




Suvremeni pristup etiologiji, dijagnostici i terapiji laringofaringealnog refluksa – pregled literature

Contemporary approach to the etiology, diagnosis and therapy of laryngopharyngeal reflux – literature review

Ana Đanić Hadžibegović^{1,2} , Ratko Prstačić¹, Juraj Slipac¹, Ika Gugić Radojković¹, Davorin Đanić²

¹Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

²Fakultet za dentalnu medicinu i zdravlje, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Deskriptori

LARINGOFARINKSNI REFLUKS – dijagnoza, etiologija, liječenje, patofiziologija; GASTROEZOFAGUSNI REFLUKS – dijagnoza, patofiziologija; GORNJI SFINKTER JEDNJAKA – patofiziologija; PEPSIN – analiza; BIOMARKERI – analiza; pH-METRIJA JEDNJAKA; ELEKTRIČNA IMPEDANCIJA; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; ALGINATI – terapijska uporaba; STIL ŽIVOTA; POSTUPNICI

Descriptors

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX – diagnosis, etiology, physiopathology, therapy; GASTROESOPHAGEAL REFLUX – diagnosis, physiopathology; ESOPHAGEAL SPHINCTER, UPPER – physiopathology; PEPSIN A – analysis; BIOMARKERS – analysis; ESOPHAGEAL pH MONITORING; ELECTRIC IMPEDANCE; PROTON PUMP INHIBITORS – therapeutic use; ALGINATES – therapeutic use; LIFE STYLE; ALGORITHMS

SAŽETAK. Pregledom recentne literature prikazali smo nove spoznaje u patofiziologiji, simptomatologiji, dijagnostičkim i terapijskim metodama zbrinjavanja bolesnika s laringofaringealnim refluksom (LPR-om). Iako se broj istraživanja LPR-a značajno povećao posljednjih nekoliko godina, i dalje ne postoje zlatni standardi niti standardizirani protokoli dijagnosticiranja i liječenja LPR-a te je neophodan interdisciplinarni pristup u rješavanju ove problematike. Uputnici za samoprocjenu težine simptoma i skale kliničkih znakova trebali bi uključivati i simptome i znakove gastroezofagealne refluksne bolesti i respiratornog sustava, a objektivna dijagnostika trebala bi se temeljiti na lako dostupnom i jednostavnom testu određivanja razine koncentracije pepsina u slini. Nejasne slučajeve treba uputiti na daljnju dijagnostičku obradu: višekanalnu impedanciju s pH-metrijom, koja omogućuje određivanje tipa refluksa (kiselinski, mješoviti i nekiselinski) te provođenje personalizirane terapije. Prema najnovijim spoznajama kod blagih oblika bolesti primjena bihevioralnih mjera bila bi metoda izbora liječenja. Kod umjerenih i teških oblika lijek izbora ili kombinacija lijekova ovisi o tipu refluksa. Medikamentnu terapiju treba provoditi minimalno osam tjedana, a optimalno tri mjeseca, nakon čega slijede kontrolni pregledi i revizija simptoma i kliničkih nalaza te u slučaju značajnog poboljšanja smanjivanje medikamentne terapije, a u slučaju blagog poboljšanja pojačanje doze i produljenje terapije dodatna tri mjeseca. U slučajevima bez promjene ili eventualnog pogoršanja bolesnike treba uputiti na dodatnu gastroenterološku obradu i eventualno kirurško liječenje. Preporučuje se strogo pridržavanje bihevioralnih mjera, dok se dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe ne preporučuje s obzirom na dokazane brojne nuspojave lijeka.

SUMMARY. We performed a review of recent literature in order to present new insights in pathophysiology, symptomatology, diagnostics and therapy of laryngopharyngeal reflux (LPR). Although the number of LPR studies has increased significantly over the past few years, there are still no gold standards or standardized protocols for diagnosing and treating LPR, and an interdisciplinary approach is necessary. Questionnaires for symptom severity self-assessment and clinical signs should include both symptoms and signs of gastroesophageal reflux disease and respiratory system, and primary objective diagnostic tool should be a simple determination of the most reliable biomarker pepsin, from easily obtainable fluid, such as saliva. Unclear cases should be referred for further assessment with multichannel impedance and pH monitoring. It allows the determination of the type of reflux (acidic, mixed and non-acidic) and implementation of personalized therapy. According to the latest findings, behavioural therapy would be the method of choice in the treatment of mild forms of the LPR. In moderate and severe forms, the combination of drugs depends on the reflux type. Drug therapy should be carried out for a minimum of eight weeks, optimally three months, followed by follow-up examination and revision of symptoms and clinical findings. Significant improvement allows drug therapy reduction, while cases with slight improvement demand dosage increase and another three months of treatment. In cases without change or possible deterioration, patients should undergo additional gastroenterological work-up and potential surgical treatment. Strict adherence to behavioural measures is proposed, while long-term prescription of proton pump inhibitors is not recommended given the proven number of adverse drug reactions.

U posljednjih dvadesetak godina velik je porast istraživanja koja se bave problematikom laringofaringealnog refluksa (LPR-a), međutim dijagnostički postupci i liječenje LPR-a i danas predstavljaju područje mnogih debata i kontroverzi. Prema najnovijim definicijama laringofaringealni refluks (LPR) je upalna bolest sluznice gornjeg dijela aerodigestivnog puta nastala

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Ana Đanić Hadžibegović, <https://orcid.org/0000-0001-8513-5032>
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ana_djanic@yahoo.com

Primljeno 2. ožujka 2021., prihvaćeno 7. travnja 2021.

zbog povrata gastroduodenalnog sadržaja.^{1,2} Uz oštećenje sluznice ždrijela i grkljana, što je ranije definirano kao LPR, danas se u simptome LPR-a ubrajaju i drugi simptomi koje izaziva ektraezofagealni refluks na sluznici gornjega aerodigestivnog puta.^{1,2} Simptomi LPR-a nastaju djelovanjem direktnih i indirektnih čimbenika. Direktni čimbenici čine želučana kiselina, pepsin i žučne kiseline. Indirektni čimbenici podrazumijevaju ezofagobronhalni refleks te disbalans mikrobioma koji prirodno nastanjuje sluznicu aerodigestivnog puta.^{3–5}

Iako se dijagnoza LPR-a svakodnevno postavlja od strane otorinolaringologa te je očekivan porast prevalencije LPR-a u razvijenim zemljama s obzirom na način prehrane i stila života (brza hrana, zakiseljavanje hrane, sokovi, kava), točna incidencija i prevalencija nije poznata. Nemogućnost određivanja incidencije i prevalencije posljedica je neujednačenih kriterija za postavljanje dijagnoze te preklapanja simptoma sa simptomima i kliničkim znakovima GERB-a i drugih respiratornih bolesti. Prema malom broju epidemioloških istraživanja temeljenih na upitnicima samoprocjene incidencija LPR-a među otorinolaringološkim bolesnicima kreće se od 5 do 19%, dok su istraživanja koja su uključivala pH-metriju bila prvenstveno orijentirana na identifikaciju kiselinskog, acidnog refluksa, u specifičnoj skupini bolesnika poput onih s disfonijom.^{6–9}

Neki autori smatraju da ne postoji fiziološki refluks gastroduodenalnog sadržaja iz jednjaka te da je jedan ektraezofagealni refluksni događaj dovoljan da uzrokuje LPR.^{6–10} Međutim, sve je više dokaza da postoji fiziološki refluks i do 20% asimptomatskih zdravih ispitanika ima ektraezofagealni refluks (EER).¹¹ Do danas nije utvrđeno što je točno fiziološki EER i kako ga dijagnosticirati.

Pregledom literature zadnjih 20 godina želimo dati uvid u nove spoznaje u patofiziologiji, simptomatologiji, dijagnostičkim i terapijskim metodama te predložiti postupnik zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na LPR.

Patofiziološki mehanizmi nastanka laringofaringealnog refluksa

Upala sluznice gornjeg dijela aerodigestivnog puta nastaje uslijed djelovanja gastroduodenalnog sadržaja koji se sastoji od želučane kiseline, pepsina i žučnih kiselina.

Želučana kiselina je najčešće istraživani direktni čimbenik povezan s nastankom LPR-a. Luče je kiselinske žlijezde u sluznici želuca, a po sastavu je klorovodična kiselina. Dugo je smatrana najvažnijim etiopatogenetskim čimbenikom, a studije koje su tu tezu podupirale uporište su nalazile u dobrom terapijskom odgovoru na terapiju inhibitorima protonske pumpe.^{12–15}

Danas znamo da simultani učinak želučane kiseline i pepsina uzrokuje nastanak „peptičke ozljede“.^{16,17} Želučana kiselina stvara povoljno kiselo okruženje koje omogućuje proteolitičku aktivnost enzima, u prvom redu pepsina. Pepsin nastaje aktivacijom neaktivnog prekursora koji nazivamo *pepsinogen*. Luče ga mukozne i peptične stanice želučanih žlijezda. Pepsinogen u kontaktu sa želučanom kiselinom reducira svoju relativnu molekulsku masu te prelazi u aktivni oblik s proteolitičkim djelovanjem, pepsin. Optimalni pH za djelovanje pepsina je između 1,8 i 3,5, dok ga vrijednosti oko 5 polako inaktiviraju.¹⁷ Pepsin svojim proteolitičkim djelovanjem, ponajviše usmjerenim na kolagen tipa VI, uzrokuje oštećenje bazalne membrane.¹⁷ Intracelularna prisutnost pepsina u stanicama grkljana pojačava ekspresiju upalnih citokina te mijenja ekspresiju protoonkogeni. Osim toga, on nedvojbeno uzrokuje promjene gena koji kodiraju protektivne proteine poput mucina 2 te uzrokuje depleciju ključnih protektivnih proteina poput ugljične anhidraze III, E-kadherina i Sep 70.¹⁸ Žučne kiseline uzrokuju oštećenja na sluznici dvojakim mehanizmom. Poput deterdženta destabiliziraju stanične membrane i povećavaju njihovu permeabilnost te mogu uzrokovati smrt stanica. Osim toga, imaju sposobnost citotoksičnog učinka staničnim upijanjem soli.¹⁹ Žučne kiseline pojačavaju ekspresiju gena PTGS2 koji kodira prostaglandin endoperoksid sintazu 2 (COX-2) koja sudjeluje u sintezi prostaglandina H2 kao prekursora prostaciklina, važnog čimbenika u razvoju upale.²⁰ Incidencija neoplastičnih i upalnih bolesti grkljana dokazano je češća u bolesnika nakon kirurškog zahvata *Billroth II* ili totalne gastrektomije.²¹ A nedavno objavljena studija pokazala je da su visoke koncentracije žučnih kiselina u slini povezane s više izraženim simptomima i kliničkim znakovima LPR-a, kao i većim rizikom od ezofagitisa i malignih bolesti gornjih dišnih putova.²²

Među indirektni čimbenici koji utječu na razvoj simptoma LPR-a ubrajamo ezofagobronhalni refleks te poremećaj prirodnog mikrobioma sluznice aerodigestivnog puta.^{3,5} Ezofagobronhalni refleks je vagusom posredovan refleks koji nastaje uslijed pojačane aktivnosti parasimpatikusa, koji dovodi do bronhokonstrikcije te razvoja simptoma nalik onima u astme.^{3,4} Sve više studija povezuje učinak kroničnog djelovanja direktnih čimbenika na sluznicu donjeg dijela jednjaka s posljedičnom promjenom kvantitativnog i kvalitativnog sastava mikrobioma.⁵ Potonje dovodi do gubitka zaštitne uloge normalne mikroflore te oštećenja sluznice.

U organizmu postoje četiri anatomske i fiziološke barijere koje štite gornji dio aerodigestivnog puta od želučanog sadržaja: gastroezofagealni spoj, motorna funkcija jednjaka, neutralizacija kiseline i gornji sfinkter jednjaka.⁶ Prva je prepreka gastroezofagealni spoj

koji čine donji sfinkter jednjaka i krura ošita s freno-efozofagealnim ligamentom. Postoje tri teorije koje objašnjavaju povrat želučanog sadržaja kroz gastro-efozofagealni spoj: kratkotrajne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka, hipotonija donjeg sfinktera jednjaka i anatomski poremećaji vezani uz hijatalnu herniju. Dokazano je da hipotonija donjeg sfinktera jednjaka dovodi do refluksa u proksimalni segment jednjaka.²³ Kratkotrajne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka i hipotonija donjeg sfinktera jednjaka pogoršane su kod hijatalne hernije, a na njihovo pogoršanje utječu masna hrana, alkohol, kofein i pušenje.²⁴ Također, na sniženje tonusa utječu i endogeni hormoni (kolecistokinin, progesteron tijekom trudnoće) te neki lijekovi (nitrati, blokatori kalcijevih kanala).²⁴ Manometrijska mjerenja pokazala su abnormalnu primarnu peristaltiku jednjaka u 75% bolesnika s LPR-om, pri čemu su najčešći poremećaji bili neučinkovita pokretljivost jednjaka, povremene slabe kontrakcije, kontrakcije koje se nisu prenosile cijelom dužinom jednjaka i nepotpuna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka.²⁵ Neka istraživanja pokazala su da su količina sline i pH sline značajno niži u bolesnika s LPR-om nego u zdravih kontrolnih ispitanika te da je to prvenstveno posljedica, a ne uzrok refluksa, jer su se oba parametra normalizirala nakon primjene antirefluksne terapije.^{26,27} Slina također sadrži i epidermalni faktor rasta koji pomaže obnovi epitela ždrijela i jednjaka, a koji je u slini bolesnika s LPR-om značajno snižen.²⁸ Osim što slina ispire i neutralizira kiselinu, i sluznica jednjaka ima sposobnost neutralizacije kiseline sekrecijom bikarbonatnih iona. Bikarbonatni ioni nastaju prilikom reakcije hidratacije koju katalizira ugljična anhidraza I-IV. Dokazano je da je ekspresija izoenzima ugljične anhidraze III kompenzatorno povišena u sluznici jednjaka u bolesnika s GERB-om.²⁹

Četvrta antirefluksna prepreka jest gornji sfinkter jednjaka. Za razliku od prve tri koje utječu i na nastanak GERB-a, disfunkcija gornjeg sfinktera jednjaka ključna je u nastanku LPR-a. Smanjeni osnovni tonus gornjeg sfinktera jednjaka neće dovesti do LPR-a, jer do regurgitacije ne dolazi tijekom spavanja kad je osnovni tonus izrazito snižen, nego se LPR pojavljuje u budnom stanju i u uspravnom položaju.³⁰ Prosječni tlak gornjeg sfinktera jednjaka jednak je u zdravih ispitanika i u bolesnika s LPR-om.^{31,32} No, primijećeno je da je u bolesnika s LPR-om snižen prag za relaksaciju gornjeg sfinktera jednjaka te bi ovaj preosjetljivi refleksni odgovor poput podrigivanja mogao pridonijeti nastanku LPR-a.³³ Ovu teoriju podupire i činjenica da kod LPR-a osim povrata tekućeg sadržaja dolazi i do povrata aerosola.^{34,35} Također, aktivna relaksacija gornjeg sfinktera jednjaka neophodna je za LPR, a kratkotrajne relaksacije gornjeg sfinktera jednjaka, nevezane uz gutanje, osnovni su mehanizam nastanka

LPR-a.³⁶ Također je dokazano da je refleksni luk u kojem podražaj sluznice ždrijela i grkljana uzrokuje povišenje tonusa i produženu kontrakciju gornjeg sfinktera jednjaka u bolesnika s oštećenjem sluznice ždrijela i grkljana oslabljen. Za izazivanje istoga refleksnog odgovora potreban je jači podražaj, odnosno veća količina refluksa, koja pak dovodi do daljnjih oštećenja i slabljenja ovog refleksa te se tako stvara začarani krug.³⁷

Simptomi i klinički znakovi laringofaringealnog refluksa

LPR pridonosi razvoju cijelog niza simptoma, kliničkih znakova i bolesti (tablica 1). Najčešće su promjene na sluznici grkljana, no ne postoje oštećenja specifična za LPR. Velik je broj istraživanja proučavao prevalenciju pojedinih simptoma i kliničkih znakova u bolesnika s LPR-om. Prema dosadašnjim istraživanjima osjećaj globusa, pročišćavanje grla, promuklost, višak sluzi u grlu i postnazalna sekrecija najčešći su simptom na koje se žali više od 75% bolesnika s LPR-om.^{2,38–40} Što se tiče kliničkih znakova, najčešći su zadebljanje stražnje komisure, gusti endolaringealni sekret i eritem sluznice grkljana.^{2,38–40} Nedavna istraživanja pokazala su da na prevalenciju simptoma i kliničkih znakova značajno utječu dob i spol.^{41–44} Tako osobe starije životne dobi manje navode simptome koji su povezani s LPR-om i GERB-om, a žene se više žale na promuklost i lokalni je nalaz pri pregledu grkljana upečatljiviji u žena nego u muškaraca.^{41–44} Međutim, neki simptomi i klinički znakovi mogu biti prisutni i u zdravih osoba. Tako su Chen i suradnici dokazali da se i zdrave osobe koje nemaju LPR često žale na pročišćavanje grla i pojačanu sekreciju u grlu te se u njih laringealnom endoskopijom često mogu naći eritem grkljana, hipertrofija stražnje komisure i difuzni edem grkljana.⁴⁵ Prilikom dijagnosticiranja LPR-a koriste se različite dijagnostičke metode, no niti jedna metoda nije zaživjela kao zlatni standard, iako su preporuke prema najnovijim istraživanjima da se potvrda dijagnoze temelji na mjerenjima vrijednosti pH jednjaka i ždrijela i otpora unutar jednjaka.

Dijagnostički postupci otkrivanja ekstrezoefozofagealnog refluksa

Upitnici i bodovne skale

U kliničkoj procjeni bolesnika sa simptomima LPR-a u dosadašnjoj literaturi korišteno je 8 različitih upitnika samoprocjene simptoma (*Reflux Symptom Index*, *Throat Questionnaire*, *Supraesophageal Reflux Questionnaire*, *Laryngopharyngeal Reflux-34-item Questionnaire*, *Glasgow Edinburgh throat scale*, *Laryngopharyngeal Reflux Health-Related Quality of Life*, *Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire*, *Reflux Symptome Score*) i 6 bodovnih skala za procjenu en-

TABLICA 1. SIMPTOMI I BOLESTI VEZANI UZ LARINGOFARINGEALNI REFLUKS
 TABLE 1. SYMPTOMS AND DISEASES RELATED TO LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

Organ / Organ	Simptomi / Symptoms	Bolest / Disease
grkljan / larynx	promuklost / hoarseness	kronični laringitis / chronic laryngitis
	zamor glasa / vocal fatigue	subglotična stenoza / subglottic stenosis
	pucanje glasa / voice break	karcinom grkljana / laryngeal carcinoma
	hiperkinetička disfonija / hyperkinetic dysphonia	paroksizmalni laringospazmi / paroxysmal laryngospasm
		kontaktna ulceracija / contact ulceration
		granulom / granuloma
		rekurentna leukoplakija / recurrent leukoplakia
		čvorići na glasnicama / vocal nodules
		laringomalacija / laryngomalacia
		fiksacija aritenoida / arytenoid fixation
		Reinkeov edem / Reinke's oedema
	pahidermija / pachydermia	
	karcinom ždrijela / pharyngeal carcinoma	
orofarinks i hipofarinks / oro- and hypopharynx	„globus histericus” / “globus hystericus”	opstruktivna apneja u spavanju / obstructive sleep apnea
	disfagija / dysphagia	
	kronična grlobolja / chronic sore throat	
	prekomjerno pročišćavanje grla / excessive throat clearing	
	prekomjerna sekrecija sluzi/saliva / excessive saliva secretion	
pluća i traheobronhalno stablo / lungs and tracheobronchial tree	zviždanje / wheezing	egzacerbacije astme / asthma exacerbation
	kronični kašalj / chronic cough	
srednje uho / middle ear		sekretorne upale srednjeg uha / secretory otitis media
usna šupljina / oral cavity	halitoza / halitosis	dentalne erozije / dental erosions
paranasalne šupljine / paranasal sinuses		kronični rinosinuitis / chronic rhinosinuitis
višeorganska bolest / multiorgan disease		sindrom nagle smrti novorođenčeta / sudden infant death syndrome

doskopskog nalaza grkljana (*Reflux finding score, Chronic Posterior Laryngitis Index, Laryngeal Reflux Grade, Laryngopharyngeal Reflux Disease Index, Laryngoscopic Grading Scale i Reflux Sign Assessment*).² U većini dosadašnjih istraživanja korišteni su *Reflux Symptom Index (RSI)* i *Reflux Finding Score (RFS)*. Upitnik RSI sadržava osam najčešćih simptoma LPR-a koje bolesnik prema osobnoj procjeni ocjenjuje od 0 do 5, pri čemu 0 označava odsutnost simptoma, a 5 najveći intenzitet. Ako je zbroj svih simptoma veći od 13, postavlja se sumnja na LPR.⁴⁶ RFS predstavlja bodovnu skalu najučestalijih kliničkih znakova LPR-a, pri čemu 0 označava uredan nalaz, a zbroj bodova veći od 7 upućuje na LPR.⁴⁷ Međutim, nekoliko istraživanja po-

kazalo je da su RSI i RFS nepotpuni te se ukazala potreba za novim proširenim upitnikom i skalom koja bi uključila i simptome GERB-a i druge respiratorne simptome.^{48–50}

LPR study group of the Young Otolaryngologists of the International Federation of Oto Rhino-Laryngological Societies (YO-IFOS) osmislila je novi klinički upitnik *Reflux symptom score (RSS)*, koji je uključio simptome LPR, GERB-a i druge pulmološke simptome.⁴⁹ Validacija RSS-a na engleskom jeziku pokazala je da upitnik pokazuje visoku pouzdanost i valjanost po svim kriterijima validacije te se RSS može koristiti i u dijagnosticiranju i praćenju bolesti LPR.⁵⁰ U tijeku je validacija upitnika na francuskom i talijanskom jeziku.

Budući da RFS ne uzima u obzir kliničke znakove LPR-a izvan grkljana, razvijena je nova skala za procjenu kliničkog nalaza *Reflux Sign Assessment* (RSA). RSA je klinički instrument od 16 stavki koji procjenjuje nalaze LPR-a grkljana i izvan grkljana. RSA je bolji od RFS-a, jer identificira i orofaringealne i oralne znakove koji su često povezani s LPR-om.⁵¹ RSA veći od 14 indikativan je za LPR. Pacijenti s LPR-om imaju značajno veću prevalenciju eritema prednjega nepčanog luka i uvule, obloženog jezika i eritema stražnjeg zida orofarinksa u usporedbi sa zdravim osobama.⁵¹

24-satno višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije pH-metrijom

24-satna višekanalna pH-metrija dugo je smatrana najpouzdanijim testom i zlatnim standardom za dijagnosticiranje LPR-a. Međutim, standardni pH-monitoring ne može detektirati vaporizirani refluksat, ne mjeri volumen refluksata i ne daje nikakve informacije o nekišelskom refluksu.^{52,53} Nakon što je dokazano da simptome LPR-a osim kiselinskog refluksa mogu uzrokovati i mješoviti te nekišelski refluks, danas se najpouzdanijom metodom u dijagnosticiranju LPR-a smatra 24-satno višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije pH-metrijom (MII-pH-metrija).² Mješoviti i nekišelski refluks dokazan je u više od 50% bolesnika s LPR-om.^{54,55} Višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije (MII) određuje smjer kretanja želučanog sadržaja i fizikalne karakteristike bolusa (tekućina, plin ili oboje) neovisno o pH.⁵⁵ Godine 1991. Silny je prvi opisao MII.⁵⁶ MII-pH-metrija otkriva kretanje bolusa jednaka mjerenjem promjena električnog otpora i može izmjeriti pH refluksa iz jednaka u ždrijelo. MII-pH-metrija obično se dobro podnosi i može predstavljati isplativ pristup.⁵⁷ Indikacije za ovu pretragu nisu standardizirane. MII-pH-metrija se često koristi u bolesnika koji nisu reagirali na empirijsko liječenje LPR-a ili u onih s mnogim preklapajućim simptomima i kliničkim znakovima poput alergija, kroničnog rinosinusitisa itd. Primjena MII-pH-metrije u bolesnika s umjerenim i teškim simptomima LPR-a sve se više smatra isplativim pristupom jer to omogućuje propisivanje personaliziranog liječenja s obzirom na značajke LPR-a (kiseli, slabo kiseli ili lužnati; u uspravnom stavu / dnevni ili ležeći / noćni).⁵⁷ Najveći nedostaci istraživanja LPR-a mjerenjem MII-pH-metrije odnose se na: 1. postavljanje gornjeg senzora, pri čemu je dokazano da će rezultati mjerenja biti različiti ovisno o tome je li senzor postavljen ispod gornjeg sfinktera jednaka, u njemu ili do 2 centimetra iznad njega, 2. različite protokole testiranja i analize podataka te 3. nedostatak standardiziranih vrijednosti za LPR.^{58–60} U interpretaciji podataka važno je ukloniti artefakte, pri čemu je izrazito bitna suradnja pacijenta i uredno vođenje dnevnika aktivnosti te uočavanje

„pseudo-refluksa“, artefakta koji je posljedica sušenja senzora u hipofarinksu.⁵⁹ Nažalost, MII-pH-metrija je i dalje u Republici Hrvatskoj teško dostupan dijagnostički postupak iako se njime najpouzdanije otkriva LPR.

Kiselinske refluksne događaje u ždrijelu možemo otkriti i orofaringealnim ispitivanjem pH pomoću jedinstvenoga orofaringealnog katetera (*Restech*[®], *Respiratory Technology Corp. San Diego, SAD*).⁶¹ Ovaj je uređaj jednostavan za upotrebu, ali kao i za MII-pH-metriju, kriteriji za analizu i dijagnozu još uvijek nisu standardizirani, a osjetljivost testa je znatno manja s obzirom na slabo kisele i alkalne refluksne događaje.⁶²

Biomarkeri

U bolesnika s LPR-om najznačajniji uzorak za analizu biomarkera jest slina. U slini su nađene pozitivne vrijednosti pepsina, žučnih kiselina, ukupnog bilirubina. Budući da želučani sadržaj može biti manje ili više kiseo te da može i ne mora sadržavati žučne kiseline, bilirubin i enzime gušterače, najstabilnija komponenta je pepsin. Pepsin se u uzorku može dokazivati enzim-imunotestom (ELISA), enzim-testom te analizom *Western blot*. Niz istraživanja pokazao je da je pepsin najosjetljiviji i najspecifičniji marker LPR-a u odnosu na sve ostale komponente želučanog sadržaja.⁶³ Godine 2011. razvijen je komercijalni test za analizu pepsina, *Peptest*TM.⁶⁴ To je prva dijagnostička metoda za analizu nekog biomarkera LPR-a koja ulazi u standardnu kliničku uporabu. *Peptest*TM je brz imunokromatografski test (*lateral flow*) koji je jednostavan za upotrebu, obavlja se ambulantno, neinvazivan je i rezultati se dobiju za nekoliko minuta. Donja granica detekcije je 16 ng/ml, a osjetljivost je nešto niža nego kod standardne metode ELISA koja zahtijeva rad u laboratoriju, posebno educiranu osobu i više vremena za analizu.⁶⁴

Nedavno objavljena metaanaliza o pepsinu u slini kao biomarkeru LPR-a pokazala je veliku heterogenost dosadašnjih istraživanja jer je pepsin kao marker uspoređivan sa simptomima i kliničkim znakovima, s pH-metrijom i/ili s MII-pH-metrijom te su se koristili različiti testovi za mjerenje pepsina.⁶⁵ Prema toj metaanalizi dokazivanje pepsina ima ukupnu osjetljivost 0,64 (95% CI 0,43–0,80) i ukupnu specifičnost of 0,68 (95% CI 0,55–0,78), iz čega se može zaključiti da dokazivanje pepsina u slini ipak nije tako dijagnostički vrijedno kao što se prethodno smatralo. Na količinu pepsina u slini utječe doba dana kada se uzima uzorak sline, a najviše koncentracije su odmah nakon buđenja.⁶⁶ Osjetljivost testa povećava se kada se uzme više uzoraka, a na točnost testa posebno utječe vrijednost „cut off“.⁶⁵ Daljnja istraživanja neophodna su kako bi se postupak standardizirao te kako bi se utvrdio značaj određivanja pepsina u slini u dijagnosticiranju LPR-a.

S obzirom na to da se radi o vrlo jednostavnoj i neinvazivnoj metodi, možemo očekivati da će se u budućnosti 24-satna MII-pH-metrija kao invazivna i relativno komplicirana pretraga koristiti samo u dvojbjenim slučajevima značajne kliničke sumnje na LPR uz negativan nalaz pepsina u slini.

Terapija laringofaringealnog refluksa

Budući da je klinička slika LPR-a raznolika, metoda zlatnog standarda dijagnosticiranja i sasvim jasni dijagnostički kriteriji još uvijek nisu dovoljno definirani te postoje šaroliki parametri procjene ishoda, tako da ne postoji niti idealna terapija u liječenju LPR-a. Liječenje LPR-a je multimodalno i uključuje bihevioralne mjere, medikamentnu i eventualno kiruršku terapiju ili kombinaciju navedenih metoda.

Bihevioralne mjere

Bihevioralne mjere podrazumijevaju izmjenu prehranbenih navika, pridržavanje higijensko-dijetetskih mjera i modificiranje stila života koji je povezan s pojavom simptoma i znakova bolesti. Uključuju identifikiranje namirnica koje uzrokuju tegobe, supstituciju navedenih sličnima koje ne uzrokuju neželjene tegobe, pridržavanje rasporeda uzimanja obroka, prestanak pušenja i konzumacije alkohola te povećanje fizičke aktivnosti. Pretilima se preporučuje smanjenje prekomjerne tjelesne težine. Svaka izmjena prehrane trebala bi biti individualna, prilagođena uzrastu, zdravstvenom i fiziološkom stanju bolesnika, razini tjelesne aktivnosti, stupnju obrazovanja, vjerskim i kulturnim osobitostima te mora sadržavati namirnice dostupne bolesniku. Većina preporuka za bolesnike s LPR-om temelji se na preporukama za liječenje bolesnika s GERB-om te značajno smanjuje GERB, tako da uzrokuje manju proizvodnju kiseline. Prema nekim radovima, konzumacijom alkalne vode i mediteranskim tipom prehrane mogu se postići slični rezultati kao i primjenom IPP-a.⁶¹ Kombinacijom pridržavanja bihevioralnih mjera i primjenom IPP-a moguće je postići značajno bolje rezultate nego svakom metodom zasebno, a potencirajući efekt dijeta na učinak primjene IPP-a dokazan je brojnim studijama.⁶¹ Također, konzumacijom alkalne vode i prehrane s niskim udjelom masti moguće je postići poboljšanje simptoma čak i u pacijenata koji su refraktorni na primjenu IPP-a.⁶⁷ Tierney i drugi su dokazali da je promjenom položaja tijela tijekom spavanja uz dizanjem glave i korištenjem uređaja koje tijelo drži u lijevom lateralnom ležećem položaju moguće postići smanjenje noćnih simptoma i smanjenje RSI-a već nakon mjesec dana.⁶⁸

Medikamentna terapija

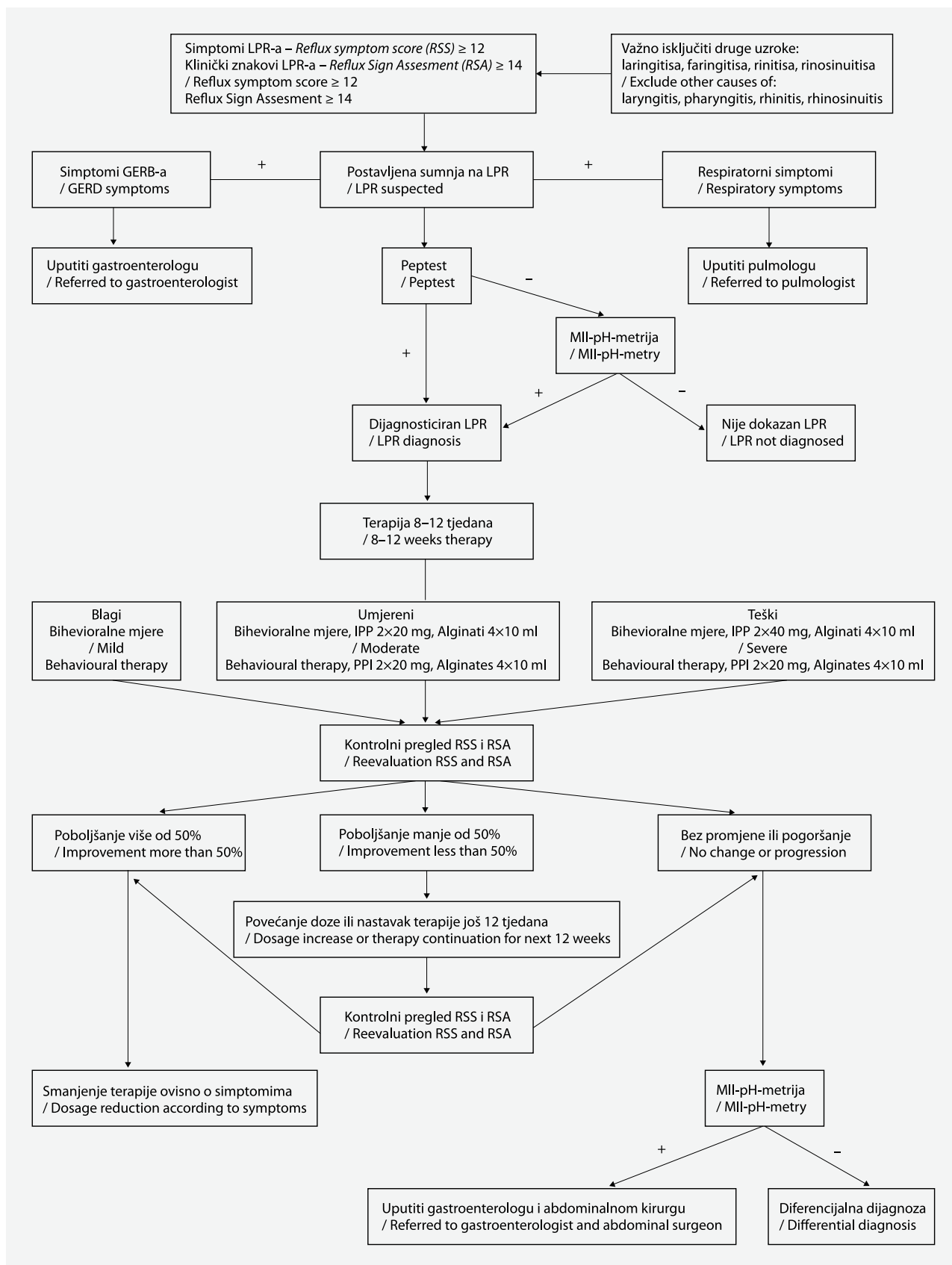
Temeljna skupina lijekova u liječenju LPR-a su inhibitori protonske pumpe (IPP) koji smanjuju stvaranje

kiseline u želucu ireverzibilnom inhibicijom protonske pumpe (H⁺/K⁺ – ATP) te pojačavaju tonus gornjeg sfinktera jednjaka. Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata predložila je IPP u dozi od 2 x 20 mg na dan ili u životno ugrožavajućim stanjima 3–4 x 20 mg u trajanju od najmanje 6 mjeseci za liječenje LPR-a.⁶⁹ Međutim, pregledom literature uočava se da postoje brojne razlike u doziranju (20 ili 40 mg), frekvenciji uzimanja (jedanput ili dvaput dnevno) i trajanju liječenja LPR-a (od 4 do 24 tjedna).⁷⁰ Metaanalize pokazuju da je učinkovitost primjene IPP-a između 18 i 87%. Također, unatoč činjenici da je primjena IPP-a u liječenju LPR-a osnova medikamentne terapije već više desetljeća, superiornost IPP-a nad placebom i dalje nije nedvojbeno dokazana.^{70,71} Prema nekim studijama u više od 40% pacijenata primjenom empirijske IPP-terapije ne opaža se poboljšanje lokalnog nalaza i smanjenje tegoba, a u određenih pacijenata primjenom terapije čak dolazi po pogoršanju simptoma. Autori to pripisuju mješovitom i nekiselinskom obliku LPR-a.¹ Iako i dalje nije potpuno rasvijetljena učinkovitost IPP-a u liječenju LPR-a, njihova primjena i dalje ostaje metoda izbora u liječenju LPR-a.⁷¹

Alginati su hidrokoloidei biljnog podrijetla koji se sastoje od dva monomera, manuronata i guluronata, a svojstva ovise o međusobnom omjeru dvaju monomera te imaju mogućnost stvaranja gela, filma ili stabilizatorskog djelovanja. Nedavne studije su pokazale da je primjena alginata u pacijenata s mješovitim ili nekiselinskim oblikom LPR-a te u pacijenata s postprandijalnim simptomima jednako učinkovita kao i primjena kombinacije IPP-a s alginatima. Također je, uspoređujući primjenu IPP-a s alginatima i samih IPP-a, dokazano dugoročnije poboljšanje RSI-a, RFS-a u bolesnika liječenih kombinacijom lijekova.^{72,73} Studija koja je evaluirala primjenu alginata prije spavanja dokazala je njihovu učinkovitost u smanjenju tegoba i poboljšanju nalaza MII-pH.⁶¹ Preporučena doza u bolesnika je 4 x 10 ml na dan kroz 4–8 tjedana. U pacijenata s LPR-om, uspoređujući RSI i RFS po uzimanju alginata, dokazano je smanjenje RSI-a već dva mjeseca nakon početka terapije, dok se statistički značajna promjena RFS-a opaža tek nakon 6 mjeseci.⁷²

Prokinetici su skupina lijekova koja je učinkovita u liječenju GERB-a smanjivanjem vremena pražnjenja želuca. Pojedina istraživanja su pokazala značajno smanjenje RSI-a i globus simptoma u skupini bolesnika koja je uz IPP tri puta dnevno koristila i prokinetik.^{74,75} Prokinetici se također preporučuju u pretilih pacijenata u kojih se uz primjenu IPP-a postiže značajno poboljšanje RFS-a.⁷⁶ Buduće studije trebale bi rasvijetliti mjesto prokinetika u liječenju LPR-a.

Novije studije su pokazale da su pacijenti na terapiji IPP-om, koji imaju negativan nalaz MII-pH-metrije i



SLIKA 1. POSTUPNIK DIJAGNOSTIČKE OBRADE I LIJEČENJA BOLESNIKA S LARINGOFARINGEALNIM REFLUKSOM
 FIGURE 1. ALGORITHM FOR ASSESSMENT AND TREATMENT OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

perzistenciju kašlja i drugih laringalnih simptoma, imali značajno poboljšanje primjenom neuromodulatora (gabapeptina, pregabalina i amitriphilina). U tih su bolesnika tegobe povezane s laringalnom preosjetljivošću. Zaključci ovih studija rezultirali su implementacijom imunomodulatora u najnovije CHEST-smjernice liječenja dugotrajnog kašlja nepoznate etiologije.^{77,78}

Endoskopska i kirurška terapija

Cilj endoskopskog i kirurškog liječenja jest poboljšanje funkcije donjeg sfinktera jednjaka. Tri endoskopske metode koje se najčešće koriste jesu endoskopska intraluminalna valvuloplastika, endoskopska radiofrekventna terapija i injekcija ili implantacija stranog materijala.⁷⁹ Indikacija za refluksnu endoskopsku terapiju jest ovisnost bolesnika o IPP-u, s malom klizajućom hijatus-hernijom ili bez nje, bez teškog ezofagitisa ili Barrettovog jednjaka.⁸⁰ Navedene metode su značajno manje invazivne od kirurške terapije, ali su podaci o njihovoj uspješnosti i mehanizmu djelovanja i dalje oskudni.

Kirurška antirefluksna terapija obuhvaća niz kirurških metoda i modifikacija koje se temelje na laparoskopskoj fundoplikaciji. Fundoplikacijom se postiže povećanje tlaka donjeg sfinktera jednjaka u mirovanju i nakon gutanja. Kirurško liječenje dolazi u obzir u bolesnika koji imaju teža oštećenja sluznice jednjaka (ulceracije, stenozu, Barrettovu metaplaziju), nepotpunu rezoluciju simptoma ili ponovno javljanje simptoma uz primjenu medikamentne terapije, u bolesnika s dugotrajnim simptomima te u mlađih bolesnika s perzistentnim simptomima.⁸¹ Učinkovitost kirurškog liječenja i utjecaj na smanjenje simptoma LPR-a nije moguće procijeniti s obzirom na heterogenost dosadašnjih istraživanja te je potreban konsenzus između internista, otorinolaringologa i kirurga u određivanju indikacija i mjerenju ishoda kirurškog liječenja.⁸²

Dodatna terapija

Jedini postupak kojim se utječe na gornji sfinkter jednjaka jest pomoću uređaja koji vanjskim pritiskom na krikoid od 20–30 mm Hg povećava intraluminalni tlak gornjeg sfinktera jednjaka. Mali broj studija potvrdio je učinkovitost uređaja u smanjenju razine koncentracije pepsina u slini, smanjenju tegoba i poboljšanje lokalnog nalaza.^{83,84}

Primjena respiratornog treninga koji uključuje aktivnu respiraciju i vježbe jačanja orofaringealne muskulature u kombinaciji s IPP-om pokazala se učinkovitijom od same primjene IPP-a u liječenju LPR-a, osobito u pacijenata kod kojih je vodeći simptom refraktorni kašalj ili laringospazam.⁸⁵ Povezanost anksioznosti i razvoja LPR-a nedvojbeno je dokazana, a

dodatna blagodat respiratornog treninga jest smanjenje razine anksioznosti i povećanje opuštenosti koja ima blagotvoran učinak u procesu liječenja.⁸⁶

Zaključak i prijedlog dijagnostičkog i terapijskog postupnika

Iako se broj istraživanja LPR-a značajno povećao posljednjih nekoliko godina, i dalje ne postoje zlatni standardi niti standardizirani postupnici u dijagnosticiranju i liječenju LPR-a te je neophodan interdisciplinarni pristup u rješavanju ove problematike. Upitnici o simptomima i skale kliničkih znakova trebale bi uključivati i simptome i znakove GERB-a i respiratornog sustava, a objektivna dijagnostika trebala bi se temeljiti na lako dostupnom i jednostavnom testu određivanja razine koncentracije pepsina, a u budućnosti i tripsina u slini. Kod nejasnih slučajeva potrebna je MII-pH-metrija koja omogućuje određivanje tipa refluksa, kiselinski, mješoviti i nekiselinski.

Prema najnovijim spoznajama u liječenju blagih oblika bolesti primjena bihevioralnih mjera je metoda izbora. Kod umjerenih i teških oblika lijek izbora ili kombinacija lijekova ovisi o tipu refluksa. Medikamentnu terapiju treba provoditi minimalno osam tjedana, a optimalno tri mjeseca, nakon čega slijede kontrolni pregledi i revizija simptoma i kliničkih nalaza te u slučaju značajnog poboljšanja smanjivanje medikamentne terapije, a u slučaju blagog poboljšanja pojačanje doze i produljenje terapije dodatna tri mjeseca. U slučajevima bez promjene ili eventualnog pogoršanja bolesnike treba uputiti na dodatnu gastroenterološku obradu i eventualno kirurško liječenje. Smatra se da će 25–50% pacijenata imati kronični tijek bolesti.⁶² Preporučuje se strogo pridržavanje bihevioralnih mjera, dok se ne preporučuje dugotrajno propisivanje terapije IPP-om s obzirom na dokazane brojne nuspojave lijeka.⁸⁷

Stoga smo na osnovi pregleda dosadašnje literature predložili postupnik dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na LPR i liječenja bolesnika s potvrđenim LPR-om (slika 1).

U svrhu optimizacije i razvoja jasno definiranih dijagnostičkih i terapijskih protokola LPR-a, potrebna su dodatna istraživanja za procjenu valjanosti dijagnostičkih postupaka te učinkovitosti prikazanih terapijskih mjera.

LITERATURA

1. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B i sur. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a critical systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174–87.
2. Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(6):392–402.

3. Sangsoo L, Chang JO, Jeong WS. Sympathetic Nerve Entrapment Point Injection as an Antireflux Procedure for Refractory Laryngopharyngeal Reflux: A First Case Report of Innovative Autonomic Regulation. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13(11–12): 32–6.
4. Durazzo M, Lup G, Pellicano R i sur. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559.
5. Hasan A, Hasan LK, Schnabl B, Greytak M, Yadlapati R. Microbiome of Aerodigestive Tract in Health and Esophageal Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):12–8.
6. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-h pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101 Suppl 53:1–78.
7. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:385–88.
8. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2015;15:7.
9. Kim SI, Lechien JR, Ayad T, Jia H, Khoddami SM, Erver N i sur. Management of laryngopharyngeal Reflux in Asia *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;13(3):299–307.
10. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:1114–6.
11. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:177–82.
12. Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1972–8.
13. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF i sur. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2001;111:2147–51.
14. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C i sur. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*. 2005;115:1230–8.
15. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM i sur. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2646–54.
16. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH i sur. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *Laryngoscope*. 2012;22(6): 1317–25.
17. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*. 2007; 117:1036–9.
18. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004;114:2129–34.
19. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, i sur. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(5):762–82.
20. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(3):192–7.
21. De Corso E, Baroni S, Agostino S i sur. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann Surg*. 2007;245(6):880–5.
22. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, i sur. Impact of bile acids on the severity of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(1):189–95.
23. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastroesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13:503–9.
24. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:241–6.
25. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2000;110:1462–6.
26. Eckley CA, Costa HO. Estudo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por refluxo laringofaríngeo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69:590–7.
27. Eckley CA, Rios LS, Rizzo LV. Estudo comparativo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por doença do refluxo gastroesofágico antes e após o tratamento: resultados preliminares. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73:156–60.
28. Eckley CA, Michelson N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131:401–6.
29. Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology*. 1989;96:1466–77.
30. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haerberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology*. 1987;92:466–71.
31. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope*. 1998;108:1354–7.
32. Celik M, Alkan Z, Ercan I, Ertasoglu H, Alkm C, Erdem L i sur. Cricopharyngeal muscle electromyography in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005;115:138–42.
33. Szczesniak MM, Williams RB, Brake HM, Maclean JC, Cole IE, Cook JJ. Upregulation of the esophago-UES relaxation response: a possible pathophysiological mechanism in suspected reflux laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22: 381–6.
34. Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C i sur. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice*. 2009;23:498–504.

35. Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM *i sur.* A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1422–9.
36. Szczesniak MM, Williams RB, Cook IJ. Mechanisms of esophago-pharyngeal acid regurgitation in human subjects. *PLoS One.* 2011;6:2630.
37. Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:1000–6.
38. Lechien JR, Finck C, Khalife M, Huet K, Delvaux V, Picalugga M *i sur.* Change of signs, symptoms and voice quality evaluations throughout a 3- to 6-month empirical treatment for laryngopharyngeal reflux disease. *Clin Otolaryngol.* 2018;14:77–80.
39. Lee YS, Choi SH, Son YI, Park YH, Kim SY, Nam SY. Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:863–9.
40. Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF. Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. *J Voice.* 2012;26:123–7.
41. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Finck C, Delvaux V *i sur.* Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:1513–24.
42. Gao CK, Li YF, Wang L, Han XY, Wu T, Zeng FF *i sur.* Different cutoffs of the reflux finding score for diagnosing laryngopharyngeal reflux disease should be used for different genders. *Acta Otolaryngol.* 2018;31:1–7.
43. Mendelsohn AH. The effects of reflux on the elderly: the problems with medications and interventions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51:779–87.
44. Lechien JR, Finck C, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Delvaux V *i sur.* Impact of age on laryngopharyngeal reflux disease presentation: a multicenter prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:3687–96.
45. Chen M, Hou C, Chen T, Lin Z, Wang X, Zeng Y. Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. *Acta Otolaryngol.* 2018;138:659–63.
46. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–7.
47. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–7.
48. Francis DO, Patel DA, Sharda R, Hovis K, Sathe N, Penson DF *i sur.* Patient-Reported Outcome Measures Related to Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of Instrument Development and Validation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(6):923–35.
49. Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, Bobin F, Barillari MR, Harmegnies B *i sur.* The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: The international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135:85–91.
50. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K *i sur.* Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope.* 2020;130(3):98–107.
51. Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V *i sur.* Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;129:313–25.
52. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut.* 2004;53:1024–31.
53. Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F. Gastro-esophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:54–62.
54. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Mouawad F, Dequanter D, Horoi M *i sur.* The efficacy of a personalised treatment depending on the characteristics of reflux at multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with acid, non-acid and mixed laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021 May;46(3):602–13.
55. Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11:141–5.
56. Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F. Gastro-esophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:54–62.
57. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil.* 1991;3:151–62.
58. Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, Akst LM. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. *Clin Otolaryngol.* 2020;45:450–8.
59. Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice.* 2002;14:247–54.
60. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:825–9.
61. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668–85.
62. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, *i sur.* Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–82.
63. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a Marker of Extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119:203–8.
64. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG *i sur.* Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1312–6.
65. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(3):671–8.
66. Na SY, Kwon OE, Lee YC, Eun YG. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2016;126(12):2770–3.
67. Lechien JR, Huet K, Khalife M, De Marrez LG, Finck C, Harmegnies B *i sur.* Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(3):379–84.

68. Tierney WS, Gabbard SL, Milstein CF, Benninger MS, Bryson PC. Treatment of laryngopharyngeal reflux using a sleep positioning device: A prospective cohort study. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(5):603–7.
69. Sataloff RT, ur. Sataloff's comprehensive textbook of otolaryngology head and neck surgery. Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt Ltd; 2015, str. 592–601.
70. Lechien JR, Mouawad F, Barillari MR, Nacci A, Khoddami SM, Enver N i sur. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011.
71. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, AlAbdulwahed R. Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. A Systematic Review. *J Voice.* 2020;34(6):918–29.
72. McGlashan JA, Johnstone LM, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:243–51.
73. Strugala V, Dettmar PW. Alginate in the treatment of extraesophageal reflux. U: N. Johnson, R. J. Toohill, ur. Effects, Diagnosis and Management of Extra-Esophageal Reflux. New York: Nova Science Publishers; 2010, str. 457–62.
74. Hunchaisri N. Treatment of laryngopharyngeal reflux: a comparison between domperidone plus omeprazole and omeprazole alone. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(1):73–80.
75. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1385–90.
76. Yoon YH, Park KW, Lee SH, Park HS, Chang JW, Koo BS. Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease; a prospective randomized double-blind study. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(4):612–8.
77. Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;14(9):512–20.
78. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(1):27–44.
79. Zhi XT, Kavic SM, Park AE. Management of gastroesophageal reflux disease: medications, surgery, or endoscopic therapy? Current status and trends. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15:375–88.
80. Triadafilopoulos G. Endotherapy and surgery for GERD. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41Suppl 2:87–96.
81. Aprea G, Ferronetti A, Canfora A, Cardin F, Giugliano A, Guida F i sur. GERD in elderly patients: surgical treatment with Nissen-Rossetti laparoscopic technique, outcome. *BMC Surg.* 2012;12Suppl1:4.
82. Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, Rodriguez Ruiz A, Marechal MT, De Marrez LG i sur. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):655–66.
83. Yadlapati R, Craft J, Adkins CJ, Pandolfino JE. The Upper Esophageal Sphincter Assist Device Is Associated With Symptom Response in Reflux-Associated Laryngeal Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1670–2.
84. Shaker R, Babaei A, Naini SR. Prevention of esophagopharyngeal reflux by augmenting the upper esophageal sphincter pressure barrier. *Laryngoscope.* 2014;124(10):2268–74.
85. Murry T, Tabaei A, Owczarzak V, Aviv JE. Respiratory retraining therapy and management of laryngopharyngeal reflux in the treatment of patients with cough and paradoxical vocal fold movement disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(10):754–8.
86. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope.* 2007;117(3):480–4.
87. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, i sur. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(7):1295–1302.