Department of Physiology and Immunology, Faculty of Medicine Osijek

Correspondence to:

Andrijana Včeva

University Clinic for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery

University Hospital Centre Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, Croatia

Phone: +385 31 203 945; fax.: +385 31 512 203;

E-mail: vceva.andrijana@yahoo.com

Review

SUMMARY

Laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux are two different clinical entities, two different diseases which differ in symptoms, clinical manifestations, mechanism of reflux, diagnostic criteria and therapeutic schedules. Main symptoms of LPR are hoarseness, clearing of throat, postnasal drip, swallowing difficulties, coughing, breathing difficulties and in only 6 to 11 % of patients - heartburn, chest pain, indigestion or stomach acid coming up. Main clinical signs of LPR are: pseudosulcus vocalis, ventricular obliteration, erythema/hyperemia, vocal fold edema, diffuse laryngeal edema, posterior commissure hypertrophy, granuloma/granulations and thin endolaryngeal mucus. The diagnosis is usually based on a combination of diagnostic signs and symptoms, 24-hour pH-metry, multichannel intraluminal impedance and pepsin in saliva. In therapy proton pump inhibitors are being applied twice a day.

Key words: Laryngopharyngeal reflux; Gastroesophageal reflux; Pepsin; 24-hour pH-metry; Proton pump inhibitors