

# Usporedba simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa s koncentracijom pepsina u slini

---

Rezo, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:195478>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Matej Rezo**

**USPOREDBA SIMPTOMA I KLINIČKIH  
ZNAKOVA LARINGOFARINGEALNOG  
REFLUKSA S KONCENTRACIJOM  
PEPSINA U SLINI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Matej Rezo**

**USPOREDBA SIMPTOMA I KLINIČKIH**  
**ZNAKOVA LARINGOFARINGEALNOG**  
**REFLUKSA S KONCENTRACIJOM**  
**PEPSINA U SLINI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u: Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Andrijana Včeva, dr. med.

Rad ima 29 stranica i 8 tablica

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Andrijana Včeva, dr. med., koja je svojim stručnim vodstvom, pomoći i savjetima uvelike pridonijela izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili bezbrižno studiranje i bili podrška tijekom studiranja i pisanja ovog diplomskog rada kao i prijateljima, bratu te djevojci Ani na potpori tijekom studija.

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Patogeneza LPR-a.....	2
1.4. Kliničke manifestacije LPR-a.....	3
1.5. Dijagnostika LPR-a .....	4
1.5.1 Anamneza, pregled i IPP test .....	4
1.5.2 24- satna pH- metrija ždrijela i jednjaka, ostale metode .....	5
1.6 Liječenje LPR-a.....	6
1.6.1 Promjene životnog stila i prehrambenih navika .....	6
1.6.2 Medikamentozna terapija i fundoplikacija .....	7
1.7 Komplikacije LPR-a .....	7
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJ .....	9
4. ISPITANICI I METODE .....	10
4.1. Ustroj studije.....	10
4.2. Ispitanici .....	10
4.3. Metode .....	10
4.4. Statističke metode.....	11
5. REZULTATI.....	13
6. RASPRAVA.....	19
7. ZAKLJUČAK .....	22
8. SAŽETAK.....	23
9. SUMMARY .....	24
10. LITERATURA.....	25
11. ŽIVOTOPIS .....	28
12. PRILOZI.....	29

## **KRATICE**

RSI	refluks symptom index
RFS	reflux finding score
LPR	laringofaringealni refluks
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
IL	indirektna laringoskopija
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
AOM	akutna upala srednjeg uha
OME	perzistirajuća upala srednjeg uha s efuzijom
IPP	inhibitori protonske pumpe



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Laringofaringealni refluks (LPR) označava povrat želučanog sadržaja u područje gornjeg aerodigestivnog trakta čime isti dolazi u kontakt sa tkivom ždrijela i grkljana, a smatra se i glavnim uzrokom upalnih stanja grkljana i druge laringealne patologije. Patofiziologija LPR-a se razlikuje od patofiziologije gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) te ova dva klinička entiteta imaju također i potpuno različitu kliničku prezentaciju bolesti. Laringealna patologija je posljedica male količine refluksata i tegobe se osjećaju po danu zbog čega se još zove tihim refluksom. Dodatno, stanje poput upale jednjaka te simptom kao što je žgaravica i pritužba na regurgitaciju želučanog sadržaja je sve karakteristika GERB-a i nije uvijek svojstveno stanju kao što je laringofaringealni refluks (1).

### 1.2. Epidemiologija

Prema saznanjima koje imamo danas zahvaljujući brojnim epidemiološkim studijama o LPR-u može se zaključiti da je prevalencija ovog stanja vrlo visoka, da pokazuje karakteristike epidemije i da je čest razlog posjeta obiteljskim liječnicima i specijalistima otorinolaringologije, gastroenterologije, pulmologije i psihijatrije (2). GERB i LPR oboje nastaju uslijed povrata želučanog sadržaja ali ova dva stanja pokazuju bitne razlike kod kliničkog manifestiranja. Autor Zelenik i suradnici koristeći prospektivno longitudinalni kohortni ustroj studije proveli su, do tada, najopsežniju studiju utvrđivanja kliničke povezanosti znakova refluksnog laringitisa i refluksnog ezofagitisa u bolesnika koji boluju od gastroezofagealne refluksne bolesti, a rezultati su pokazali da korelacije između ova dva klinička entiteta nema i da otorinolaringolozi ne mogu predvidjeti refluksni ezofagitis na temelju laringealne dijagnostike (2). Određene studije su pokazale da klasični simptomi refluksa poput žgaravice i regurgitacije se manifestiraju >40% pacijenata sa LPR-om, a incidencija ezofagitisa se procjenjuje na 25% što znači da 3/4 oboljelih zapravo nema ezofagitis (3). U kasnim 1980. godinama po prvi puta upotrijebljena je 24 satna pH-metrija dvostrukom sondom (istovremeno ždrijelna i ezofagealna) u ambulantnim uvjetima na 32 otorinolaringološka pacijenta sa sumnjom na LPR. Wiener i Koufman su pokazali da iako pH-metrija može biti abnormalna, a bila je u njih 78%, to ne mora značiti i u slučaju ezofagealne manometrija koja je bila uredna u svih pacijenata. Autori su dodatno učinili i endoskopski

pregled jednjaka s biopsijom koja je bila uredna u također velikom broju pacijenata, njih 72% (4, 5).

### 1.3. Patogeneza LPR-a

Obzirom da govorimo o refluksnoj patologiji, oba stanja, LPR i GERB nastaju kao posljedica disfunkcije ezofagealnih sfinktera. Zajedničkim djelovanjem donjeg i gornjeg ezofagealnog sfinktera onemogućava se povrat želučanog sadržaja u prostor jednjaka i gornjeg aerodigestivnog trakta. Kada se naruši fiziološka homeostaza donjeg ezofagealnog sfinktera manifestirat će se GERB ali u bolesnika sa LPR-om funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera je u velikom broju slučajeva normalna. U bolesnika s LPR-om kliničku manifestaciju imat će oni bolesnici kod kojih se naruši barijera gornjeg ezofagealnog sfinktera jer će samo u tom slučaju refluksat pronaći put prema gornjem aerodigestivnom traktu i uzrokovat jedan od osnovnih znakova bolesti, promuklost. Sluznica grkljana može biti iritirana na dva načina, direktnim i indirektnim. Prvi mehanizam, direktni, ujedno predstavlja i najpopularniju teoriju nastanka laringofaringealnog refluksa. Prema njoj, ozljeda grkljana posljedica je direktnog učinka želučane kiseline, pepsina, tripsina, žučnih soli pa u nekim slučajevima i gastroduodenalnih proteina. Drugi mehanizam, indirektni, govori o složenoj interakciji želučanog refluksata, distalnog dijela jednjaka, kemoreceptora laringealne sluznice i refleksa posredovanog devetim kranijalnim živcem, n.vagusom. Naime, povrat želučanog sadržaja u distalni dio jednjaka izazove stimulaciju kemoreceptora laringealne sluznice što aktivira refleks n.vagusa koji je popraćenjem kašljanjem i kroničnom potrebom čišćenja grla (5, 6). Današnja literatura nastoji objasniti LPR prvom teorijom gdje je uloga direktnog mehanizma i ozljeda laringealne sluznice želučanim sadržajem neosporiva. Druga teorija, vagalno posredovani refleks, nije dosada nikada bila izostavljena iz literature i najvjerojatnije doprinosi svojim učinkom prvoj teoriji. Osim navedenoga, grkljan za razliku od jednjaka ne posjeduje unutarnji mehanizam zaštite sluznice. Riječ o enzimu karboanhidraze, točnije izoenzimu karboanhidraze III čija je vrijednost u bolesnika s LPR-om izrazito smanjena. Karboanhidraza po svom biokemijskom učinku katalizira reverzibilnu reakciju hidratacije ugljikovog dioksida (CO<sub>2</sub>) što rezultira produkcijom bikarbonatnih iona. Bikarbonatni ioni su jedan od osnovnih mehanizama neutraliziranja želučanog sadržaja u jednjaku, a njihovim nedostatkom u području grkljana, točnije deplecijom izoenzima karboanhidraze nastaje laringealna ozljeda (7). Doista, pepsin je ključna molekula odgovorna za upalne procese grkljana što su potvrdile humane i animalne studije koje su demonstrirale prisutnost pepsina

kako intracelularno tako i u ekstracelularnim laringealnim strukturama. Pepsin pokazuje obrnuto proporcionalni karakter aktivnosti obzirom na pH vrijednost. Iako je aktivnost pepsina veća to što je pH vrijednost niža, on ipak zadržava određenu aktivnost čak i pri vrijednost  $>5$  ali mu pri toj pH vrijednost treba više vremena da ostvari isti učinak. Čak i pri visokim vrijednostima pH, oko 6, inaktivni pepsin pokazuje jako dobru stabilnost i ustrajnost u području tkiva grkljana. Naime, tako zadržani pepsin se može reaktivirati na dva načina. Prvi je sljedeća epizoda želučanog refluksa koja će sniziti pH čime molekule pepsina mogu ostvariti svoj proteolitički učinak, a drugi je endocitoza pepsina u stanicu i odlaganje u citoplazmatske organele poput Golgijevog aparata što vodi u opsežne intracelularne ozljede. Uz Golgijev aparat oštećenje obuhvaća i mitohondrije, a sam proces endocitoze je direktno povezan sa povećanjem ekspresije upalnih gena, odnosno gena odgovornih za stanični rast, diferencijaciju, migraciju polimorfonukleara i angiogenezu. Aktivacija transkripcije za prethodno navedene gene događa se u stanicama glasnica (8, 9). Pepsin, proteolitički enzim, može ove učinke posredovat samostalno ili u kombinaciji sa žučnim solima. Naime, postojanje refluksa žučnih soli se u pacijenata koji boluju od LPR-a direktno povezuje sa lezijama glasnica i rezistencijom na standardnu terapiju inhibitorima protonske pumpe koja se javlja u 35-40% ovih pacijenata (10).

#### **1.4. Kliničke manifestacije LPR-a**

Najčešći poremećaj koji se povezuje s upalima gornjih dijelova dišnog sustava je laringofaringealni refluks. LPR se smatra čimbenikom rizika za brojna oboljenja jednjaka i grkljanja poput adenokarcinoma jednjaka, laringealnih granuloma i polipa, Reinkeovog edema, kroničnih laringitisa, a vrlo moguće i karcinoma grkljanja (11). Najčešći simptomi LPR-a na koje se bolesnici žale u ambulanti otorinolaringologa jesu promuklost ili disfonija i globus faringus kojeg bolesnici opisuju kao osjećaj nelagode u grlu ili kao da im je nešto zapelo (12). Uz to, češće smetnje su i postnazalno slijevanje sekreta, disfagija, a vrlo rijetko se bolesnici znaju žaliti i na laringospazam, odnosno osjećaj pritiska u grlu. Navedeni simptomi smatraju se primarnim kod oboljelih od LPR-a, a njih prate sekundarni kao što su suh kašalj i kronična potreba za čišćenjem grla (12). Uz promjene na grkljanu, dodatne znakove koje vidimo u ovih pacijenata jesu halitoza, trajna ili povremena pojava zadaha iz usta uzrokovana naslagama bakterija na jeziku, ždrijelu i korijenu zubi, dentalne erozije i naslage kamenca na području orofarinksa (12). Visoko suspektni nalaz LPR-a može očekivati i kod onih pacijenata koji često posjećuju otorinolaringološke ambulante zbog rekurentnih faringitisa,

upala srednjeg uha i kroničnog rinosinusitisa (12). Američki otorinolaringolog Belafsky je opisao i kvantificirao devet najčešćih simptoma LPR-a u *reflux symptom indeks* (RSI), a oni su: promuklost, čišćenje grla, postnazalno slijevanje, problemi s gutanjem, kašalj nakon jela ili lijevanja, osjećaj gušenja, napadaj kašlja, osjećaj „knedele u grlu“, žgaravica i bolovi u prsima (13). Zbroj RSI-a može varirati od 0 do 45, a zbroj veći od 13 znači visoki rizik za dijagnozu LPR-a. Osim što je simptome kvantificirao u *reflux symptom indeks*, Belafsky je isto učinio i sa tipičnim promjenama na grkljanu uzrokovanih refluksom, a pronađene videoendoskopijom grla (14). U *reflux finding score* (RFS) uvršteni su: pseudosulcus vocalis, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija, edem glasnica, difuzni laringealni edem, hipertrofija stražnje komisure, granulom/granulacije i gusti endolaringealni mukus (15, 16). Zbroj RFS-a može varirati od 0 do 26, a zbroj veći od 7 predstavlja visoki rizik za dijagnozu LPR-a.

## 1.5. Dijagnostika LPR-a

### 1.5.1. Anamneza, pregled i IPP test

Kvalitetna i detaljno uzeta anamneza osnovno je polazište kojim možemo doći do točne dijagnoze LPR-a. Naime, pacijenti se rijetko u otorinolaringološkim ambulancama žale na simptome žgaravice, bolova u epigastriju i podrigivanje upravo jer su oni karakteristika noćnog refluksa, odnosno drugog kliničkog entiteta, gastroezofagealne refluksne bolesti. To ne znači da pacijenti s LPR-om nikada ne iskuse ove simptome ali su oni negativni u 90 % slučajeva. Pri prvom pregledu želimo saznati bolesnikove životne navike, prehrambene navike, povezuje li uzimanje određene hrane s pojavom smetnji i boluje li od nekih drugih bolesti pluća i želudca. Ukoliko postoji sumnja na LPR već na temelju anamneze može nam pomoći RSI upitnik po Belafskom. Autor je kvantificirao devet najčešćih simptoma laringofaringealnog refluksa u već spomenutom *reflux symptom indeks*. Svaki od simptoma dodatno je kvantificirao od 0 do 5 gdje 0 predstavlja da simptom uopće nije izražen i gdje 5 predstavlja u potpunosti izraženu tegobu (14). Neposredno prije transnazalne videoendoskopije grla može se učiniti indirektna laringoskopija zrcalom (IL). Indirektnom laringoskopijom, koja je inače nedovoljna za dijagnozu LPR-a, ipak možemo prikazati neke od promjena na grkljanu kao što su eritem, hipertrofija stražnje komisure, difuzni laringealni edem, ponekad čak i gusti endolaringealni mukus. Autori se slažu, indirektnom laringoskopijom ne možemo dati konačnu prosudbu opsega i ozbiljnosti LPR-a (14). Čak i

zdrave osobe koje ne boluju od LPR-a mogu imati ovakav nalaz na grkljanu, a prema jednoj studiji i do 86 %. Videoendoskopija grla je klinički pregled kojim utvrđujemo postojanje tipičnih promjena na grkljanu nastale kao posljedica refluksa želučanog sadržaja. Te kliničke promjene osim u LPR-u možemo imati i u drugim patološkim stanjima na grkljanu kao što je upala, alergija ili kronična konzumacija alkohola. Iz toga razloga, osam tipičnih (pseudosulcus vocalis, ventrikularni obliteracija, eritem/hiperemija, hipertrofija stražnje komisure, difuzni laringealni edem, gusti endolaringealni mukus, granulomi/granulacija, edem glasnica) promjena koje vidimo RFS-om Belafsky je kvantificirao u već spomenuti *reflux finding score* (RFS), a zbroj veći od 7 povećava sumnju na prisutni laringofaringealni refluks (14, 17). Ukoliko postoji sumnja na LPR koja je postavljena na temelju anamneze i videoendoskopije grla, sljedeći korak je test inhibitorima protonske pumpe, relativno jednostavnim pristupom. Naime, pacijentu se ordinira terapija inhibitorima protonske pumpe kroz osam tjedana dva puta dnevno te je za pretpostaviti snižavanje razine pepsina u području larinksa i okolnog tkiva čime reduciramo mogućnost laringealne ozljede. Ukoliko pacijent pokazuje rezistenciju na farmakološki pristup, potrebno je kiselost izmjeriti objektivno jednom od dvije metode, 24-satne pH metrije u jednjaku i ždrijelu ili mjerenjem koncentracije pepsina u slini (17).

### **1.5.2. 24- satna pH- metrija ždrijela i jednjaka, ostale metode**

Višekanalno pH monitoriranje tijekom 24 sata najbolje može demonstrirati epizodu refluksa. Epizoda refluksa dogodi se odmah nakon što je distalni dio jednjaka bio izložen kiselini ili nakon što u proksimalnom segmentu jednjaka pH padne  $<4$ . Ova metoda, iako korisna u dijagnozi LPR-a, slab je indikator ozbiljnosti simptoma i znakova u oboljelih. Dijagnostička osjetljivost mjerenja pH u hipofarinksu ovom metodom je samo 40 % (18). Prava vrijednost ovog monitoriranja je u kombinaciji s ostalim pretragama. Naime, smatra se da uz videolaringoskopiju grla te popunjavanjem upitnika RSI i RFS itekako možemo prepoznati pacijente koji će biti osjetljiviji na terapiju inhibitorima protonske pumpe. Ovom pretragom mjerimo pH vrijednost iznad donjeg te ispod gornjeg ezofagealnog refluksa, broj refluksnih epizoda te njihovo trajanje, a LPR se potvrđuje ako tijekom 24 sata bude zabilježena jedna ili više faringealnih refluksnih epizoda vrijednost  $<5$ . Mana pretraga je visoka cijena i invazivni pristup (6). Danas postoje sofisticiranije metode kojima se služimo u dijagnostici laringofaringealnog refluksa. Obzirom da je pepsin kao proteolitički enzim odgovoran za promjene na laringealnom tkivu jasno je da mjerenje njegove koncentracije u

slini može pomoći u dijagnostičkoj obradi ovih bolesnika. Prednost ovakvog pristupa je ta što je metoda osjetljiva, jednostavna i neinvazivna, a određuju se oba oblika pepsina, aktivni i neaktivni uz pomoć ELISA testa (19). Druga, potencijalno korisna dijagnostička metoda u otkrivanju LPR-a je elektronsko mikroskopska analiza sluznice orofarinksa. Naime, autor Amin i suradnici koristeći ovu metodu dolaze do zaključka da dilatacija intercelularnog prostora na razini orofarinksa može služiti kao morfološki marker u dijagnozi LPR-a, a svoju primjenu opravdava jeftinošću i relativno, neinvazivnim pristupom (20).

## **1.6. Liječenje LPR-a**

Inicijalna terapija LPR-a ovisi o težini bolesnikovih simptoma i u skladu s njima postoje četiri pristupa liječenju laringofaringealnog refluksa ali osnova svake terapija je promjena životnog stila i prehrambenih navika (21). Autor Tierney i suradnici su 2017. godine koristili prospektivno longitudinalni kohortni ustroj studije u kojoj su procijenili korist uređaja za pozicioniranje u snu u svrhu liječenja laringofaringealnog refluksa težeg oblika, a zaključili su da je primjena ovog uređaja u bolesnika s LPR-om korigirala simptome, a bolesnici su znatno manje učestalije prijavljivali svoje tegobe kao i težinu istih (22).

### **1.6.1. Promjene životnog stila i prehrambenih navika**

Sva tri oblika LPR-a (blagi, umjerni i teški) moraju se početi liječiti promjenom životnih i prehrambenih navika. Iste uključuju snižavanje tjelesne težine i indeksa tjelesne mase te prestanak pušenja koji su osnova uspješnom ishodu liječenja. Dodatne preporuke uključuju izbjegavanje jela dva do tri sata prije predviđenog vremena odlaska na spavanje, izbjegavanje nošenja uske odjeće i remena oko pojasa. Kao posljednje, bolesnik može imati koristi od podizanja glave 10 do 15 cm tijekom spavanja (21). Prehrambene modifikacije bolesnici možda i najteže usvajaju. Postoji hrana koja se rijetko povezuje sa osjećajem žgaravice i izazivanja refluksne epizode, a postoji i hrana koju bolesnici sa LPR-om moraju izbjegavati. Veliki naglasak kod prehrane je na alkalnoj komponenti, dakle od pića se preporuča samo voda. Pića koja se moraju izbjegavati jesu ona s kofeinom, a u njih ubrajamo kavu i energetske napitke. Gazirana pića, čajevi i alkohol također ne dolaze u obzir. Savjet je da se izbjegava i sljedeća hrana poput čokolade, pepermint, rajčice, citrusnog voća te pohana i pržena hrana (22).

### **1.6.2. Medikamentozna terapija i fundoplikacija**

U težih oblika LPR-a nužno je provoditi adekvatnu farmakološku terapiju, a osnova iste jesu inhibitori protonske pumpe (IPP) poput omeprazola, pantoprazola i antagonisti H<sub>2</sub>-histaminskih receptora poput ranitidina i famotidina kroz minimalno tri, a maksimalno šest mjeseci u refraktornim slučajevima (23). Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (6), izdala je smjernicu prema kojoj se LPR inicijalno tretira sa IPP-om 2 x 20 mg minimalno šest mjeseci, a ako postoji životno ugrožavajuće stanje 3-4 x 20 mg kroz isti vremenski okvir. U refraktornim slučajevima medikamentoznog pristupa i potpunog neuspjeha konzervativnim načinom sljedeća opcija u liječenju je kirurška. Fundoplikacija je kirurški postupak formiranja snažnije valvule između jednjaka i želudca, a može se raditi laparoskopskim pristupom ili klasičnim uz veću inciziju. Najčešće se primjenjuje Nissen fundoplikacija (24).

### **1.7. Komplikacije LPR-a**

Komplikacije laringofaringealnog refluksa se mogu pojaviti u djece i odraslih. U novorođenčadi i djece kronična interakcija laringealnog tkiva s kiselim želučanim sadržajem može ostaviti velike posljedice na respiratorni trakt. Komplikacije koje se mogu očitovati jesu subglotična stenoza, odnosno suženje prostora inferiorno od glasnica, kontaktne ulceracije grkljana, promuklost (13). Ukoliko kao posljedicu LPR-a, dijete razvije disfunkciju Eustachijeve cijevi, mogu nastati problemi poput rekurentnih akutnih upala srednjeg uha (AOM), perzistirajuće upale srednjeg uha s efuzijom (OME) i sinusitisi (25). Kod odraslih, dugoročni problem LPR-a je stvaranje ožiljaka u grkljanu i okolnom laringealnom tkivu što direktno povećava rizik malignih oboljenja ovoga područja (26).

## **2. HIPOTEZA**

U bolesnika sa simptomima i kliničkim znakovima laringofaringealnog refluksa povišena je koncentracija pepsina u slini.



### 3. CILJ

Ciljevi istraživanja su:

- ispitati simptome laringofaringealnog refluksa (RSI) u ispitanika prije i nakon terapije
- ispitati simptome laringofaringealnog (RSI) u kontrolnoj skupini ispitanika
- ispitati kliničke znakove laringofaringealnog refluksa (RFS) u ispitanika prije i nakon terapije
- ispitati kliničke znakove laringofaringealnog refluksa (RFS) u kontrolnoj skupini ispitanika
- ispitati koncentraciju pepsina u slini u ispitanika s laringofaringealnim refluksom prije i nakon terapije
- ispitati koncentraciju pepsina u slini u kontrolnoj skupini ispitanika
- usporediti koncentraciju pepsina u slini sa simptomima LPR-a prije i nakon terapije
- usporediti koncentraciju pepsina u slini s kliničkim znakovima LPR-a prije i nakon terapije

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Provedeno je prospektivno longitudinalno kohortno istraživanje (27). U istraživanje je uključeno 50 ispitanika, koji su podijeljeni u dvije skupine. Uključni kriteriji su: punoljetni ispitanici koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju, ispitanici s laringofaringealnim refluksom, a za kontrolnu skupinu zdravi ispitanici bez simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, odnosno ispitanici kojima je RSI < 13, a RFS < 7. Iz studije su isključeni svi ispitanici koji se nisu pridržavali preporučenih dijagnostičko-terapijskih postupaka. Svi ispitanici potpisali su dobrovoljni pristanak za sudjelovanje.

### 4.2. Ispitanici

Ispitanici su bili bolesnici sa simptomima laringofaringealnog refluksa koji su se javili u Kliniku za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Osijek. Svim ispitanicima dijagnoza LPR postavila se na temelju detaljno uzete anamneze, ispunjavanja upitnika *reflux symptom index* po Belafskom (RSI upitnik). Nadalje, dijagnozu smo postavili i izvođenjem fleksibilne transnazalne videolaringoskopije i ispunjavanjem upitnika *reflux finding score* također po Belafskom (RFS upitnik). Kontrolnu skupinu ispitanika činili su ispitanici bez simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, odnosno ispitanici kojima je RSI < 13, a RFS < 7. Svim ispitanicima i bolesnicima s LPR-om i kontrolnim ispitanicima odredili smo koncentraciju pepsina u slini na početku istraživanja te ispitivanoj skupini nakon tromjesečne terapije. Obzirom da se simptomi i tegobe laringofaringealnog refluksa u bolesnika javljaju periodično, kasne jeseni i ranog proljeća, uzorak je prikupljen u razdoblju od prosinca 2018. godine do kraja ožujka 2019. godine.

### 4.3. Metode

U studiju smo uključili dvije skupine sa po 25 ispitanika. U prvu skupinu uključili smo ispitanike koji su se prvi puta javili u ambulantu sa simptomima laringofaringealnog refluksa. Drugu skupinu činili su ispitanici bez simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, odnosno ispitanici kojima je RSI < 13, a RFS < 7. Prvi pregled obavio se prilikom dolaska u ORL ambulantu, a dijagnoza se postavila na temelju detaljno uzete anamneze, kompletnog otorinolaringološkog pregleda i ispunjavanja upitnika RSI po Belafskom koji

uključuje 9 najčešćih i najkarakterističnijih simptoma LPR-a: promuklost, čišćenje-pročišćavanje grla, osjećaj sekreta u grlu - postnazalna sekrecija, osjećaj stranog tijela u grlu, otežano gutanje, osjećaj otežanog disanja - gušenje, laringospazam, kašalj. Svih ovih devet simptoma RSI upitnika po Belafskom kvantificirani su od 0 - nema simptoma do 5 - simptom jako izražen. U ispitivanu skupinu uvrstili smo bolesnike čiji je RSI zbroj simptoma bio veći od 13. Sljedeće, klinički pregled je također bio važan korak u dijagnostici LPR-a, a njega smo izvodili ispunjavanjem upitnika RFS po Belafskom nakon izvođenja fleksibilne transnazalne videolaringoskopije. RFS upitnik uključuje 8 karakterističnih nalaza na grkljanu: pseudosulcus vocalis, ventrikularna obliteracija, eritem i hiperemija, edem glasnica, difuzni edem grkljana, hipertrofija sluznice stražnje komisure, postkrikoidni edem (tiger-stripe post cricoid edema), granulomi/hranulacije/ulceracije, gusti endolaringealni mukus. Svih 8 kliničkih nalaza na grkljanu je kvantificirano od 0 - odsutan, 1 - blaga, 2 - prisutan, parcijalan, umjeren, 3 - umjeren, 4 - kompletna, difuzna, polipoidna, opstruktivna. U ispitivanu skupinu uključili smo sve bolesnike čiji je RFS zbroj kliničkih nalaza bio veći od 7. Svim ispitanicima i bolesnicima s LPR-om i kontrolnim ispitanicima smo odredili koncentraciju pepsina u slini Peptestom, dijagnostičkim testom kojim se testira prisutnost pepsina u slini. Uzorak se prikupljao nakon buđenja, a prije pranja zubi i doručka. U dvadest i pet ispitanika ispitivane skupine liječenje je uključivalo promjenu životnih i prehrambenih navika i uzimanje antirefluske oralne suspenzije alginata i karbonata te uzimanje alkalne vode. Kontrolni pregled je bio nakon tri mjeseca uz ponovno ispunjavanje RSI i RFS upitnika po Belafskom i određivanje pepsina u slini. Fleksibilna transnazalna videolaringoskopija podrazumijeva pregled grkljana fiberoptičkim endoskopom kojim se dobro može uočiti hiperemija aritenoida i hipertrofija sluznice stražnje komisure koje sugeriraju prisutnost laringofaringealnog refluksa.

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između kontrolne skupine i ispitanika s LPR testirane su Mann Whitneyevim testom. Razlike u numeričkim varijablama u skupini ispitanika s LPR prije i nakon tromjesečne terapije testirane su Wilcoxonovim testom. Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) (28). Sve P vrijednosti

#### 4. Ispitanici i metode

su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 50 ispitanika, podijeljenih u dvije skupine po 25 (50 %). Prva skupina su zdravi ispitanici bez simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, odnosno ispitanici kojima je RSI < 13, a RFS < 7 (kontrolna skupina), a drugu skupinu čine ispitanici koji se javljaju prvi puta u ambulantu sa simptomima laringofaringealnog refluksa. Prema spolu, 29 (58 %) je žena i 21 (42 %) je muškaraca, bez značajne razlike u odnosu na promatrane skupine (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici u odnosu na spol i skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	Kontrolna skupina	Ispitanici s LPR	Ukupno	
Spol				
Muškarci	11 (44)	10 (40)	21 (42)	0,77
Žene	14 (56)	15 (60)	29 (58)	
Ukupno	25 (100)	25 (100)	50 (100)	

\* $\chi^2$  test

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 41 godinu (interkvartilnog raspona od 30 do 56 godina) bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 2).

Tablica 2. Dob ispitanika u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Kontrolna skupina	Ispitanici s LPR	Ukupno	
Dob ispitanika	34 (28 – 54)	54 (33 – 61)	41 (30 – 56)	0,06

\*Mann Whitney U test

Prema Belafskom upitniku (RSI upitnik) simptomi su ocijenjeni od 0 – nema simptoma do 5 – simptomi jako izraženi. Svi ispitanici kontrolne skupine nemaju niti jedan od devet simptoma, dok je kod ispitanika s LPR najjače izražena promuklost, medijana 4 (interkvartilnog raspona od 3 do 5, a postnazalno slijevanje i osjećaj „knedle“ u grlu je ocijenjen medijanom 3 (interkvartilnog raspona od 3 do 4), najmanje je izražen kašalj nakon jela ili pri lijevanju, osjećaj gušenja i napadaji kašlja (Tablica 3).

Tablica 3. Ocjena simptoma RSI upitnika prije provedene terapije u odnosu na skupine

RSI upitnik prije terapije	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Kontrolna skupina	Ispitanici s LPR	
Promuklost	0 (0 - 0)	4 (3 - 5)	<b>&lt;0,001</b>
Čišćenje – pročišćavanje grla	0 (0 - 0)	4 (4 - 4)	<b>&lt;0,001</b>
Postnazalno slijevanje	0 (0 - 0)	3 (3 - 4)	<b>&lt;0,001</b>
Problemi s gutanjem	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Kašalj nakon jela ili pri lijevanju	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<b>0,01</b>
Osjećaj gušenja	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Napadaji kašlja	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
Osjećaj „knedle u grlu“	0 (0 - 0)	3 (3 - 4)	<b>&lt;0,001</b>
Žgaravica, bolovi u prsima	0 (0 - 0)	2 (2 - 3)	<b>&lt;0,001</b>
Ukupno	0 (0 - 0)	20 (18 - 22)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U test

Kod ispitanika s LPR značajno je poboljšanje ukupne skale nakon tromjesečne terapije u odnosu na početno mjerenje, gdje se ukupni skor simptoma smanjio od medijana 20 (interkvartilnog raspona od 18 do 22) na skor 8 (interkvartilnog raspona od 8 do 10) (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti RSI upitnika kod ispitanika s LPR prije i nakon tromjesečne terapije

RSI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) kod ispitanika s LPR		P*
	Prije terapije	Poslije terapije	
Promuklost	4 (3 - 5)	2 (2 - 3)	<b>&lt;0,001</b>
Čišćenje – pročišćavanje grla	4 (4 - 4)	2 (1 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Postnazalno slijevanje	3 (3 - 4)	1 (1 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Problemi s gutanjem	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	<b>0,001</b>
Kašalj nakon jela ili pri lijevanju	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	<b>0,03</b>
Osjećaj gušenja	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	<b>0,003</b>
Napadaji kašlja	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	<b>0,003</b>
Osjećaj „knedle u grlu“	3 (3 - 4)	2 (1 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Žgaravica, bolovi u prsima	2 (2 - 3)	1 (1 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
Ukupno	20 (18 - 22)	8 (8 - 10)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Klinički nalaz je uključio i ispunjavanje Belafskog upitnika (RFS) koji uključuje osam karakterističnih kliničkih nalaza na grkljanu. Svi nalazi su kvantificirani ocjenama od 0 – odsutan, do 4 – kompletna, difuzna, polipoidna, opstruktivna. Prije provedene terapije nema značajnih razlika između kontrolne skupine i ispitanika s LPR s obzirom na eritem/hiperemija i granulom, dok je ostalih šest kliničkih nalaza značajno lošije u skupini ispitanika s LPR (Tablica 5).

Tablica 5. Ocjene RFS upitnika u odnosu na skupine prije provedene terapije

RFS upitnik prije terapije	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Kontrolna skupina	Ispitanici s LPR	
Subglotični edem	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	<b>0,005</b>
Ventrikularna obliteracija	0 (0 - 0)	2 (2 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Eritem / hiperemija	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0,06
Oteklina glasnica	0 (0 - 0)	1 (1 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
difuzni laringealni edem	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertrofija stražnje komisure	0 (0 - 1)	2 (2 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Granulom	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	> 0,99
Gusti endolaringealni sekret	0 (0 - 0)	2 (2 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Ukupno	2 (2 - 3)	11 (10 - 13)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U test



Nakon tromjesečne terapije kod ispitanika s LPR značajno se poboljšao subglotički edem, otekline glasnica, difuzni laringealni edem, hipertrofija stražnje komisure, te se smanjio gusti endolaringealni sekret, dok u ventrikularnoj obliteraciji, eritemu / hiperemiji i granulomu nije bilo značajnih promjena nakon provedene terapije (Tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti RFS upitnika kod ispitanika s LPR prije i nakon tromjesečne terapije

RFS upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) kod ispitanika s LPR		P*
	Prije terapije	Poslije terapije	
Subglotični edem	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	<b>0,008</b>
Ventrikularna obliteracija	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0,32
Eritem / hiperemija	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0,32
Otekline glasnica	1 (1 - 2)	1 (0 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
difuzni laringealni edem	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertrofija stražnje komisure	2 (2 - 2)	1 (1 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
Granulom	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	> 0,99
Gusti endolaringealni sekret	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	<b>0,01</b>
Ukupno	11 (10 - 13)	7 (6 - 7)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Svi ispitanici kontrolne skupine su imali koncentraciju pepsina 0, a ispitanici s LPR imaju na početku mjerenja koncentraciju 0 (interkvartilnog raspona od 0 do 16) u rasponu od 0 do najviše 41, a nakon tromjesečne terapije svi ispitanici imaju vrijednost 0, što je značajno smanjenje (Wilcoxon test, P = 0,01) (Tablica 7).

Tablica 7. Koncentracija pepsina prije i poslije tromjesečne terapije u ispitanika s LPR

	Medijan (interkvartilni raspon) kod ispitanika s LPR		P*
	Prije terapije	Poslije terapije	
Pepsin	0 (0 - 16)	0 (0 - 0)	<b>0,01</b>

\*Mann Whitney U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost koncentracije pepsina prije liječenja s upitnikom simptoma (RSI) i kliničkih nalaza (RFS). Na našem uzorku nismo uočili povezanost simptoma s koncentracijom pepsina, dok je u skupini kliničkih nalaza značajna pozitivna povezanost koncentracije pepsina s eritemom / hiperemijom, odnosno kod većih koncentracija pepsina izraženija je hiperemija / eritem ( $Rho = 0,595$   $P = 0,002$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Spearmanov koeficijent korelacije koncentracije pepsina s RSI i RFS upitnikom

<b>Ispitanici s LPR</b>	Koncentracija pepsina prije terapije
<b>Prije terapije RSI</b>	
Promuklost	-0,004 (0,98)
Čišćenje – pročišćavanje grla	0,108 (0,61)
Postnazalno slijevanje	-0,259 (0,21)
Problemi s gutanjem	-0,203 (0,33)
Kašalj nakon jela ili pri lijevanju	0,031 (0,88)
Osjećaj gušenja	0,370 (0,07)
Napadaji kašlja	0,082 (0,70)
Osjećaj „knedle u grlu“	-0,103 (0,62)
Žgaravica, bolovi u prsima	0,170 (0,42)
<b>Prije terapije RFS</b>	
Subglotični edem	-0,197 (0,35)
Ventrikularna obliteracija	-0,126 (0,55)
Eritem / hiperemija	<b>0,595 (0,002)</b>
Oteklina glasnica	-0,189 (0,37)
difuzni laringealni edem	-0,341 (0,09)
Hipertrofija stražnje komisure	0,002 (> 0,99)
Granulom	-
Gusti endolaringealni sekret	-

## 6. RASPRAVA

Unazad pedeset godina globalizacija i urbanizacija značajno su promijenile stil života, a u skladu s time promijenio se način i stil prehrane. Danas se živi užurbanim načinom života, konzumira se unaprijed pripremljena, gotova hrana, gazirana i alkoholna pića, a sve to navedeno prati prehrambena industrija koja, da bi produljila vijek namirnica, svu hranu dodatno zakiseljava. Prema saznanjima koje danas imamo zahvaljujući epidemiološkim istraživanjima, novostima iz područja terapije laringofaringealnog refluksa, može se zaključiti da je prevalencija ovog stanja vrlo visoka, da je došlo do epidemije refluksne bolesti i da je dio svega ranije navedenog i laringofaringealni refluks.

Prvotno gledajući RSI rezultate po Belafskom prije početka terapije uočljivo je da su ispitanici s LPR najvećim ocjenama ocjenjivali tegobu promuklost, a odmah slijede osjećaj "knedle u grlu" i postnazalno slijevanje. Tegoba kašalj nakon jela ili pri lijevanju te osjećaj gušenja i napadaji kašlja su bili najmanje izraženi među bolesnim ispitanicima. Slični rezultati vidljivi su u studiji Lechien i suradnika iz 2016. godine. Naime, pacijenti su se pri prvom pregledu i anamnezi najviše žalili na kašalj, promuklost, odinofagiju i osjećaj "knedle u grlu", a kada se na istim tim ispitanicima primjenio RSI upitnik po Belafskom rezultati su bili sljedeći: čišćenje grla, promuklost, postnazalna sekrecija i žgaravica/bolovi u prsima su bile najčešće izražene tegobe (29). Usporedimo li navedeno istraživanje s našim istraživanjem, možemo zaključiti kako su glavne smetnje bolesnika s LPR promuklost i postnazalna sekrecija.

Nakon ispitivanja simptoma putem RSI upitnika ispitivao se i klinički nalaz na grkljanu uz pomoć drugog upitnika po Belafskom, RFS upitnika. U skupini ispitanika s LPR, fleksibilnom transnazalnom videolaringoskopijom najčešće su dobiveni rezultati ventrikularna obliteracija, hipertrofija stražnje komisure, eritem i gusti endolaringealni sekret dok u niti jednog ispitanika iz bolesne skupine niti kontrolnih ispitanika nije pronađen nalaz granuloma. Prema Spyridouilasu i suradnicima i njihovoj studiji iz 2015. godine na temelju RFS upitnika eritem / hiperemija i ventrikularna obliteracija su bile daleko najviše ocjenjene u ispitanika s LPR, a slijede edem glasnica i difuzni laringealni edem. Od 8 najčešćih kliničkih nalaza na grkljanu na temelju RFS upitnika, granulomi i gusti endolaringealni sekret bili su najmanje ocjenjeni od kojih nalaz granuloma, baš kao i u našoj studiji, nije zabilježen u nijednog bolesnika s LPR (30).

Skupina LPR ispitanika nakon prvog ispitivanja simptoma uz RSI, odnosno ispitivanja kliničkih nalaza putem RFS upitnika započela je tromjesečnu terapiju koja je uključivala konzumiranje alkalne prehrane, alkalne vode i antirefluksne oralne suspenzije alginata i karbonata. Bolesnicima se savjetovalo izbjegavanje pića s kofeinom poput kave, čajeva i energetskih napitaka ali i gaziranih pića te alkohola. Dakle, od pića se preporučavala samo voda. Od ostale hrane ispitanicima s LPR se naročito savjetovalo da izbjegavaju sljedeću hranu: čokoladu, pepermint, rajčice, citrusno voća te pohanu i prženu hranu. Nakon samo tri mjeseca navedene terapije i promjene prehrambenih navika ispitanicima s LPR poslije terapije je značajno snižen medijan vrijednosti RSI upitnika u odnosu na vrijednost prije terapije. Prije terapije iznosio je 20, a poslije terapije 8. Autorica Koufmann je u svojoj studiji iz 2011. godine pokazala da striktna alkalna prehrana značajno poboljšava simptome na temelju RSI upitnika. U tom istraživanju 19 od 20 ispitanika s LPR značajno je popravilo simptome od kojih su tri u potpunosti postala bez simptoma. Medijan RSI rezultata prije terapije iznosio je 14.9 i snizio se na 8.6 nakon tromjesečne terapije (31).

Nakon usporedbe RSI upitnika prije i nakon tromjesečne terapije isto se učinilo i sa upitnikom RFS u skupini bolesnih ispitanika. Nakon prethodno navedene tromjesečne terapije značajno se poboljšao subglotički edem, hipertrofija stražnje komisure, oteklina glasnica, difuzni laringealni edem, smanjio se gusti endolaringealni mukus dok u ventrikularnoj obliteraciji, eritemu / hiperemiji i granulomu nije bilo značajnih promjena nakon provedene terapije, što je za granulom i za očekivati, obzirom da nije evidentiran niti pri prvom pregledu. Lechien i suradnici su u svojoj studiji iz 2018. godine uočili značajnu povezanost između nalaza hipertrofija stražnje komisure i prehrambenih promjena uvedenih u terapiju za skupinu ispitanika s LPR. Nisu uočili značajne promjene u ostalim nalazima RFS upitnika. Hipertrofija stražnje komisure značajno je smanjena jednako nakon 3 i 6 mjeseci terapije (32).

Prije početka terapije usporedili smo koncentraciju pepsina sa RSI i RFS upitnikom. Nije pronađena na našem uzorku povezanost između koncentracije pepsina i simptoma ali u skupini kliničkih nalaza uočena je značajna pozitivna povezanost koncentracije pepsina i eritema / hiperemije, odnosno kod većih koncentracija pepsina izraženija je hiperemija / eritem. Zanimljivo, u studiji iz 2010. godine na 56 ispitanika s LPR uočeno je sljedeće. Veća je povezanost između simptoma RSI upitnika i visokih vrijednosti pepsina u slini pa je tako jasna korelacija simptoma poput čišćenja grla, kašlja i osjećaja "knede u grlu" i viših vrijednosti koncentracija pepsina (33).

Pepsin kao potencijalni marker za laringofaringealni refluks zauzeo je temeljnu stavku ovoga istraživanja u kojem je ispitivana koncentracija istog u slini prije i nakon terapije u skupini ispitanika te u kontrolnoj skupini. U ispitanika koji boluju od laringofaringealnog refluksa njih 7 je imalo mjerljivu koncentraciju pepsina u slini prije terapije, a nakon terapije niti jednom ispitaniku nije izmjeren pepsin u slini što je značajna statistička razlika. Također, niti jedan ispitanik iz kontrolne skupine nije imao mjerljivu razinu pepsina u slini. U skladu s time u jednoj studiji iz 2017. godine grupa autora je analizirala postojeću literaturu koja je koristila pepsin kao odgovarajući marker za LPR. Pokazano je da je u 10 od 12 uključenih studija u analizu pronađena statistički značajna razlika između LPR slučajeva i zdravih kontrola. Odnosno u bolesnika s LPR utvrđen je pepsin u slini za razliku od zdravih ispitanika (34).

## 7. ZAKLJUČAK

Na osnovu provedenog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

Najčešći simptomi LPR-a u skupini ispitanika prije terapije su promuklost, postnazalno slijevanje i "osjećaj knedle u grlu" uz ukupni zbroj simptoma medijana 20 koji se nakon terapije smanjio na 8. Svi ispitanici kontrolne skupine nemaju niti jedan od devet navedenih simptoma. Od kliničkih znakova LPR-a najčešće zabilježeni su ventrikularna obliteracija, eritem / hiperemija, hipertrofija stražnje komisure i gusti endolaringealni sekret. Nakon terapije došlo je do značajnog poboljšanja u hipertrofiji stražnje komisure i gustom endolaringealnom sekretu ali ne i eritemu / hiperemiji i ventrikularnoj obliteraciji. Pepsin u slini izmjeren je u 7 od 25 ispitanika prije terapije, a nakon terapije pepsin se ne detektira u niti jednog ispitanika. Svi ispitanici kontrolne skupine bili su negativni na pepsin. Nije uočena povezanost pepsina sa simptomima LPR-a ali postoji značajna pozitivna povezanost između pepsina i kliničkog nalaza eritema / hiperemije, odnosno kod većih koncentracija pepsina izraženiji je eritem / hiperemija.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati simptome i znakove laringofaringealnog refluksa u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije te usporediti koncentraciju pepsina u slini s navedenim.

**Nacrt studije:** Provedeno je prospektivno longitudinalno kohortno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 50 ispitanika, podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu činili su ispitanici sa laringofaringealnim refluksom, njih 25. Drugu skupinu činili su zdravi ispitanici bez simptoma i znakova laringofaringealnog refluksa, njih 25. Simptomi i znakovi prije i nakon terapije su prikupljeni pomoću RSI i RFS upitnika. Pepsin u slini je izmjeren pomoću Peptestu prije i nakon terapije.

**Rezultati:** Prema spolu, 29 (58 %) je žena i 21 (42 %) je muškaraca. Od simptoma najizraženiji su promuklost, postnazalno slijevanje i osjećaj "knedle u grlu". Medijan RSI rezultata nakon tromjesečne terapije snižen je s 20 na 8. Iz prve skupine 7 ispitanika je imalo mjerljivu razinu pepsina u slini, a niti jedan nakon provedene terapije. U kontrolnoj skupini nijednom ispitaniku nije detektiran pepsin u slini.

**Zaključak:** Uočeno je značajno poboljšanje u kliničkim nalazima (subglotički edem, hipertrofija stražnje komisure, edem glasnica, gusti endolaringealnog sekret). Nije uočena povezanost pepsina sa simptomima LPR-a ali postoji značajna pozitivna povezanost između pepsina i kliničkog nalaza eritema / hiperemije.

**Ključne riječi:** laringofaringealni refluks; pepsin; Peptest; reflux finding score; reflux symptom indeks;

## 9. SUMMARY

### COMPARATIVE STUDY OF SYMPTOMS AND CLINICAL SIGNS OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX WITH SALIVARY PEPSIN CONCENTRATION

**Objectives:** To examine symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux in examined group before and after treatment and compare salivary pepsin concentration with symptoms and signs of LPR.

**Study design:** Prospective longitudinal cohort study was carried out.

**Participants and methods:** 50 examinee's were included in this research divided into two groups. First group was consisted of 25 patients with laryngopharyngeal reflux. Second group consisted of healthy participants, also 25 of them, without symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux. Symptoms and signs were gathered before and after treatment with RSI and RFS questionnaire. Salivary pepsin was measured with Peptest before and after treatment.

**Results:** According to sex, 29 were women and 21 were men. The most common symptoms were hoarseness, postnasal drip and "lump in throat". The mean value of RSI score after three-month treatment was reduced from 20 to 8. Seven participants had salivary pepsin before treatment but none of them after treatment. None of the participants from control group had salivary pepsin.

**Conclusion:** There is significant improvement in clinical signs (subglottic edema, posterior commissure hypertrophy, vocal fold edema and thick endolaryngeal mucus. No connection is detected between salivary pepsin and symptoms but there is significant positive connection between pepsin and clinical sign erythema / hyperemia.

**Keywords:** laryngopharyngeal reflux; pepsin; Peptest; reflux finding score; reflux symptom indeks



**10. LITERATURA**

1. Ford CN. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA*. 2005; 294:1534-40.
2. Zelenik K, Kajzrlíkova IM, Vitek P, Urban O, Hanousek M, Komínek P. There is no correlation between signs of reflux laryngitis and reflux oesophagitis in patients with gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017; 37(5): 401-5.
3. Salihefendić N, Zildžić M, Cabrić E. Laryngopharyngeal reflux disease-LPRD. *Med Arch*. 2017;71:215-8.
4. Mosli M, Alkathlan B, Abumohssin A, Merdad M, Alherabi A, Marglani O i sur. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24:236-41.
5. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
6. 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):1-78.
7. Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, Finck C, Burns JA. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice*. 2017;31:733-52.
8. Na SY, Kwon OE, Lee YC, et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*.2016;126:2770–2773.
9. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, et al. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004;114:2129–2134.
10. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, et al. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux—a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2015;40:234–239.

11. Yilmaz T, Gajin MD, Gunaydin RO, Ozer S, Sozen T. Laryngopharyngeal reflux and Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8964–70.
12. Chung JH, Tae K, Lee YS et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(3):369–73.
13. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician.* 2017;46:34-9.
14. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002; 16:274-7.
15. Gelardi M, Silvestri M, Ciprandi G. Correlation between the reflux finding score and the reflux symptom index in patients with laryngopharyngeal reflux. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32:29-31.
16. Pokharel M, Shrestha I, Dhakal A, Purbey B, Amatya RC. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Kathmandu Univ Med J.* 2016;56(4):332-6.
17. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001; 111:1313-7.
18. Wang G, Qu C, Wang L, Liu H, Han H, Xu B. Utility of 24-hour pharyngeal pH monitoring and clinical feature in laryngopharyngeal reflux disease. *Acta Otolaryngol.* 2019;139:299-303.
19. Barona-Lleo L, Barona-De Guzman R, Duval C. Salivary Pepsin Test: Useful and simple tool for the laryngopharyngeal reflux diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;69:80-85.
20. Amin SA, Abdel Maged KH, Naser AY, Aly BH. Laryngopharyngeal Reflux with Sore Throat: An Ultrastructural Study of Oropharyngeal Epithelium. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology.* 2009;118:362-7.
21. 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.
22. 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.* 2018;38(5):603-7
23. Lin RJ, Sridharan S, Smith LJ, Young VN, Rosen CA. Weaning of proton pump inhibitors in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2018;128:133-7.

24. Zhang C, Hu ZW, Yan C, Wu Q, Wu JM, Du X. Nissen fundoplication vs proton pump inhibitors for laryngopharyngeal reflux based on pH-monitoring and symptom-scale. *World J Gastroenterol.* 2017;19:3546-55.
25. Keles B, Oztürk K, Günel E, Arbağ H, Ozer B. Pharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124(10):1178-81.
26. Nunes HS, Pinto JA, Zavanela AR, Cavallini AF, Freitas GS, Garcia FE. Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20(03):218-21.
27. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
28. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
29. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Delvaux V, Piccaluga M. Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):59.
30. Spyridouilas A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir Med.* 2015;109(8):963-9.
31. Koufmann JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(5):281-7.
32. 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;43(5):1273-82.
33. Wang L, Liu X, Liu YL, Zeng FF, Wu T, Yang CL i sur. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(6):765-71.
34. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín G. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. 2017;157(3):385-91.

## 11. ŽIVOTOPIS

Matej Rezo

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10 E

Tel. +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

12. veljače 1994., Osijek

Adresa:

Biševska 1, Osijek

Tel. +385913487708

E-mail: matejrezo21@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2013. – 2019. : Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku

2009. – 2013. : Medicinska škola Osijek

2001. – 2009. : Osnovna škola Grigor Vitez

### OSTALE AKTIVNOSTI:

2017. : odrađena stručna praksa u trajanju dva tjedna (40 sati) na Zavodu za pulmologiju KBC

Osijek

2018. : odrađena stručna praksa u trajanju dva tjedna (40 sati) na Klinici za

otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Osijek

## **12. PRILOZI**

1. Reflux symptom indeks (RSI)

2. Reflux finding score (RFS)

## 1. Reflux symptom indeks (RSI)

Promuklost	0	1	2	3	4	5
Čišćenje grla	0	1	2	3	4	5
Postnazalno slijevanje	0	1	2	3	4	5
Problemi s gutanjem	0	1	2	3	4	5
Kašalj nakon jela ili pri lijeganju	0	1	2	3	4	5
Osjećaj gušenja	0	1	2	3	4	5
Napadaji kašlja	0	1	2	3	4	5
Osjećaj “knedle u grlu”	0	1	2	3	4	5
Žgaravica, bolovi u prsima	0	1	2	3	4	5
Ukupno						

(0 – nema simptoma, 5 – simptomi jako izraženi)

Tablica 1. Refluks symptom index po Belafskom – RSI

## 2. Reflux finding score (RSF)

Sublotični edem	0 odsutan
	2 prisutna
Ventrikularna obliteracija	2 parcijalna
	4 kompletna
Eritem/hiperemija	2 samo ariteoidi
	4 difuzni
Oteklina glasnica	1 blaga
	2 umjerena
	3 značajna
	4 polipoidna
Difuzni laringealni edem	1 blaga
	2 umjeren
	3 značajan
	4 opstruktivni
Hipertrofija stražnje komisure	1 blaga
	2 umjeren
	3 značajan
	4 opstruktivni
Granulom	0 odsutan
	2 prisutan
Gusti endolaringealni sekret	0 odsutan
	2 prisutan
Ukupno	

Tablica 2. Reflux Finding Score po Belafskom - RFS