

Povezanost laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa

Anzić, Srđan, Ante

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:176457>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Srđan Ante Anžić

**Povezanost laringofaringealnog
refluksa i kroničnog rinosinitisa**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice". Analiza uzoraka učinjena je u Endokrinološkom laboratoriju Klinike za internu medicinu i u Zavodu za patologiju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", Vinogradska 29, Zagreb.

Mentor: prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.

Z a h v a l a

Svom mentoru prof.dr.sc. Tomislavu Baudoinu iskreno zahvaljujem na svesrdnoj i prijateljskoj pomoći oko izrade ove disertacije.

Veliko hvala i prof.dr.sc. Liviju Kalogjeri na korisnim savjetima.

Mojim kolegicama dr.sc. Tatjani Bujas i dr. Jeleni Kondić zahvaljujem na podršci i stručnim savjetima.

Zahvaljujem i prof.dr.sc. Ani Stavljenić Rukavina na konzultantskim savjetima.

Najveća hvala mojoj Lukreciji kojoj posvećujem ovu disertaciju.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Kronični rinosinuitis	3
1.1.1. Epidemiologija	3
1.1.2. Etiologija	3
1.1.3. Predisponirajući čimbenici.....	4
1.1.3.1. Mikroorganizmi	4
1.1.3.2. Anatomske deformacije	5
1.1.3.3. Poremećaj mukocilijarnog transporta.....	5
1.1.3.4. Alergija	6
1.1.3.5. Imunokompromitirani pacijenti	6
1.1.3.6. Trudnoća i hormonski status.....	6
1.1.3.7. Čimbenici iz okoline i genetski čimbenici	7
1.1.3.8. Jatrogeni čimbenici.....	7
1.1.4. Histološka slika kroničnog rinosinuitisa	7
1.2. Dijagnostika kroničnog rinosinuitisa.....	8
1.2.1. Klinička slika	8
1.2.2. Kliničke pretrage	8
1.2.2.1. Prednja rinoskopija	8
1.2.2.2. Endoskopija nosa	9
1.2.2.3. Citologija, biopsija i mikrobiologija nosa.....	9
1.2.2.4. Radiološke pretrage	9
1.2.2.5. Procjena funkcije mukocilijarnog transporta.....	10
1.3. Terapija kroničnog rinosinuitisa	11
1.3.1. Konzervativno liječenje	11
1.3.1.1. Lokalni kortikosteroidi	11

1.3.1.2. Antibiotici	12
1.3.1.3. Dekongestivi i mukolitici.....	13
1.3.1.4. Antimikotici	13
1.3.1.5. Antihistaminici.....	13
1.3.1.6. Ispiranje nosa i paranazalnih sinusa	14
1.3.1.7. Fursemid	14
1.3.1.8. Inhibitori protonske pumpe	14
1.3.1.9. Antileukotrieni.....	14
1.3.2. Kirurško liječenje.....	15
1.3.3. Komplikacije rinosinitisa	15
1.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB).....	16
1.4.1. Epidemiologija GERB-a	17
1.4.2. Patogeneza GERB-a	17
1.4.3. Klinička slika	19
1.4.4. Dijagnoza GERB-a.....	20
1.4.4.1. Endoskopski pregled	21
1.4.4.2. Radiološke pretrage	21
1.4.4.3. pH metrija	21
1.4.4.4. Druge pretrage	22
1.4.4.5. Manometrija jednjaka.....	22
1.4.4.6. Elektrogastrografija.....	22
1.4.4.7. Određivanje motiliteta jednjaka.....	23
1.4.4.8. Test inhibitorima protonske pumpe	23
1.4.5. Liječenje GERB-a	24
1.4.5.1. Farmakoterapija GERB-a	24
1.4.5.2. Antacidi	24
1.4.5.3. Prokinetici.....	24

1.4.5.4. H ₂ antagonisti	25
1.4.5.5. Inhibitori protonske pumpe	25
1.4.5.6. Endoskopska i kirurška terapija GERB-a	26
1. 5. Eksteraezofagealne manifestacije GERB-a.....	27
1.5.1. Klinička slika i etiologija LRP-a.....	28
1.5.2. Dijagnoza i terapija LRP-a	30
1.5.2.1. pH monitoriranje farinksa.....	30
2. Hipoteza i cilj istraživanja.....	33
2.1. Hipoteza.....	33
2.2. Cilj istraživanja	33
3. Materijali i metode	34
3.1. Bolesnici.....	34
3.2. Metode.....	35
3.3. Statistička analiza podataka.....	38
4. Rezultati	39
5. Rasprava.....	71
6. Zaključci	80
7. Sažetak	82
8. Summary.....	84
9. Literatura	86
10. Životopis.....	113

K r a t i c e

KRS – kronični rinosinitis

LPR – laringofaringealni refluks

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

RSI – reflux symptom index

RFS – reflux findings score

EN – endoskopski nalaz

ECP – eozinofil kationski protein

IPP – inhibitor protonске pumpe

ERS – Europsko rinološko društvo

EAACI – Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju

POPIS TABLICA I SLIKA

Tablice

Tablica 1. Podaci o svim pacijentima – prije terapije.....	39
Tablica 2. Podaci o svim pacijentima – poslije terapije	41
Tablica 3. Deskriptivna statistika – svi pacijenti	43
Tablica 4. Deskriptivna statistika – žene	44
Tablica 5. Deskriptivna statistika – muškarci	45
Tablica 6. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala placebo.....	46
Tablica 7. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala IPP	47
Tablica 8. Testiranje razlika u dobi i koncentraciji ECP-a između skupina muškaraca i žena.....	48
Tablica 9. Testiranje razlika između muškaraca i žena u RSI, RFS i KRS	49
Tablica 10. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji prije terapije.....	50
Tablica 11. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije ..	51
Tablica 12. Testiranje razlike u raspodjeli placebo i IPP između muškaraca i žena	52
Tablica 13. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije.....	53
Tablica 14. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije	54
Tablica 15. Korelacije između mjerenja prije terapije	55
Tablica 16. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja placebo	58
Tablica 17. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja IPP.....	60
Tablica 18. Testiranje razlika u koncentracijama ECP-a između terapijskih skupina...	62
Tablica 19. Testiranje razlika u KRS između terapijskih skupina	63
Tablica 20. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između terapijskih skupina.....	64
Tablica 21. Testiranje razlika u RFS između terapijskih skupina.....	65
Tablica 22. Testiranje razlika u RSI između terapijskih skupina.....	66
Tablica 23. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo.....	67
Tablica 24. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja IPP-a	67

Slike

Slika 1. Korelacija između RSI i RFS prije terapije.....	56
Slika 2. Korelacija RSI i KRS prije terapije.....	56
Slika 3. Korelacija između KRS i endoskopskog nalaza nakon terapije IPP-om	61
Slika 4. Korelacija između KRS i pH-metrije nakon terapije IPP-om	61

1. Uvod

Kronični rinosinuitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina kod kojeg simptomi traju više od dvanaest tjedana, sa ili bez terapije. Vodeći simptomi su kongestija, iscjedak, glavobolja, bol ili pritisak u licu, anosmija. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, a različitost kliničke slike i povezanost s više predisponirajućih čimbenika (alergija, nealergijska hiperreaktivnost, astma, cilijarna diskinezija, anatomske deformacije), kao i udruženost s nizom drugih bolesti cjelokupnog dišnog sustava, čini etiologiju nedovoljno razjašnjenom i temom mnogih istraživanja.

Najnovija hipoteza kojom se pokušava objasniti etiologija KRS-a, ali i mnogih drugih bolesti dišnog sustava, temelji se na laringofaringealnom refluksu kao jednom od mogućih čimbenika u nastanku tih bolesti, uzročniku tih bolesti. Laringofaringealni refluks (LPR) predstavlja povrat gastričkog sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks, ali i dalje u nazofarinks te nos i paranazalne šupljine. LPR je jedan relativno novi klinički entitet koji se javlja u literaturi tek posljednjih dvadeset pet godina. Važnost tog entiteta se tek treba procijeniti, premda je prema dosadašnjim saznanjima LPR izrazito proširen i udružen s mnogim simptomima glave i vrata te mnogim dijagnozama dišnog i probavnog sustava, bilo kao jedini uzrok ili kao jedan od čimbenika u nastanku bolesti. Promišljanje o LPR-u bi moglo promijeniti dosadašnje shvaćanje etiopatogeneze mnogih bolesti, a pravilna i pravovremena dijagnostika LPR-a bi mogla mijenjati terapijske pristupe i njihovu učinkovitost u liječenju kroničnog rinosinuitisa i bolesti kao što je kronični laringitis i faringitis, astma, opstruktivna apnea u snu,

sekretorni otitis kod djece, laringomalacija, pa čak promijeniti preventivni i terapijski pristup karcinomima grkljana i ždrijela. Danas već postoje smjernice u kojima se uvažava laringofaringealni refluks kao etiološki čimbenik u pedijatrijskoj otorinolaringologiji te etiologiji kroničnog rinosinitisa.

1.1. Kronični rinosinitis

1.1.1. Epidemiologija

Kronični rinosinitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina kod kojeg simptomi traju više od dvanaest tjedana, sa ili bez terapije.^{1,2} Jedna je od najčešćih kroničnih bolesti odrasle populacije s trendom porasta prevalencije, a u Sjedinjenim Američkim Državama bolest je za čije se liječenje propisuje najviše antibiotika.^{3,4} Predstavlja veliki javnozdravstveni problem.⁵ Između 10 i 30 % odrasle populacije boluje od kroničnog rinosinitisa.^{6,7}

1.1.2. Etiologija

Rinosinitis se prema široko prihvaćenim smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata dijeli na akutni, subakutni i kronični oblik. Prema etiologiji sinuitisi se dijele na rinogeni (rinosinitis, više od 90%) i odontogeni, a prema vrsti uzročnika na bakterijski i mikotični, dok je virusna i parazitarna etiologija u razvijenim zemljama klinički bez značaja.⁷ Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001., grupa za rinitis i astmu (ARIA) klasificira ga prema vremenu trajanja simptoma: akutni do dvanaest tjedana i kronični iznad dvanaest tjedana i prema težini simptoma na blagi, umjereni i jaki.^{2,8} Nove smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju „Position paper on sinusitis and polyposis (EPOS)“ preimenovala su akutni sinuitis u akutni/intermitentni rinosinitis koji uključuje i rekurentni subakutni oblik te kronični-perzistentni rinosinitis.⁹

1.1.3. Predisponirajući čimbenici

1.1.3.1. Mikroorganizmi

Zdrave paranazalne šupljine su sterilne.^{10,11} Uzročnici akutnog sinuitisa su najčešće virusi. Istraživanja su pokazala da kod običnog virusnog rinitisa u 87 % bolesnika dolazi i do upale paranazalnih sinusa.¹² Najčešće bakterije koje uzrokuju akutni sinuitis jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Kod 10 % bolesnika nađe se miješana bakterijska flora s anaerobnom infekcijom. Infekcija gram negativnim uzročnicima ukazuje na vjerojatnu imunodeficijenciju ili nosokomialnu infekciju.^{13,14}

Etiologija kroničnog sinuitisa često je nejasna. Najčešće izolirana bakterija kod kroničnog sinuitisa je *Staphylococcus aureus* i to koagulaza negativni tip bakterije.^{15,16,17}

Nije poznat točan patogenetski utjecaj ove bakterije. Jedna od hipoteza pokušala je objasniti ulogu i čestu prisutnost zlatnog stafilokoka u aspiratu sinusa, pri čemu je bolest posljedica imunološkog odgovora sluznice sinusa na toksine zlatnog stafilokoka.¹⁸ Pretpostavlja se da je utjecaj anaeroba kod kroničnog sinuitisa veći nego kod akutnog. Često se u mikrobiološkim brisevima izolira polimikrobna flora s predominacijom anaeroba, pa se proučavanjem njihove uloge nastoji utvrditi etiologija kroničnog sinuitisa.¹⁹

Pojam „Fungalna revolucija“ nova je aktualna „gljivična“ hipoteza prema kojoj je kronični rinosinuitis uzrokovan gljivicama.²⁰ Istraživanja su pokazala da se u 90 % bolesnika s kroničnim sinuitisom u ispirku sinusa nađu gljivice. Gljivice poput saprofita na sluznici sinusa dovode do lokalnog imunološkog poremećaja,

prepoznaju se kao „imunointruderi“ zbog kojih se pokreće upalna reakcija, primarno aktivacijom eozinofila koji se degranuliraju i otpuštaju toksine s ciljem uništenja hifa.²¹ Toksini neselektivno oštećuju sluznice sinusa i pritom se razvija kronični sinusitis.^{22,23}

1.1.3.2. Anatomske deformacije

Deformacija nosnog septuma, konha buloza i opstrukcija ostiomeatalnog kompleksa nekad su smatrani značajnim čimbenikom za razvoj kroničnog rinosinuitisa.²⁴ Jedina deformacija za koju je nađena povezanost s kroničnim rinosinuitisom je deformacija nosnog septuma s odmakom septuma više od 3 mm od medijalne linije.²⁵ Novije studije opovrgavaju ovo donedavno opće prihvaćeno mišljenje jer nisu našle značajnu statističku povezanost između anatomskih deformacija i kroničnog rinosinuitisa.²⁶

1.1.3.3. Poremećaj mukocilijarnog transporta

Značajnu ulogu u čišćenju sluznice ima mukocilijarni transport koji sprječava razvoj kronične upale. Kod pacijenata s Kartagenerovim sindromom mukocilijarni transport je trajno oštećen i kod tih se pacijenata kronični rinosinuitis javlja znatno češće nego kod ostale populacije.²⁷

1.1.3.4. Alergija

Važnu ulogu u razvoju kroničnog sinuitisa imaju alergije i nosna hiperreaktivnost. Alergijski rinitis produžuje oteklinu sluznice u području ušća paranazalnih sinusa, smanjuje se otvor i prolaz zraka unutar paranazalnih sinusa, što pogoduje razvoju sinuitisa.^{28,29} Brojne studije ukazuju na veću učestalost alergije kod bolesnika s kroničnim rinosinuitisom nego kod opće populacije. U Benningerovu³⁰ istraživanju pozitivni „prik-test“ nađen je kod 54 % bolesnika s kroničnim rinosinuitisom.

1.1.3.5. Imunokompromitirani pacijenti

Kod prirođenih imunodeficijencija se kronični rinosinuitis javlja već u dječjoj dobi. Kod stečenih imunodeficijencija problemi mogu nastati u odrasloj populaciji. Kod težih kroničnih rinosinuitisa nađena je velika učestalost poremećaja imunološkog sustava.³¹

1.1.3.6. Trudnoća i hormonski status

Oko 20 % žena u trudnoći osjeti začepljenost nosa. Postoje razne teorije o uzroku ove začepljenosti koju većina objašnjava utjecajem estrogena, progesterona i hormona rasta placente na sluznicu nosa. Sama povezanost začepljenosti nosa i razvoja kroničnog rinosinuitisa kod trudnica nije pronađena.³²

1.1.3.7. Čimbenici iz okoline i genetski čimbenici

Pušenje cigareta povezano je s većom pojavnošću kroničnog sinuitisa u Kanadskoj studiji,³⁴ dok se u istraživanju u Koreji nije našla povezanost.³⁵

Iako se rinosinitis javlja često unutar jedne obitelji, nije znanstveno dokazana genetska povezanost.

1.1.3.8. Jatrogeni čimbenici

Povećan broj sinusnih mukocela korelira s povećanjem broja endoskopskih kirurških zahvata u sinusima.^{36,37}

1.1.4. Histološka slika kroničnog rinosinuitisa

U analizi sekreta iz sinusa koji je uzet tijekom operacije paranazalnih sinusa najčešće se od upalnih stanica nalaze neutrofili dok se eozinofili, mastociti i bazofili nalaze rjeđe.^{37,38} Histološka slika kroničnog rinosinuitisa pokazuje karakteristično zadebljanje bazalne membrane, hiperplaziju vrčastih stanica, edem strome s proširenim krvnim žilama i infiltraciju mononuklearima i često eozinofilima.³⁹

1.2. Dijagnostika kroničnog rinosinuitisa

1.2.1. Klinička slika

Četiri su glavna lokalna simptoma kroničnog rinosinuitisa: nosna opstrukcija s kongestijom i osjećaj punoće nosa, nazalni sekret ili postnazalni iscjedak koji je često gnojni, bol ili pritisak u licu praćen glavoboljom i smanjenje ili potpuni gubitak njuha.^{1,40,41} Pored lokalnih simptoma mogući su i udaljeni simptomi kao što su faringealni, laringealni i trahealni simptomi, disfonija, kašalj i sistemski znakovi infekcije (povišena tjelesna temperatura, malaksalost).^{1,40,42} Za dijagnozu kroničnog rinosinuitisa moraju biti prisutna dva ili više simptoma od kojih jedan mora biti glavni lokalni simptom, a tegobe moraju trajati dulje od tri mjeseca.⁴² Subjektivna procjena težine bolesti određuje se prema jačini i trajanju simptoma. Za određivanje jačine simptoma možemo koristiti razne metode. Najjednostavnija je određivanje pomoću skale simptoma gdje se koristi termin teški, srednje jaki, blagi simptomi i/ili bez tegoba. Postoji i mogućnost određivanja intenziteta simptoma vizualno analognom skalom (VAS) od 0 do 10 cm.^{43,44}

1.2.2. Kliničke pretrage

1.2.2.1. Prednja rinoskopija

Metoda koja sama nije dovoljna, ali je još uvijek prvi korak pretraga.⁹

1.2.2.2. Endoskopija nosa

Predstavlja osnovnu pretragu nosa. Pomoću nje može se procijeniti sluznicu, sekret, anatomske strukture u nosu i prisutnost polipa u nosu.^{43,45,46}

1.2.2.3. Citologija, biopsija i mikrobiologija nosa

Bris nosa je jeftina i jednostavna pretraga. U slučaju pozitivnog nalaza ukazuje na mogućeg uzročnika upale dok negativni nalaz ne isključuje bakterijsku etiologiju bolesti.^{47,48,49} Isto je pravilo i za citološki obrisak nosa.^{8,50,51} Nalaz eozinofila u brisu ukazuje na etiologiju bolesti, dok negativni nalaz nije siguran znak odsutnosti alergije.

Biopsija sluznice koristi se radi isključivanja tumora ili vaskulitisa.^{8,50}

1.2.2.4. Radiološke pretrage

U dijagnostici kroničnog rinosinuitisa koriste se RTG sinusa, kompjutorizirana tomografija sinusa, magnetska rezonancija sinusa i ultrazvuk sinusa.

Klasični RTG sinusa omogućuje nam procjenu stanja u čeljusnim i čeonim sinusima, dok je za druge sinuse to nedostatna pretraga zbog velikog broja lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata.^{52,53,54}

Danas se CT sinusa pokazao kao standard za procjenu stanja u svim paranazalnim sinusima i preporučuje se prije endoskopske sinusne kirurgije.^{8,54,55,56}

Magnetska rezonanca koristi se kod sumnje na tumor ili neke komplikacije kroničnog rinosinitisa.^{8,9}

Ultrazvuk sinusa je orijentacijska pretraga koja se koristi najčešće kod djece i može pokazati izljev u čeljusnim i čeonim sinusima te jako zadebljanje sluznice prednje stijenke navedenih sinusa.^{14,57}

1.2.2.5. Procjena funkcije mukocilijarnog transporta

Metoda je koja se primjenjuje za prepoznavanje ranog poremećaja rinosinusoalne ravnoteže.^{58,59,60} Radi se pomoću saharinskog testa koji nam daje procjenu funkcije, ali nam ništa ne govori o razlozima poremećaja.⁶⁰ Mjerenjem nitričnog oksida može se također procijeniti cilijarna disfunkcija, ali i prisutnost infekcije.^{61,62} Za mjerenje cilijarne aktivnosti može se koristiti i fazni mikroskop s fotometričnim stanicama ili elektronski mikroskop.^{61,62}

1.3. Terapija kroničnog rinosinuitisa

Osnovna je podjela terapije kroničnog rinosinuitisa na terapiju lijekovima (konzervativnu) i kiruršku terapiju. Današnji je stav da treba započeti s konzervativnom terapijom te u slučaju neuspjeha konzervativne terapije treba, ovisno o indikaciji, primijeniti kiruršku terapiju. U slučaju komplikacija kroničnog rinosinuitisa često je odmah indicirano kirurško liječenje.^{8,64}

1.3.1. Konzervativno liječenje

1.3.1.1. Lokalni kortikosteroidi

Uvođenje lokalnih kortikosteroida značajno je unaprijedilo liječenje bolesti gornjih (rinosinuitis i polipi) i donjih dišnih putova (astma).⁶⁵ Djelovanje im počiva na sposobnosti direktnog smanjenja nakupljanja i aktivacije eozinofila u sluznici dišnih putova^{66,67,68} ili indirektno smanjuju sekreciju kemotaksičnih citokina u sluznici nosa.^{68,69} Značajno je što oni imaju manji sistemski učinak, uz isti učinak na lokalnoj razini, tako da se mogu dulje i sigurnije uzimati.^{70,71} Dokazano je da imaju i protuupalni učinak koji se javlja i kod nealergijske (infektivne) upale.^{72,73}

Sistemski steroidi se koriste većinom u terapiji nosne polipoze, a uporaba u kroničnom rinosinuitisu bez nosne polipoze nije pokazala učinkovitost.^{64,74}

Indikacije za terapiju kortikosteroidima su:

Akutni rinosinuitis

Profilaktička terapija akutnog rekurentnog rinosinuitisa

Kronični rinosinuitis bez nosne polipoze

Kronični rinosinuitis s polipima

Postoperativna terapija kroničnog rinosinuitisa sa ili bez polipa.^{9,75}

1.3.1.2. Antibiotici

Procjena učinkovitosti primjene antibiotika u kroničnom rinosinuitisu teža je nego u akutnom rinosinuitisu, jer su pod pojmom kroničnog rinosinuitisa često različite kliničke slike bolesti različitih etioloških čimbenika. Nažalost, još ne postoje placebo kontrolirane studije koje bi objektivizirale učinak antibiotika u liječenju kroničnog rinosinuitisa. Za sada postoje samo studije koje uspoređuju djelovanje različitih antibiotika.^{76,77}

Uspjeh dugotrajne upotrebe antibiotika u liječenju bronholitisa kod kojega nije jasna etiologija kronične progresivne upale, potakla je istraživanja s hipotezom kako ih je moguće koristiti i u terapiji kroničnog rinosinuitisa. Primjena niskih doza makrolida kod bolesnika s kroničnim rinosinuitisom kod kojih kirurgija i upotreba lokalnih kortikosteroida nije dovela do poboljšanja, u radovima Hashiba M. i suradnika⁷⁸ pokazala je značajno poboljšanje simptoma kod 60 do 80 % bolesnika, kao i u radu Gandhi-a i suradnika.⁷⁹ Pokazalo se da makrolidi primijenjeni u malim dozama smanjuju sekreciju vrčastih stanica, ubrzavaju apoptozu neutrofila i poboljšavaju mukocilijarni transport što smanjuje i kroničnu upalu.⁸⁰ In vitro studije pokazale su da

makrolidi smanjuju stvaranje IL-6, IL-8 i ekspresiju adhezijskih molekula te time smanjuju kroničnu upalu.^{81,82,83,84}

1.3.1.3. Dekongestivi i mukolitici

Upotreba dekonjestiva u kroničnom rinosinuitisu nije indicirana jer nije dokazano duže djelovanje.⁸⁵ Mukolitici se koriste kao nadopuna standardnoj terapiji rinosinuitisa kojeg poboljšavaju smanjujući viskoznost sekreta.⁸⁶

1.3.1.4. Antimikotici

Terapija antimikoticima kod kroničnog rinosinuitisa počiva na fungalnoj teoriji koja zbog neadekvatnog imunološkog odgovora na gljivice u paranazalnim sinusima dovodi do kroničnog rinosinuitisa s infiltracijom eozinofila i stvaranju nosnih polipa.⁸⁷

1.3.1.5. Antihistaminici

Generalno nisu preporučeni, iako su često korišteni i propisivani od liječnika opće medicine za liječenje kroničnog rinosinuitisa i kao takvi doveli su do poboljšanja simptoma, ali to nije dokazano niti jednom kontroliranom studijom koja bi ukazala na njihovu korisnost.⁸⁸

1.3.1.6. Ispiranje nosa i paranazalnih sinusa

Fiziološka otopina i hipertonična otopina najčešće se koriste za ispiranje nosa. U više studija korištene su u kontrolnim grupama i nađena je njihova učinkovitost.^{89,90}

1.3.1.7. Fursemid

Primjenu inhalacija fursemida potakla su istraživanja koja su pokazala smanjenje hiperreaktivnosti kod bolesnika s astmom.⁹¹ Učinak primjene fursemida u liječenju kroničnog rinosinuitisa nije potvrđen i danas se koristi kao postoperativna terapija nakon operacije nosne polipoze radi sprječavanja ponavljanja bolesti.⁹²

1.3.1.8. Inhibitori protonske pumpe

Primjena inhibitora protonske pumpe pokazala se učinkovitom samo kod pacijenata koji pored kroničnog rinosinuitisa imaju i laringofaringealni refluks.^{93,94}

1.3.1.9. Antileukotrieni

Uloga leukotriena u patofiziologiji astme dobro je istražena te je terapija antileukotrienom našla svoje mjesto.^{95,96} Povišene vrijednosti leukotriena nađene su i u sezonskom alergijskom rinitisu. Uloga antileukotriena u liječenju kroničnog

rinosinitisa nije se u nekim studijama pokazala boljom od placebo skupine praćene zbrojem simptoma, a pokazali su se statistički lošiji od lokalnih kortikosteroidnih sprejeva.⁹⁷

1.3.2. Kirurško liječenje

Kirurški zahvati na paranazalnim sinusima primjenjuju se kada konzervativna terapija nije bila učinkovita ili kada se jave komplikacije rinosinitisa.^{98,99,100}

Istraživanja su pokazala da je funkcionalna sinusna kirurgija uspješnija u terapiji nosne polipoze, nego u liječenju kroničnog rinosinitisa. Usporedba kirurgije sinusa i terapije antibiotikom prikazana je u studiji iz 2004. godine autora Ragabe SM. i suradnika, u kojoj se na devedeset pacijenata pokazala ista učinkovitost kirurškog liječenja i liječenja antibiotikom bolesnika s kroničnim rinosinitisom.⁶⁴ Klasične indikacije za ovu terapiju su prisutnost simptoma koji ne reagiraju na terapiju lijekovima, korekcija anatomskih deformacija i odstranjenje nosnih polipa.

1.3.3. Komplikacije rinosinitisa

Većina komplikacija javlja se kao posljedica akutnog rinosinitisa. Komplikacije se dijele na orbitalne, endokranijalne i koštane komplikacije.

Orbitalne komplikacije su periorbitalni celulitis, orbitalni celulitis, subperiostalni apsces, orbitalni apsces ili flegmona i tromboza kavernoznog sinusa.

Endokranijalne komplikacije su meningitis (najčešće), epiduralni i subduralni apsces, apsces mozga i cerebritis.

Najčešća koštana komplikacija je osteomijelitis čeljusne i čeone kosti.

Liječenje komplikacija rinosinitisa vrši se kombiniranim liječenjem.^{9,101}

1.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Istraživanja su pokazala da je za bol u prsištu u 25 % slučajeva odgovoran gastroezofagealni refluks (GER), odnosno gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)^{102,103,104} a termin reflux dolazi od grčke riječi koja znači „povratak prema nazad“.¹⁰⁵

GERB je patološko stanje uvjetovano refluksom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne putove s različitim spektrom simptoma i znakova bolesti koji mogu biti tipični i atipični.^{106,107} Žgaravicu, češće udruženu s regurgitacijom, smatramo tipičnim simptomom bolesti, a obzirom na nedostatak „zlatnog standarda“ za dijagnozu GERB-a smatramo ju dostatnom za dijagnozu refluksne bolesti.¹⁰⁸ Važno je istaknuti da svako vraćanje želučanog sadržaja u jednjak, premda izaziva simptome kod najvećeg broja ljudi, ne mora dovesti do upalnih promjena jednjaka i u takvom slučaju koristi se naziv endoskopski negativan GERB, neerozivni GERB odnosno NERB.¹⁰⁹

1.4.1. Epidemiologija GERB-a

Pojavnost simptoma GERB-a je visoka. Čak 7 do 20 % stanovnika SAD-a ima svakodnevno izražene ove simptome, a 15 do 44 % opće populacije ih doživljava najmanje jednom mjesečno.^{110,111} Noviji podaci ukazuju da se u zapadnom svijetu simptomi GERB-a povremeno pojavljuju kod 20 do 40 % odrasle, inače zdrave populacije, a svakodnevna pojava žgaravice prisutna je kod 7 do 10 % odraslog stanovništva.^{110,112} Porast prevalencije GERB-a osobito je zabilježen u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u u posljednjih dvadesetak godina, dok je u zemljama nižeg socioekonomskog standarda prevalencija GERB-a značajno niža i iznosi manje od 5 %.^{112,113,114} Razlozi ovakvoj epidemiološkoj razlici nisu do kraja razjašnjeni, a uključuju genetske i čimbenike okoline. Općenito, prevalencija GERB-a među stanovnicima europskih zemalja niža je od one u SAD-u i iznosi 9,9 do 18 %, s naznakom nešto niže učestalosti bolesti u južnoj Europi.¹¹²

1.4.2. Patogeneza GERB-a

Jednjak predstavlja zatvorenu mišićnu cijev koja se otvara ulaskom hrane, a daljnji prolazak hrane u želudac omogućen je primarnim peristaltičkim kontrakcijama. Kompetentna antirefluksna barijera koja je sastavljena od donjeg sfinktera jednjaka, intraabdominalnog segmenta jednjaka, dijafragmalnih vlakana, frenoezofagealnog ligamenta i Hisovog kuta sprječava refluks gastrointestinalnog sadržaja u jednjak. Tlak donjeg sfinktera jednjaka iznosi 10 do 30 mm Hg i povećava se tijekom noći. Refluks nastaje kada se izjednači

gradijent tlaka između donjeg sfinktera jednjaka i želuca.^{115,116,117} Zaštita sluznice jednjaka ostvarena je postojanjem tzv. preepitelijske, epitelijske i postepitelijske barijere. Preepitelijsku barijeru sačinjavaju sluz, bikarbonati uz trofičke čimbenike kao što su epidermalni faktor rasta te prostaglandin E2. Epitelijska barijera sastavljena je od strukturalnih (višeslojni pločasti epitel) i funkcijskih komponenata (dva pH aktivna ionska izmjenjivača Na⁺/H⁺ i Cl⁻/HCO₃⁻). Glavni čimbenik postepitelijske barijere je adekvatna prokrvljenost sluznice uz primjeren dotok kisika i nutrijenata te odstranjivanje noksogenih metaboličkih produkata.¹⁰⁹

Najvažniji uzroci nastanka GERB-a su:

1. nekompetentna antirefluksna barijera uzrokovana prirođeno nedovoljno razvijenom antirefluksnom barijerom ili akutnom i kroničnom traumom prsnog koša.^{115,118,119}
2. tranzitorna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka,^{120,121} koja se javlja najčešće postprandijalno i noću zbog distenzije želuca nakon uzimanja hrane u ležećem položaju.
3. hijatalna hernija i poremećaj funkcije donjeg sfinktera jednjaka,^{122,123} koja dovodi do dislokacije i protruzije gastroezofagelanog prijelaza u prsnu šupljinu.
4. primarni i sekundarni poremećaji peristaltike,^{118,119} koji se sekundarno javlja u sklopu nekih bolesti kao što su sklerodermija, šećerna bolest, amiloidoza, intestinalne pseudoopstrukcije i kronični alkoholizam.
5. oštećenje sluzničke barijere.¹²⁴

1.4.3. Klinička slika

Razlikuju se tipični i atipični simptomi.

Žgaravica predstavlja vodeći simptom, a definira se kao pečenje ili žarenje koje počinje u epigastriju ili ispod donjeg dijela prsne kosti sa širenjem iza prsne kosti sve do vrata. Obično se javlja jedan sat nakon obroka ili dva sata nakon lijeganja.^{109,119} Drugi simptom je regurgitacija koju označava iznenadni, spontani refluks manje količine kiselog sadržaja u usnu šupljinu. Obično se javlja nakon uzimanja obroka. Prisutna je kod 2/3 bolesnika s GERB-om, ali i relativno često kod zdravih osoba.¹²⁵

Atipični simptomi (ekstraesofagealni) su brojni, ali ne upućuju direktno na bolest.

Osim u donjem dišnom sustavu, GERB može izazvati komplikacije u nosu, usnoj šupljini, glasnicama, ždrijelu, a uočen je i cijeli niz nespecifičnih manifestacija kao što su žarenje u ustima, globus senzacije, palpitacije, kašljanje, grlobolja, kronični laringitis, promuklost, erozije zubi, hipersalivacija, štucanje.¹⁰⁹ U radovima Modlin I. i suradnika¹²⁷ te Jiang SP. i suradnika,¹²⁸ dokazana je prevalencija GERB-a kod astmatičara koja se kreće između 34 i 89 %, a 10 do 40 % bolesnika s kroničnim kašljem ima GERB. Prema istim istraživanjima, kod bolesnika s GERB-om nalazi se kod 60 % kronični posteriorni laringitis, kod 5 do 10 % promuklost, i do 50 % apneja u snu. U studiji Vaezi MF.¹²⁹ dokazano je da 4 do 10 % bolesnika s otorinolaringološkim simptomima ima GERB. Specifični laringealni simptomi su eritem posteriornoga krikoidnog zida kod 76 % bolesnika, eritem i edem glasnica kod 70 % bolesnika te eritem i edem medijalnog aritenidnog zida kod 82 % bolesnika. Posljedica navedenih

promjena su promuklost, disfonija, upala i pečenje grla, otalgija, disfagija i laringospazam.¹⁰⁹

Razlikuju se tri klinička stupnja bolesti:

1. kod blagog oblika simptomi se javljaju tek povremeno, a endoskopski nalaz je u granicama normale

2. intermedijarni oblik je najčešći, a karakteristični simptomi se javljaju jednom dnevno, najmanje tri mjeseca

3. teški oblik karakteriziran je erozijama, ulkusima i strikturama kao i nastankom Barrettovog ezofagitisa.¹⁰⁹

1.4.4. Dijagnoza GERB-a

Dijagnostički pristup GERB-u nije jedinstven. U kreiranju širine obrade svakog pojedinog bolesnika liječnika će voditi anamnestički podaci i fizikalni pregled. Važna su dobro usmjerena pitanja bolesniku kao što su: koliko često se javlja pečenje, gdje počinje pečenje i kamo se širi, je li povezano s uzimanjem neke hrane ili je povezano s položajem tijela, strahom, naporom, javlja li se otežano gutanje, promuklost, kašalj, napuhanost trbuha i slično. Smatra se da 85 % pozitivnih odgovora potvrđuje refluksnu bolest. „ReQuest tm“ testom se pokušavaju mjeriti tipični i atipični refluksni simptomi.^{130,131} Taj test je učinkovit i jasan upitnik za praćenje simptoma i kvantitativnu ocjenu terapijskih mjera za GERB, koji dnevno prati šezdeset sedam različitih simptoma svrstanih u sedam grupa.¹³¹

1.4.4.1. Endoskopski pregled

Smatramo ga zlatnim standardom za otkrivanje oštećenja sluznice jednjaka. Prema smjernicama endoskopski pregled je indiciran kod svih bolesnika kod kojih simptomi upućuju na mogućnost komplicirane bolesti, a endoskopski pregled, kao inicijalni, obavezan je kod bolesnika starijih od 50 godina koji se prvi puta javljaju sa znakovima refluksne bolesti.¹³²

Postoji više prijedloga endoskopske klasifikacije GERB-a. Osim MUSE klasifikacijom (metaplazija, ulkusi, striktura, erozije), danas se GERB najčešće endoskopski klasificira prema modificiranoj Savary-Miller podjeli ili po Los Angeles klasifikaciji (LA klasifikaciji) zbog njihove dobre reproducibilnosti^{133,134,135} gdje se promjene opisuju kao erozije ili ulkusi, a različita je površina zahvaćenosti od 5 cm u grupi A do 75 % cirkumferencije jednjaka u D grupi.

1.4.4.2. Radiološke pretrage

Rutinski nisu indicirane, no u pojedinim slučajevima korisna je komplementarna metoda, poglavito tamo gdje se endoskopija ne može obaviti (strikture).¹³⁶

1.4.4.3. pH metrija

Dijagnostička vrijednost mjerenja pH jednjaka obično se provjerava usporedbom bolesnika s tipičnim simptomima i endoskopskim promjenama sluznice prema zdravim osobama.¹³⁶ S jasnim simptomima i endoskopskim

nalazom, senzitivnost i specifičnost pH-metrije je 90 do 100 %-tna. Senzitivnost pada prema blagom obliku bolesti, pa se danas smatra da 24-satno praćenje pH jednjaka nije potrebno bolesnicima s blagim i blažim simptomima ili onima s negativnim endoskopskim nalazom.^{136,137}

1.4.4.4. Druge pretrage

Dva su bitna patološka čimbenika u refluksnom sadržaju (kiselina i pepsin), a uz njih važne su i druge tvari: žuč, žučne soli, tripsin i lecitin.¹³⁸ Moguća je biokemijska analiza tih tvari u jednjaku, ali se rutinski ne rabi.

1.4.4.5. Manometrija jednjaka

Dijagnostička je metoda kojom se ispituje funkcija mišćnog tijela jednjaka i njegovih sfinktera pomoću profila tlakova dobivenih putem vodom profundiranih ili neprofundiranih katetera. Dinamika svih snimljenih tlakova jednjaka bilježi se i pohranjuje u računala, gdje se radi naknadna analiza snimljenog materijala.¹³⁹

1.4.4.6. Elektrogastrografija

Dijagnostička je metoda koja se koristi za snimanje želučane mioelektrične aktivnosti pomoću kožnih elektroda koje se postavljaju na trbušnu stijenku u području epigastrija. Značajna je u evaluaciji gastrointestinalne funkcije kod bolesnika s mučninama i povraćanjem te drugim dispeptičkim simptomima

kao i kod bolesnika s GERB-om kod kojih se sumnja da je odgođeno želučano pražnjenje glavni uzrok epizoda refluksa.^{140,141}

1.4.4.7. Određivanje motiliteta jednjaka

Najčešće se određuje 30-minutnim testiranjem. Istodobno se mjeri peristaltika jednjaka te funkcija donjeg i gornjeg sfinktera intraezofagealnim kateterom. Mjerenja pokazuju da je trajno hipotoničan donji sfinkter jednjaka prisutan samo kod teškog kroničnog oblika GERB-a.¹⁴¹

1.4.4.8. Test inhibitorima protonske pumpe

Kad je žgaravica dominantni simptom, a primjena IPP-a smanjuje bol, predložen je tzv. IPP-test, odnosno empirijsko testiranje.¹⁴² Sedam dana daje se IPP u duploj dozi i ako se simptomi smanje za 75 % test se smatra pozitivnim, a senzitivnost mu je oko 83 %. Ako se sumnja na ekstraefagealne simptome, test se provodi 3 mjeseca.

1.4.5. Liječenje GERB-a

1.4.5.1. Farmakoterapija GERB-a

Danas su na raspolaganju četiri osnovne skupine lijekova koje se koriste u terapiji GERB-a: antacidi koji neutraliziraju želučanu kiselinu, antagonisti histaminskih H₂ receptora, inhibitori protonske pumpe (IPP) koji slabije ili jače inhibiraju želučanu sekreciju i prokinetici koji pojačavaju motilitet probavne cijevi s posljedično pojačanom pasažom regurgitiranog sadržaja iz jednjaka.¹⁴³

1.4.5.2. Antacidi

Koriste se najviše u samoliječenju. Tradicionalno je to bio natrijev hidrokarbonat (NaHCO₃), dok su to danas lijekovi koji se prodaju u slobodnoj prodaji. Glavni njihov učinak je neutralizacija želučane kiseline uz djelomično povišenje tlaka donjeg ezofagealnog sfinktera.¹⁴⁴

1.4.5.3. Prokinetici

Djelovanje tih lijekova je na razini placeba, a neki imaju i ozbiljne nuspojave (srčane bolesti).¹⁴⁵

1.4.5.4. H₂ antagonisti

Nekad su bili temelj liječenja GERB-a i ulkusne bolesti. Kod bolesnika s tegobama olakšavaju simptome kod oko 45 % liječenih.¹⁴⁵ Danas treba istaknuti da se radi o skupini lijekova učinkovitoj za određenu skupinu bolesnika, uz dobar omjer cijene i djelotvornosti (cost effectiveness), no, broj od 40 % bolesnika u različitim studijama s uspješnim tretmanom svakako nije zadovoljavajući.

1.4.5.5. Inhibitori protonske pumpe

Lijekovi izbora u liječenju GERB-a, kako u kontroli simptoma, tako i u liječenju lezija jednjaka te održavanju remisije bolesti, su inhibitori protonske pumpe (IPP).¹⁴⁶ Danas su na tržištu omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol. Ovi lijekovi snažno inhibiraju sekreciju vodikovih iona inaktivacijom protonske pumpe koja se nalazi u sekretornim kanalikulima na apikalnom dijelu membrane parijetalnih stanica želuca. IPP-e se u terapiji GERB-a koriste za simptomatsko poboljšanje, cijeljenje ezofagitisa i terapiju održavanja. U blažim oblicima bolesti koristi se jednostruka standardna doza IPP-a, dok se za liječenje težih i teških oblika bolesti te ekstraezofagealnih oblika GERB-a koriste dvostruke ili više doze IPP-a. Katkada su više doze potrebne i za održavanje remisije bolesti.^{147,148,149}

Smjernice liječenja GERB-a:

1. za akutno liječenje preporučuje se dvomjesečna terapija s IPP u standardnoj dozi.

2. kod svih bolesnika preporučuje se bar jednom pokušati diskontinuiranu terapiju
3. kod onih gdje se kontrola ne postiže niti dvostukom dozom IPP-a potrebno je razmotriti neke od endoskopskih ili kirurških zahvata.
4. većina bolesnika s GERB-om treba dugotrajnu terapiju, a preporuka je tijekom vremena pokušati smanjiti intezitet liječenja.¹⁵⁰

1.4.5.6. Endoskopska i kirurška terapija GERB-a

Tri su endoskopska pristupa refluksnoj bolesti:

1. postavljanje sutura
2. radiofrekventna energija
3. injekcijsko-implantacijska tehnika

Endoskopska terapija je indicirana osobama koje povoljno reagiraju na uzimanje antisekretornih lijekova, najčešće inhibitora protonske pumpe,^{151,152} kod bolesnika s velikom hiatalnom hernijom (većom od 2 cm), niskim tlakom donjeg sfinktera jednjaka, Barrettovim jednjakom, vrlo debelim osobama i onima s teškim ezofagitisom i peptičkim strikturama.^{152,153}

Kirurška terapija

Nema opće prihvaćenog stava o indikaciji za kirurško liječenje GERB-a. Zato je ono ograničeno na selekcionirane bolesnike, one s patološkom izloženosti jednjaka želučanoj kiselini tijekom 24 sata koja je dokazana ph-

metrijom i onima s bitno smanjenim tlakom donjeg sfinktera jednjaka, uz uvjet da su dužina i peristaltika jednjaka normalni.¹⁵⁴ Ostale indikacije uključuju neuspjeh antisekretorne terapije, krvarenje iz lezija, paraezofagealne hernije i strikture.^{1155,156}

1.5. Ekstraesofagealne manifestacije GERB-a

Uz brojne poznate posljedice gastroesofagealnog refluksa vezane uz sam jednjak, refluks se navodi i kao mogući uzrok brojnih ekstraesofagealnih manifestacija.¹⁵⁷ Dok za neke od njih postoje uvjerljivi dokazi, za druge se tek nagađa o postojanju mogućih veza.¹⁵⁸ U radu Richter JE. koji je napravio pregled svih dotadašnjih radova, ustanovljeno da je između 30 do 90 % prevalencija GERB-a kod bolesnika s astmom, kod 70 % bolesnika s osjećajem knedle u grlu i s promuklošću, kod 4 do 10 % bolesnika s laringitisom, kod 20 do 40 % bolesnika s kroničnim kašljem. U istom radu se navodi da je pregledom radova nađeno da se kod 57 do 94 % astmatičara nije našlo refluksnih simptoma, niti kod 40 do 60 % bolesnika s bolestima uha, grla i nosa, kao ni kod 43 do 75 % bolesnika s kroničnim kašljem.¹⁵⁸

Laringofaringealni refluks predstavlja povrat sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks, ali i dalje u nazofarinks, nos i paranazalne šupljine.^{20,159,160} Relativno je novi klinički entitet koji se javlja u literaturi u posljednjih 25 godina.^{160,161} Do tada je LPR bio neprepoznat ili se je tumačio kao atipični gastroesofagealni refluks (GER).^{105,160,161,162,163}

U radu Carr MM. i suradnika pojava refluksa istraživana je kod djece koja su bila podvrgnuta adenoidektomiji, s zaključkom da su djeca sa simptomima koji

su doveli do adenoidektomije imala veću učestalost GERB-a (42 %), nego djeca koja nisu bila podvrgnuta operaciji (7 %).¹⁶⁴ Istraživanje Phips CD. i suradnika pokazalo je da 63 % ispitivane djece s kroničnim rinosinuitisom ima prisutan gastroezofagealni refluks, a 79 % od njih ima nazofaringealni refluks.¹⁶⁵ Prema radu Vandelpas Y. i suradnika¹⁶⁶ zaključeno je da 18 % dojenčadi razvije refluksnu bolest, a prema radu Hrabowsky EE. i suradnika u nekim slučajevima (trahoezofagealna fistula, neurološki problemi, motorna disfagija) raste i do 70 %.¹⁶⁷

1.5.1. Klinička slika i etiologija LPR-a

GERB se obično manifestira tzv. „tipičnim“ simptomima koji uključuju žgaravicu i regurgitaciju, no postoji skupina bolesnika koji imaju simptome i znakove koji se ne mogu izravno povezati s gastroezofagealnim refluksom.¹⁶⁵ U posljednje vrijeme ti se simptomi i znakovi sve češće prepoznaju kao ekstraesofagealne manifestacije GERB-a.¹⁵⁷ Žgaravica, koja je jedan od glavnih simptoma GERB-a, rijetko je prisutna u LPR-u.¹⁶⁸ Fiziološki ili tzv. „tihan“ refluks ne uzrokuje simptom žgaravice. Etiologija LPR-a je s više čimbenika uključujući i funkciju sfinktera jednjaka, vrijeme ekspozicije i osjetljivost tkiva.^{169,170} Za razliku od sluznice jednjaka, sluznice larinksa i farinksa su osjetljivije i podložnije oštećenju kiselinom iz želuca i pepsinom koji uzrokuju kemijsku traumu i peptička oštećenja.^{171,172,173} Broj refluksnih epizoda i duljina vremenskog izlaganja kiselinu su bitan pokazatelj kojim se odvajaju zdravi pojedinci od bolesnika s LPR-om. Za jednjak, normalno je oko 50-tak epizoda kroz dan.^{105,157} Za larinks je broj izlaganja znatno manji, s 3 do 4 epizode refluksa kroz

tjedan.^{105,172} Prisutnost nižeg pH (>pH 4,0) i pepsina u larinksu dovodi do promjene i aktivacije proteina koji djeluju kod stresa kako bi zacijelili oštećeni epitel, tako da nastaju oštećenja koja nisu vidljiva u jednjaku.^{171,174}

Studije unutar stanovništva našle su prevalenciju simptoma vezanih uz LPR u vrijednostima od 15 do 20 %, ^{175, 176} a u radu Koufmann JA i suradnika¹⁰⁵ je utvrđeno da 15 % svih posjeta otorinolaringologu bude zbog manifestacija LPR-a.

Simptomi koji se javljaju su promuklost, suhoća grla, noćni laringospazam, otalgija, slijevanje skreta iz nosa, globus senzacije, odinofagija, kronični kašalj,^{177,178} disfagija, bol u trbuhu, mučnina.^{159,179,180}

Komplikacijama GERB-a zahvaćeni su susjedni organi, prije svega donji dišni sustav. Tako je u studiji Harding SM. i suradnika utvrđeno da 82 % bolesnika s astmom ima razvijen GERB,¹⁸⁰ u radu El-sareg HB.¹⁸¹ i suradnika nađeno je da je erozivni ezofagitis pozitivno povezan s kroničnim sinuitisom, faringitisom, KOPB-om, kroničnim kašljem, aspiracijskom pneumonijom i plućnom fibrozom, a 50 do 90 % bolesnika imalo je pH-metrijom utvrđen refluks kiselog sadržaja i idiopatske kronične laringealne simptome. Javlja se kronični faringitis,^{182, 183, 184} laringospazam,^{165,166} laringealni pseudosulkusi odnosno edem larinksa,¹⁸⁵ fiksacija aritenoida, laringealna stenoza i Reinkeov edem,¹⁸⁶ čvorići na glasnicama^{187, 188, 189} respiratorni papilomi, leukoplakije¹⁸⁹ do karcinoma larinksa.^{190,191} Česte su promjene sluznice usne šupljine,¹⁹² upale srednjeg uha i sinusa.¹⁹³ Cijeli niz nespecifičnih manifestacija mogu biti povezani s LPR-om ^{194,195,196;} kod 92 do 100 % bolesnika javlja se promuklost ili disfoniya,¹⁸⁸ kronično nakašljavanje zbog grla prisutno je kod 50 % bolesnika, zatim globus senzacije kod 33 % bolesnika¹⁰⁵ i disfagija kod 27 %

bolesnika,^{195,196,197} kronični sinusitisi,^{105,189,196,197} kronični kašalj zbog vagalnog refleksa i mikroaspiracije,¹⁷⁸ astma¹⁸⁰ i pneumonija.¹⁸¹ U nekim studijama dokazano je da je krajnji rezultat oštećenja, nastanak karcinoma područja glave i vrata. U radu Cooper MP. i suradnika dokazano je da samo 17 % bolesnika s karcinomom glave i vrata nije razvilo refluks.¹⁹⁰ U radovima je već od 1988. godine¹⁹¹ utvrđena povezanost s karcinomom larinksa i farinksa.^{191,198} U radovima Price JC. i suradnika dokazano je da je 33 % bolesnika s promjenama u vidu Barrett-ovog ezofagitisa imalo i velike tumore u području farinksa i larinksa.¹⁹⁸

1.5.2. Dijagnoza i terapija LPR-a

Laringoskopija, trokanalno pH-monitoriranje i ezofagogastroduodenoskopija (EGD) današnje su metode izbora u dijagnostici GERB-om uvjetovanih ekstraefagealnih promjena.^{199,200}

1.5.2.1. pH monitoriranje farinksa

Refluks kiseline u farinks može biti značajan uzrok niza promjena, no svejedno kliničko mjerenje pH u farinksu još uvijek je nedorečeno. Kod 225 osoba s otorinološkim manifestacijama GERB-a Koufman je zaključio da svaki nalaz kiseline u farinksu predstavlja patološki nalaz, tako da 24-satna ambulantna pH-metrija može dati korisne informacije o patofiziologiji i supraefagealnim manifestacijama GERB-a što je i potvrđeno u drugim studijama.¹⁰⁵

Danas se pokušava raznim studijama dokazati ili pobiti djelovanje IPP-a kod LPR-a i njegovih komplikacija. Neke pokazuju dobar odgovor sa smanjenjem simptoma,^{201,202} kao što je u radu Habermann W. i suradnika, gdje je s istaknutom statistički značajnom p vrijednosti prikazano poboljšanje simptoma kao što su promuklost, globus senzacije, kašalj²⁰² kao i u radu Qua CS i suradnika gdje se u zaključku navodi statistički značajno poboljšanje svih simptoma.¹⁸⁷ Druge studije nisu dokazale njihovu djelotvornost obzirom na placebo pripravak.^{199,200,201,202,203,204,205,206} U slučajevima kod kojih liječenje IPP-om nije dovelo do poboljšanja i dalje rješenje ostaje dosadašnja kirurška terapija.^{200,207} Iste studije daju mogućnost primjene IPP-a nakon što se razvije relativno jednostavan test za LPR i kao takav bude dostupan otorinolaringolozima.^{203,204,205,206,207}

Studije iz početka devedesetih godina prvi puta ukazuju na moguću povezanost kroničnog sinuitisa i GERB-a.²⁰⁸

Kronični sinuitis, poput GERB-a, predstavlja vrlo učestali medicinski problem, tako da se smatra da 14 % opće populacije boluje od ove bolesti. Jedan od najčešćih simptoma je slijevanje sekreta postnazalno²⁰⁹ i bol u nosu.²¹⁰ Slijevanje sekreta definira se kao osjećaj stalnog pokreta sluzi iz sinusa u farinks.^{1,209} Prve analize moguće uzročne povezanosti ovih dviju bolesti obavljane su 24-satnim nazofaringealnim pH-metrijama kojima se dokazivalo produljeno trajanje pH epizoda nižih od 6 u nazofarinsku.^{211,212} Metoda 24-satne pH-metrije, posebno monitoriranje gornjeg ezofagealnog sfinktera i verifikacija proksimalne regurgitacije, najvažnija je dijagnostička metoda u objektivizaciji povezanosti kroničnog sinuitisa i GERB-a.²⁰⁰ Kod odraslih KRS se javlja u većem postotku kod bolesnika s GERB-om i LPR-om, nego kod onih bez refluksa.^{181,213}

Multiple studije Ulualp-a i suradnika našle su statistički veću incidenciju refluksa kod bolesnika s kroničnim sinuitisom u odnosu na zdravu populaciju,²¹³ a isti autori u drugoj studiji naznačili su ne samo da je čest refluks kod bolesnika s kroničnim sinuitisom, već i broj epizoda refluksa.¹⁷²

Patofiziološki mehanizmi putem kojih ekstraesofagealni refluks želučanog sadržaja može dovesti do oštećenja sinonazalnih šupljina nisu sasvim jasni. Prvi mogući mehanizam je direktno oštećenje sinonazalne sluznice kiselinom s obzirom na nepostojanje antirefluksnih mehanizama dišne sluznice, dok drugi mehanizam pretpostavlja refluksom induciranu hiperaktivnost autonomnog živčanog sustava s posljedičnom autonomnom disfunkcijom.^{213,214,215}

Važnost tog entiteta tek bi se trebala procijeniti, premda je prema dosadašnjim spoznajama izrazito proširen, te udružen s mnogim simptomima područja glave i vrata i dišnog i probavnog sustava.^{195,216}

Uvođenje terapije IPP kod liječenja kroničnog sinuitisa, posebice onog povezanog s LPR-om, i praćenje njene učinkovitosti, novi je cilj današnjih istraživanja.^{217,218} Poglavitno se pažnja obraća na eventualnu prisutnost bakterije *Helicobacter pylori* u sluznici sinusa, mada njezina uloga još nije sa sigurnošću utvrđena.²¹⁹ Preporuča se da se kod egzacerbacije sinuitisa pristupi prvo liječenju laringofaringealnog refluksa, a kasnije kirurgiji sinusa.^{220,221,222}

2. Hipoteza i cilj istraživanja

2.1. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost između laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa te da se liječenjem laringofaringealnog refluksa inhibitorima protonske pumpe smanjuju simptomi kroničnog rinosinuitisa.

2.2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je:

1. Istražiti povezanost simptoma LPR-a sa simptomima KRS-a, prije i poslije terapije
2. Istražiti povezanost intenziteta simptoma KRS-a s rezultatima pH-metrije
3. Utvrditi učinkovitost terapije LPR-a inhibitorima protonske pumpe (IPP-om) u poboljšanju lokalnog nalaza i subjektivnih simptoma kako laringofaringitisa tako i kroničnog rinosinuitisa.

3. Materijali i metode

3.1. Bolesnici

Ovo istraživanje je dvostruka slijepa randomizirana placebo kontrolirana studija u koju je uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina, medijan 44,10 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina, medijan 52,59 godina) sa simptomima LPR-a i dokazanim KRS-om, koji su bili podvrgnuti liječenju peroralnim IPP-om kroz 60 dana.

Osnovni kriteriji uključivanja bili su laringofaringealni refluks i kronični rinosinitis. Laringofaringealni refluks bio je dijagnosticiran prema 24-satnoj pH-metriji (pH u farinksu manji od 5,0), anamnestički i endoskopskim statusom larinksa. Kronični rinosinitis bio je dijagnosticiran prema anamnestičkim podacima i endoskopskom nalazu u skladu s EPOS smjernicama prihvaćenim od Europskog rinološkog društva (ERS) i Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI). Kriteriji isključivanja u istraživanju bili su alergijski rinitis, astma, cistična fibroza, nosna polipoza i teške sistemske bolesti.

Istraživanje je provedeno u skladu s medicinskom etikom i etičkim normama općenito, propisano hrvatskim zakonima i međunarodnim konvencijama. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Metode

Prije početka studije i na samom kraju, učinjena je endoskopija nosa i endoskopija larinksa, te je ocijenjena težina lokalnog nalaza. Kod endoskopije nosa korišten je endoskopski nalaz (EN) kod kojeg je intenzitet simptoma stupnjevan od 0 do 3.

Kod laringofaringealnog refluksa korišten je Reflux simptom index (RSI)²²³. To je upitnik za ispitanike kojim su stupnjevani sljedeći simptomi: promuklost, čišćenje grla, pojačana laringealna sekrecija u grlu, otežano gutanje, kašalj, smetnje disanja, osjećaj stranog tijela u grlu, žgaravica, bol u prsima te probavne smetnje. Intenzitet simptoma stupnjevan je od 0 do 5. Za procjenu lokalnog laringoskopskog nalaza korišten je Reflux finding score (RFS). Promatrana je patologija larinksa koja uključuje: pseudosulcus (infraglotički edem), ventrikularnu obliteraciju, eritem/hiperemiju, edem glasiljki, difuzni laringealni edem, hipertrofiju stražnje komisure, granulome larinksa te endolaringealni sekret. Lokalni laringoskopski nalaz stupnjevan je od 0 do 4.

Kod kroničnog sinuitisa promatrani su sljedeći simptomi: nosna opstrukcija, postnazalna sekrecija, glavobolja, hunjavica, kihanje, kašalj, poremećaj mirisa, poremećaj okusa. Učestalost i intenzitet simptoma kroničnog rinosinuitisa stupnjevani su od 0 do 3, pri čemu 0 označava intenzitet simptoma bez tegoba, a 3 označava ozbiljne tegobe.

Svakom ispitaniku učinjen je ispirak svake nosne šupljine s 5 ml fiziološke otopine prije početka terapije i dva mjeseca nakon početka primjene terapije. Ispirci su analizirani na eozinofil kationski protein (ECP)^{50,65} Svim ispitanicima

rađene su mikrobiopsije donje nosne školjke na strani lošijeg endoskopskog nalaza, na početku istraživanja i po završetku. Bioptati su analizirani u Zavodu za patologiju te su bojani hemalaun eozinom i patohistološki analizirani. Patohistološki analizirane su promjene sluznice u smislu upale i staničnog infiltrata (mononukleari i eozinofili) kako bi se histološki dokazao kronični rinosinuitis.

Na dan pH-metrije pacijenti su potpisali dokument privole kojim su potvrdili da su upoznati s cijelim postupkom. Svi su pacijenti ispunili upitnike koji su navedeni već prije u tekstu. Pacijenti su potom podvrgnuti rigidnoj nazalnoj endoskopiji, a sve je endoskopije učinio i ocijenio autor. Kod nazalne endoskopije (EN) promatrani su sljedeći parametri: edem sluznice nosa (od 0 do 3), sekrecija sluznice nosa (od 0 do 3) te prisutnost polipa (od 0 do 3). Stupnjevanje endoskopije provedeno je modificirano po Lund-Kennedy-u.^{224, 225}

Svi su pacijenti podvrgnuti 24-satnoj pH-metriji s pomoću pH-Response Systema (Medtronic-Xomed, Jacksonville, FL). Koristio se kateter koji je bio prilagođeno oblikovan s tri pH senzora. Prije postavljanja, sonde su kalibrirane u puferskoj otopini pri pH 7 i pH 1. Nakon što su sva tri senzora uspješno kalibrirana, utvrđeno je da je kateter spreman za upotrebu. Monitori pH bili su programirani da snimaju neprekidno 24 sata prije automatskog isključivanja. Pacijenti su dobili upute kako bilježiti slučajeve simptoma na monitoru pH i u pisani dnevnik. Potom je bolesnik otpuštan iz bolnice s uputama za nastavak dnevnih aktivnosti koliko god je to bilo moguće. Pacijenti su se sljedećeg dana vratili u bolnicu na uklanjanje katetera. Sve su snimke iz monitora prenijete na računalo gdje su se analizirale pomoću softverskog programa pH-response (Medtronic-Xomed, Jacksonville, FL). Smatra se da je do refluksnog incidenta

došlo kad je pH pao ispod 4 na ezofagealnom senzoru te ispod pH 5 na nazofaringealnom senzoru. Pozitivna očitavanja refluksne epizode na senzoru gornjeg ezofagealnog ušća zahtijevala su prethodnu ili istodobnu distalnu ezofagealnu refluksnu epizodu pri ekvivalentnom ili nižem pH. Vrijeme obroka isključeno je iz analize rezultata zbog mogućih neprirodnih uvjeta stvorenih u proksimalnim sensorima uzimanjem razne hrane i tekućine. Mali obroci hrane koja nije kisela nisu eliminirani iz snimaka. Kako bi isključio posljedice djelovanja tehnologije, autor je sve snimke pH vrednovao manualno. Snimke su komparirane s pisanim dnevnicima da se osigura točnost podataka s obzirom na vrijeme obroka.

Podaci prikupljeni iz svake snimke jesu ukupan broj refluksnih incidenata ispod pH 4 i pH 5 pri nazofaringealnom senzoru te broj refluksnih incidenata i indeks površine refluksa (RAI) pri senzoru gornjeg ezofagealnog ušća.

RAI je mjera površine ispod krivulje pH niže od granice određene za istraživanje pa stoga treba uzeti u obzir broj i trajanje refluksnih događaja i uz to stupanj do kojeg ti događaji padaju ispod nivoa specifične razine pH. Količina refluksa kod sonde gornjeg ezofagealnog ušća smatra se patološkom ondje gdje u cijelome istraživanju ima više od 6,9 refluksnih incidenata ili je RAI veći od 6,3.

Provođena je terapija omeprazolom u dozi od 20 mg dnevno. Bolesnici su tijekom šezdeset dana uzimali jednu tabletu omeprazola od 20 mg, ujutro, trideset minuta prije doručka. Kontrolna skupina od trideset bolesnika uzimala je placebo. Ni bolesnici ni istraživači tijekom istraživanja nisu znali tko uzima aktivnu supstanciju, a tko placebo. Svi bolesnici dobrovoljno su pristupili istraživanju, što su pisano potvrdili, nakon što su usmeno i pisano bili upoznati sa svim elementima istraživanja, njegovom svrhom i ciljem.

3.3. Statistička analiza podataka

Za opis distribucija varijabli primijenjena je deskriptivna statistička analiza.

Normalnost distribucija kvantitativnih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Za analizu razlika između dvije skupine ispitanika u distribucijama kvantitativnih varijabli primijenjen je Studentov t-test odnosno Mann-Whitney U test za varijable čije distribucije ne slijede normalnu.

Za analizu razlika u distribucijama kvalitativnih varijabli primijenjen je χ^2 – test.

Za analizu razlika zabilježenih na početku i na kraju istraživanja kod istih ispitanika primijenjena je ANOVA za ponavljana mjerenja za kvantitativne varijable te McNemarov test za kvalitativne varijable.

Statistička značajnost testa uzeta je na razini $p < 0,05$.

Statistička obrada rađena je u računalnom programu Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Statistics 17.0.1 - 2008.

4. Rezultati

Tablica 1. Podaci o svim pacijentima – prije terapije

Protokol	Dob	Spol	RSI1	RFS1	KRS1	EN1	Terapija	pH-metrija1
1	29	Ž	11	5	15	3	IPP	pozitivna
2	39	M	12	7	16	3	IPP	pozitivna
3	31	Ž	17	9	9	2	placebo	negativna
4	19	Ž	18	10	10	2	IPP	pozitivna
5	50	M	18	10	7	1	placebo	negativna
6	87	Ž	18	10	9	2	placebo	pozitivna
7	52	M	19	10	11	3	IPP	pozitivna
8	30	M	19	11	6	1	placebo	negativna
9	74	Ž	21	12	7	2	IPP	pozitivna
10	49	Ž	21	12	8	2	IPP	pozitivna
11	35	Ž	23	12	8	1	placebo	negativna
12	40	Ž	23	13	4	0	placebo	pozitivna
13	30	M	23	14	12	3	IPP	pozitivna
14	79	M	23	14	7	1	placebo	negativna
15	44	M	23	14	11	3	IPP	pozitivna
16	42	Ž	24	14	7	1	placebo	negativna
17	31	Ž	24	14	10	2	IPP	pozitivna
18	50	M	24	14	8	1	IPP	negativna
19	61	Ž	24	15	10	1	placebo	negativna
20	47	Ž	24	10	10	1	placebo	negativna
21	74	M	25	15	10	1	placebo	negativna
22	36	M	25	15	9	0	placebo	negativna
23	28	Ž	25	16	9	0	placebo	negativna
24	27	M	25	12	7	0	placebo	negativna
25	58	Ž	26	16	7	0	placebo	negativna
26	72	M	27	16	12	3	IPP	pozitivna
27	50	M	27	17	8	1	placebo	negativna
28	20	M	27	17	12	3	placebo	pozitivna
29	70	M	28	17	15	3	IPP	pozitivna
30	60	M	28	17	11	2	IPP	negativna
31	54	Ž	28	17	7	0	placebo	negativna
32	52	M	29	17	8	0	placebo	negativna
33	38	M	30	12	7	0	placebo	negativna
34	40	M	31	17	9	1	IPP	pozitivna
35	59	M	31	18	9	1	IPP	pozitivna
36	74	M	31	16	11	2	placebo	pozitivna
37	74	M	32	18	8	0	IPP	pozitivna
38	39	Ž	32	18	6	0	placebo	pozitivna
39	71	Ž	32	19	9	1	placebo	pozitivna
40	65	Ž	33	19	5	0	IPP	pozitivna
41	20	Ž	34	10	6	0	placebo	pozitivna
42	52	M	35	16	10	2	placebo	negativna
43	64	M	35	21	12	3	IPP	pozitivna

44	50	M	35	15	12	2	IPP	pozitivna
45	62	M	35	10	8	1	placebo	negativna
46	35	Ž	35	10	6	0	placebo	pozitivna
47	19	Ž	36	17	10	2	IPP	pozitivna
48	56	Ž	37	15	11	2	IPP	pozitivna
49	57	M	37	19	17	3	IPP	pozitivna
50	46	Ž	37	15	18	3	IPP	pozitivna
51	61	M	37	16	12	2	IPP	pozitivna
52	21	Ž	37	16	14	3	IPP	pozitivna
53	57	M	38	17	11	2	IPP	pozitivna
54	47	Ž	38	15	12	2	IPP	pozitivna
55	55	M	38	14	11	2	IPP	pozitivna
56	50	Ž	39	16	16	3	IPP	pozitivna
57	72	Ž	39	18	8	2	IPP	pozitivna
58	48	Ž	39	17	12	2	IPP	pozitivna
59	35	M	41	18	14	3	IPP	pozitivna
60	70	M	43	18	14	3	IPP	pozitivna

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

RSI1– reflux symptom index prije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

IPP – inhibitor protonske pumpe

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije

Iz tablice 1. vidljivo je da je u istraživanje uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina). Prikazana je učestalost i intenzitet simptoma kroničnog rinosinuitisa kod svih pacijenata prije terapije, stupnjevano od 0 do 3, te intenzitet simptoma laringofaringealnog refluksa pomoću Reflux symptom index-a, stupnjevano od 0 do 5. Podaci o lokalnom laringoskopskom nalazu, stupnjevanom od 0 do 4, prikazani su pomoću Reflux finding score-a. Intenzitet simptoma prikazan je endoskopskim nalazom nosa prije terapije, stupnjevanim od 0 do 3. U tablici su također prikazani podaci o raspoređenosti IPP-e i placeba, te učestalosti pozitivnih i negativnih pH-metrija.

Isti parametri, mjereni poslije terapije, prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Podaci o svim pacijentima – poslije terapije

Protokol	Dob	Spol	RSI2	RFS2	KRS2	EN2	Terapija	pH-metrija2
1	29	Ž	9	2	11	2	IPP	negativna
2	39	M	10	4	13	2	IPP	negativna
3	31	Ž	15	6	4	1	placebo	negativna
4	19	Ž	15	8	8	2	IPP	pozitivna
5	50	M	16	8	4	1	placebo	negativna
6	87	Ž	17	9	6	1	placebo	pozitivna
7	52	M	16	9	8	2	IPP	pozitivna
8	30	M	16	9	4	0	placebo	negativna
9	74	Ž	18	10	5	1	IPP	pozitivna
10	49	Ž	20	12	6	1	IPP	pozitivna
11	35	Ž	16	10	6	1	placebo	negativna
12	40	Ž	17	10	4	0	placebo	pozitivna
13	30	M	20	10	10	2	IPP	pozitivna
14	79	M	17	10	4	0	placebo	negativna
15	44	M	23	11	10	2	IPP	pozitivna
16	42	Ž	22	10	4	1	placebo	negativna
17	31	Ž	23	10	8	2	IPP	pozitivna
18	50	M	19	12	8	1	IPP	negativna
19	61	Ž	24	13	6	1	placebo	negativna
20	47	Ž	21	7	9	1	placebo	negativna
21	74	M	25	12	10	1	placebo	negativna
22	36	M	21	11	9	0	placebo	negativna
23	28	Ž	19	11	9	0	placebo	negativna
24	27	M	20	10	7	0	placebo	negativna
25	58	Ž	26	16	7	0	placebo	negativna
26	72	M	23	14	9	2	IPP	pozitivna
27	50	M	22	14	8	1	placebo	negativna
28	20	M	25	16	12	3	placebo	pozitivna
29	70	M	20	10	11	3	IPP	pozitivna
30	60	M	20	12	9	2	IPP	pozitivna
31	54	Ž	26	14	4	0	placebo	pozitivna
32	52	M	25	14	8	0	placebo	negativna
33	38	M	26	10	7	0	placebo	negativna
34	40	M	23	10	8	1	IPP	negativna
35	59	M	21	12	7	1	IPP	negativna
36	74	M	30	13	11	2	placebo	pozitivna
37	74	M	24	8	6	0	IPP	pozitivna
38	39	Ž	29	16	6	0	placebo	negativna
39	71	Ž	32	12	9	1	placebo	negativna
40	65	Ž	24	10	4	0	IPP	negativna
41	20	Ž	30	5	3	0	placebo	pozitivna
42	52	M	31	13	10	1	placebo	pozitivna
43	64	M	26	12	10	3	IPP	negativna
44	50	M	25	6	6	0	IPP	negativna
45	62	M	32	10	8	1	placebo	negativna
46	35	Ž	29	7	6	0	placebo	pozitivna
47	19	Ž	25	7	5	0	IPP	negativna

48	56	Ž	30	5	6	0	IPP	negativna
49	57	M	28	10	11	0	IPP	negativna
50	46	Ž	29	5	8	1	IPP	negativna
51	61	M	28	10	4	0	IPP	negativna
52	21	Ž	27	9	7	1	IPP	negativna
53	57	M	28	11	4	0	IPP	negativna
54	47	Ž	28	8	6	1	IPP	negativna
55	55	M	24	7	6	0	IPP	negativna
56	50	Ž	29	5	7	1	IPP	negativna
57	72	Ž	25	11	4	0	IPP	negativna
58	48	Ž	29	10	5	1	IPP	negativna
59	35	M	32	12	3	0	IPP	negativna
60	70	M	36	10	6	0	IPP	negativna

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

IPP – inhibitor protonske pumpe

EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

Tablica 3. Deskriptivna statistika – svi pacijenti

	Dob	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2	ECP1	ECP2
N	60	60	60	60	60	60	60	60	60
x	49,28	28,77	23,43	14,53	9,97	9,97	7,07	21,2798	18,3592
SE	2,196	0,973	0,730	0,427	0,385	0,397	0,318	2,65437	2,38651
Medijan	50,00	28,00	24,00	15,00	10,00	10,00	7,00	18,3150	13,5150
SD	17,008	7,536	5,652	3,306	2,980	3,075	2,462	20,56068	18,48585
Minimum	19	11	9	5	2	4	3	0,00	1,60
Maksimum	87	43	36	21	16	18	13	87,80	84,70
Percentile	25.	35,25	23,25	20,00	12,00	8,00	5,00	4,2575	3,6200
	75.	61,00	35,00	28,00	17,00	12,00	9,00	28,9750	22,4775

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 3. prikazana je deskriptivna statistika svih pacijenata uključenih u ispitivanje, u odnosu na RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.

Tablica 4. Deskriptivna statistika – žene

	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2	ECP1	ECP2
N	28	28	28	28	28	28	28	28
x	28,39	23,36	13,93	9,21	9,39	6,18	23,8068	20,4864
SE	1,518	1,106	0,659	0,637	0,631	0,368	4,39193	3,83849
Medijan	27,00	24,50	15,00	10,00	9,00	6,00	18,3150	14,5650
SD	8,034	5,851	3,485	3,370	3,337	1,945	23,23991	20,31137
Minimum	11	9	5	2	4	3	0,00	1,77
Maksimum	39	32	19	16	18	11	87,80	84,70
Percentile 25	23,00	18,25	10,50	7,00	7,00	4,25	4,3400	3,6900
75	36,75	29,00	16,75	11,00	10,75	7,75	35,1250	29,8550

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 4. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu žena uključenih u ispitivanje, u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.

Tablica 5. Deskriptivna statistika – muškarci

	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2	ECP1	ECP2
N	32	32	32	32	32	32	32	32
x	29,09	23,50	15,06	10,63	10,47	7,84	19,0688	16,4978
SE	1,270	0,984	0,548	0,435	0,492	0,465	3,17881	2,97594
Medijan	28,50	23,50	16,00	10,00	11,00	8,00	15,4950	11,4550
SD	7,186	5,565	3,100	2,459	2,782	2,629	17,98206	16,83448
Minimum	12	10	7	4	6	3	0,00	1,60
Maksimum	43	36	21	16	17	13	76,70	74,70
Percentile 25	24,25	20,00	14,00	10,00	8,00	6,00	3,8450	3,2675
75	35,00	27,50	17,00	12,00	12,00	10,00	28,7250	21,6950

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 5. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu muškaraca uključenih u ispitivanje, u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.

Tablica 6. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala placebo

	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2	ECP1	ECP2
N	27	27	27	27	27	27	27	27
x	26,44	23,30	13,74	10,96	8,04	6,85	19,2396	17,7074
SE	1,020	1,059	0,581	0,576	0,348	0,480	3,72630	3,58198
Medijan	25,00	24,00	14,00	10,00	8,00	7,00	15,0000	13,0500
SD	5,301	5,504	3,020	2,993	1,808	2,492	19,36244	18,61251
Minimum	17	15	9	5	4	3	1,00	1,60
Maksimum	35	32	19	16	12	12	76,70	74,70
Percentile 25	23,00	17,00	10,00	9,00	7,00	4,00	3,1800	2,7000
75	31,00	29,00	16,00	13,00	9,00	9,00	26,5000	22,5200

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 6. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu ispitanika koja je uzimala placebo u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.

Tablica 7. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala IPP

	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2	ECP1	ECP2
N	33	33	33	33	33	33	33	33
x	30,67	23,55	15,18	9,15	11,55	7,24	22,9491	18,8924
SE	1,493	1,019	0,597	0,479	0,524	0,429	3,76762	3,24708
Medijan	33,00	24,00	16,00	10,00	11,00	7,00	18,5000	13,7300
SD	8,579	5,853	3,432	2,751	3,011	2,463	21,64334	18,65304
Minimum	11	9	5	2	5	3	0,00	1,78
Maksimum	43	36	21	14	18	13	87,80	84,70
Percentile 25	23,50	20,00	14,00	7,50	9,50	5,50	8,6900	7,4050
75	37,50	28,00	17,50	11,00	14,00	9,00	32,0000	23,9500

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 7. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu ispitanika koja je uzimala IPP u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.

Tablica 8. Testiranje razlika u dobi i koncentraciji ECP-a između skupina muškaraca i žena

	Spol	N	x	SD	p
Dob	M	32	52,59	15,519	0,108
	Ž	28	45,50	18,104	
ECP1	M	32	19,0687	17,98206	0,378
	Ž	28	23,8068	23,23991	
ECP2	M	32	16,4978	16,83448	0,409
	Ž	28	20,4864	20,31137	

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

Iz tablice 8. je vidljivo da se skupine muškaraca i žena međusobno ne razlikuju statistički značajno po dobi i koncentracijama ECP-a (Studentov t-test).

Tablica 9. Testiranje razlika između muškaraca i žena u RSI, RFS i KRS

	Spol	N	Srednji rang	Suma rangova
RSI1	M	32	31,20	998,50
	Ž	28	29,70	831,50
	Total	60		
RSI2	M	32	30,14	964,50
	Ž	28	30,91	865,50
	Total	60		
RFS1	M	32	33,13	1060,00
	Ž	28	27,50	770,00
	Total	60		
RFS2	M	32	34,52	1104,50
	Ž	28	25,91	725,50
	Total	60		
KRS1	M	32	33,94	1086,00
	Ž	28	26,57	744,00
	Total	60		
KRS2	M	32	35,88	1148,00
	Ž	28	24,36	682,00
	Total	60		

	RSI1	RSI2	RFS1	RFS2	KRS1	KRS2
Mann-Whitney U	425,500	436,500	364,000	319,500	338,000	276,000
Wilcoxon W	831,500	964,500	770,000	725,500	744,000	682,000
Z	-0,334	-0,171	-1,253	-1,930	-1,640	-2,575
p	0,738	0,864	0,210	0,054	0,101	0,010

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

Iz tablice 9. vidljivo je da se skupine žena i muškaraca međusobno ne razlikuju statistički značajno u RSI-u prije i poslije terapije, RFS prije i poslije terapije, te KRS prije terapije, ali se razlikuju u KRS nakon terapije. KRS score niži je poslije terapije kod žena nego kod muškaraca (Mann-Whitney U-test).

Tablica 10. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji prije terapije

			pH1		Ukupno
			Negativni	Pozitivni	
Spol	M	N	13	19	32
		% unutar spola	40,6%	59,4%	100,0%
		% unutar pH1	61,9%	48,7%	53,3%
Ž		N	8	20	28
		% unutar spola	28,6%	71,4%	100,0%
		% unutar pH1	38,1%	51,3%	46,7%
Ukupno		N	21	39	60
		% unutar spola	35,0%	65,0%	100,0%
		% unutar pH1	100,0%	100,0%	100,0%

	χ^2	Stupnjevi slobode	p
Pearsonov χ^2	0,954	1	0,329

Iz tablice 10. vidljivo je da je pozitivna pH-metrija, od ukupno 32 muškarca, zabilježena kod njih 19, što čini 59,4 % pozitivnih pH-metrija unutar muškog spola, dok je od ukupno 28 žena, pozitivna pH-metrija zabilježena kod njih 20, odnosno 51,3 %.

Nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije terapije (pH1) između muškaraca i žena.

Tablica 11. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije

			pH2		Ukupno
			Pozitivni	Negativni	
Spol	M	N	22	10	32
		% unutar spola	68,8%	31,3%	100,0%
		% unutar pH2	53,7%	52,6%	53,3%
Ž	N	N	19	9	28
		% unutar spola	67,9%	32,1%	100,0%
		% unutar pH2	46,3%	47,4%	46,7%
Ukupno		N	41	19	60
		% unutar spola	68,3%	31,7%	100,0%
		% unutar pH2	100,0%	100,0%	100,0%

	χ^2	Stupnjevi slobode	p
Pearsonov χ^2	0,006	1	0,941

Tablica 11. prikazuje razlike između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije. Od 32 muškarca, kod njih 22 zabilježena je pozitivna pH-metrija, što iznosi 68,8 % unutar spola, dok je od ukupno 28 žena, kod njih 19 zabilježena pozitivna pH-metrija, odnosno 67,9 %, iz čega je vidljivo da nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija poslije terapije (pH2) između muškaraca i žena.

Tablica 12. Testiranje razlike u raspodjeli placebo i IPP između muškaraca i žena

			Terapijska skupina		Ukupno
			Placebo	IPP	
Spol	M	N	13	19	32
		% unutar spola	40,6%	59,4%	100,0%
		% unutar terapijske skupine	48,1%	57,6%	53,3%
Ž		N	14	14	28
		% unutar spola	50,0%	50,0%	100,0%
		% unutar terapijske skupine	51,9%	42,4%	46,7%
Ukupno		N	27	33	60
		% unutar spola	45,0%	55,0%	100,0%
		% unutar terapijske skupine	100,0%	100,0%	100,0%

IPP – inhibitori protonske pumpe

	χ^2	Stupnjevi slobode	p
Pearsonov χ^2	0,530	1	0,466

U tablici 12. prikazano je da je placebo, od ukupno 32 muškarca, primalo njih 13, dok je IPP primalo 19 muškaraca. Od ukupno 28 žena, placebo je primalo njih 14, a isto toliko primalo ih je IPP. Iz navedenog je vidljivo da je placebo primalo 48,1 % muškaraca i 51,9 % žena, dok je IPP primalo 57,6 % muškaraca i 42,4 % žena. Nema dakle, statistički značajne razlike u raspodjeli placebo i IPP-a između muškaraca i žena.

Tablica 13. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije

			EN1				Ukupno
			0	1	2	3	
Spol	M	N	5	9	7	11	32
		% unutar spola	15,6%	28,1%	21,9%	34,4%	100,0%
	% unutar EN1	38,5%	64,3%	38,9%	73,3%	53,3%	
Ž	N	N	8	5	11	4	28
		% unutar spola	28,6%	17,9%	39,3%	14,3%	100,0%
	% unutar EN1	61,5%	35,7%	61,1%	26,7%	46,7%	
Ukupno	N	N	13	14	18	15	60
		% unutar spola	21,7%	23,3%	30,0%	25,0%	100,0%
	% unutar EN1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije

	χ^2	Stupnjevi slobode	p
Pearsonov χ^2	5,750	3	0,124

Tablica 13. prikazuje razlike u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije. Iz tablice je vidljivo da je stupnjem 0 ocijenjen endoskopski nalaz kod 5 (15,6 %) muškaraca i kod 8 (28,6 %) žena, stupnjem 1 ocijenjen je nalaz kod 9 (28,1 %) muškaraca i kod 5 (17,9 %) žena. Stupnjem 2 ocijenjen je nalaz kod 7 (21,9 %) muškaraca i kod 11 (39,3 %) žena, a stupnjem 3 kod 11 (34,4 %) muškaraca i kod 4 (14,3 %) žene.

Tablica 14. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije

			EN2				Ukupno
			0	1	2	3	
Spol	M	N	14	8	7	3	32
		% unutar spola	43,8%	25,0%	21,9%	9,4%	100,0%
	% unutar EN2	56,0%	36,4%	70,0%	100,0%	53,3%	
Ž	N	N	11	14	3	0	28
		% unutar spola	39,3%	50,0%	10,7%	,0%	100,0%
	% unutar EN2	44,0%	63,6%	30,0%	,0%	46,7%	
Ukupno	N	N	25	22	10	3	60
		% unutar spola	41,7%	36,7%	16,7%	5,0%	100,0%
	% unutar EN2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

	X^2	Stupnjevi slobode	p
Pearsonov X^2	6,358	3	0,095

Tablica 14. prikazuje razlike u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije. Iz tablice je vidljivo da je stupnjem 0 ocijenjen endoskopski nalaz kod 14 (43,8 %) muškaraca i kod 11 (39,3 %) žena, stupnjem 1 ocijenjen je nalaz kod 8 (25,0 %) muškaraca i kod 14 (50,0 %) žena. Stupnjem 2 ocijenjen je nalaz kod 7 (21,9 %) muškaraca i kod 3 (10,7 %) žene, a stupnjem 3 kod 3 (9,4 %) muškaraca dok stupnjem 3 nije ocijenjen niti jedan nalaz kod žena.

Iz navedenog je vidljivo da nema statistički značajne razlike između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena (X^2 -test).

Tablica 15. Korelacije između mjerenja prije terapije

			Spol	RSI1	RFS1	KRS1	EN1	PH1
Kendallova tau korelacija	Spol	Koeficijent korelacije	1,000	-0,036	-0,140	-0,183	-0,150	0,126
		p		0,738	0,210	0,101	0,209	0,333
		N	60	60	60	60	60	60
RSI1	Koeficijent korelacije		-0,036	1,000	0,539**	0,224*	0,084	0,291**
	p		0,738		0,000	0,017	0,400	0,008
	N		60	60	60	60	60	60
RFS1	Koeficijent korelacije		-0,140	0,539**	1,000	0,158	0,046	0,198
	p		0,210	0,000		0,101	0,651	0,076
	N		60	60	60	60	60	60
KRS1	Koeficijent korelacije		-0,183	0,224*	0,158	1,000	0,750**	0,383**
	p		0,101	0,017	0,101		0,000	0,001
	N		60	60	60	60	60	60
EN1	Koeficijent korelacije		-0,150	0,084	0,046	0,750**	1,000	0,489**
	p		0,209	0,400	0,651	0,000		0,000
	N		60	60	60	60	60	60
PH1	Koeficijent korelacije		0,126	0,291**	0,198	0,383**	0,489**	1,000
	p		0,333	0,008	0,076	0,001	0,000	
	N		60	60	60	60	60	60

** korelacija je značajna na razini $p < 0,01$

* korelacija je značajna na razini $p < 0,05$

RSI1 – reflux symptom index prije terapije

RFS1 – reflux findings score prije terapije

KRS1 – kronični rinosinitis prije terapije

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije

PH1 – pH-metrija prije terapije

subjektivne ocjene refluksa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.

Tablica 16. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja placebo

			Spol	RSI2	RFS2	KRS2	EN2	PH2
Kendallova tau korelacija	Spol	Koeficijent korelacije	1,000	-0,032	-0,154	-0,343*	-0,108	0,138
		p		0,846	0,364	0,046	0,569	0,481
		N	27	27	27	27	27	27
RSI2	Koeficijent korelacije		-0,032	1,000	0,335*	0,290*	0,038	0,253
	p		0,846		0,021	0,048	0,814	0,129
	N		27	27	27	27	27	27
RFS2	Koeficijent korelacije		-0,154	0,335*	1,000	0,407**	0,066	-0,009
	p		0,364	0,021		0,006	0,687	0,957
	N		27	27	27	27	27	27
KRS2	Koeficijent korelacije		-0,343*	0,290*	0,407**	1,000	0,361*	-0,014
	p		0,046	0,048	0,006		0,030	0,936
	N		27	27	27	27	27	27
EN2	Koeficijent korelacije		-0,108	0,038	0,066	0,361*	1,000	0,090
	p		0,569	0,814	0,687	0,030		0,635
	N		27	27	27	27	27	27
PH2	Koeficijent korelacije		0,138	0,253	-0,009	-0,014	0,090	1,000
	p		0,481	0,129	0,957	0,936	0,635	
	N		27	27	27	27	27	27

** korelacija je značajna na razini $p < 0,01$

* korelacija je značajna na razini $p < 0,05$

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

PH2 – pH-metrija poslije terapije

Tablica 16. prikazuje da je placebo uzimalo 27 ispitanika, te da nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI i RFS, kao i RSI i KRS u skupini

koja je uzimala placebo, te umjerena korelacija između KRS i RFS, što je slično kao i prije uzimanja placeba.

KRS u skupini koja je uzimala placebo vrlo slabo korelira sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niži score kod žena nego kod muškaraca, te slabo s endoskopskim nalazom (EN).

Tablica 17. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja IPP

			Spol	RSI2	RFS2	KRS2	EN2	PH2
Kendallova tau korelacija	Spol	Koeficijent korelacije	1,000	0,090	-0,324*	-0,251	-0,053	-0,087
		p		0,546	0,036	0,102	0,745	0,624
		N	33	33	33	33	33	33
RSI2	Koeficijent korelacije		0,090	1,000	-0,052	-0,380**	-0,474**	-0,480**
	p		0,546		0,691	0,004	0,001	0,001
	N		33	33	33	33	33	33
RFS2	Koeficijent korelacije		-0,324*	-0,052	1,000	-0,069	0,098	0,220
	p		0,036	0,691		0,609	0,494	0,156
	N		33	33	33	33	33	33
KRS2	Koeficijent korelacije		-0,251	-0,380**	-0,069	1,000	0,689**	0,275
	p		0,102	0,004	0,609		0,000	0,073
	N		33	33	33	33	33	33
EN2	Koeficijent korelacije		-0,053	-0,474**	0,098	0,689**	1,000	0,501**
	p		0,745	0,001	0,494	0,000		0,002
	N		33	33	33	33	33	33
PH2	Koeficijent korelacije		-0,087	-0,480**	0,220	0,275	0,501**	1,000
	p		0,624	0,001	0,156	0,073	0,002	
	N		33	33	33	33	33	33

** korelacija je značajna na razini $p < 0,01$

* korelacija je značajna na razini $p < 0,05$

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije

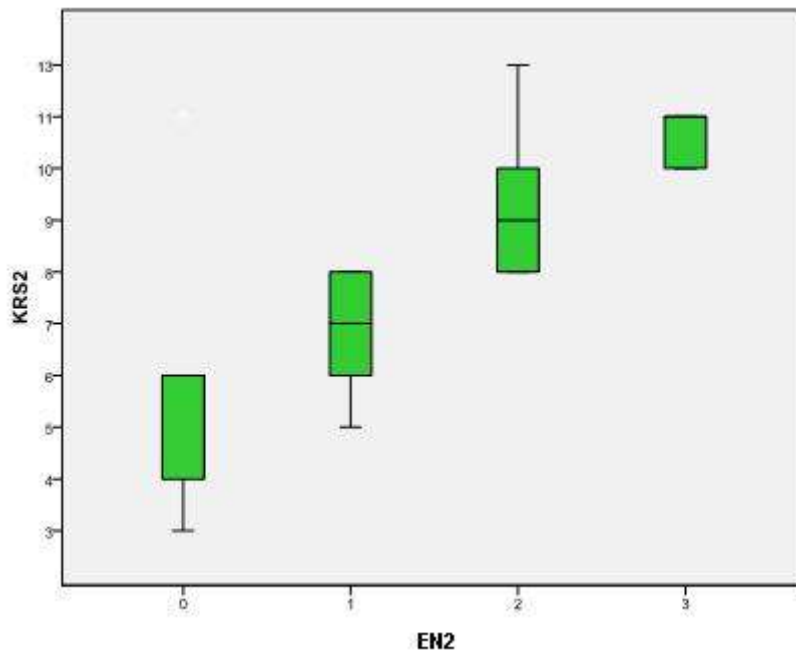
RFS2 – reflux findings score poslije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

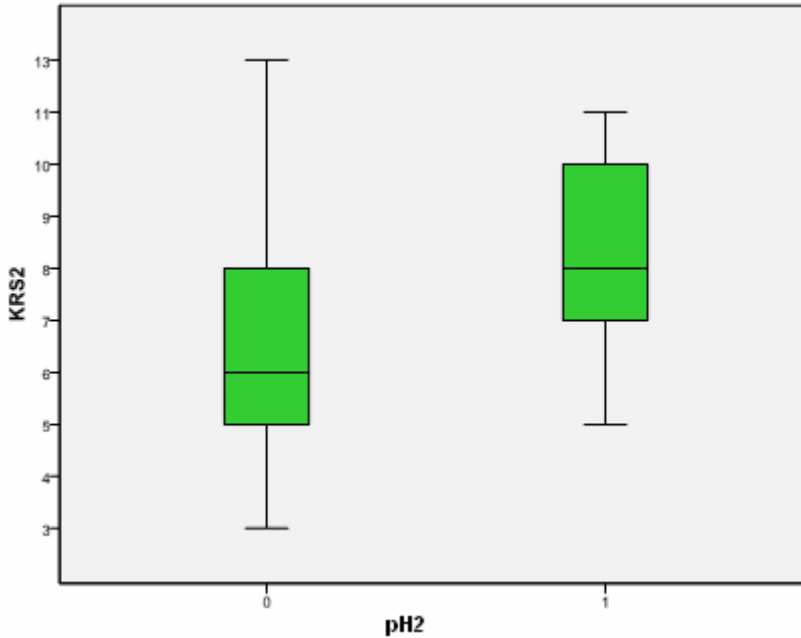
EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

PH2 – pH-metrija poslije terapije

Slika 3. Korelacija između KRS i endoskopskog nalaza nakon terapije IPP-om



Slika 4. Korelacija između KRS i pH-metrije nakon terapije IPP-om



Iz tablice 17. te slika 3. i 4. vidljivo je da nakon uzimanja IPP-e postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-

a, te KRS-a i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju.

Tablica 18. Testiranje razlika u koncentracijama ECP-a između terapijskih skupina

	Terapijska skupina	x	SD	N
ECP1	Placebo	19,2396	19,36244	27
	IPP	22,9491	21,64334	33
ECP2	Placebo	17,7074	18,61251	27
	IPP	18,8924	18,65304	33

$p < 0,001$ – između mjerenja

$p = 0,632$ – između terapijskih skupina

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije

ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

Iz tablice 18. vidljivo je da je kod obje terapijske skupine značajno niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,632$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja).

Tablica 19. Testiranje razlika u KRS između terapijskih skupina

Terapijska skupina	x	SD	N
KRS1 Placebo	8,04	1,808	27
IPP	11,55	3,011	33
KRS2 Placebo	6,85	2,492	27
IPP	7,24	2,463	33

$p < 0,001$ – između mjerenja

$p < 0,001$ – između terapijskih skupina

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

Iz tablice 19. vidljivo je da se KRS score značajno smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$, ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika.

Tablica 20. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između terapijskih skupina

	Terapijska skupina	x	SD	N
EN1	Placebo	0,81	0,834	27
	IPP	2,21	0,857	33
EN2	Placebo	0,63	0,742	27
	IPP	1,03	0,951	33

$p < 0,001$ – između mjerenja

$p < 0,001$ – između terapijskih skupina

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije

EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

Iz podataka u tablici 20. vidljivo je da se endoskopski nalaz značajno smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$, ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe.

Tablica 21. Testiranje razlika u RFS između terapijskih skupina

	Terapijska skupina	x	SD	N
RFS1	Placebo	13,74	3,020	27
	IPP	15,18	3,432	33
RFS2	Placebo	10,96	2,993	27
	IPP	9,15	2,751	33

$p < 0,001$ – između mjerenja

$p = 0,800$ – između terapijskih skupina

RFS1 – reflux findings score prije terapije

RFS2 – reflux findings score poslije terapije

Tablica 21. prikazuje da se objektivni nalaz laringofaringealnog refluksa (RFS) značajno smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji placebo ili inhibitorom protonске pumpe ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,800$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja).

Tablica 22. Testiranje razlika u RSI između terapijskih skupina

	Terapijska skupina	x	SD	N
RSI1	Placebo	26,44	5,301	27
	IPP	30,67	8,579	33
RSI2	Placebo	23,30	5,504	27
	IPP	23,55	5,853	33

$p < 0,001$ – između mjerenja

$p = 0,181$ – između terapijskih skupina

RSI1 – refluks symptom index prije terapije

RSI2 – refluks symptom index poslje terapije

Tablica 22. prikazuje razlike u RSI između terapijskih skupina. RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,181$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placeba ili inhibitora protonske pumpe.

Tablica 23. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo

PH1	PH2	
	0	1
0	17	2
1	2	6

$p = 1.000$

Iz tablice 23. vidljivo je da ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo ($p = 1,000$; McNemarov test).

Tablica 24. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja IPP-a

PH1	PH2	
	0	1
0	1	1
1	21	10

$p < 0,001$

Iz tablice 24. vidljivo je da je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja IPP ($p < 0,001$; McNemarov test).

U istraživanje je uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina, medijan 44,10 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina, medijan 52,59 godina) (tablica 1. i 2.). Skupine muškaraca i žena međusobno se nisu razlikovale statistički značajno po dobi i koncentracijama ECP-a (Studentov t-test) (tablica 8.), u RSI prije i poslije terapije, RFS prije i poslije terapije, te KRS prije terapije, ali se razlikuju u KRS nakon terapije. KRS score niži je poslije terapije kod žena nego kod muškaraca (Mann-Whitney u-test) (tablica 9.). Nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija ni prije (pH1) ni poslije (pH2) terapije između muškaraca i žena (tablica 10. i 11.). Jednako tako, nema statistički značajne razlike između raspodjela placeba i IPP-a između muškaraca i žena (tablica 12.), kao ni između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena (X^2 -test) (tablica 13.). Daljnje testiranje provedeno je na cjelokupnom uzorku, budući da nisu postojale razlike između skupina žena i muškaraca.

Postoje korelacije između RSI-a i pH-metrije i RSI-a i KRS-a prije terapije (slika 2.) te korelacija između RSI-a i RFS-a prije terapije (slika 1.), što pokazuje da prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluksa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.

Nakon terapije postoje korelacije između RSI-a i RFS-a, kao i RSI-a i KRS-a u skupini koja je uzimala placebo, te korelacija između KRS-a i RFS-a, što je slično kao i prije uzimanja placeba (tablica 16.).

KRS u skupini koja je uzimala placebo slabo korelira s endoskopskim nalazom (EN) te vrlo slabo sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niže vrijednosti kod žena nego kod muškaraca.

Nakon uzimanja IPP-a postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-a, te KRS-a i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju (slika 3. i 4.).

U obje terapijske skupine značajno je niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,632$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje na sniženje koncentracije ECP-a u obje skupine koje je neovisno o placebo ili inhibitoru protonske pumpe, nego je vjerojatno posljedica nekog drugog terapijskog čimbenika (tablica 18.).

KRS score značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$, ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika (tablica 19.).

EN značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$, ANOVA za ponovljena mjerenja), što

upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe (tablica 20.).

S druge strane, objektivni nalaz laringofaringealnog refluksa (LPR) značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji placebo ili inhibitorom protonske pumpe ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,800$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja) (tablica 21.).

Rezultati istraživanja govore u prilog tezi da je primijenjena doza inhibitora protonske pumpe dovoljna da uzrokuje poboljšanje nalaza u kroničnom rinosinuitisu, ali ne i u laringofaringealnom refluksu.

RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,181$ između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placebo ili inhibitora protonske pumpe (tablica 22.).

Ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo ($p = 1,000$; McNemarov test) (tablica 23.), dok je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe ($p < 0,001$; McNemarov test) (tablica 24.).

5. Rasprava

Kronični rinosinuitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina.^{1,2} Predstavlja veliki javnozdravstveni problem.⁵ Između 10 i 30 % odrasle populacije boluje od kroničnog rinosinuitisa.^{6,7}

Rinosinuitis se prema široko prihvaćenim smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata dijeli na akutni, subakutni i kronični oblik. Prema etiologiji sinuitisi se dijele na rinogeni (rinosinuitis, više od 90 %) i odontogeni, a prema vrsti uzročnika na bakterijski i mikotični, dok je virusna i parazitarana etiologija u razvijenim zemljama klinički bez značaja.⁷ Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001.g., grupa za rinitis i astmu (ARIA) klasificira ga prema vremenu trajanja simptoma: akutni do dvanaest tjedana i kronični iznad dvanaest tjedana i prema težini simptoma na blagi, umjereni i jaki.^{2,8} Nove smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju „Position paper on sinusitis and polyposis (EPOS)“ preimenovala su akutni sinusitis u akutni/intermitentni rinosinuitis koji uključuje i rekurentni subakutni oblik te kronični-perzistentni rinosinuitis.⁹

Kod kroničnog rinosinuitisa treba isključiti ili liječiti alergiju, astmu i druge podležeće bolesti.^{1,12,13,14} Uzrok može biti bakterijska, virusna ili gljivična infekcija, imunološki odgovor na čimbenike okoline, anatomske promjene ili sve zajedno. Adekvatno liječenje kroničnog sinuitisa uključuje antibiotike, antialergijske lijekove i endoskopsku kirurgiju.^{226,227,228} Endoskopska kirurgija je dobar način liječenja onih bolesnika kod kojih je liječenje lijekovima bilo neuspješno i uspijeva kod 98 % bolesnika dovesti do poboljšanja. Kod dijela

bolesnika niti jedna od prokušanih terapija ne dovodi do poboljšanja i ona predstavlja veliki problem.^{226,227,228}

U novije vrijeme, nova teorija LPR-a predložena je kao jedan od uzroka problema i kronične upale u donjem i gornjem dišnom putu, pa tako i u sluznici nosa i sinusa.^{105,160,161,196,229} Mehanizam koji dovodi do oštećenja sluznice još nije u potpunosti istražen. Laringofaringealni refluks je povrat želučane kiseline iz želuca kroz jednjak u područje gornjeg aerodigestivnog trakta.^{193,194} Taj klinički entitet spominje se u anglosaksonskoj literaturi od prije tridesetak godina, u epidemiološkim istraživanjima prisutan je kod oko 25 % populacije u razvijenim zemljama. Ubraja se u tzv. bolest modernog čovjeka, koja je posljedično vezana s današnjim načinom života. Iako je učestao, laringofaringealni refluks u svakodnevnoj praksi još uvijek dosta često ostaje neprepoznat ili krivo prepoznat. Važnost prepoznavanja i razumijevanja te bolesti ogleda se u komorbiditetu LPR-a s mnogim bolestima gornjih dišnih putova.^{193,194,195,196} Kod 225 osoba s otorinološkim manifestacijama GERB-a Koufman je zaključio da svaki nalaz kiseline u farinksu predstavlja patološki nalaz, tako da 24-satna ambulantna pH-metrija može dati korisne informacije o patofiziologiji i supraezofagealnim manifestacijama GERB-a što je i potvrđeno u drugim studijama.¹⁰⁵

Danas se pokušava raznim studijama dokazati ili pobiti djelovanje IPP-a kod LPR-a i njegovih komplikacija. Neke pokazuju dobar odgovor sa smanjenjem simptoma,^{201,202} kao što je u radu Habermann W. i suradnika, gdje je s istaknutom statistički značajnom p vrijednosti prikazano poboljšanje simptoma kao što su promuklost, globus senzacije, kašalj²⁰² kao i u radu Qua CS i

suradnika gdje se u zaključku navodi statistički značajno poboljšanje svih simptoma.¹⁸⁷ Druge studije nisu dokazale njihovu djelotvornost obzirom na placebo pripravak.^{199,200,201,202,203,204,205,206}

Karkos i suradnici ukazuju na to da je potrebno vrijeme liječenja simptoma LPR-a bar dva mjeseca (kako ih propisuje 37 % otorinolaringologa), dok bi preferirajuće vrijeme trebalo biti šest mjeseci. Kod otprilike 31% bolesnika simptomi se vraćaju. Sama uspješnost terapije ovisit će o dozi i duljini trajanja terapije.²⁰⁷ Habermann W. i suradnici u svom radu su došli do zaključka da primjena IPP-e kroz šest tjedana nije dostatna jer nije dovela do nestanka simptoma, već su se oni vratili.

U ovom istraživanju su se inhibitori protonske pumpe davali u razdoblju od šezdeset dana, pa bi kratko razdoblje terapije kao i u drugim opisanim istraživanjima mogao biti jedan od uzroka zbog čega nije došlo do značajnog smanjenja simptoma LPR-a kod ispitanika na terapiji IPP-om u odnosu na placebo, kao što je ustanovljeno i u radu Habermann W. i suradnika.²⁰⁷ Osim toga, prema smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, doza IPP-a je 2 x 40 mg do 6 mjeseci terapije, pa doza od 20 mg najvjerojatnije nije dostatna za postizanje odgovarajućeg efekta poboljšanja LPR-a.

U slučajevima kod kojih liječenje IPP-om nije dovelo do poboljšanja, rješenje i dalje ostaje dosadašnja kirurška terapija.^{200,207} Iste studije daju mogućnost primjene IPP-a nakon što se razvije relativno jednostavan test za LPR i kao takav bude dostupan otorinolaringolozima.^{203,204,205,206,207}

Studije iz početka devedesetih godina prvi puta ukazuju na moguću povezanost kroničnog sinuitisa i GERB-a.²⁰⁸

Kronični sinuitis poput GERB-a predstavlja vrlo učestali medicinski problem, tako da se smatra da 14 % opće populacije boluje od ove bolesti. Jedan od najčešćih simptoma je slijevanje sekreta postnazalno²⁰⁹ i bol u nosu.²¹⁰ Prve analize moguće uzročne povezanosti ovih dviju bolesti obavljane su 24-satnim nazofaringealnim pH-metrijama kojima se dokazivalo produljeno trajanje pH epizoda nižih od šest u nazofarinksu.^{211,212} Metoda 24-satne pH-metrije, posebno monitoriranje gornjeg ezofagealnog sfinktera i verifikacija proksimalne regurgitacije, najvažnija je dijagnostička metoda u objektivizaciji povezanosti kroničnog sinuitisa i GERB-a.²⁰⁰ Multiple studije Ulualp-a i suradnika našle su statistički veću incidenciju refluksa kod bolesnika s kroničnim sinuitisom u odnosu na zdravu populaciju,²¹³ a isti autori u drugoj studiji naznačili su ne samo da je čest refluks kod bolesnika s kroničnim sinuitisom, već i broj epizoda refluksa.¹⁷²

Važnost tog entiteta tek bi se trebala procijeniti, premda je prema dosadašnjim spoznajama izrazito proširen, te udružen s mnogim simptomima područja glave i vrata i dišnog i probavnog sustava.^{195,216}

Uvođenje terapije IPP-om kod liječenja kroničnog sinuitisa, posebice onog povezanog s LPR-om i praćenje njene učinkovitosti, novi je cilj današnjih istraživanja^{27,218} Preporuča se da se kod egzacerbacije sinuitisa pristupi prvo liječenju laringofaringealnog refluksa, a kasnije kirurgiji sinusa.^{220,221,222}

Mnoge studije našle su povećanu incidenciju LPR-a kod bolesnika s KRS-om, nego kod onih koji nemaju KRS, koristeći se pH-metrijom kao jednom od metoda dokazivanja LPR-a. Kod odraslih KRS se javlja u većem postotku kod bolesnika s GERB-om i LPR-om, nego kod onih bez refluksa.^{181,213} Ulualp i suradnici našli su statistički značajniju pojavu LPR-a kod bolesnika s KRS-om i s kroničnim laringitisom (4 od 6 bolesnika / 65 %) uspoređujući ih sa zdravom skupinom (7 od 34 / 21 %).²²⁹

U našem istraživanju pH-metrijom dokazan je LPR kod svih ispitanika (60) s KRS-om.

Ulualp i Toohill komparirali su 11 bolesnika s refrakternim KRS-om i 11 pojedinaca zdrave populacije. U njihovom istraživanju prijavili su veću prevalenciju LPR-a kod bolesnika s KRS-om. Sedam od jedanaest bolesnika imalo je LPR (64 %), dok je u zdravoj populaciji nađeno kod dva od jedanaest ispitanika (18 %) i statistička značajnost bila je signifikantna ($p < 0,05$).²³⁰

Povijesna studija bilo je istraživanje Chambersa i suradnika na 182 pacijenta koji su bili podvrgnuti endoskopskoj kirurgiji i nađeno je da je jedini poznati i zajednički uzrok lošem odgovoru na dano liječenje, prisustvo GER-a.²²⁶ Zbog te retrospektivne studije uvedena je pH-metrija kao dijagnostička metoda. U prospektivnoj studiji Dibiase-a i suradnika²¹⁷ uspoređivanje jedanaest bolesnika s KRS-om s devetnaest ispitanika zdrave populacije. Svi bolesnici prošli su pH-metriju za dokazivanje faringealnog i ezofagealnog refluksa kiseline, pri čemu nije bilo znatne razlike u pH rezultatima kod oba refluksa. Svi bolesnici primali su tri mjeseca inhibitore protonske pumpe (omeprazol) po 20 mg dva

puta dnevno. Pacijenti su imali poboljšanje simptoma, no dramatičnog poboljšanja nije bilo.

U našem istraživanju bolesnici s KRS-om podvrgnuti su istim dijagnostičkim metodama i potvrđivanju bolesti. Nakon dane terapije inhibitorima protonske pumpe isto tako je došlo do poboljšanja simptoma, no kao i u studiji Dibiasa-a i suradnika nije došlo do dramatičnog poboljšanja bolesti.²¹⁷

Rezultati ovog istraživanja govore u prilog tezi da je primijenjena doza inhibitora protonske pumpe dovoljna da uzrokuje poboljšanje nalaza u kroničnom rinosinuitisu, ali ne i u laringofaringealnom refluksu. Vjerojatno je da je doza od 20 mg omeprazola jednom dnevno u trajanju od 2 mjeseca premala doza za liječenje LPR-a. Postoji nekoliko istraživanja koja podupiru našu pretpostavku.^{105, 107,108,120,131,134,147,148} Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata preporuča terapiju inhibitorima protonske pumpe dva puta dnevno kroz šest mjeseci u dozi od 2x40mg i samo takva terapija dovodi do poboljšanja simptoma.¹⁶⁰

RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,181$ između terapijskih skupina), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placeba ili inhibitora protonske pumpe.

Ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placeba ($p = 1,000$; McNemarov test), dok je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe ($p < 0,001$).

Često je pH testiranje metoda dokazivanja LPR-a kod djece s KRS-om, Studije koje uključuju djecu kao što su istraživanja Carra i suradnika,¹⁶⁴ Phipps-a i suradnika¹⁶⁵ dokazale su postojanje LPR-a kod djece s KRS-om. Bothwell i suradnici u istraživanju su imali dvadeset osam bolesnika kod kojih liječenje lijekovima nije dovelo do poboljšanja, primjena inhibitora protonske pumpe dovela je do poboljšanja kod 89 % ispitivane djece i time je izbjegnuta kirurška terapija.²³¹ U studiji Delgaudia i suradnika dokazana je češća prisutnost refluksa kod pacijenata s difuznim KRS-om, nego kod onih u frontalnom sinusu.²¹¹ Nađena je statistički značajna razlika između dviju grupa, onih s KRS i kontrolne grupe: sa skorom refluksnih simptoma ($p=0,001$), skalom simptoma sinuitisa ($p=0,001$) i skorom endoskopskog pregleda ($p=0,001$). Sva ispitivanja pokazala su značajno povećanje u grupi bolesnih nego u grupi zdrave populacije. Prva je od studija koja je dokazala povezanost LPR-a s KRS-om kod odraslih bolesnika.

U našem istraživanju postoje slabe korelacije između RSI-a i pH-metrije i RSI-a i KRS-a prije terapije, te umjerena korelacija između RSI-a i RFS-a prije terapije, što pokazuje da prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluksa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (ocjena endoskopskog nalaza – EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.

Liječenje refluksnih manifestacija je znatno teže kod LPR-a nego kod klasičnog GERB-a. Sluznica gornjeg dišnog puta znatno je osjetljivija na atake

kiseline nego sluznica jednjaka, što otežava liječenje. Otprilike 2/3 bolesnika s LPR-om ima značajno poboljšanje simptoma nakon osam tjedana uzimanja terapije inhibitorima protonske pumpe.²³² Rezistencija na liječenje tim lijekovima također je opisana.²³³ Najvjerojatnije je LPR samo jedan od čimbenika nastanka KRS-a među svim ostalima.^{217,221} Kibblewhitw i suradnici u svojoj studiji nisu pronašli razliku između skupina koje su liječene placebom i cimetidinom (supresor želučane kiseline – antihistaminik H2 receptora) obzirom na LPR simptome nakon četiri tjedna liječenja.²³⁴ U studiji Delgaudio-a i suradnika 79 % bolesnika s LPR-om imalo je poboljšanje simptoma nakon šesnaest tjedana terapije omeprazolom.²¹¹ A. Včev i grupa hrvatskih autora krajem 1990-tih uspoređivali su efikasnost inhibitora protonske pumpe u terapiji refluksnog ezofagitisa i to učinak omeprazola u odnosu na učinke pantoprazola i lansoprazola. Pokazalo se da je doza od 20 mg omeprazola jednako efikasna kao i doze od 30 mg lansoprazola i 40 mg pantoprazola dnevno u terapiji refluksnog ezofagitisa.^{235, 236}

U ovom istraživanju je utvrđeno nakon uzimanja IPP-a da postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-a te KRS i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju.

No, nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI-a i RFS-a, kao i RSI-a i KRS-a u skupini koja je uzimala placebo, te umjerena korelacija između KRS-a i RFS-a, što je slično kao i prije uzimanja placeba. KRS u skupini koja je uzimala placebo vrlo slabo korelira sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna

procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niži score kod žena nego kod muškaraca, te slabo s EN-om.

U obje terapijske skupine značajno je niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji ($p < 0,001$ između mjerenja, $p = 0,632$ između terapijskih skupina), što upućuje na sniženje koncentracije ECP-a u obje skupine koje je neovisno o placebo ili inhibitoru protonske pumpe, nego je vjerojatno posljedica nekog drugog terapijskog čimbenika.

KRS score značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika.

Ocjena endoskopskog nalaza (EN) značajno se smanjila u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo ($p < 0,001$, ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe.

Statističkom analizom podataka u ovom istraživanju utvrđeno je da nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI i KRS u skupini koja je uzimala placebo te umjerena korelacija između KRS i RFS, što je slično kao i prije uzimanja placeba.

6. Zaključci

1. Terapija inhibitorima protonске pumpe (omeprazol) u dozi 1x20 mg u trajanju od dva mjeseca statistički signifikantno pridonosi poboljšanju simptoma kroničnog rinosinuitisa.
2. Endoskopski nalaz statistički se značajno poboljšao u skupini koja je uzimala inhibitore protonске pumpe u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo.
3. Prije i poslije terapije postoji korelacija između subjektivnih ocjena simptoma KRS-a i LPR-a, kao i objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije.
4. Nakon terapije inhibitorima protonске pumpe vidljiva je statistički značajna korelacija između subjektivne ocjene simptoma kroničnog rinosinuitisa, endoskopskog nalaza i pH-metrije, u odnosu na rezultate prije terapije.
5. Endoskopski nalaz i simptomi LPR-a (RSI) statistički značajno koreliraju nakon primjene inhibitora protonске pumpe, dok prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije.
6. U obje terapijske skupine statistički značajno je niža koncentracija eozinofil kationskog proteina (ECP-a) nakon terapije.

7. Terapija inhibitorima protonske pumpe u dozi 1x20 mg i trajanju od dva mjeseca nema signifikantni učinak na simptome laringofaringealnog refluksa.
8. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija ni prije (pH1) ni poslije (pH2) kao ni između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena.
9. Povezanost simptoma laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa, te učinkovitost terapije inhibitorima protonske pumpe na simptome kroničnog rinosinuitisa kod bolesnika koji imaju kronični rinosinitis i laringofaringealni refluks, podupiru hipotezu povezanosti ta dva klinička entiteta.

7. Sažetak

Kronični rinosinuitis (KRS) je bolest još uvijek nedovoljno razjašnjene etiologije i nerazjašnjene povezanosti s nekim drugim bolestima.

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa te da se liječenjem laringofaringealnog refluksa inhibitorima protonske pumpe smanjuju simptomi kroničnog rinosinuitisa. Cilj istraživanja je bio istražiti povezanost simptoma LPR-a sa simptomima KRS-a, prije i poslije terapije, istražiti povezanost intenziteta simptoma KRS-a s rezultatima pH-metrije i utvrditi učinkovitost terapije LPR-a inhibitorima protonske pumpe (IPP-om) u poboljšanju lokalnog nalaza i subjektivnih simptoma kako laringofaringitisa tako i kroničnog rinosinuitisa.

Istraživanje je provedeno kao dvostruki slijepi pokus na uzorku od 60 ispitanika, 28 žena i 32 muškarca, sa simptomima LPR-a i dokazanim KRS-om. Svim ispitanicima prije i nakon završetka studije ocjenjivani su simptomi KRS-a i LPR-a (reflux symptom index (RSI) i reflux finding score (RFS)), ocjenjivan je endoskopski nalaz sluznice nosa, histopatološki analizirana sluznica nosa, rađena analiza eozinofil kationskog proteina (ECP) u ispirku nosne šupljine, te 24-satna pH-metrija. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, prva je tijekom sljedećih šezdeset dana uzimala inhibitor protonske pumpe (omeprazol) u dozi 20 mg, dok je kontrolna skupina uzimala placebo.

Terapija inhibitorima protonske pumpe (omeprazol) u dozi 1x20 mg u trajanju od dva mjeseca statistički značajno pridonosi poboljšanju simptoma kroničnog rinosinuitisa i endoskopskog nalaza u odnosu na prijeterapijski nalaz.

Dobiveni rezultati istraživanja govore u prilog hipotezi povezanosti KRS-a i LPR-a s obzirom na poboljšanja stanja KRS-a nakon liječenja LPR-a inhibitorom protonske pumpe.

8. Summary

Chronic paranasal sinus inflammation is still in the realm of scientific interest, as its etiology and connection with other respiratory system conditions has not yet been sufficiently clarified.

The hypothesis of this study is based on the correlation between laryngopharyngeal reflux (LPR) and chronic paranasal sinus inflammation.

The aim of this study was to ascertain whether treating the laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors influences the quality of the chronic rhinosinusitis treatment.

The research was carried out as a double blind test comprising of 60 participants, 28 women and 32 men with the LPR symptoms and diagnosed chronic paranasal sinus inflammation. To confirm both diagnoses, all the participants underwent testing, which included the reflux symptom index (RSI), reflux finding score (RFS), eosinophil cationic protein analysis of the nasal lavage fluid, and the 24-hour pH-evaluation using an esophageal sensor indicating the number and the size of the reflux episodes incidence. The participants were then divided into two groups. For the next 60 days, the first group was given proton pump inhibitors (Omeprazole) in 20 mg doses, while those in the control-group were given placebo doses. The initial testing was repeated after completion of the therapy.

The results support the hypothesis claiming the improvement of patient condition after proton pump inhibitor treatment (Omeprazole) in 20 mg doses a day during two months' period in chronic rhinosinusitis.

The study results contribute to our understanding of the connection between the chronic rhinosinusitis and the laryngopharyngeal reflux, as well as to the change of the attitudes towards the proton pump inhibitors in treating the chronic rhinosinusitis.

9. Literatura

1. Bennis MS, Berylin J, Ferguson J, Hadley A, Hamilos DL, Jacobs M, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otorinololog Head Neck Surg.* 2003;129:1-32.
2. Van Crombruggen K, Van Bruane N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: Clinical terminology chronic rhinosinusitis further supported. *Rhinolog.* 2010;48:54-58.
3. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:103-15.
4. Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999.-2000. respiratory surveillance programs. *Am J Med.* 2001;17:19-24.
5. Glücklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1995;105:387-90.
6. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Torax.* 1991;46:895-901.
7. Glücklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:12-7.
8. Kalogjera L. Acute rhinosinusitis. *Medicus.* 2005;14:63-70.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps *Allergy.* 2005;60:583-601.

10. Busquet J, Van Cauwenberge P, Khaltew N. Allergic rhinosinusitis and his impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:147-334.
11. Sperelakis N, Banks R, (ur.) *Essentials of physiology.* 2.izd. New York: Little, Brown and Company, 1996.
12. Poole MD, Portugal LG. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting. *Am J Med.* 2005;118:45-50.
13. Benniger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis summary of the Agency for health care policy and research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:1-7.
14. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinolog.* 2003;41:37-43.
15. Hadley JA. The microbiology and management of acute and chronic rhinosinusitis. *Infect Dis Resp.* 2001;3:209-16.
16. Maj PT, Capt SJ, William K, Col Royce LT, Astorga A, Maj Ramakota BA, et al. Pseudo-outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:885-89.
17. Fokkens WJ, Lund J. Mullol et al. European position on nasal polyps. *Rhinolog.* 2007;45:1-139.
18. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:34-38.
19. Chan J, Hadley J. The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. *Ear Nose Throat J.* 2001;80:143-45.

20. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigma of airway disease. ENT Ear Nose Throat J. 2004;5:0209
21. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. ENT Ear Nose Throat J. 2004;2:0209.
22. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The Diagnosis and Incidence of Allergic fungal Sinusitis. Mayo Clin Proc. 1999;74:885-89.
23. Stammberger H, Braun K, Freudenschuss K, Buzina W. Chronic rhinosinusitis, polyposis, sinobronchial syndrome. Am J Rhinology. Book of abstracts of the Nose 2000, And Beyond. 2000;A-108.
24. Zinreich SJ, Mattox, DE., Kennedy, DW., Chisholm, HL., Diffley, DM, Rosenbaum, AE. Concha bullosa: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr. 1988;12:788-84.
25. Calhoun KH, Waggenpack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;104:480-83.
26. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. Am J Rhinol. 1997;11:355-60.
27. Al-Rawi MM, Eledestein DR, Erlandson RAI. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. Laryngoscope. 1998;108:1816-23.
28. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117:1-7.
29. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;128:14-16.

30. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol.* 1992;6:37-43.
31. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope.* 2001;111:233-35.
32. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med.* 2003;2:469-75.
33. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003;113:1199-205.
34. Greisner WA, Settiple GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma proc.* 1996;17:283-86.
35. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1999;116:85-91.
36. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear nose Throat J.* 2003;82:61-3.
37. Stierna P, Carlos B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1990;110:450-58.
38. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;106:416-21.
39. Rosai J. *Ackerman's Surgical pathology.* 9 izd. St.Louis: Moesby, 2004;305-310.
40. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:520-29.

41. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:408-14.
42. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:1-22.
43. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:852-62.
44. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund V. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45:144-47.
45. Johansson L, Akerlund A, Holberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:72-76.
46. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:147-51.
47. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol.* 1996;110:847-49,
48. Gold SM, Tami TA. Role middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1997;107:1586-89.
49. Vogan JC; Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:370-73.

50. Kalogjera L, Vagic D, Baudoin T. Effect of endosinus treatment on cellular markers in mild and moderate asthmatics. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:310-13.
51. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmith EC, et al. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergen rhinitis and control subjects: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:800-11.
52. Jonas I, Mann W. Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries. *Laryngol Rhinol Otol.* 1976;55:905-13.
53. Linuma T, Hirota Y, Kase Y. Radioopacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinol.* 1994;32:134-36.
54. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:223-36.
55. Bhattacharyya N. The role of CT and MRI in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010;10:171-74.
56. Browne J, Hopkins J, Hopkins C, Slack R, van der Meulen J, Lund V, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Royal College of Surgeons of England. 2003.
57. Landman MD: Ultrasound screening for sinus diseases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94:157-64.
58. Anderson I, Camner P, Jensen PI, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:301-05.

59. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta otorlaryngol.* 1981;9:297-303.
60. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:335-37.
61. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:698-701.
62. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol.* 1982;35:357-59.
63. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamura Y, Ohshima M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol.* 1992;112:845-51.
64. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:923-30.
65. Andersson M, Andersson P, Venge P, Pipkorn U. Eosinophils and eosinophil cationic protein in nasal lavages in allergen-induced hyperresponsiveness: effects of topical glucocorticosteroid treatment. *Allergy.* 1989;44:342-48.
66. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial

- cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:307-17.
67. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa. *Med Clin*. 1997;109:6-11.
68. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticosteroids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1432-41.
69. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J*. 1997;10:1489-95.
70. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effects of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med*. 2001;95:408-14.
71. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:3-22.
72. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinol* 1992;30:103-12.

73. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RI. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis. Quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head neck Surg.* 2001;127:1102-05.
74. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology.* 2004;42:57-62.
75. Guilemany JM, Alobid I, Mullol J. Controversies in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:463-77.
76. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc.* 1997;18:169-75.
77. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy.* 1994;40:8-15.
78. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;525:73-8.
79. Gandhi A, Brodsky L, Ballou M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc.* 1993;14:37-74
80. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:907-113.

81. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope*. 2000;110:126-31.
82. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 1995;8:1451-57.
83. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope*. 2000;110:126-31.
84. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erithromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:83-92.
85. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51:173-75.
86. Szmeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Lackowska-Przybylska J. Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II. *Otolaryngol Pol*. 1997;40:480-86.
87. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:877-84.
88. Bhattacharyya N. The economic burden and symptoms manifestation of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17:27-32.

89. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:537-41.
90. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G, nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1999;37:29-32.
91. Myers JD, Higham MA; Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by furosemide. *Thorax.* 1997;52:861-65.
92. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical Furosemid versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:767-71.
93. Weaver EM: Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med.* 2003;115:81-89.
94. Ulualup SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1999;13:197-202.
95. Kieff DA; Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann. Otorhinolaryngol.* 2005;114:941-45.
96. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An Open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1385-91.
97. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2000;79:18-20.

98. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004458.
99. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta otolaryngol.* 2001;121:5-9.
100. McLeod RS: Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg.* 1999;23:1210-14.
101. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope.* 2006;116:1494-49.
102. Nevens F, Jansens J, Piessens J. Prospective study on prevalence of esophageal chest pain in patients referred on an elective basis to a cardiac unit for suspected myocardial ischemia. *Dig Dis Sci.* 1991;36:229-35.
103. Katzka P, Castell DO. Approach to the patient with unexplained chest pain. *Semin Gastrointest Dis.* 2001;12:38-45.
104. Flook N, Unge P, Agréus L, Karlsson BW, Bilsson S. Approach to managing undiagnosed chest pain: could gastroesophageal reflux disease be the cause. *Can Fam Physician.* 2007;53:261-66.
105. 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;101:1-78.

106. Galmiche JP, Scarpignato C. Modern diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Hepato-Gastroenterol* 1998;45:1308-13.
107. Todd JA, de Caestecker J, Jankowski J. Gastro-esophageal reflux disease and bile acids. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2003;36:172-74.
108. Lambert R. Pathophysiology and diagnosis of GERD. U: Clinican's manual on management issues in GERD. Misiewicz JJ. (ur.) London: Life Science Communications, 1999;1-12.
109. Pulanic R. Gastrointestinalna refluksna bolest. U: Vucelic B, (ur.) *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002;389-409.
110. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*. 2003;326:264-273.
111. Locke GR, Talley NJ, Fett SL. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 1999;106:642-49.
112. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 1999;231:3-8.
113. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA. Genetic influences in gastroesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52:1085-89.
114. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. *Can Med Assoc J*. 1982;126:46-48.
115. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterol*. 2002;122:55-59.

116. Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastrointestinal reflux disease. *Thorac Surg Clin.* 2005;15:323-33.
117. Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001;111:1745-77.
118. Katzka DA, DiMarino AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: LES incompetence and esophageal clearance. U: Castell DO. (ur.) *The esophagus.* Boston: Little, Brown and Company, 1995;443-54.
119. Goyal RK: Diseases of the esophagus. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. (ur.) *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill, 2005;1739-46.
120. Ogorek CP, Cohen S. Gastroesophageal reflux disease: new concepts in pathophysiology. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18:275-92.
121. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxation. *gastroenterol.* 2000;119:1439-46.
122. Patti Mg, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi M, Tong J, Way LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg.* 1996;17:182-86.
123. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence hiatal hernia, lower esophageal sphincter or both? *Ann IntrenMed.* 1992;117:977-82.

124. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: esophageal epithelial resistance. U. Castell DO (ur.) The esophagus. Boston: Little, Brown and Company, 1995;455-68.
125. Spechler SJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. U. Friedman SL, McQuaid KR; Grendel JH. (ur.) Current diagnosis and treatment in gastroenterology. New Yor: McGraw-Hill, 2003;266-82.
126. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:95-105.
127. Modlin I, Moss SF, Kidd M, Iye KD. Gastro-esophageal reflux disease-then and now. J Clin gastroenterol 2004;38:390-402.
128. Jiang SP, Huang Lw. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005;9:151-60.
129. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1:333-44.
130. Stanghellini V, Amstrong D, Mönnikes H, Bardhan KD: Systematic review: do we need a new gastro-esophageal reflux disease questionnaire? Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:463-79.
131. Bardhan KD, Stanghellini V, Amstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H. Evaluation of GERD symptoms during therapy. Prt I. Development of the new GERD questionnaire ReQuest™. Digestion. 2004;69:229-37.

132. Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval workshop report. *Gut*. 1999;44:1.
133. Monnier P, Savary M. Contribution of endoscopy to gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19:26-31.
134. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD. Healing and relapse of severe peptic oesophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology*. 1988;95:903-10.
135. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-80.
136. Pulanić R. Gastroesophageal reflux disease. *Medicus*. 2006;15:25-37.
137. Bazymski EM, Orlando RC. Ambulatory intraesophageal pH monitoring. U: Drossman DA (ur.) *Manual of gastroenterologic procedure* 3.izd. New York: Raven Press, 1993.
138. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WJ. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-esophageal reflux disease. *Gut*. 1997;40:182-87.
139. Orlando RC. Esophageal manometry. U: Drossman DA (ur.) *Manual of gastroenterologic procedure* 3.izd. New York: Raven Press, 1993.
140. Couterier D, Roze C. Electrical activity of the normal human stomach. *Am J Dig Dis*. 1972;17:969-76.

141. Lin Z, Eaker EY. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2384-89.
142. Modlin I, Moss SF, Kidd M, Lye KD. Gastro-esophageal reflux disease-then and now. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:390-402.
143. Jiang SP, Huang Lw. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:151-60.
144. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:52-57.
145. Johann Essen T, Christensen P. On demand therapy in gastro esophageal reflux disease: a comparison of the early effects of single dose of fast-dissolving famotidine wafers and ranitidine tablets. *Clin Ther.* 1997;19:73-81.
146. Carlsson R, Dent J, Watts R, Rilley S, Sheikh R, Hatlebakk J. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:119-24.
147. Chiba N. Proton pumps inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse oesophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol.* 1997;11:66-73.
148. Raghunath AS, Morain CO, McLoughlin RC. Review article: the long- term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:55-63.

149. Goeree R, O'Brien B, Hunt R. Economic evaluation of long term management strategies for erosive oesophagitis. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:679-97.
150. Guideline: Initial management of dyspepsia and GERD. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI):2006.
151. Edmundowicz SA. Injection therapy of the lower esophageal sphincter for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:545-52.
152. Rothstein RI, Caca K. Endoscopic full-thickness placcation for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized thime-controlled trial. *Gastroenterol*. 2006;131:704-12.
153. Oleynikov D, Oelschlager B. New alternative in the management of gastroesophageal reflux disuse. *Am J Surg*. 2003;186:106-11.
154. Obermaier R, Hopt UT. GERD: surgical therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006;95:1189-95.
155. Hindler RA. Surgical therapy for GERD: selection procedures, short-and long-term results. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:48-50.
156. Katelaris PH. An evaluation of current GERD therapy: a summary and comparison of effectiveness, adverse effects and costs of drugs, surgery and endoscopic therapy. U. Best practice and research, *Clinical Gastroneterology*. Tygat GNJ (ur.) Elsevier, 2004;18:39-45.
157. Richter JE. Atypical presentation of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis*. 1997;8:75-89.
158. Richter J. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroeneterol*. 2000;85:1-3.

159. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill R. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope*. 2007;117:480-84.
160. 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 neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:32-35.
161. Khan M, Hashimi SR, Elahi F, Triq M, Ingrams DR. Laryngopharyngeal reflux: a literature review. *Surg*. 2006;4:221-25.
162. Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis: etiology, histology, diagnosis, and treatment. *J Laryngol Otol* 1984;98:1237-40.
163. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990;85:38-40.
164. Carr MM, Poje CP, Ehrig D, Brodsky S. Incidence of reflux in young children undergoing adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2001;111:2170-72.
165. Phipps CD, Wood E, Gibson WS, Cohran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:831-36.
166. Vandelpas Y, Sacre-Smiths L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr gastroenterol Nutr*. 1987;6:220-24.
167. Hrabovsky EE, Mullett MD. Patterns of pediatric gastroesophageal reflux. *Am Surg*. 1985;51:212-16.
168. Hogan WJ. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 1997;103:77-83.

169. Groome M, Cotton J, Borland M, McLeod S, Johnston DA, Dillon JF: Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2007;117:1424-28.
170. Cianci R, Fedeli G, Cammarota G, Cianci R, Fedeli G, Cammarota G, Galli J, Agostino S, DiGirolamo S, Maurizi P. Is the risk alkaline reflux a risk factor for laryngeal lesions (letter)? *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2398.
171. Little FB, Kufman JA, Kohut RI, Marshal RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94:516-19.
172. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 2000;109:10-14.
173. 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 Rhino Laryngol*. 2001;110:1114-16.
174. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Kufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*. 2007;117:1036-39.
175. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448
176. Jaspersen D, Kuly M, Labenz J. Prevalence of extra oesophageal reflux disease: an analysis based on the proGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1555-20.

177. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The Cough Reflex and Its Relation to Gastroesophageal Reflux. *Am J Med.* 2000;108:73-78.
178. Irwin RS, Madison JM. Anatomical Diagnostic Protocol in Evaluating Chronic Cough With Specific Reference to Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med.* 2000;108:126-130.
179. Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005;115:1947-52.
180. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics. *Chest.* 1999;115:654-59.
181. El-Serag HB, Sonnenberg AM. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterol.* 1997;113:755-60.
182. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and Management of Chronic Laryngitis Associated with Reflux. *Am J Med.* 2000;108:112-19.
183. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2001;111:1742-45.
184. Rosanowski F, Rabnestein T, Hahn EG, Eysholdt U. Reflux-associated diseases of the otorhinolaryngology tract. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2001;80:487-96.
185. Habermann W, Eherer A, Lindbichler F. Ex juvantibus approach for chronic posterior laryngitis: Results of short-term pantoprazole therapy. *J Laryngol Otol.* 1999;113:734-39.
186. Toohill RJ, Kuhn J. Role of reflux acid in pathogenesis laryngeal disease. *Am J Med.* 1997;103:100-06.

187. Qua CS; Wong CH, Gopala K, Goh L. Gastro-esophageal reflux in chronic laryngitis: prevalence and response to acid-suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:287-95.
188. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngeal reflux. *Er Nose Throat J.* 2002;81:10-13.
189. Hogan WJ. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 1997;103:775-835.
190. Copper MP, Smith CF, Stanojic LD, Devriese, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LMH. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:1007-11.
191. Ward PH, Hansos DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope.* 1988;98:1195-97.
192. Suskind DL, Zeringue GP, Kluka EA, Udall J, Liu DC. Gastroesophageal reflux and pediatric otolaryngologic disease. *Arc oto Rhino laryngol head Neck Surg.* 2001;127:511-14
193. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med.* 2003;115:81-89.
194. Papakonstantinou L, Leslie P, Gray J, Chadwick T, Hidson M, Wilson JA. Laryngopharyngeal reflux: a prospective analysis of a 34 item symptoms questionnaire. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:455-59.
195. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestation of laryngopharyngeal reflux. *Era Nose Throat J.* 2002;81:19-23.

196. 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.
197. Bain WM, Harrington JW; Thoma LE; Schaefer SD. Head and neck manifestation of gastresophageal reflux. *Laryngoscope*. 1983;93:175-79.
198. Price JC, Jansen C, Johns ME. Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:163-64.
199. Hason DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med*. 2000;108:112-19
200. Barry DW, Vaezi MF: Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Clin J Med*. 2010;77:327-33.
201. El-Serag HB, Lee P, Buchner A. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:979-83.
202. Habermann W, Eherer A, lindbichler F, Wraith J, Friedrich G. Ex juvantibus approach for chronic posterior laryngitis: results of short-term pantoprazole therapy. *J Laryngol Otol*. 1999;113:734-39.
203. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:462-67.
204. Swoger JM, Khandwala F, Hicks D. Long term follow-up of patients treated with acid suppressive therapy for suspected reflux related laryngeal signs and symptoms. *Gastroeneterol*. 2004;126:99-100.

205. Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope*. 2006;116:144-48.
206. Karkos PD, Thomas L, Temple RH, Issing WJ. Awareness of general practitioners towards treatment of laryngopharyngeal reflux: a British survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:505-08.
207. Karkos PD, Benton J, Leong SC, Karkanevatos A, Badran K, Srinivasan VR, et al. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:513-17.
208. Wong RK, Hansos DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestation of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:15-22.
209. Wise SK, Delgaudio JM. Association of nasopharyngeal a laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:283-89.
210. Weldon D. laryngopharyngeal reflux and chronic sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7:197-201.
211. Delgaudio J. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:946-56.
212. Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F. Gastroesophageal 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.

213. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1999;13:197-202.
214. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope.* 2002;112:1930-34.
215. DiBaise JK, Sharma VK. Does gastroesophageal reflux contribute to the development of chronic sinusitis? A review of the evidence. *Dis Esophag.* 2006;19:419-24.
216. Belafasky PC. Abnormal endoscopic pharyngeal and laryngeal findings attribute to reflux. *Am J Med.* 2003;115:90-96.
217. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *AM J Gastroenterol.* 2002;97:843-50.
218. Dinis PB, Subtil J. Helicobacter pylori and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:67-72.
219. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2003; 113:1557-63
220. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope.* 1997;107:504-510.
221. DiBaise JK, Huerter JV, Quigley EM, Sinusitis and gastroesophageal reflux disease. *Ann Intern Med.* 1998;129:1078.

222. Weber RK, Jaspersen D, Keerl R, Eikermann M, Mosges R. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis, Laringorhinootolog. 2004;83:189-95.
223. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). Jurnal of Voice. 2002;16:274-77.
224. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology 1993;31:183-4.
225. Lt Col S Nair, Col RS Bhadauria, Lt Col S Sharma. Impact of Endoscopic Sinus Surgery on Symptom Manifestation of Chronic Rhinosinusitis. MJAFI 2010;66:41-45.
226. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables Laryngoscope. 1997;107:504-10.
227. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. The Laryngoscope 1990;100:79-84.
228. David W. Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and Subjective Outcomes in Surgery for Chronic Sinusitis. The Laryngoscope 2000;110:29-31.
229. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;121:725-30.
230. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:785-801.

231. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryng Head Neck* 1999;121:255-62.
232. Ozdek A, Yalinay M, Cirak, ES, Bayiz U, Safak AM, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003;113:679-82.
233. Bough ID, Sataloff RT, Castell DO, Hills JR, Gideon RM, Spiegel JR. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice*. 1995;9:205-11.
234. Kibblewhite DJ, Morrison MD. A double-blind controlled study of the efficacy of cimetidine in the treatment of the cervical symptoms of gastroesophageal reflux. *J Otolaryngol*. 1990;19:103-9.
235. Včev A, Štimac D, Včeva A, Rubinić M, Ivandić A, Ivaniš N, Horvat D, Volarić M, Karner I. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Medica Croatica*. 1997;51:171-174.
236. Včev A, Štimac D, Včeva A, Takač B, Ivandić A, Pezerović D, Horvat D, Nedić P, Kotromanović Z, Maksimović Z, Vranješ Z, Males J, Jurišić-Oržen D, Vladika I, Štimac T, Mandić B. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Medica Croatica*. 1999;53:79-82.

10. Životopis

Srđan Ante Anzić rođen je 27. ožujka 1962. godine u Karlovcu, gdje je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završio je 1988. godine s prosječkom ocjena vrlo dobar.

Godinu dana radio je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i u Hitnoj medicinskoj pomoći u Karlovcu. Sudjelovao je u Domovinskom ratu kao liječnik Zbora narodne garde 1991. godine, potom kao liječnik HV 1992. godine, a od 1993. do 1995. godine radio je kao liječnik SJP MUP RH.

Specijalizaciju iz otorinolaringologije započeo je 1993. godine na ORL odjelu Opće bolnice Karlovac, a od 1995. do 1997. godine boravio je na Klinici za ORL i CFK, KB «Sestre milosrdnice», te je 1997. godine položio specijalistički ispit. Tijekom specijalizacije završio je poslijediplomski stručni studij iz otorinolaringologije i maksilofacijalne kirurgije.

2003. godine obranio je znanstveni magistarski rad pod nazivom «Utjecaj levokabastina i furosemida na hiperreaktivni odgovor nakon provokacije hipotoničnim aerosolom kod ispitanika s alergijskim rinitisom» i stekao naslov magistra znanosti.

Od 2004.g. do 2007. godine obavljao je užu specijalizaciju iz plastične kirurgije glave i vrata, te je 2007. godine položio subspecijalistički ispit iz plastične kirurgije glave i vrata.

Od 2004.g. do 2008.g. obnašao je dužnost pomoćnika ravnatelja za osiguranje kvalitete zdravstvene zaštite Opće bolnice Karlovac.

Autor je sedam znanstvenih radova i trinaest kongresnih priopćenja.

Od 1999. godine član European Academy of Facial Plastic Surgery (EAFPS).

Od 2006. godine vanjski član American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery (AAFPRS).

Trenutno obnaša dužnost voditelja Službe za otorinolaringologiju Opće bolnice Karlovac.