



Laringofaringealni refluks: novosti u dijagnostici i liječenju

Laryngopharyngeal reflux: news in diagnostics and treatment

Andrijana Včeva^{1,2}, Tihana Mendeš^{1,2} , Anamarija Šestak^{1,2}, Željko Zubčić^{1,2}, Hrvoje Mihalić^{1,2}, Željko Kotromanović^{1,2}, Josip Maleš^{1,2}, Tin Prpić^{1,2}, Ivan Abičić^{1,2}, Matej Rezo^{1,2}, Vjeran Bogović^{1,2}, Stjepan Grga Milanković^{1,2}, Željko Vranješ^{1,2}, Ljiljana Širić², Tamara Kopf²

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Katedra za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju, Osijek

² Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Osijek

Deskriptori

LARINGOFARINGEALNI REFLUKS – dijagnoza, etiologija, liječenje; PROCJENA SIMPTOMA – metode; PEPSIN; ŽUČNE KISELINE I SOLI; STIL ŽIVOTA; PREHRAMBENE NAVIKE; DIJETOTERAPIJA; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba, nuspojave

Descriptors

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX – diagnosis, etiology, therapy; SYMPTOM ASSESSMENT – methods; PEPSIN A; BILE ACIDS AND SALTS; LIFE STYLE; FEEDING BEHAVIOR; DIET THERAPY; PROTON PUMP INHIBITORS – therapeutic use, adverse effects

SAŽETAK. U posljednjih pedeset godina globalizacija i urbanizacija značajno su promijenile način i stil života, a s njim i način i stil prehrane. Živimo uurbanim stilom života, svakodnevno smo izloženi brojnim stresnim situacijama, konzumiramo gotovu, brzo pripremljenu hranu, gazirana i alkoholna pića, a navedeno prati i prehrambena industrija koja, da bi proizvela vijek trajanja namirnica, svu hranu dodatno zakiseljava. Kao posljedica loših prehrambenih navika, konzumiranja hrane kada bismo se trebali odmarati, stresa, ali i djelovanja prehrambene industrije došlo je do epidemije refluksne bolesti. Dio te bolesti jest i laringofaringealni refluks, bolest karakterizirana vraćanjem želučanog sadržaja u grkljan, ždrijelo i okolne organe, što dovodi do promuklosti, kašlja, otežanog gutanja i disanja te u konačnici nastanka dobroćudnih i/ili zloćudnih promjena grkljana. U većine oboljelih ključnu ulogu u nastanku promjena u grkljanu i drugim organima ima pepsin, a kiseli medij mu služi za održavanje proteolitičke aktivnosti. Osim pepsina, soli žučnih kiselina i drugi gastroduodenalni proteini mogu imati ulogu u nastanku upalnih promjena sluznice gornjega aerodigestivnog trakta. Terapiju laringofaringealnog refluksa u većini slučajeva započinjemo medikamentoznim liječenjem, što je krivo i neučinkovito. Stoga je važno naglasiti da liječenje laringofaringealnog refluksa uvijek mora započeti promjenom načina prehrane i promjenom stila života te reguliranjem stresa. Liječenje mora biti individualno i u liječenju ove bolesti mora sudjelovati multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni nutricionist, psiholog i psihijatar.

SUMMARY. In the last fifty years, globalization and urbanization have significantly changed our lifestyles and our eating habits. We live hectic lifestyles and are exposed to many stressful situations every day, we consume ready-made, quickly prepared food, carbonated and alcoholic beverages. All of this is accompanied by the food industry, which also acidifies all the foods to prolong their shelflife. As a consequence of bad eating habits, consuming food when you should rest, stress, but also the activities of the food industry, there has been an epidemic of reflux disease. Part of this disease is laryngopharyngeal reflux, a disease characterized by the return of gastric contents to the throat and surrounding organs, which leads to hoarseness, coughing, swallowing and breathing difficulty, and ultimately the development of benign and / or malignant changes in the larynx. In most patients, pepsin plays a key role in developing changes in the larynx and other organs, and its acidic medium serves to maintain proteolytic activity. In addition to pepsin, bile acid salts and other gastroduodenal proteins may play a role in the development of inflammatory changes in the mucosa of the upper aerodigestive tract. In most cases, we start laryngopharyngeal reflux therapy with medication, however this is wrong and ineffective. Therefore, it is important to emphasize that treatment must always begin with a change in diet, lifestyle and stress regulation. The treatment of laryngopharyngeal reflux must be individual and should involve a multidisciplinary team with a nutritionist, a psychologist and a psychiatrist.

Više od 40 godina u medicinskoj literaturi postoji klinički entitet poznat kao laringofaringealni refluks (skr. LPR) ili „tihi refluks“, što prema Američkoj akademiji za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata označava povrat želučanog sadržaja u laringofarinks.¹ Leichen i sur.² su zaključili da je navedena definicija LPR-a nepotpuna jer povrat želučanog sadržaja koji sadržava pepsin, soli žučnih kiselina i druge gastroduodenalne proteine izaziva iritaciju ne samo sluznice laringofarinksa, već sluznice čitavoga gornjeg aerodigestivnog trakta. Stoga, oni definiraju LPR kao upalu tkiva gornjega aerodigestivnog trakta koja nastaje direktnim

ili indirektnim djelovanjem želučanog ili duodenalnog refluksa i uzrokuje morfološke promjene gornjega aerodigestivnog trakta.² S našeg stajališta navedenom dijagnozom nisu obuhvaćeni donji dišni putevi, prije svega pluća, u kojima LPR može uzrokovati iritaciju i upalna stanja od blagih do životno ugrožavajućih.

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tihana Mendeš, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2471-4676>
Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Osijek,
J. Huttlera 4, 31000 Osijek, e-pošta: tihanamendes811@gmail.com

Primljeno 26. ožujka 2022., prihvaćeno 24. svibnja 2022.

Upitnik refluksnih simptoma / Reflux Symptom Score-12					
U zadnjih mjesec dana imao/la sam jedan/više sljedećih simptoma / Within the last month, I suffered from one/several following symptoms					
Učestalost: 0=nemam navedene tegobe u zadnjih mjesec dana, 1;2;3;4=imam 1-2;2-3;3-4;4-5 puta tjedno u zadnjih mjesec dana; 5=tegobe su prisutne dnevno / Frequency: 0=I don't have this complaint over the past month, 1;2;3;4=I had 1-2;2-3;3-4;4-5 weekly over the past month; 5=complaint occurs daily					
Težina tegoba: 0=problem nije težak, 5=problem je uznemirujuć kada se pojavi / Severity: 0=problem is not severe, 5=problem very troublesome when it occurs					
	Učestalost poremećaja / Disorder Frequency	Težina poremećaja / Disorder Severity		Utjecaj na kvalitetu života / Quality of Life impact	
Poremećaji uha, nosa i grla / Ear, Nose and Throat Disorders			Ukupni zbroj / Total score		Ukupni zbroj / Total score
1. Promuklost ili problemi s glasom / Hoarseness or a voice problem	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
2. Bol u grlu ili bol prilikom gutanja / Throat pain or pain during swallowing	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
3. Otežano gutanje (tablete, tekuća i kruta hrana) / Difficulty swallowing (pills, liquids or solid foods)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
4. Pročišćavanje grla (bez kašlja) / Throat clearing (not cough)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
5. Sojeća da nešto stoji u grlu / Sensation of something being stuck in the throat	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
6. Višak sekreta u grlu i/ili osjećaj postnazalne sekrecije / Excess mucous in the throat and/or post nasal drip sensation	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
7. Loš zadah / Bad breath	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
8. Žgaravica, vraćanje želučane kiseline, regurgitacija, podrigivanje ili mučnina / Heartburn, stomach acid coming up, regurgitation, burping, or nausea	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
9. Bol u stomaku ili proljev / Abdominal pain or diarrhea	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
10. Probavne smetnje, stezanje u stomaku i/ili prisutni flatusi / Indigestion, abdominal distension and/or flatus	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
11. Kašalj (ne samo pročišćavanje grla) / Coughing (not just throat clearing)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
12. Poteškoće s disanjem, nedostatak zraka, ili wheezing / Breathing difficulties, breathlessness, or wheezing	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5
			RSS ukupni zbroj / RSS total score:		Ukupni zbroj kvaliteta života / Quality of Life score:

SLIKA 1. UPITNIK REFLUKSNIH SIMPTOMA – 12

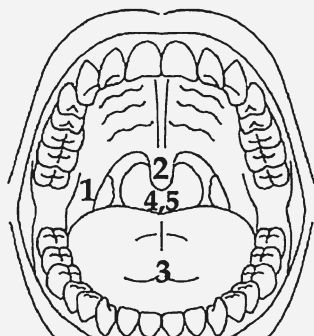
FIGURE 1. REFLUX SYMPTOM SCORE – 12

LPR je česta bolest i danas ima karakteristike epidemije. Oko 125 milijuna Amerikanaca i oko dvije milijarde ljudi diljem svijeta boluje od refluksa.^{3,4} Istraživanje iz 2010. godine o prevalenciji LPR-a i gastroezofagealnog refluksa (skr. GER) na uzorku od 656 američkih građana pokazuje da 40% ispitanika ima refluks i to 22% GER, a 18% LPR ili gotovo jedan od pet Amerikanaca boluje od LPR-a. Nije zabilježena statistički značajna razlika u pojavnosti refluksa s obzirom na

dob, spol i geografsku pripadnost ispitanika. Neočekivan i iznenađujući podatak iz istraživanja jest da gotovo 37% ispitanika u dobi od 21 do 30 godina života ima refluks.⁵

Unatoč tomu, LPR je još uvijek često neprepoznat, i od bolesnika i od liječnika, često je neliječen ili neadekvatno liječen ili se tumači kao atipični GER. Jedan od razloga njegove neprepoznatljivosti i neadekvatnog liječenja proizlazi iz činjenice da u većine bolesnika

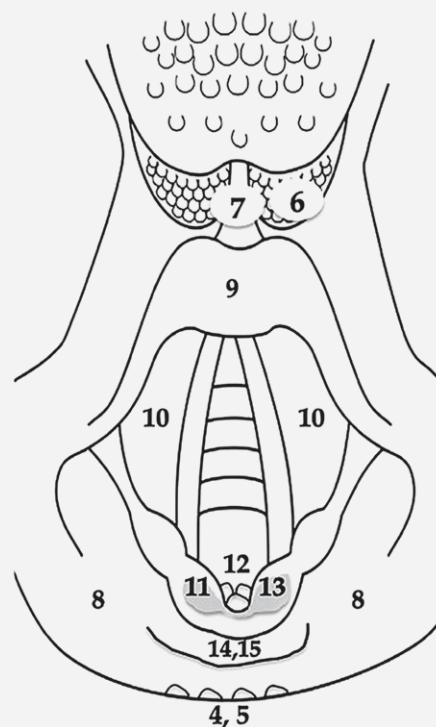
Kratka verzija upitnika procjene kliničkih znakova refluksa
/ Short version of Reflux Sign Assessment



Usna šupljina RSA:/Oral Cavity RSA:.../9	
1. crvenilo prednjih lukova / Erythema of anterior pillar	4
2. edem ± crvenilo uvule / Edema ± Erythema of uvula	3
3. obložen jezik / Coated tongue	2

Ždrijelo RSA / Pharyngeal RSA: .../19	
4. oro-hipofaringealni eritem / oro-hypopharyngeal erythema	4
5. oro-hipofaringealne granulacije / oro-hypopharyngeal granulations	3
6. bez hipertrofije jezične tonzile / no tongue tonsil hypertrophy	0
vidljive valekule prilikom protruzije jezika / apparent vallecula when tongue sticked	3
bez vidljive valekule / unapparent vallecula	4
7. kontakt: epiglotis-jezična tonzila / contact: epiglottis-tongue tonsils	4
8. faringealni ljepljivi sekret / pharyngeal sticky mucus	4

Laringealni RSA / Laryngeal RSA: .../33	
9. crvenilo/edem epiglotisa / epiglottis erythema/edema	3
10. crvenilo/edem ventrikularnih nabora / ventricular band erythema/edema	2
11. crvenilo inter/aritenoida ili difuzno crvenilo / inter/arytenoid erythema or diffuse erythema	4–5
12. interaritenoidne granulacije / inter-arytenoid granulations	2
13. hipertrofija stražnje komisure / posterior commissure hypertrophy	5
14. retrokrikoidno crvenilo / retro-cricoid erythema	3
15. kontakt retrokrikoida s zidom hipofarinksa / retro-cricoid contact with hypopharyngeal wall	4
16. endolaringealni ljepljivi sekret / endolaryngeal sticky mucus	3
17. granulom/keratoza/ulceracija glasnica / vocal fold granuloma/keratosis/ulceration	6



RSA ukupni zbroj
/ RSA total score: .../61

SLIKA 2. UPITNIK PROCJENE KLINIČKIH ZNAKOVA REFLUKSA
FIGURE 2. REFLUX SIGN ASSESSMENT – RSA

„tihan refluks“ nije praćen simptomima „glasnog refluksa“, žgaravicom i podrigivanjem, te se manifestira simptomima koji su nespecifični i karakteristični za više različitih bolesti.⁶ Predmijeva se da manje od 50% bolesnika s LPR-om ima gastroezofagealnu refluksnu bolest (skr. GERB),^{7,8} a laringofaringealne tegobe ima oko 32,8% bolesnika s GERB-om.⁷

Većina autora smatra da ključnu ulogu u nastanku promjena u grkljanu i drugim organima te u nastanku

simptoma ima pepsin, a kiseli medij mu služi za održavanje proteolitičke aktivnosti, ali i drugi enzimi mogu imati ključnu ulogu u razvoju upalne reakcije sluznice aerodigestivnog trakta.^{9,10} Stres i autonomna živčana disfunkcija također se spominju kao mogući razlozi razvoja LPR-a. Autonomna živčana disfunkcija može povećati učestalost otvaranja gornjega i donjega ezofagealnog sfinktera te posljedično dovesti do učestalijih laringofaringealnih refluksnih epizoda. U posljed-

nje vrijeme samo nekoliko autora predmijeva da bolesnici s LPR-om imaju disfunkciju autonomnoga živčanog sustava, anksioznost ili stres.^{11,12}

Liječenje svih oblika LPR-a uvijek treba započeti promjenom načina prehrane, promjenom načina i stila života, izbjegavanjem stresnih stanja, a samo u slučajevima teškog i životno ugrožavajućeg LPR-a treba primijeniti medikamentozno liječenje koje ne bi smjelo trajati dugo zbog brojnih kratkoročnih i dugoročnih nuspojava.¹³

Nažalost, u svakodnevnoj kliničkoj praksi svjedoci smo da se liječenje LPR-a, bez obzira o kojem se obliku LPR-a radi, započinje medikamentima, a promjena načina prehrane i regulacija stresa često se izostave, odnosno bolesnici se ne upućuju na obradu nutricionistu, niti psihologu ili psihijatru.

U ovom preglednom radu želimo istaknuti novosti u dijagnostici i liječenju LPR-a koje se prvenstveno odnose na primjenu novih upitnika za postavljanje sumnje na LPR, obveznu primjenu nutritivne terapije uz regulaciju stresa u liječenju LPR-a te potrebu da se u multidisciplinarni tim koji sudjeluje u liječenju oboljelih od LPR-a uključe nutricionist, psiholog i psihijatar.

Novosti u dijagnostici laringofaringealnog refluksa

Dijagnoza LPR-a i danas je kontroverzna i najčešće temeljena na simptomima, kliničkim znakovima, hipofaringo-ezofagealnoj multikanalnoj intraluminalnoj impedanciji s dvokanalnom 24-satnom pH-metrijom (HEMII-pH) i utvrđivanjem razine pepsina u slini.¹⁴

Simptomi i kliničke manifestacije LPR-a najčešće se javljaju u području grkljana (promuklost, kronično čišćenje grla, *globus faringus*, otežano gutanje, postnazalno slijevanje, kašalj, epizode gušenja/laringospazam), ali se mogu javiti i u drugim organima: ždrijelu, plućima, nosu, sinusima, ušima.⁶ Simptomi LPR-a su nespecifični te je Belafsky devet najkarakterističnijih simptoma LPR-a kvantificirao u upitnik *Reflux Symptom Index – RSI*. Zbroj veći od 13 pobuđuje sumnju na LPR.¹⁵ Glavni nedostatak upitnika *RSI* jest to što ne razmatra simptome koji se često javljaju u bolesnika s LPR-om kao što su bol u grlu, bolno gutanje, neugodan zadah iz usta ili regurgitacija te ne razmatra učestalost javljanja simptoma.¹⁶ Odnedavno se korisnim u dijagnostici i praćenju bolesnika s LPR-om pokazao samoocjenski upitnik *Reflux Symptom Score*¹⁷, odnosno njegova skraćena verzija *Reflux Symptom Score – 12* (slika 1).

Samoocjenski upitnik refluksnih simptoma (skr. RSS), sastoji se od 22 najčešća simptoma: otorinolaringoloških, probavnih i pulmoloških te ocjenjuje učestalost, težinu i potencijalni utjecaj simptoma na kvali-

tetu života.¹⁷ Lechien i suradnici¹⁸ stvorili su i skraćenu verziju upitnika refluksnih simptoma, *Reflux symptom score – 12*. Upitnik se sastoji od 12 najčešćih simptoma LPR-a i također procjenjuje učestalost, težinu i utjecaj simptoma na kvalitetu života ispitanika. Zbroj u upitniku veći od 11 pobuđuje sumnju na LPR i koristan je alat za praćenje razvoja bolesti tijekom liječenja.

Tipični klinički nalazi koji ukazuju na LPR nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon transnazalne fleksibilne laringoskopije: pseudosulkus, ventrikularna obliteracija, eritem i hiperemija, edem glasnica, difuzni edem grkljana, hipertrofija sluznice stražnje komisure, postkrikoidni edem (engl. *tiger-stripe post-cricoid edema*), granulomi/granulacije/ulceracije, gusti endolaringealni mukus.¹⁸ 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 suradnici¹⁹ su osam specifičnih kliničkih nalaza u grkljanu kvantificirali u upitnik *Reflux finding Score – RFS* i ako je zbroj veći od sedam možemo postaviti sumnju na postojanje LPR-a. Nedostatak navedenog upitnika proizlazi iz činjenice da obuhvaća samo kliničke znakove u grkljanu, a ne obuhvaća kliničke znakove LPR-a izvan grkljana.²⁰ Lechien i suradnici²¹ nedavno su stvorili kompletniji klinički instrument za procjenu i laringealnih i ekstralaringealnih kliničkih manifestacija LPR-a, a radi se o upitniku *Reflux Sign Assessment – RSA* (slika 2).²¹

Upitnik se sastoji od 16 kliničkih znakova LPR-a u grkljanu i izvan njega te se njime mogu identificirati oralne i orofaringealne promjene koje su česte u bolesnika s LPR-om. U bolesnika s LPR-om značajno su češće prisutni eritem prednjih nepčanih lukova, naslage na jeziku, eritem uvule i stražnjeg zida orofarinksa u usporedbi sa zdravim ljudima.²¹

Navedeni simptomi i kliničke manifestacije LPR-a nastaju jer je sluznica grkljana izuzetno osjetljiva i vrlo lako se ošteti djelovanjem želučanog refluksa. Refluksno oštećenje sluznice grkljana rezultat je djelovanja pepsina (a ne kiseline, najčešće na pH 5) koji se veže za epitel grkljana (engl. *tissue bound pepsin*) i deplecije ključnih protektivnih proteina: karboanhidraze, E-kadherina i stres proteina. Jednom kada se pepsin veže za epitel grkljana njegova proteolitička aktivnost se nastavlja djelovanjem kiseline i to najčešće kiseline iz hrane i pića. Stoga je metoda utvrđivanja pepsina u slini (engl. *spit in cup*) jednostavna, osjetljiva i neinvazivna metoda za postavljanje dijagnoze LPR-a.^{22,23}

Osim pepsina, soli žučnih kiselina i drugi gastroduodenalni proteini mogu imati ulogu u nastanku upalnih promjena sluznice gornjega aerodigestivnog trakta.

O morfološkim promjenama sluznice grkljana djelovanjem refluksa zna se vrlo malo. Prema posljednjim

Hrana s vrlo malim refluksnim potencijalom / very low reflux foods	REDS	Cat	Hrana s malim refluksnim potencijalom / low reflux foods	REDS	Cat	Hrana s umjerenim refluksnim potencijalom / moderate reflux foods	REDS	Cat	Hrana s visokim refluksnim potencijalom / high reflux foods	REDS	Cat	Hrana s vrlo visokim refluksnim potencijalom / very high reflux foods	REDS	Cat
Artičoka / artichoke	0.086	1	Patlidžan / aubergine	0.166	2	Marelica / apricot	0.391	3	Jabuka / apple	0.534	4	Avokado / avocado	5.610	5
Asparagus / asparagus	0.072	1	Banana / banana	0.227	2	Borovnica / blueberry	0.472	3	Kupine / blackberries	0.640	4	Slanina / bacon	25.40	5
Čikla / beetroot	0.025	1	Mrkva / carrots	0.132	2	Kuhano jaje / boiled egg	0.348	3	Brie, sirevi za kruh / brie, bread cheeses	1.001	4	Maslac / butter	–	5
Brokula / broccoli	0.082	1	Višnja / cherry	0.243	2	Camembert / camembert	0.495	3	Kolač / cake	1.850	4	Slatkiši / candy	5.216	5
Kej pupčar / brussels	0.077	1	File piletine / chicken fillet	0.148	2	Kukuruzne pahuljice / cereals (cornflakes)	0.470	3	Karfiol / cauliflower	0.596	4	Tamna čokolada / dark chocolate	4.171	5
Celer / celery	0.030	1	Čili / chili	0.171	2	Tikvice / courgettes	0.289	3	Cheddar / cheddar	1.068	4	Mliječna čokolada / milk chocolate	3.787	5
Kuhane gljive / cooked mushrooms	0.101	1	Kukuruz / corn	0.244	2	Krastavac / cucumber	0.274	3	Čokoladni keksi / chocolate cookies	1.920	4	Bijela čokolada / white chocolate	4.543	5
Rakovi / crabs	0.103	1	Masna piletina / fat chicken	0.236	2	Suhe šjive / dried plum	0.252	3	Keksi / cookies	1.695	4	Čokolada / chocolate	2.911	5
Bjelanjak / egg white	0.088	1	Komorač / fennel	0.131	2	Patka (bez kože i masti) / duck (without skin and fat)	0.350	3	Krekeri / cracker	0.952	4	Čokoladni kroasan / chocolate croissant	2.079	5
Endivija / endive	0.006	1	Kečap / ketchup	0.166	2	Masna riba / fat fish	0.368	3	Žumanjak / egg yolk	1.334	4	Čokoladni ekleri / chocolate eclairs	2.860	5
Svježa riba / fresh fish	0.014	1	Bubrezi / kidneys	0.192	2	Smokva / fig	0.267	3	Feta sir / feta	1.501	4	Kroasan / croissant	2.985	5
Češnjak / garlic	0.058	1	Janjetina / lamb	0.232	2	Riblje ulje (sardine) / fish oil (sardines)	–	3	Fontina sir / fontina	0.946	4	Curry / curry	2.985	5
Zeleni grah / green beans	0.035	1	Janjeći kotleti ili plećka / lamb chops or shoulder	0.201	2	Riblje ulje (haringa) / fish oil (herrings)	–	3	Kozji sir / goat cheese	1.061	4	Prženi krumpirići / french fries	2.836	5
Grašak / green peas	0.054	1	Poriluk / leek	0.139	2	Riblji umak / fish sauce	0.428	3	Gouda sir / gouda	1.193	4	Sladoleđ / ice cream	3.364	5
Zelena salata / green salad	0.095	1	Dinja / melon	0.189	2	Đumbir / ginger	0.362	3	Mljeveno meso / ground meat	0.704	4	Makadamija / macadamia nut	7.074	5
Med / honey	0.074	1	Zob / oat	0.243	2	Grejp / grapefruit	0.392	3	Gruyere sir / gruyere	0.992	4	Majoneza / mayonnaise	56.80	5
Hren / horseradish	0.000	1	Luk / onion	0.129	2	Guava / guava	0.376	3	Tvrđi sir / hard cheese	1.093	4	Mesni umak (bearnaise) / meat sauce (bearnaise)	45.04	5
Leća / lentil	0.076	1	Persin / parsley	0.139	2	Janjeći kotleti / lam cutlets	0.462	3	Punomasni sir / full-fat cheese	1.093	4	Mesni umak (papar) / meat sauce (pepper)	3.839	5

Nemasni sir / low-fat cheese	0.064	1	Papar / pepper	0.186	2	Mandarina / mandarin	0.478	3	Kivi / kiwi	0.540	4	Mesni umak (roquefort) / meat sauce (roquefort)	3.060	5
Mlijeko / milk	0.030	1	Svinjska rebarca / pork tenderloin	0.208	2	Mlijeko (kozje) / milk (goat)	0.272	3	Liči / lychee	0.512	4	Čokoladno mlijeko / milk (coco)	6.521	5
Mekušci / mollusk	0.060	1	Biftek / rib steak	0.153	2	Mlijeko (soja) / milk (soy)	0.298	3	Mango / mango	0.536	4	Orah, kašu, lješnjak / nut, cashew, hazelnut	3.585	5
Svinjsko pečenje / pork roast	0.110	1	Rebarca / ribs	0.246	2	Mlijeko (poluabrano) / milk (semi-skimmed)	0.363	3	Umak za meso (od gljiva) / meat sauce (mushrooms)	1.116	4	Crne masline / black olives	7.478	5
Bundeва / pumpkin	0.085	1	Smeđa riža / brown rice	0.188	2	Menta / mint	0.302	3	Mlijeko punomasno / milk (whole)	0.690	4	Zelene masline / green olives	12.92	5
			Kožura bez masti / rindless, fatless	0.131	2	Nektarina / nectarine	0.292	3	Mozzarella / mozzarella	1.025		Umak za tjesteninu (carbonara) / pasta sauce (carbonara)	2.071	
									Munster sir / munster	1.223		Umak za tjesteninu (pesto) / pasta sauce (pesto)	8.331	

SLIKA 3. REFLEKSNNO-DIJETNA OCJENA NAMIRNICA I NJIHOV REFLEKSNNI POTENCIJAL
FIGURE 3. THE REFLEXOGENIC DIET SCORE OF GROCERIES AND THEIR REFLEXOGENIC POTENTIAL

istraživanjima djelovanjem acidopepsinskog refluksa u sluznici jednjaka, grkljana, a i u sluznici orofarinksa dolazi do dilatacije intercelularnog prostora (skr. DIS) između pločastih epitelnih stanica te se upravo elektonsko-mikroskopski dokaz DIS-a smatra morfološkim markerom LPR-a.²⁴

Novosti u liječenju laringofaringealnog refluksa

Terapija LPR-a ovisi o težini simptoma (blagi, umjereni, teški), ali sva tri oblika bolesti moraju uključivati nutritivnu terapiju, smanjenje prekomjerne tjelesne mase, održavanje poželjnog indeksa tjelesne mase, prestanak pušenja, nenošenje uske odjeće, izbjegavanje vježbanja nakon jela, izbjegavanje liježanja 3–4 sata nakon obroka, podizanje uzglavlja kreveta, izbjegavanje konzumiranja alkohola i povećanje tjelesne aktivnosti. Nutritivnom terapijom moramo identificirati pića i namirnice koje izazivaju smetnje, koje su visokorizične za nastanak refluksa te pokušati te namirnice zamijeniti sličnim namirnicama koje ne potiču neželjene simptome LPR-a (slika 3 i slika 4).²⁵

U liječenju LPR-a ključna je uloga bolesnika koji mora shvatiti da je pravilna prehrana ključan čimbenik u kratkoročnom i dugoročnom liječenju LPR-a.²⁵ Također, bolesnike je potrebno dodatno upoznati i educirati o potrebi liječenja stresa i anksioznosti jer oboje može dovesti do autonomne živčane disfunkcije i povremene relaksacije ezofagealnih sfinktera.²⁵

Planiranje nutritivne terapije za osobe s LPR-om podrazumijeva prijedlog vremenskog 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. Prijedlog nutritivne terapije u osoba s LPR-om mora biti individualan, temeljen na dokazima i priznatim nutritivnim vodičima, a iskazan u obliku serviranja namirnica koje su zastupljene u životnoj sredini osobe s LPR-om, prilagođen uzrastu, zdravstvenom stanju, fiziološkom stanju, dnevnoj razini fizičke aktivnosti, razini obrazovanja, vjerskim i kulturnim osobitostima.²⁶

Zbog proteolitičkog djelovanja pepsina na sluznicu aerodigestivnog sustava i činjenice da bilo koji izvor vodikovih iona, ukuljučujući kiselu hranu i pića, može produžiti vrijeme (danima ili tjednima) proteolitičke aktivnosti, promjena načina prehrane, posebno prehrane s manje kiselim hranom, jest od temeljne važnosti za uspjeh liječenja. Konzumiranje visokomasne, niskoproteinske, slatke i kisele hrane i pića povećava učestalost refluksnih epizoda u ždrijelo.²⁷

Sokovi, voda i alkohol / Juice, water and alcohol	pH	GI > 40	Cat.	UCat.
Alkohol / alcohol	4	+	3	5
Aloe vera / aloe vera	6.1	0	2	2
Pivo / beer	3.65	+	4	5
Kakao (topla čokolada) / cacao (hot chocolate)	4	+	3	5
Kamilica / chamomile	6.3	+	2	3
Cikorija / chicory	6.5	0	2	2
Kava / coffee	5.95	0	3	3
Sok od grejpa / grapefruit juice	5	0	3	4
Sok od limuna / lemon juice	3.05	+	4	5
Sok s više voća / multifruit juice	2.3	+	4	5
Sok od naranče / orange juice	3.8	+	4	5
Gazirano piće (bez šećera) / soda (sugar free)	3.5	+	4	5
Gazirano piće (sa šećerom) / soda (with sugar)	2.5	0	4	5
Sirup (menta, limun, grenadin) / syrup (mint, lemon, grenadine)	2.5	+	4	5
Čaj / tea	2.15	+	4	5
Čaj (borovnica) / tea (blackberry)	5	0	3	4
Čaj (crni) / tea (black)	2.5	0	4	5
Čaj (zeleni) / tea (green)	5.3	0	3	4
Čaj od limuna / tea (lemon)	2.9	0	2	3
Sok od rajčice / tomato juice	4.35	0	4	5
Voda (gazirana) / water (sparkling)	7	0	2	3
Voda (negazirana) / water (still)	7	0	2	3
Voda (alkalna) / water (alkaline)	8	0	2	2
Vino (crveno) / wine (red)	4	0	1	1
Vino (rose) / wine (rose)	4	0	4	5
Vino (bijelo) / wine (white)	4	0	4	5

SLIKA 4. REFLUKSNO-DIJETNA OCJENA PIĆA

FIGURE 4. THE REFLUXOGENIC DIET SCORE OF BEVERAGES

Od medikamenata na prvom su mjestu lijekovi koji suprimiraju lučenje kiseline: inhibitori protonske pumpe (skr. IPP) u dvokratnoj dozi koji djeluju na H⁺-K⁺ATPazu, ključni enzim u konačnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. 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. Predložena je inicijalna terapija IPP-om 2 x 20 mg, ili kod životno ugrožavajuće bolesti 3–4 x 20 mg, u trajanju od najmanje šest mjeseci. Kada nastupi poboljšanje doza se smanjuje, a potom se terapija i potpuno prekida. Međutim, IPP se ne preporučuju za empirijsko uzimanje, već samo u slučajevima dokazanog refluksa kiseline i pepsina te se preporučuje uzimanje lijeka u što kraćem vremenskom razdoblju.²⁵

Duljina djelovanja pojedinog IPP-a ovisi o tipu cisteina na koji se veže odabrani IPP. Pantoprazol djeluje dulje, s poluvremenom oporavka od 46 sati, dok je oporavak ATPaze inhibirane lansoprazolom i omepra-

zolom brži od očekivanog, s poluvremenom oporavka od 13 do 27 sati.²⁸ Bioraspodivnost peroralnih pripravaka lansoprazola, pantoprazola i rabeprazola jednaka je od prvog dana liječenja, što omogućuje bolju kontrolu tijekom liječenja. Pokazuju proporcionalnu farmakokinetiku, za razliku od omeprazola i esomeprazola čije se doze često moraju dvokratno uključiti već nakon nekoliko dana terapije zbog svoje neproporcionalne farmakokinetike. Za omeprazol i esomeprazol bioraspodivnost raste tijekom pet dana terapije, varijabilna je i često nepredvidljiva.²⁹

Dobro su poznate kratkoročne i dugoročne nuspojave uzimanja IPP-a (slika 5).²⁵ Ukoliko ne postoji odgovarajući odgovor na liječenje IPP, nužno je pomisliti da je riječ o nekiselom ili slabo kiselim refluksu. Metaanaliza Lechien i suradnika pokazuje neznatnu superiornost IPP-a u usporedbi s placebo i ukazuje na veliku važnost nutritivne terapije.¹⁶ Nutritivna terapija mediteranskom dijetom i alkalnom vodom pokazala se učinkovitijom od liječenja IPP-om.³⁰

Blokatori receptora H₂A koriste se za noćni refluks ili za povremeno uzimanje kada su simptomi refluksa izraženiji. Važno je napomenuti da se malo pažnje usmjerava na nekiseli, slabo kiseli ili miješani želučani

Sustavi / Systems	Nuspojave IPP-a / Presumed Side Effects of PPI	Status / Status
Želudac / Stomach	Povišen rizik od neoplazije želuca / increased risk of gastric neoplasia	Visoko suspektan / highly suspected
	Povišen rizik od deficijencije vitamina B12 / increased risk of vitamin B12 deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije kalcija / increased risk of calcium deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije željeza / increased risk of iron deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije magnezija / increased risk of magnesium deficiency	Suspektan / suspected
Probavni / Digestive	Povišen rizik od bakterijske, parazitske i gljivične infekcije / increased risk of bacterial, parasitic and fungal infections	Suspektan / suspected
Jetra / Liver	Povišen rizik od karcinoma / increased risk of cancer	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od umnožavanja bakterija / increased risk of bacterial overgrowth	Suspektan / suspected
Bubreg / Kidney	Povišen rizik od akutnog intersticijskog nefritisa / increased risk of acute interstitial nephritis	Visoko suspektan / highly suspected
	Povišen rizik od kronične bubrežne bolesti / increased risk of chronic kidney disease	Suspektan / suspected
Kost / Bone	Povišen rizik od osteoporoze i fraktura / increased risk of osteoporosis and fracture	Suspektan / suspected
Mozak / Brain	Povišen rizik od demencije / increased risk of dementia	Suspektan / suspected
Prsni koš / Chest	Povišen rizik od pneumonije / increased risk of pneumonia	Suspektan / suspected
Kardiovaskularni / Cardiovascular	Povišen rizik od kardiovaskularnih incidenata / increased risk of cardiovascular events	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od disbalansa elektrolita / increased risk of electrolyte imbalances	Suspektan / suspected

SLIKA 5. DUGOROČNE NUSPOJAVE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE
FIGURE 5. LONG-TERM SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS

refluks koji može dospjeti u dišne puteve i koji nije beznačajan te bi uputno bilo prije primjene nutritivne terapije utvrditi karakteristike refluksa koji izaziva smetnje.³¹ Postojanje GERB-a često je udruženo s kiselim LPR-om, a u bolesnika bez GERB-a veći je postotak nekiselog ili miješanog LPR-a.³¹ Nekiseli ili slabo kiseli te miješani LPR zahtijevaju primjenu alginata, polisaharida iz algi koji se konvertiraju u gel, stvaraju fizičku barijeru i kontroliraju alkalnu komponentu refluksa.³² Najbolje ih je upotrijebiti nakon svakog obroka i prije odlaska u krevet kako bi se spriječilo djelovanje kiseloga želučanog sadržaja. Mogu se uzimati dulje vrijeme i u pauzama između uzimanja IPP-a ili H2A blokatora.

Zaključak

U dijagnostici LPR-a predlažemo primjenu novih, potpunijih upitnika za postavljanje sumnje na LPR: *Reflux symptom score* i *Reflux sign assessment*. Promjena načina prehrane i životnog stila uz regulaciju stresa mora biti prvi korak liječenja svih oblika LPR-a. Liječenje mora biti individualno i u liječenju LPR-a mora sudjelovati multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni nutricionist, psiholog i psihijatar.

LITERATURA

1. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 2002;127:32–5.
2. 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;160:762–82.
3. Koufman J, Stern J, Bauer MM. Dropping Acid: The Reflux Diet Cookbook and Cure. New York: Katalitix Media; 2010.
4. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2004;(suppl.):article 6 0209.
5. Koufman JA. Low-Acid Diet for Recalcitrant Laryngopharyngeal Reflux: Therapeutic Benefits and Their Implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:281–7.
6. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:10–3.
7. Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney TT, Hammer HF. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Otolaryngologic Practice. *J Voice.* 2012;26:e123–e127.
8. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W i sur. Prevalence of extra-oesophageal manifesta-

- tions in gastro-oesophageal reflux disease: An analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–20.
9. Sereg-Bahar M, Jerin A, Janša R, Štabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – A prospective comparative study. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:234–9.
 10. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G *i sur.* Impact of bile acids on the severity of Laryngo-Pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021;46:189–95.
 11. Wang AM, Wang G, Huang N, Zheng YY, Yang F, Qiu X *i sur.* Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2019;276:2283–7.
 12. Huang WJ, Shu CH, Chou KT, Wang YF, Hsu YB, Ho CY *i sur.* Evaluating the Autonomic Nervous System in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Neck Surg.* 2013;148:997–1002.
 13. Koufman J. The Chronic Cough Enigma – Acid Reflux, Asthma and Recalcitrant Cough The Path to A Cure. New York: Katalitix Media; 2014.
 14. Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(6):392–402.
 15. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI) *J Voice.* 2002;16:274–7.
 16. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B *i sur.* Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;129:1174–1187.
 17. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K *i sur.* Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope.* 2020;130:98–107.
 18. Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K *i sur.* Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score–12. *Otolaryngol Neck Surg.* 2021;164:166–74.
 19. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–7.
 20. Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, Hamdan AL, Karkos PD, Harmegnies B *i sur.* Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review. *Laryngoscope.* 2018;129:720–36.
 21. 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.
 22. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman JA. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114:2129–34.
 23. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005;115:1473–8.
 24. Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, De Campora E, Gallo O. Dilatation of intercellular spaces is associated with laryngo-pharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:907–11.
 25. Lechien JR, Saussez S, Muls V, Barillari MR, Chiesa-Estomba CM, Hans S *i sur.* Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *J Clin Med.* 2020;9:3618.
 26. Novaković B, Jovičić J, Pavlović LT, Grujičić M, Torović L, Balač D. Medical nutrition therapy planning. *Med Pregl.* 2010;63:816–21.
 27. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D *i sur.* Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:511–20.
 28. Canjuga I, Zekanović D, Ljubičić N, Skuhala T. Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije. *Med Jad.* 2020;50:87–93.
 29. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2003;23:74–80.
 30. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143:1023–9.
 31. 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.
 32. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Eisendrath P, Horoi M, Thill MP *i sur.* Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope.* 2020;130:479–89.

