Promjena difuzijskog kapaciteta pluća u bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti

Bonacin, Damir

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:073396

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

Damir Bonacin

PROMJENA DIFUZIJSKOG KAPACITETA PLUĆA U BOLESNIKA S GASTROEZOFAGEALNOM REFLUKSNOM BOLESTI

Doktorski rad

Rijeka, 2012. godine

Mentor rada: prof. dr. sc. Jadranka Tocilj

Doktorski rad obranjen je dana 18. srpnja 2012. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Davor Štimac
2. prof. dr. sc. Jasminka Jakić Razumović
3. dr. sc. Veljko Flego.

Rad ima 92 lista.

UDK:_____

Istraživanje je provedeno na Odjelu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti i u Respiracijskom laboratoriju Klinike za plućne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split, pod vodstvom prof. dr. sc. Jadranke Tocilj, dr. med.

SAŽETAK

Cilj: Kod bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) procijeniti: 1) postoji li uzročno-posljedična povezanost GERB-a i promjena difuzijskoga kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DL_{CO}), 2) postoji li povezanost promjena DL_{CO} i endoskopskoga nalaza u jednjaku, 3) veličinu intrapulmonalnoga šanta (Q_S/Q_T) pluća i usporediti je s veličinom DL_{CO}.

Ispitanici i metode: U presječno istraživanje uključeno je 118 ispitanika – 75 bolesnika, upućenih na gastroduodenoskopiju, zbog simptoma GERB-a (žgaravice, regurgitacije, bolova i žarenja u epigastriju), i 43 zdrava ispitanika bez simptoma GERB-a sličnih antropometrijskih značajki. Na temelju endoskopskoga nalaza, bolesnici su svrstani u skupinu s erozivnom refluksnom bolesti (ERB) i skupinu s neerozivnom refluksnom bolesti (NERB). Spirometrijski testovi, difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid, mjeren metodom jednoga udaha (DL_{CO}) i intrapulmonalni šant (Q_S/Q_T), učinjen metodom udisanja 100% kisika, izmjereni su kod svih ispitanika.

Rezultati: Statistički znatna razlika između ispitanika s GERB-om i kontrolne skupine zdravih ispitanika uočena je za sljedeće spirometrijske pokazatelje: FEV_1/FVC ($p<0,001$), PEF ($p<0,001$) i FEF_{75} ($p=0,006$). Nije bilo statistički znatne razlike za FVC ($p=0,512$), FEV1 ($p=0,133$), FEF_{50} ($p=0,759$) i FEF_{25} ($p>0,950$). Prosječna vrijednost DL_{CO} GERB skupine izražena kao % predviđene vrijednosti bila je mnogo niža nego u kontrolnoj skupini ($p=0,019$). Još osjetnija statistička razlika između tih skupina pokazala se za prosječne vrijednosti DL_{CO}/VA ($p<0,001$). Prosječna vrijednost Q_S/Q_T bila je mnogo veća u GERB, nego u kontrolnoj skupini ($p<0,001$). Utvrđena je negativna linearna povezanost između vrijednosti DL_{CO} i Q_S/Q_T ($r=-0,659$; $p<0,001$), te između DL_{CO}/VA i Q_S/Q_T ($r=-0,779$; $p<0,001$). Vrijednosti testova plućne funkcije ERB i NERB skupine nisu se osjetno razlikovale.

Zaključak: Rezultati našega istraživanja upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost između smanjenja difuzije plinova u plućima i GERB-a. Mikroaspiracija kiseloga želučanog refluksata u pluća vodi k oštećenju surfaktanta, kolapsu alveola, razvoju mikroatelektaza, povećanju intrapulmonalnoga šanta, i utječe na smanjenje difuzije plinova. DL_{CO} je osjetljivi pokazatelj smanjenja difuzije plinova u plućima, a još je osjetljiviji ako ga se izrazi prema jedinici alveolarnoga volumena (DL_{CO}/VA). Oba su pokazatelja difuzije negativno povezana s intrapulmonalnim šantom. Promjene uočene u našemu istraživanju bile su podjednako zastupljene kod bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom GERB-a.

Ključne riječi: difuzijski kapacitet pluća; gastroezofagealni refluks; intrapulmonalni šant.

DIFFUSION LUNG CAPACITY CHANGES IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

SUMMARY

Background/Aim: In patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) the following should be assessed: 1) whether there is a causal connection between GERD and changes in lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), 2) the relationship between changes in DL_{CO} and endoscopic findings in the esophagus, 3) size of intrapulmonary shunt (Q_S/Q_T) and its correlation with the size of DL_{CO}.

Methods: The study enrolled 118 subjects -75 patients who were referred for gastroduodenal endoscopy because of symptoms of GERD (heartburn, acid regurgitation, dysphagia) and 43 healthy subjects of similar anthropometric characteristics without any symptoms of GERD. On the basis of endoscopic findings the patients were divided into groups, one with erosive reflux disease (ERB) and the other with non erosive reflux disease (NERD). Spirometry tests, pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide measured by single breath method (DL_{CO}) and intrapulmonary shunt (Q_S/Q_T) made using 100% oxygen inhalation were measured in all subjects.

Results: Statistically significant differences between subjects with GERD and the control group of healthy subjects was observed for the following spirometry parameters: FEV_1/FVC ($p<0.001$), PEF ($p<0.001$) and FEF_{75} ($p=0.006$). There were no statistically significant differences in FVC ($p=0.512$), FEV_1 ($p=0.133$), FEF_{50} ($p=0.759$) and FEF_{25} ($p<0.950$). The average value of DL_{CO} GERD group, expressed as a percentage of predicted values, were significantly lower than in the control group ($p=0.019$). Even greater statistical significance between these groups was shown by a mean value of DL_{CO}/VA ($p<0.001$). The average value of Q_S/Q_T was significantly higher in GERD than in the control group ($p<0.001$). There was a

negative linear correlation between DL_{CO} and Q_S/Q_T ($r=-0.659$, $p<0.001$) and between DL_{CO}/VA and Q_S/Q_T ($r=-0.779$, $p<0.001$). The values of lung function tests ERB and NERD groups did not differ significantly.

Conclusions: Our findings indicate a causal connection between damage to the diffusion of gases in the lungs and GERD. Damage to the diffusion of gases may be caused by microaspiration of stomach contents to the lungs, with consequent impairment of surfactant, alveoli collapse, and development of microatelectasis and increase of intrapulmonary shunt. DL_{CO} is a sensitive indicator of damage to the diffusion of gases in the lungs, and even more sensitive if it is expressed per unit of alveolar volume (DL_{CO}/VA). Both diffusion parameters are negatively correlated with the intrapulmonary shunt. The observed changes in our study were equally represented in patients with erosive and non erosive form of GERD.

Key words: Gastroesophageal Reflux; Intrapulmonary Shunt; Lung Diffusion Capacity.

SADRŽAJ:

1. **UVOD**.....1

1.1. **GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST (GERB)**..... 1

1.1.1. Definicija GERB-a.....1

1.1.2. Epidemiologija GERB-a.....2

1.1.3. Patogeneza GERB-a..... 4

1.1.3.1. Mehanizmi oštećenje sluznice jednjaka..... 5

1.1.3.2. Mehanizmi oštećenje ekstraezofagealnih struktura.....12

1.1.4. Klinička slika GERB-a..... 14

1.1.4.1. Tipični (ezofagealni) simptomi..... 14

1.1.4.2. Atipični (ekstraezofagealni) simptomi..... 16

1.2. **GERB I PLUĆNE BOLESTI**..... 20

1.2.1. Povijesni pregled..... 20

1.2.2. Plućne bolesti povezane s GERB-om.....21

1.2.2.1. Astma..... 21

1.2.2.2. Kronični kašalj.....22

1.2.2.3. Opstruktivna apneja na spavanju.....22

1.2.2.4. Idiopatska plućna fibroza..... 23

1.2.3. Patogeneza plućnih bolesti povezanih s GERB-om..... 23

1.2.4. Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti.....28

1.2.5. Utjecaj liječenja GERB-a na plućne bolesti povezane s GERB-om.....29

1.3. **PLUĆNA FUNKCIJA**.....31

1.3.1. Ventilacija.....32

1.3.2. Intrapulmonalni šant..... 32

1.3.3. Difuzija..... 35

2. **CILJ ISTRAŽIVANJA**..... 38

3. **ISPITANICI I METODE**.....39

3.1. Ispitanici..... 39

3.2. Metode..... 40

3.2.1. Inicijalni evaluacijski upitnik za GERB..... 40

3.2.2. Antropometrijski pokazatelji..... 41

3.2.3. Kliničko-laboratorijski pokazatelji..... 41

3.2.4. EKG..... 41

3.2.5. Radiogram torakalnih organa..... 41

3.2.6. Ezofagogastroduodenoskopija..... 42

3.2.7. Spirometrija..... 42

3.2.8. Difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (DL_{CO})..... 43

3.2.9. Intrapulmonalni šant..... 44

3.2.10. Statistička analiza..... 45

4. **REZULTATI**..... 46

5. **RASPRAVA**..... 57

6. **ZAKLJUČCI**.....66

7. **LITERATURA**.....67

8. **ŽIVOTOPIS**..... 81

1. UVOD

Gastroezofagelna refluksna bolest (GERB) je čest poremećaj praćen različitim simptomima i znacima. Najčešći su tzv. tipični simptomi, tj. žgaravica i regurgitacija. Međutim, postoji skupina bolesnika čije se simptome i znakove ne može izravno povezati s GERB-om. U novije se doba ti simptomi i znakovi sve češće prepoznaju kao ekstraezofagealne manifestacije GERB-a.

Najnovija istraživanja su sve češće usmjerena prema razjašnjavanju patogeneze i kliničkih ispoljavanja ekstraezofagealnih poremećaja povezanih s GERB-om. U tomu se ističe da su simptomi spomenutih ekstraezofagealnih manifestacija GERB-a možebitna posljedica izravnoga oštećenja osjetljivoga supraezofagealnog tkiva kiselinom i pepsinom ili, pak, posljedica pokretanja refleksnih mehanizama jednjaka. Budući da kod ekstraezofagealnoga refluksa (EER) klasičnih simptoma GERB-a često nema, kliničari često podcjenjuju ulogu refluksa za nastanak simptoma njihovih bolesnika. Međutim, istodobno treba istaknuti da je potvrđivanje dijagnoze često otežano, pa i kada je klinička sumnja na GERB jasna.

Konačno, treba naglasiti da učinkovito liječenje GERB-a može polučiti veliko poboljšanje ili i potpuno povlačenje ekstraezofagealnih simptoma.

1.1. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

1.1.1. Definicija GERB-a

GERB je patološko stanje, uvjetovano refluksom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne putove, s različitim simptomima i znakovima bolesti. Simptomi i znakovi refluksne bolesti različito su jaki i nisu uvijek povezani s oštećenjem sluznice jednjaka. Naime, upravo na temelju promjena sluznice jednjaka, GERB danas dijelimo na endoskopski pozitivan ili erozivni oblik bolesti (ERB) i endoskopski negativan ili neerozivni oblik (NERB). Mnoge

osobe s refluksnim simptomima, nezavisno o endoskopskomu obliku bolesti, imaju bitno poremećenu kakvoću života (1,2).

1.1.2. Epidemiologija GERB-a

GERB je jedna od najčešćih bolesti gastrointestinalnoga sustava. Podatci o pojavnosti i učestalosti bolesti više se temelje na procjenama nego na stvarnim podatcima. Stvarni podatci su neprimjereni, djelomično zbog nedorečenosti dijagnostičkih mjerila (3) a djelomično zbog toga što se svi bolesnici s GERB-om ne javljaju liječniku nego pokušavaju samostalno riješiti svoju poteškoću (1). Početkom XX. stoljeća, GERB je bio gotovo nepoznat. Tridesetih godina XX. stoljeća u literaturi je spomenuto samo stotinjak primjera bolesti jednjaka, uzrokovanih vraćanjem želučanoga sadržaja. Nasuprot tomu, današnji podatci pokazuju da bolest u zapadnomu svijetu doseže gotovo epidemijske razmjere, a u nerazvijenim je zemljama manje ima (1). Ako se GERB odredi tjednom pojavom žgaravice i/ili regurgitacije, učestalost joj je, u zapadnomu svijetu, od 10% do 20%, a u Aziji je manja, oko 5% (4,5). Epidemiološke različitosti nastaju zbog nasljednih, okolišnih i društveno-gospodarstvenih čimbenika.

Istraživanjem, pod Gallupovim pokroviteljstvom, provedenim među odraslim stanovništvom u SAD-u, utvrđeno je da 44% ispitanika ima žgaravicu makar jednom mjesečno (6,7), a u drugomu se istraživanju, nekoliko godina poslije, tvrdi da je učestalost žgaravice i regurgitcije, u posljednjoj godini praćenja, bila od 42% do 45%; pritom je učestalost na tjednoj razini bila oko 20%, a na dnevnoj oko 7%. Većina je ispitanika imala smetnje više od pet godina, jačina im je bila umjerena, a za pomoć se liječniku, u posljednjoj godini istraživanja, javilo samo 5,4% ispitanika (6,8,9).

Među stanovnicima europskih zemalja pojavnost GERB-a je malo manja od one u SAD i je od 9,9% do 18%, a najmanja je u južnoj Europi. Za spomenuti je istraživanje među 2.500 odraslih ispitanika u Finskoj, kojim je utvrđena jednaka učestalost žgaravice i regurgitacije, a

pojavile su se kod 15% ispitanika (10,11). Istraživanjem pojavnosti GERB-a među 1960 parova blizanaca u Velikoj Britaniji, utvrđena je, tijekom jednogodišnjega praćenja, tjedna pojava žgaravice i/ili regurgitacije kod 18% parova. Malo starije istraživanje Thompsona i suradnika utvrdilo je pojavnost žgaravice i/ili regurgitacije u 10,3% ispitanika (12,13). Kod 700 zaposlenika talijanskoga medicinskog centra u Paviji tjedna pojavnost žgaravice je bila 7,7%, a regurgitacije 6,6% (14), a među ispitanicima je, koje su Diaz-Rubio i suradnici, u Španjolskoj uključili u istraživanje u godini praćenja, tjednu pojavu žgaravice i/ili regurgitacije imalo 9,8% ispitanika (15).

Najmanja pojavnost GERB-a je u Aziji i ona je prema različitim istraživanjima, 0,1% do 5%. Treba izdvojiti tri važnija istraživanja pojavnosti GERB-a u tomu području. Jedno je provedeno u Kini (16), a dva u Hong-Kongu (17,18). Istraživanja su pokazala da su tjedna pojavnost žgaravice i/ili regurgitacije, u Pekingu i Šangaju, bile 3,1%, a u Hong-Kongu 2,5% do 4,8%.

GERB je sve učestalija bolest. Dva su se veća istraživanja bavila učestalošću GERB-a. Jedno je provedeno u Velikoj Britaniji i spominje učestalost GERB-a od 4,5 na 1.000 stanovnika godišnje (19), a drugo, u Sjevernoj Americi, od 5,4 na 1.000 stanovnika, godišnje (20).

U literaturi se raspravljalo o utjecaju dobi, spola, nasljednih čimbenika i infekcije bakterijom Helicobacter pylori (H. pylori) i poveznici s kliničko-epidemiološkim značajkama GERB-a. Sva istraživanja nisu potvrdila opažanje da su simptomi GERB-a češći među starijima (21), međutim, slažu se da je GERB kod njih praćen većom učestalošću komplikacija, npr. pojavom ulkusa i striktura (6,22). Navodi se pozitivni odnos učestalosti i težine simptoma GERB-a kod mladih (6,23). Spol nije najpostojaniji pretkazatelj pojavnosti refluksne bolesti, nu, čini se da žene imaju sklonost razvitku blažih oblika GERB-a, dok je Barrettov jednjak češći kod muškaraca (24). Važnost nasljednih čimbenika za razvitak GERB-a i dalje je predmet rasprava. Zapaženo je, primjerice, da je bolest znatno češća među jednojajčanim

nego kod dvojajčanih blizanaca, a čini se da postoji i nasljedna sklonost razvitku komplikacija kao što je Barrettov jednjak i adenokarcinom jednjaka i kardije (25). Epidemiološka istraživanja upozoravaju i na obrnuti odnos H. pylori infekcije i GERB-a. Možebitna zaštitna uloga H. pylori u nastanku GERB-a učinak je smanjene sposobnosti izlučivanja želučane kiseline i njezine pojačane neutralizacije; nasuprot tomu, kod bolesnika bez H. pylori infekcije izlučivanje želučane kiseline bit će pojačano, što istodobno povećava mogućnost razvitka GERB-a. Budući da je H. pylori infekcija rijetka među stanovništvom s dobrim društvenogospodarstvenim uvjetima, razumljivo je povećanje učestalosti GERB-a kod tih stanovnika (26). Debljina nije nedvojbeno povezana s nastankom GERB-a. Refluksni su simptomi nestali kod nekih bolesnika nakon većega smanjenja tjelesne težine, a kod nekih, unatoč tomu, ne iščeznu (6,27). Jače refluksne tegobe kod debelih žena, nego kod debelih muškaraca, tumače se povišenom razinom estrogena. Većina bolesnika s GERB-om ima hijatalnu kilu. Veličina hijatalne kile dobro se odnosi prema stupnju upale sluznice jednjaka, a moguće je da je i Barrettov jednjak učestaliji kod bolesnika s hijatalnom kilom (28).

Unatoč prije spomenutomu, može se zaključiti da su epidemiološki podatci, unatoč širokoj zemljopisnoj rasprostranjenosti bolesti, manjkavi i nepotpuni. Bitni je razlog za to nejasna definicija bolesti, osobito njezina neerozivnoga oblika koji se nalazi kod oko 70% oboljelih.

1.1.3. Patogeneza GERB-a

Patogeneza GERB-a je veoma zamršena. Plod je neravnoteže čimbenika obrane jednjaka (antirefluksna brana, klirens jednjaka, tkivna otpornost) i agresivnih želučanih čimbenika (želučana kiselina, duodenalni sadržaj). U distalnomu refluksu, posljedice su ograničene samo na jednjak, a kod proksimalnoga refluksa izražene su i na ekstraezofagealnim tkivima. Čimbenici za koje se smatra da sudjeluju u patogenezi GERB-a prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. *Čimbenici važni u patogenezi GERB-a*

Primarna hipotonija donjega sfinktera jednjaka (DSJ)	**Povećanje želučanoga tlaka zbog stresa**
Sekundarna hipotonija DSJ	• kašalj, primjena steznika, tjelovježba, Valsalvin postupak
• fiziološki čimbenici	
- trudnoća	**Prolazno opuštanje DSJ**
- lijekovi	**Primarni poremećaji peristaltike**
- povraćanje	**Sekundarni poremećaji peristaltike**
- pušenje	• stanje nakon miotomije zbog ahalazije
• patološki čimbenici	• hipotiroidizam
- sklerodermija	• amiloidoza
- šećerna bolest	• intestinalna pseudoopstrukcija
- amiloidoza	• sklerodermija
- hipotiroidizam	**Smanjeno lučenje bikarbonata sline**
- hijatalna kila	**Smanjena otpornost sluznice jednjaka**
- intestinalna pseudoopstrukcija	

1.1.3.1. Mehanizmi oštećenja sluznice jednjaka

Jednjak je zatvorena mišićna cijev, duga 18 do 26 cm, koja se otvara kada u nj ulazi hrana, a daljnji prolazak hrane u želudac omogućen je primarnim peristaltičkim kontrakcijama. Gornji sfinkter jednjaka leži uza stražnju stijenku grkljana. Jednjak uz traheju ulazi u toraks, naslanjajući se na stražnju stijenku traheje, a završava donjim sfinkterom jednjaka, koji je sastavni dio antirefluksne brane.

Za patogenezu GERB-a iznimno je važna uloga obrambenih mehanizama, koje čine:

1) antirefluksna brana,
2) klirens jednjaka,
3) tkivna otpornost.

Antirefluksna brana je prva od triju crta obrane jednjaka od agresivnoga želučanog sadržaja. Radi se o anatomski složenomu području sastavljenu od donjega sfinktera jednjaka, intraabdominalnoga dijela jednjaka s intraabdominalnim dijelom donjega sfinktera jednjaka, desnoga kraka ošita, frenoezofagealne sveze i oštroga Hisova kuta (1,29-31). Neučinkovitost antirefluksne brane može biti posljedica prirođenih slabosti, akutne povrjede prsnoga koša i trbuha (npr. udarac u volan), te njezine kronične ozljede zbog, primjerice, neprimjerenoga položaja tijela (česta i dugotrajna pognutost ili sjedenje) ili npr. nošenja uske odjeće. Ipak, za nastajanje GERB-a najbitniji je čimbenik poremećaj rada i prilagodbe donjega sfinktera jednjaka (29).

Donji sfinkter jednjaka zauzima distalni dio jednjaka, 3 do 4 cm i u mirovanju je tonički kontrahiran. Građom se ne razlikuje od mišića tijela jednjaka, no u funkcionalnom smislu bitno je različit. Najvažnija je sastavnica antirefluksne brane i sposoban je spriječiti refluks i onda kada je, zbog hijatalne kile, posve izvan krakova ošita. Proksimalna granica donjega sfinktera jednjaka nalazi se 1,5 do 2 cm iznad Z crte (mjesto dodira pločastoga epitela jednjaka i cilindričnoga želučanog epitela), a distalna oko 2 cm ispod Z crte. Dio sfinktera, distalno od Z crte, nalazi se intraabdominalno.

Temeljni tlak sfinktera je 10 do 30 mm Hg. Budući da je za sprječavanje refluksa dovoljan tlak od 5 do 10 mm Hg, očito je da sfinkter ima veliku pričuvnu snagu. Donji sfinkter jednjaka podržava područje visokoga tlaka intrinzičnim tonusom svoga mišićja i podražajem pomoću kolinergičnih živčanih vlakana. Temeljni tlak sfinktera pokazuje dnevni otklon, pa je najniži nakon obroka, a najveći noću.

Na rad donjega sfinktera jednjaka utječu intrinzični tonus sfinktera, enterički živčani sustav, središnji živčani sustav i cirkulirajući humoralni posrednici. Poremećaji miogenih ili neuralnih mehanizama dovode do neodgovarajućega tonusa sfinktera s posljedičnim gastroezofagealnim refluksom (3).

Donji sfinkter jednjaka leži u otvoru, koji oblikuje desni krak ošita, a usidren je frenikoezofagealnom svezom, koja se hvata za jednjak, točno na visini spoja pločastoga i cilindričnoga epitela. Krak ošita razvojno potječe iz dorzalnoga mezenterija jednjaka, pa je stoga i oživčen odvojeno od kostalne dijafragme. Inhibiran je distenzijom jednjaka, povraćanjem i za vrijeme prolaznog opuštanja donjega sfinktera jednjaka, ali ne i gutanjem. Krak ošita izvanjskim stezanjem pomaže povećanju temeljnoga tonusa DSJ pri udahu i povećava tonus sfinktera za vrijeme porasta intraabdominalnoga tlaka, npr. pri kašlju, kihanju i saginjanju. Praćenjem tlaka donjega sfinktera jednjaka utvrđeno je da kontrakcije kraka ošita ritmički podižu tlak sfinktera za oko 5 do 10 mm Hg. Zahvaljujući tomu, na vrhuncu udaha i/ili nakon nagloga povećanja intraabdominalnoga tlaka, tlak na razini donjega sfinktera jednjaka može biti veći za od 21 pa do 90 mm Hg, u odnosu na vrijednosti na kraju izdaha (32).

Donji sfinkter jednjaka se sa svakim gutanjem pomiče za oko 2 cm. Pri svakomu gutanju skraćuje se frenoezofagealna sveza, a njene elastične niti, nakon gutanja, vraćaju sfinkter i „Z“ crtu u uobičajeni položaj. Ti stalni pokreti mogu tijekom života oštetiti i uzrokovati izobličenje frenoezofagealne sveze (1). Zahvaljujući kosomu ulasku jednjaka u želudac, gastroezofagealni spoj na strani velike želučane krivine oblikuje oštar, tzv. Hisov kut, koji djeluje kao valvula i time također doprinosi učinkovitosti geastroezofagealnoga spoja (3).

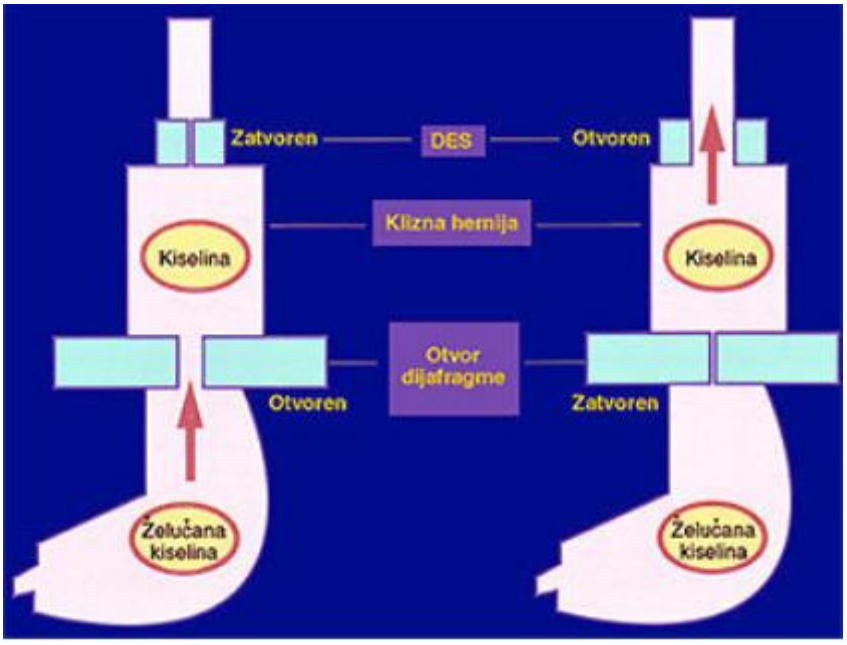
Prema današnjim spoznajama, stanja koja utječu na učinkovitost DSJ mogu se, prema patogenezi, svrstati u tri skupine:

1) stanja koja povećavaju transdijafragmalnu razliku tlaka (plućne bolesti, npr. astma),
2) stanja koja povećavaju intraabdominalni tlak (npr. debljina, trudnoća, ascites),
3) stanja koja utječu na rad mišića jednjaka (npr. primarne miopatije, sklerodermija, lijekovi).

Među oboljelima od GERB-a, pronađeno je više različitih poremećaja DSJ. Dvije od njih se odnose na rad DSJ. Prvi poremećaj je oslabljena kontraktilnost ili hipotonija DSJ. Refluks nastaje kada se, zbog kašlja, kihanja ili prečestoga saginjanja, naglo poveća intraabdominalni tlak i otvori relativno hipotoničan DSJ. Refluks, zbog hipotoničnoga ili atoničnoga DSJ, je rijedak; najčešće se vidi kod bolesnika s teškom upalom sluznice jednjaka, a vrlo rijetko kod onih bez nje. Mehanizam odgovoran za smanjeni tonus DSJ nije jasan (33,34).

Otprilike od 5% do 10% epizoda refluksa nastaje zbog opuštanja DSJ za vrijeme gutanja, a većina njih je posljedica oštećene ili nepotpune peristaltike. Naime, tijekom normalna, gutanjem izazvana opuštanja DSJ (*fiziološko opuštanje ili relaksacija*) refluks je rijedak, jer se krak ošita tada ne opušta, opuštanje sfinktera je veoma kratko (5 do 10 sekundi), a pojavu refluksa onemogućuje i nadolazeći val peristaltike. Zbog spomenutoga, dodir kiseline sa sluznicom jednjaka je kratkotrajan pa ne uzrokuje oštećenje sluznice. Ta vrsta poremećaja rada DSJ najčešća je s hijatalnom kilom (3, 35).

Prolazno opuštanje (tranzitorna relaksacija) DSJ najčešći je mehanizam nastanka refluksa kod osoba s normalnim tlakom sfinktera, a nastaje najčešće poslije obroka i noću. Za razliku od fiziološkog, prolazno opuštanje DSJ nije uzrokovano primarnom peristaltikom (ne zavisi o gutanju) i traje više od 10 sekundi, u prosjeku od 30 do 60 (32-35). Kada tijekom prolaznog opuštanja tlak DSJ padne na ništicu, gubi se njegova fiziološka uloga. Prolazno opuštanje DSJ nije uvijek povezano s refluksom, a čini se da ga najčešće izazivlje rastezanje proksimalnog dijela želudca hranom i/ili zrakom, ali i drugi čimbenici, kao što su: masni obrok, pušenje, alkohol, stres i različiti lijekovi. Današnje spoznaje tvrde da je prolazno opuštanje DSJ posredovano vagalnim putovima. Naime, rastezanje želuca potiče mehanoreceptore na kardiji, koji podražaj šalju u mozak aferentnim vagalnim putovima, a potom slijedi motorička aktivnost koja se očituje opuštanjem DSJ, inhibicijom kraka ošita i sekundarnom peristaltikom jednjaka (35).



Slika 1. *Shematski prikaz utjecaja hijatalne kile na nastanak refluksa*

DES = donji ezofagealni sfinkter; prilagođeno prema Pliva med.net: Pulanić R. GERB.

Hijatalna kila (slika 1.) nastaje u 54% do 94% bolesnika s refluksnim ezofagitisom i mnogo je češća nego među zdravim stanovništvom. Hijatalna kila vodi k dislokaciji i protruziji gastroezofagealnoga spoja u prsnu šupljinu. Premda intrinzični tlak DSJ može biti normalan, zbog razdvajanja DSJ i kruralnih vlakana ošita, nastaje disrupcija antirefluksne brane s neprimjerenim odgovorom DSJ na povećanje intraabdominalnoga tlaka. Obično veće hijatalne kile prate učestalije epizode prolaznog opuštanja DSJ. Hijatalna kila usporava i klirens jednjaka, što produljuje dodir sluznice jednjaka i želučanoga sadržaja. Svi ti čimbenici po svemu doprinose nastanku GERB-a, no treba istaknuti da hijatalna kila nije uvijek povezana s refluksnom bolesti. Neka istraživanja na životinjama spominju mogućnost da je hijatalna kila posljedica, a ne uzrok refluksne bolesti (33-35).

Odstranjivanje (klirens) kiseline iz jednjaka je druga crta obrane jednjaka od oštećenja izazvanih refluksom. Ova pojava uključuje dva srodna, ali odvojena zbivanja:

1. „volumni klirens“, koji se odnosi na odstranjenje refluksata iz jednjaka,
2. „klirens kiseline“, koji obnavlja normalni pH jednjaka titracijom bazama iz sline i izlučinama žljezda jednjaka.

Peristaltika jednjaka odstranjuje kiseli sadržaj u uspravnomu i ležećemu položaju, a neaktivna je za vrijeme REM razdoblja spavanja. Jedna ili dvije primarne peristaltičke kontrakcije otklanjaju oko 15 ml tekućega bolusa iz jednjaka. Dok primarnu peristaltiku pokreće gutanje, sekundarna nastaje zbog rastezanja jednjaka kiselim refluksatom i znatno je manje učinkovita u otklanjanju refluksata, pa samo djelomično pomaže (3,30-35).

Poremećaji peristaltike su učestaliji što je ezofagitis teži. Na životinjama je pokazano da su poremećaji peristaltike, koji prate aktivni ezofagitis, povratni, a oni povezani s razvitkom striktura i ožiljavanjem nepovratni. Klinička opažanja, međutim, naglašavaju da se oslabljena motorika jednjaka ne vraća na normalu, unatoč uspješnomu medikamentoznom ili kirurškom liječenju. Sila gravitacije doprinosi odstranjivanju bolusa, ako refluks nastaje u uspravnomu položaju, ali noću, u ležećemu položaju, nije učinkovita (3).

Slina je drugi važni čimbenik potreban za uspješno odstranjivanje kiseline iz jednjaka. Njen pH je od 6,4 do 7,8. Veoma je učinkovita za neutralizaciji malih količina kiseline u jednjaku, koje zaostanu nakon svakoga peristaltičkoga vala. Smanjenje salivacije i dugotrajnije odstranjivanje kiseline za vrijeme spavanja pogodovni su čimbenici za nastanak noćnih refluksa. Istovjetnim načinom, refluks potiče kserostomija i nikotin. Osim sline, uspostavljanju normalnoga „klirensa kiseline“ pomaže i vodenasta izlučevina submukoznih žljezda jednjaka bogata bikarbonatima, čije izlučivanje potiče kiseli refluksat (3, 33).

Tkivna otpornost (rezistencija) čini treću crtu obrane jednjaka od želučanoga refluksata. Njene sastavnice su preepitelijska, epitelijska i postepitelijska obrana. Preepitelijska obrana je slabo razvijena, a čini je sloj sluzi pomiješan s bikarbonatnim ionima, koje luče površne epitelne stanice.

Obrana, ipak, najviše zavisi o cjelovitosti epitela. Epitelijska obrana je sastavljena od strukturalne i funkcionalne sastavnice. Strukturalna sastavnica uključuje stanične membrane i međustanične sveze. Epitel je višeslojni pločasti, tj. čini ga od 25 do 30 redova stanica, koje oblikuju tri sloja: bazalni, srednji i vršni (5 do 10 redova stanica u sloju) (3). Kiselina iz lumena ugrožava epitelijsku obranu razaranjem međustaničnih sveza, čime omogućava prodor vodikovih iona i zakiseljavanje međustaničja. Međustanični prostori se šire, a kada se iscrpi puferska sposobnost prostora događa se zakiseljavanje citosola kroz bazolateralnu membranu stanice. Funkcionalna sastavnica epitelijske obrane uključuje sposobnost epitela jednjaka da puferira i izbaci vodikove ione, a za to su odgovorne dvije aktivne transmembranske bjelančevine/izmjenjivači: Na^+H^+ izmjenjivač i o Na^+ zavisan Cl^-/HCO_3^- izmjenjivač. Proširenje međustaničnih prostora na temelju današnjih spoznaja mogao bi biti prvi znak staničnoga oštećenja izazvanoga kiselinom ili duodenalnim sadržajem. Pokazalo se da uporno potiskivanje lučenja kiseline blokatorima protonske crpke za 3 do 6 mjeseci gotovo kod svih bolesnika vodi k posvemašnjemu povlačenju proširenih međustaničnih prostora (30-35).

Glavni čimbenik postepitelijske obrane je dobra prokrvljenost sluznice s primjerenim dotokom kisika i hranjivih tvari te odstranjivanje štetnih metaboličkih proizvoda (3,34). Određeni želučani čimbenici mogu imati važnu ulogu za nastanak refluksnoga ezofagitisa. To se odnosi i na stvaranje kiseline i na udio aktiviranoga pepsina u refluksatu. Pokazano je da je kiselina bitniji čimbenik, tj. da aktivirani pepsin, sam po sebi, neće izazvati oštećenja, ako je pH jednjaka veći od 4. Tragom te spoznaje, antiskretorno liječenje postalo je temelj antirefluksnoga liječenja (3). K tomu, važna je i uloga bakterije Helycobacter pylori, koja je „biološki antisekretorni agens“. Naime, nakon iskorjenjivanja bakterije, obnovi se sluznica korpusa želudca, a time se obnovi i izlučivanje kiseline (3,36). Možda baš u širokoj primjeni eradikacijskoga liječenja u zapadnomu svijetu treba tražiti i razlog povećane učestlosti GERB-a, Barrettova jednjaka i adenokarcinoma jednjaka. Refluks duodenogastričnoga

sadržaja, zahvaljujući sadržaju konjugiranih i nekonjugiranih žučnih kiselina i tripsina, povećava štetnost refluksata. Naime, istraživanja pokazuju da zbirni učinak kiseline i žučnih soli potiče nastanak ili pogoršanje GERB-a (37). Kod oko 20% bolesnika s GERB-om, utvrđeno je usporeno pražnjenje želudca. Time se povećava razdoblje rastezanja želudca, čime se povećava vjerojatnost nastanka refluksa (3).

1.1.3.2. Mehanizmi oštećenja ekstraezofagealnih struktura

Kada obrambeni mehanizmi jednjaka ne uspiju otkloniti i/ili neutralizirati želučani refluksat, javlja se mogućnost da ulaskom refluksata u ekstraezofagealne strukture tzv. ekstraezofagealnim refluksom (EER) nastanu njihova oštećenja. Važnu ulogu u sprječavanju ekstraezofagealnog refluksa ima gornji sfinkter jednjaka (GSJ).

Proksimalni kraj jednjaka nalazi se na visini VI. vratnoga kralješka, na mjestu gdje se sastaju dva mišića, m. constrictor pharyngis inferior i m. cricopharyngeus. Upravo to skeletno mišičje u funkcionalnom smislu čini GSJ. Gornji sfinkter jednjaka je prstenasti mišić, funkcionalno veoma sličan DSJ. Dok miruje kontrahiran je, što podržava visoki tlak, koji sprječava ulazak udahnutoga zraka u jednjak (3,38). Očuvana učinkovitost donjega i gornjega sfinktera jednjaka u pravilu sprječava EER. Dok je DSJ osjetljiv na regurgitaciju želučanoga sadržaja, u fiziološkim i u patološkim stanjima, dotle GSJ, zahvaljujući visokomu intrinzičnom tlaku, u pravilu, sprječava izlaganje ždrijela i grkljana želučanom refluksatu. Dapače, povećanje intraezofagealnoga tlaka, izazvana distalnim refluksom, dodatno povećava tlak GSJ (38).

U supraezofagealnom području postoji nekoliko refleksnih mehanizama, koji nastoje spriječiti aspiraciju želučanoga refluksata. Dvije refleksne kretnje traheje štite dišne putove, za vrijeme podrigivanja i regurgitacije. Nadalje, ezofagoglotalni refleks koji pokreće naglo rastezanje jednjaka, štiti ždrijelo i dišne putove od proksimalnoga refluksa (38).

Gutanje također pomaže da refluksat ne prođe kroz GSJ. Faringealna faza gutanja pokrenuta podraživanjem ždrijela tekućinom, čisti ždrijelo s istodobnim poticanjem djelomičnoga zatvaranja glotisa. Faringoglotalnomu refleksnom mehanizmu dodatno pomažu i unutarnji laringealni refleksi, koji ograničavaju širenje aspirata i povećavaju njegov klirens. Tim mehanizmima treba dodati refleks kašlja i mukocilijarnu aktivnost traheobronhalne površine (3,38).

Kada obrambeni mehanizmi ne uspiju spriječiti ili neutralizirati učinke ekstraezofagealnih refluksa nastaju oštećenja ekstraezofagealnih struktura. Nastanak oštećenja danas se pokušava objasniti dvama mogućim temeljnim mehanizmiama:

1) mikroaspiracijom želučanoga sadržaja u ekstrezofagealne strukture, za vrijeme trajanja refluksa,
2) stimulacijom vagalnoga refleksnog luka, koji se proteže od distalnoga jednjaka do bronhopulmonalnoga i laringealnoga sustava, želučanim refluksatom.

Oba mehanizma podržavaju klinički i laboratorijski podatci, koji dokazuju štetan učinak želučanoga sadržaja na ekstraezofagealne strukture. Što se tiče prvoga mehanizma, treba istaknuti da fiziološki obrambeni mehanizmi predusreću razvitak oštećenja, a time i simptoma, sprječavanjem prodora refluksata u faringealna i laringealna područja. Stoga se spominje mogućnost da poznati i/ili nepoznati poremećaji zaštitnih čimbenika mogu biti odgovorni za nastanak ekstraezofagealnih simptoma (38).

U svezi s drugim mehanizmom, embriološka istraživanja pokazuju da jednjak i bronhalno stablo dijele zajedničko embrionalno podrijetlo, tj. oboje su se razvili iz cefaličkoga dijela primitivne probavne cijevi embrija. Stoga ne iznenađuje da dijele i zajedničku inervaciju preko nervusa vagusa (38-42). Zakiseljavanje distalnoga jednjaka podraži receptore osjetljive na kiselinu, a učinak može biti pojava prsne, nekardijalne boli ili interakcija s bronhalnim stablom i/ili strukturama gornjega dišnog sustava putem vagalnoga refleksnog luka (38,39).

Važno je istaknuti da nijedan mehanizam nije posve razumljiv, niti se kliničku važnost može procijeniti bez dodatnih podataka i znatno osjetljivijih načina otkrivanja ponašanja želučanoga refluksata (38,42).

1.1.4. Klinička slika GERB-a

Širok je raspon simptoma i znakova refluksne bolesti, što, s visokom učestalošću endoskopski negativnog GERB-a otežava, jasnu dijagnostiku i liječenje refluksne bolesti. Prema kliničkom tijeku, bolest dijelimo na tri oblika:

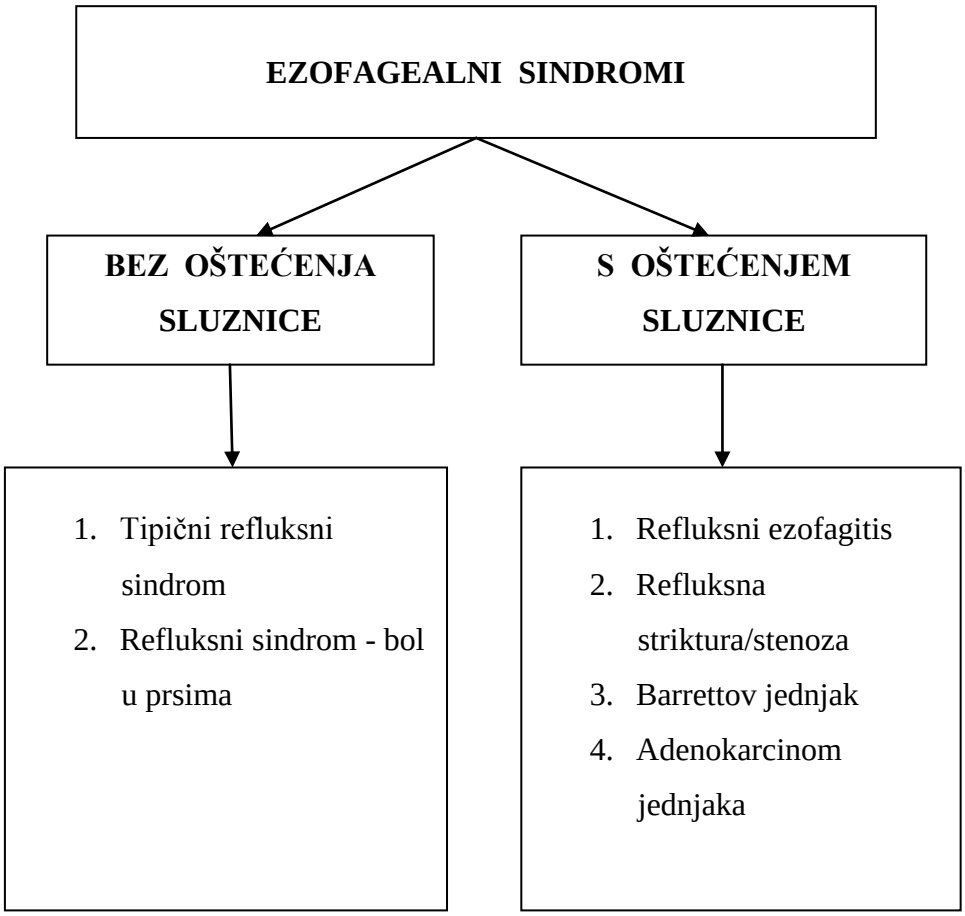
1. *blagi oblik* bolesti očituje se simptomima samo povremeno, ne prate ga promjene na jednjaku, pa ga najčešće smatramo „jednjakom preosjetljivim na kiselinu“,
2. *intermedijarni oblik* je kronično stanje popraćeno svakodnevnom žgaravicom, najmanje tri mjeseca, a kao i prijašnji oblik, nema promjena na jednjaku,
3. *teški oblik* je onaj s erozijama, ulkusima i strikturama jednjaka, potom Barrettovim jednjakom i na kraju adenokarcinomom jednjaka. Oko 10% bolesnika razvija zabrinjavajuće simptome, tj. disfagiju, mršavljenje, anemiju i krvarenja.

Općenito, simptome i znakove bolesti na temelju Montrealske definicije i podjele GERB-a dijelimo na tipične - ezofagealne (slika 2.) i atipične - ekstraezofagealne (slika 3.) (43).

1.1.4.1. Tipični (ezofagealni) simptomi

Žgaravica je vodeći simptom bolesti, a nastaje zbog podražaja živčanih vlakana jednjaka želučanim refluksatom. Definira se kao žareća bol u sredini prsišta, koja može početi u gornjemu dijelu trbuha i proširiti se sve do vrata (2). Međutim, kod nekih bolesnika, bol može biti probadajuća ili stezajuća, a ne žareća. Takva bol može sličiti srčanoj boli (angini). Kod nekih se bolesnika bol širi prema leđima. Kao što je u odjeljku o epidemiologiji bolesti spomenuto, žgaravica nastaje često (svakodnevna pojava kod gotovo 7% odraslih stanovnika

SAD-a). Najčešća je nakon obroka, osobito obilnijega, nakon jela veoma začinjene hrane, limuna, masti, čokolade, alkohola, a potiče je ležanje i prignuti tjelesni položaj.



Slika 2. *Ezofagealni sindromi GERB-a (Montrealska podjela)*

Prepoznavanje GERB-a prema žgaravici kao najvažnijemu simptomu ima osjetljivost od gotovo 90%, s pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 80%. Popratni simptomi kao nadutost, mučnina, bolovi u trbuhu čine dijagnozu GERB-a manje vjerojatnom. Žgaravica može trajati godinama s povremenim asimptomatskim razdobljima. Važno je naglasiti da žgaravica, kao osobiti simptom GERB-a, nije pokazatelj postojanja organskih promjena u jednjaku a ni njihove težine. Često bolesnici, sa srednje teškim do teškim oblikom GERB-a,

nemaju žgaravicu, a uzimlje se da je nema kod 25% bolesnika s Barrettovim jednjakom (29,31).

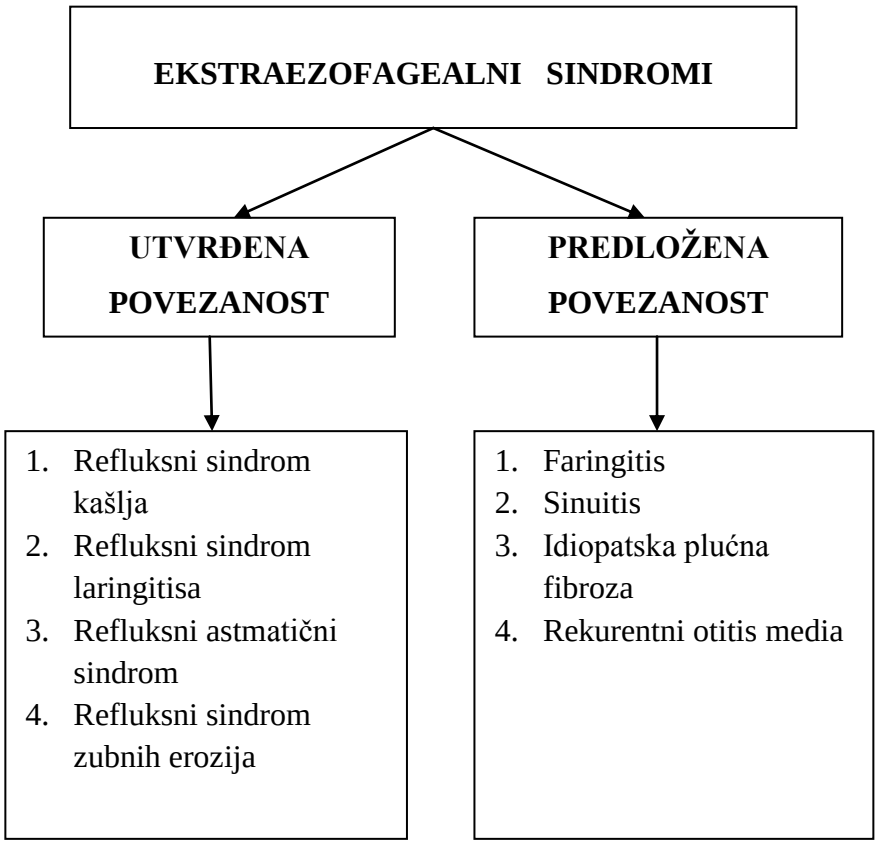
Regurgitacija označava iznenadni, spontani refluks manje količine kisele tekućine u usnu šupljinu, a nastaje većinom netom nakon obroka. Povremeno kod nekih bolesnika s GERB-om veća količina tekućine, katkada s primjesama hrane, refluksom dospije u gornji dio jednjaka. Osjećaj kiseloga okusa u ustima obično nastaje kada manja količina tekućine iz jednjaka kroz GSJ dođe u grlo, ali ako se kroz GSJ probije veća količina sadržaja, bolesnik se iznenada zatekne s ustima punim tekućine i/ili hrane. Učestala i dugotrajna regurgitacija može potaknuti razvitak zubnih erozija. Premda regurgitacija nastaje kod oko 2/3 bolesnika s GERB-om, česta je i kod zdravih osoba (31).

Disfagija, tj. otežano gutanje nastaje kod više od 30% bolesnika s GERB-om. Postupni razvitak disfagije za krutu hranu najčešće viđamo kod bolesnika s dugogodišnjom žgaravicom. Gubitak na tjelesnoj težini je rijetka pojava, jer bolesnici većinom imaju očuvan tek. Među najčešćim razlozima gubitka tjelesne težine jesu peptičke strikture ili Schatzkijev prsten, teška upala jednjaka, poremećaji peristaltike i adenokarcinom, nastao iz Barrettova jednjaka (3).

Rijetki simptomi povezani s GERB-om jesu naglo naviranje slane ili blago kisele tekućine u usnu šupljinu, bolno gutanje, podrigivanje, štucanje, mučnina i povraćanje. Neki, većinom stariji bolesnici su bez simptoma. Mnogo se starijih bolesnika s dugogodišnjom bolesti i s neznatnim simptomima najprije očituje komplikacijama GERB-a (3).

1.1.4.2. Atipični (ekstraezofagealni) simptomi

Osim dobro poznatih posljedica gastroezofagealnoga refluksa povezanih s jednjakom, refluks se spominje i kao mogući uzrok brojnih ekstraezofagealnih pojava, koje prema Montrealskoj definiciji svrstavamo u ekstraezofagealne sindrome (slika 3.) (43).



Slika 3. *Ekstraezofagealni sindromi GERB-a (Montrealska podjela)*

Najčešće ekstraezofagealne pojave jesu refluksni sindrom kašlja, refluksni astmatski sindrom i refluksni laringealni sindrom (39). Više se preglednih članaka bavilo različitim plućnim i otorinolaringološkim simptomima i poremećajima u sklopu ekstraezofagealnih manifestacija GERB-a (tablica 2.).

Premda se naizgled radi o različitoj skupini poremećaja i bolesti, neke su važne značajke svima zajedničke. Kao prvo, veliki dio bolesnika s ekstraezofagealnim pojavama GERB-a nema tipične simptome, žgaravicu i regurgitaciju. Nadalje, manje od 30% bolesnika ima endoskopske znakove refluksnoga ezofagitisa (3). Osim toga, većina se tih pojava liječi na sličan način, tj. antisekretornim lijekovima, što danas u pravilu znači inhibitorima protonske crpke (IPP). Upravo se najvažniji dokazi o stvarnoj uzročnoj povezanosti ponekih

ekstraezofagealnih pojava i GERB-a temelje na opažanjima istraživanja koja pokazuju učinkovitost antisekretornoga liječenja u ublažavanju ili otklanjanju ekstraezofagealnih simptoma i znakova.

Tablica 2. *Dokazane ili potvrđene ekstraezofagealne manifestacije GERB-a*

Plućne	**ORL**
Astma	Laringitis
Zviždanje (vizing)	Upala grla
Kronični kašalj	Promuklost
Rekurirajuća pneumonija	Neproduktivno pročišćavanje grla
Pneumonitis	Globus senzacije
Plućni apsces	Osjećaj gušenja
Apneja kod dojenčadi	Kontaktni ulkusi larinksa
Sindrom iznenadne dojenačke smrti *(SIDS)*	Laringomalacija
Cijanoza kod dojenčadi	Posteriorni eritem i edem glotisa
Bronhopulmonarna displazija kod dojenčadi	Laringealni granulomi
Rekurirajući krup (sipnja)	Karcinom larinksa
Opstruktivna *sleep* apneja kod odraslih	Karcinom farinksa
Idiopatska plućna fibroza (IPF)	Laringospazam
Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)	Stridor (pseudokrup)
Kronični bronhitis	Subglotične stenoze
Ostale	Otežano gutanje
Zadah iz usta	Vazomotorni rinitis
Zubne erozije	
Sandiferov sindrom (tortikolis dojenčadi)	

Refluksni laringitis je poremećaj koji se najčešće dovodi u vezu s GERB-om, ali manje od polovine bolesnika s laringitisom ima GERB. Procjenjuje se da se 4% do 10% bolesnika, koji traže pomoć otorinolaringologa, ima simptome GERB-a (44). Klasični laringoskopski nalaz je

posteriorni laringitis, tj. na stražnjoj trećini vokalnih nabora i interaritenoidnom području nastaje edem, eritem, a rjeđe granulomi ili ulceracije. Treba spomenuti da se promjene, uočene laringoskopijom, kod više od 80% zdravih dragovoljaca povezuju s refluksom (45). Tipični simptomi su kronična promuklost, kronični kašalj, osjećaj stranoga tijela u grlu (globus senzacije), neproduktivno pročišćavanje grla, pretjerano stvaranje sluzi, grlobolja i otežano gutanje (39).

Zubne erozije su prvi put povezane s refluksom želučanoga sadržaja u prikazu koji je G. F. Howden objelodanio 1971. godine (46). Dva istraživanja objelodanjena 1991. godine, pokazala su da je učestalost zubnih erozija kod neprobranog uzorka stanovništva od 5% do 16% (47), a istraživanja su među ispitanicima s utvrđenim GERB-om i vrijedom dvanaesnika (također posljedica hiperaciditeta) pokazala znatno veću učestalost zubnih erozija, od 20% do 40% (48). Zubne erozije nisu postojale kod ispitanika s drugim gastrointestinalnim poteškoćama (npr. kod kolecistektomiranih, s vrijedom želuca). Zanimljiv je i položaj erozija, pa se kod ispitanika koji jedu dosta kiselu hranu i piju sokove nalaze na prednjoj, labijalnoj strani zuba, a kod onih kojih kiselina potječe iz želudca (refluks želučanoga sadržaja, povraćanje) nalaze se na stražnoj, lingvalnoj strani zuba (46, 48).

Kronična upala srednjega uha s efuzijama čest je uzrok oštećenja sluha kod djece. Povezanost s refluksom kiseloga sadržaja u uho temelji se na opažanjima istraživanja Taskera i suradnika, koje je dokazalo da ima mnogo pepsina ili pepsinogena u kroničnim efuzijama srednjega uha, čime je otklonjena mogućnost da su u srednje uho dospjeli transudacijom (42,49,50). Unatoč spomenutomu, pravi dokazi o uzročnoj povezanosti refluksa s kroničnim otitisom još ne postoje.

Kronični sinuitis je česta bolest, a istraživanja provedena kod djece i odraslih govore o povećanoj učestalosti kroničnoga sinuitisa među bolesnicima s GERB-om i ekstraezofagealnim refluksom, kao što se spominje i povoljan učinak antirefluksnoga

liječenja. Najčešće su simptomi posljedica otoka sluznice nosa i sinusa, otežane drenaže sinusa i upale (42).

1.2. GERB I PLUĆNE BOLESTI

Poznata je povezanost GERB-a s mnogim dišnim bolestima, ali je često teško dokazati njihov pravi međuodnos (tablica 2.). Naime, u literaturi se nalaze različiti stavovi, od istodobnoga, međusobno nezavisnoga postojanja tih kliničkih oblika, njihove međusobne uzročne povezanosti, do stavova da jedna od spomenutih bolesti uzrokuje pogoršanje druge, već postojeće bolesti. O ovomu su istraživači mnogo raspravljali posljednjih nekoliko desetljeća, ali je znatno dulja povijest spoznaje o uzročno-posljedičnoj povezanosti GERB-a s dišnim bolestima.

1.2.1. Povijesni pregled

Sir William Osler je, 1892. godine, objelodanio knjigu s naslovom The Principles and Practice of Medicine, u kojoj spominje opažaje da preobilni obrok ili neke vrste namirnica mogu potaknuti astmatske napadaje. Premda ga danas većina autora smatra prvom osobom koja je uočila spomenutu povezanost, najranije opažanje povezanosti dišnih poremećaja s probavom opisano je već u Talmudu (46). On je još 1912. godine opisao povezanost astme i GERB-a, spominjući da „napadaji mogu biti izravna posljedica podraženosti bronhalne sluznice ili ..., neizravna posljedica refleksnih utjecaja iz želuca“. Devet godina prije, tj. 1903. godine, L. A. Coffin povezao je GERB s oštećenjima larinksa, upozoravajući da su „izbacivanje (eruktacija) zraka iz želuca“ i hiperaciditet odgovorni za simptome mnogih njegovih bolesnika s „postnazalnim katarom“, zaključujući pritom da je neprepoznavanje povezanosti tih kliničkih stanja posljedica toga što većina bolesnika nije imala gastrointestinalne simptome (51). William Heberden je, 1802. godine, napisao da je „u

astmatičara udah skraćen nakon obroka“, a Bray je, 1934. godine, opisao zapažanje da „dijetalna nerazboritost može dovesti do astmatskog napadaja“. Premda je Belsey, dvije godine prije od Kenedija, preporučio da se „u slučaju svake upale pluća nepoznata uzroka“ provjeri postoje li poteškoće s jednjakom, Kenedijev se članak iz 1962. godine smatra početkom novoga razdoblja istraživanja uzročno-posljedične povezanosti refluksa želučanoga sadržaja i nekih dišnih poremećaja (46).

1.2.2. Plućne bolesti povezane s GERB-om

U tablici 2. spomenute su najčešće plućne ekstraezofagealne manifestacije GERB-a. Nedvojbeno je da je najviše istraživanja tražilo poveznice GERB-a s astmom i/ili kroničnim kašljem, ali s njima treba spomenuti poveći i dalje povećavajući popis plućnih poremećaja, kod kojih je također utvrđena povezanost s GERB-om. To su: primjerice, opstruktivna apneja na spavanju, idiopatska plućna fibroza, kronična opstruktivna plućna bolest, bronhiektazije, plućne atelektaze i pneumonija. U novije se doba s GERB-om povezuju i nodularna granulomatozna bronhijalna bolest, obliterirajući bronhiolitis s pneumonijom, sklerodermija, obliterirajući bronhiolitis nakon transplatacije pluća i netuberkularne mikobakterijske infekcije pluća (41).

1.2.2.1. Astma

Astma je česta bolest koja zahvaća 5% do 10% stanovništva. Pojavnost joj je, posljednjih nekoliko desetljeća, rasla diljem svijeta. Učestalost se GERB-a kod astmatičara procjenjuje na 30% do 90%, što je odraz različitosti u definiranju GERB-a i razlika među proučavanim skupinama bolesnika (38). Više je istraživanja pokazalo da mnogo bolesnika s astmom ima asimptomatski ili *„silent“* GERB (38,41). Pri postavljanju dijagnoze, važno je posumnjati da se radi o astmi, čiji je čimbenik pogoršanja ili, pak, glavni uzrok gastroezofagealni refluks.

Premda bolesnici često nemaju simptome refluksa, neki anamnestički podatci govore u prilog dijagnozi astme povezane s GERB-om. Dispneja, sipnja ili kašalj mogu nastati ubrzo nakon obilnoga obroka ili, pak, jela hrane koja snižava tonus DSJ (čokolada, kofein, alkohol, pepermint), a uočena je istodobna pojava simptoma astme i refluksa. Glavnu ulogu u raspoznavanju astme, uzrokovane GERB-om, ima klinički odgovor na liječenje inhibitorima protonske crpke. Sklonost pozitivnomu odgovoru na antisekretorno liječenje uočena je kod nekih skupina astmatičara (44,51).

1.2.2.2. Kronični kašalj

Kronični kašalj definira se kao kašalj koji traje od tri do osam (ili više) tjedana i ubrajamo ga među najčešće simptome koji bolesnika dovode liječniku. Osim cijeđenja nazofaringealnoga sekreta i astme, GERB je jedan od triju najčešćih uzroka kroničnoga kašlja. Naime, GERB je uzrok kašlja kod 20% do 40% bolesnika (51,52). Smatra se da je u nastanku kašlja kod bolesnika s GERB-om, vagalni ezofagotraheobronhalni refleks važniji od mikroaspiracija želučanoga sadržaja (53). Na GERB kao uzrok kroničnoga kašlja treba posumnjati kod nepušača, potom kod bolesnika koji ne troše lijekove koji mogu izazvati kašalj (ACEI), koji imaju urednu rendgensku sliku pluća i nemaju astmu ili dokaz cijeđenja nazofaringealnoga sekreta.

1.2.2.3. Opstruktivna apneja na spavanju

Opstruktivna apneja na spavanju definira se kao prestanak disanja tijekom spavanja s istodobnim dišnim naporom, koji traje najmanje 10 sekunda. Važnim se smatra 10 ili više razdoblja apneje tijekom sata spavanja (54). GERB može doprinijeti pojavi opstruktivne apneje na spavanju, ali njihova povezanost može biti posljedica zajedničkih rizičnih čimbenika, kao što su debljina i pijenje alkohola (55). Ing i suradnici istraživali su

(polisomnografija, pH monitoriranje) skupinu bolesnika s opstruktivnom apnejom na spavanju i skupinu zdravih ispitanika (56). Utvrdili su znatno veću pojavnost GERB-a među bolesnicima s apnejom, ali i vremensku povezanost razdoblja refluksa s pojavom apneje ili hipopneje. Treba reći da, unatoč utvrđenoj povezanosti opstruktivne apneje na spavanju i GERB-a, narav te veze ostaje nejasna.

1.2.2.4. Idiopatska plućna fibroza

Idiopatska plućna fibroza (IPF) osobit je oblik kronične fibrozirajuće pneumonije, nepoznata uzroka, s histološkom slikom obične intersticijske pneumonije (57). Vodi k oštećenju izmjene plinova na alveolokapilarnoj membrani, razvitku plućne hipertenzije, plućnoga srca i smrti (58). Bolest dulje vrijeme pobuđuje zanimanje istraživača, zbog hipotetske povezanosti s GERB-om. Mays i suradnici su, na uzorku od 48 bolesnika s plućnom fibrozom pokazali, da je među njima znatno veća učestalost hijatalne kile i refluksa nego u kontrolnoj skupini, što su pokušali objasniti ponavljanim traheobronhalnim mikroaspiracijama želučane kiseline tijekom duljega razdoblja (59). Tobin i suradnici proveli su mjerenje pH jednjaka kod 17 bolesnika s patohistološki potvrđenom IPF (58). Kod 16 bolesnika utvrđen je distalni i/ili proksimalni refluks, ali samo je 25% bolesnika imalo tipične simptome GERB-a. Na temeljem utvrđenoga, istraživači su zaključili da refluks želučane kiseline može doprinjeti razvitku IPF, ali, unatoč tomu, pravi je uzrok nerazjašnjen. Najuvjerljivijim pokazateljem uloge GERB-a u patogenezi IPF-a smatra se poboljšanje IPF-a antirefluksnim liječenjem (51).

1.2.3. Patogeneza plućnih bolesti povezanih s GERB-om

Mnoga su istraživanja proučavala poveznost GERB-a i plućnih bolesti. Utvrđeno je da je pojavnost astme, kroničnoga bronhitisa i kronične opstruktivne plućne bolesti gotovo dva put veća kod bolesnika primljenih zbog ezofagitisa i/ili stikture jednjaka nego u kontrolnoj

skupini (60). Ipak najviše se istraživanja bavilo odnosom astme i GERB-a, što je i razumljivo zbog visoke učestalosti tih bolesti. Učestalost GERB-a među astmatičarima je veća od 80%. Premda većina ima prepoznatljive simptome GERB-a, neki su bolesnici bez simptoma („*silent"* GERB) (61).

Kao što je već spomenuto, veća učestalost plućnih bolesti, kod bolesnika s GERB-om, može dijelomično biti posljedica zajedničkoga embrionalnog podrijetla jednjaka i pluća. Smatra se da svoj udio u razvitku plućne bolesti ima i građa gornje probavne cijevi i bronhopulmonalnog sustava. Naime, da bi se omogućio razvitak artikuliranoga govora, ljudski grkljan je položen znatno kaudalnije, čime je olakšana aspiracija kiseloga refluksata (46).

Povezanost gastroezofagealnoga refluksa i bolesti dišnoga sustava može se promatrati kroz klinička stanja koja vode k:

1) povećanju transdijafragmalne razlike tlaka,
2) povećanju intraabdominalnoga tlaka,
3) intrinzičnoj slabosti mišića jednjaka.

Povećanje transdijafragmalne razlike tlaka svojstveno je primarnima plućnim bolestima, gdje je tlak u prsnoj šupljini negativan u odnosu na trbušnu šupljinu, a k tomu se i mijenja tijekom dišnoga ciklusa. Čimbenici koji utječu na porast transdijafragmalnoga tlaka, najčešće će smanjiti djelotvornost već oslabljenoga DSJ. Primjerice, kod astmatičara će bronhospazam povećati frekvenciju prolaznog opuštanja DSJ i pogoršati refluks (41,62).

Povećanje intraabdominalnoga tlaka može potaknuti trudnoća, veliki ascites, debljina; zajedničko im je da mogu dovesti do povećanja refluksa.

Intrinzična slabost mišića jednjaka javlja se s primarnim miopatijama, sklerodermijom, ali je može izazvati i mnogo lijekova s negativnim utjecajem na učinkovitost DSJ, čime ti lijekovi uzrokuju ili pogoršavaju refluks.

U tablici 1. spomenuta su stanja, koja mogu uzrokovati ili pogoršati postojeći refluks.

GERB potiče razvitak plućnih bolesti na dva načina:

1. mikroaspiracijom želučanoga sadržaja, kada on uspije proći GSJ (*proksimalni refluks*),
2. refleksnim nervnim mehanizmom, koji nastaje kada je refluks ograničen na DSJ (*distalni refluks*).

Mikroaspiracija (refluksna teorija). Zdravi pojedinci mogu, u snu, bez posljedica aspirirati malu količinu oralnoga sekreta (63). Okultna aspiracija najčešće nastaje u stanjima sužene svijesti (64). Proksimalni refluks je preduvjet aspiracije, a posljedice će odrediti trajanje događaja (akutni ili kronični), obujam i priroda aspirata.

Spoznaje o ovom mehanizmu stečene su većinom na životinjskim uzorcima (65-67). Smatra se da mikroaspiracija kiseloga refluksata u bronhopulmonalni sustav može imati neposredni i posredni učinak. Neposredni učinak podrazumijeva spazam dišnih putova, a posredni pokretanje kroničnih upalnih promjena, koje potom povećavaju reaktivnost dišnih putova (51,61). Ricciardolo i suradnici su na životinjskomu uzorku pokazali da udisanje limunske kiseline vodi k povećanju plućne rezistencije razmjerno udahnutoj količini (51,65). Slično tomu, Tuchman i suradnici pokazali su da je povećanje plućne rezistencije znatno veće nakon ubrizgavanja HCl u dušnik nego u jednjak pokusnih životinja (67). Ova im je spoznaja poslužila kao dokaz da je refluks veoma važan čimbenik u nastanku dišnih poremećaja. Uočili su da i cervikalna vagotomija poništava učinke zakiseljavanja dušnika i jednjaka.

Mikroaspiraciju se pokušalo otkriti i scintigrafijom. Scintigrafija bi se učinila ujutro, nakon što bi, dan prije, bolesnik pojeo obrok obilježen radioaktivnim izotopom. Međutim, samo su kod malobrojnih bolesnika nađeni tragovi radioaktivnosti u plućima, iz čega je zaključeno da se radi o maloj količini aspirata ili o ograničenjima primijenjene metode (68-70).

Rijetka slična istraživanja provedna su na ljudima. Jedno takvo, u namjeri da potvrde refluksnu teoriju, proveli su Jack i suradnici. Kod četiriju bolesnika s astmom i GERB-om i triju zdravih ispitanika pratili su istodobno pH vrijednosti u jednjaku i traheji (71). Pokazali su da distalni refluks, tj. ezofagealna acidifikacija bez mikroaspiracije, vodi padu vršnoga ekspiratornog protoka zraka (od engl. peak expiratory flow - PEF) za 8 L/min, a u primjeru ezofagealne i trahealne acidifikacije PEF je opao za 84 L/min.

Ezofagobronhalni refleks (refleksna teorija). Nasuprot oštećenjima sinonazalne sluznice, sluznice grkljana i zubnih erozija, koje nastaju prije svega zbog neposrednoga dodira s refluksatom, u nastanku kašlja i astme prevladavajući je refleksni mehanizam. Nekolicina je istraživača pokušala objasniti vezu refluksa i dišnih simptoma ubrizgavanjem kiseline u jednjak i/ili u dušnik. Tako su Field i suradnici, u skupini ispitanika kojima su ubrizgali HCl u jednjak (Bernsteinov test), uočili povećanje minutne ventilacije (72), dok se istodobno sve druge plućne i dijafragmalne funkcije nisu promijenile. Znatno su veće promjene minutne ventilacije ustanovljene kod bolesnika s pozitivnim nego kod onih s negativnim Bernsteinovim testom. Druga je skupina istraživača uočila da su dišni simptomi nađeni samo kod Bernstein pozitivnih bolesnika (73), što je suprotno teoriji o „*silent*“ refluksu.

Veliku podršku tvrdnji da izdvojeni distalni refluks može prouzročiti funkcionalne promjene u dišnom sustavu ponudilo je istraživanje Schana i suradnika, koji su primijenili Bernsteinov test, zajedno s pH-mjerenjima distalnoga i proksimalnog jednjaka (74,75). Utvrdili su zamjetno povećanje plućne rezistencije nakon ubrizgavanja nevelike količine kiseline u jednjak, a da pritom nije uočen refluks u proksimalni jednjak. Danas se smatra da je refluks želučanoga sadržaja u jednjak, bez aspiracije u dišne putove, dovoljan poticatelj za povećanje vagalnoga tonusa. Kiselina potiče receptore distalnoga jednjaka, koji podražaj odašilju aferentnim vagalnim vlakanima u nucleus tracti solitarii. Altschuler i suradnici su,

imunohistokemijskim tehnikama, definirali neuroanatomsku i neurofiziološku podlogu tih refleksa (76,77).

Moguće je da prenaglašeni vagalni odgovor, potaknut zakiseljenjem jednjaka, potiče bronhalnu hiperreaktivnost kod astmatičara. Pokazalo se da primjena atropina, prije ubrizgavanja HCl u jednjak, može spriječiti pad maksimalnoga ekspiratornog protoka (engl. Forced Expiratory Flow - FEF) pri 50% forsiranoga vitalnog kapaciteta (engl. Forced Vital Capacity - FVC), što opetovano upućuje na vagalno podrijetlo učinka (78). Do slična zaključka došli su Wright i suradnici, nakon gotovo istovjetna istraživanja, na 136 osoba oboljelih od GERB-a, čime je dodatno utvrđena važnost zakiseljavanja distalnoga jednjaka, kao pokretača dišnih smetnji (79). Na životinjama je pokazano da se pogoršanje plućne funkcije, slično acidifikaciji, može ostvariti i balon-dilatacijom jednjaka. Cervikalna vagotomija otklanja učinke spomenutih zahvata (80).

Neuroinflamatorni odgovor, potaknut zakiseljavanjem jednjaka, također može dovesti do dišnih smetnja. Nervus vagus inervira glatke mišiće i submukozne žljezde dišnih putova do razine bronhiola. Impulsi se, eferentnim vagalnim vlaknima, prenose iz stražnje motoričke jezgre i nucleusa ambiguusa. Nakon podražaja vagusa, iz postganglijskih sinapsa, oslobađa se neurotransmiter acetilkolin, koji se veže za kolinergičke receptore mišićnih i žljezdanih stanica. Posljedica je kontrakcija glatih mišića dišnih putova i pojačano lučenje sluzi. Stoga će primjena antikolinergika i obostrana vagotomija izazvati bronhodilataciju, osobito većih dišnih putova (80).

Međutim, zakiseljavanjem jednjaka podražena neadrenergička, nekolinergička senzorna vlakna potiču ekstravazaciju plazme u dišne putove. Prema svemu, to je, zapravo, učinak tahikinina, npr. supstancije P i neurokinina A, koji se zbog acidifikacije oslobađaju iz senzornih neurona. Vjerojatno je da su jednjak i dišni sustav povezani *lokalnim aksonskim refleksom* (65,81).

1.2.4. Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti

Tri su glavna razloga za liječenje GERB-a:

1. osloboditi bolesnika simptoma koji pogoršavaju kakvoću njegova života,
2. spriječiti nastanak komplikacija bolesti ili ih pokušati izliječiti ako već postoje,
3. održavanje remisije, odnosno sprječavanje ponovnog nastanka bolesti (82).

Spomenuto danas pokušavamo provesti na sljedeći način:

1. promjenom načina života,
2. upotrebom lijekova,
3. endoskopskim liječenjem,
4. kirurškim liječenjem.

Promjena načina života svakako nije bitna u liječenju GERB-a, ali promjenama navika i prehrane jedan dio oboljelih zasigurno doprinosi poboljšanju svoje bolesti. *Endoskopsko liječenje* preporučeno je osobama koje povoljno reagiraju na antisekretorne lijekove, najčešće inhibitora protonske crpke, ali ne podnose njihovo dugotrajno uzimanje, i osobama koje ne žele kirurško liječenje, fundoplikaciju (83,84). Dosadašnje spoznaje ne opravdavaju čestu primjenu endoskopskoga liječenja, nego upućuju na daljnje istraživanje, inovacije i dugotrajno praćenje pomoću dobro dizajniranih kliničkih studija.

Kirurško liječenje GERB-a se ni do danas ne temelji na općeprihvaćenim preporukama. Stoga je ograničeno na odabrane bolesnike, i to one koji ne žele dugotrajno uzimanje antisekretornih lijekova, one s patološkom izloženosti jednjaka želučanoj kiselini tijekom 24 sata (dokazana pH mjerenjem) i onima s bitno smanjenim tlakom donjega sfinktera jednjaka, pod uvjetom da su dužina jednjaka i peristaltika jednjaka normalne (85).

Primjena lijekova (farmakoterapija) danas je najvažniji način liječenja GERB-a. Budući da 50%-70% bolesnika, koji se upućuju gastroeneterologu, nema endoskopski dokazane upalne promjene (NERB) (86), kao glavni cilj farmakoterapije GERB-a ističe se uklanjanje

simptoma sa što duljim održavanjem remisije. Zbog veoma čestih relapsa bolesti, bez obzira na endoskopski nalaz, većina bolesnika treba učinkovito liječenje održavanja da bi se smanjili simptomi i predusrele naknadne posljedice (87).

Prihvaćeni načini primjene lijekova u liječenju GERB-a jesu kontinuirano i diskontinuirano liječenje, pri ćemu je kontinuirano liječenje nedvojbeno najučinkovitije, najskuplje, ali i popraćeno slabom suradnjom bolesnika (88,89). Točna duljina kontinuiranoga liječenja nije utvrđena, ali smatra se da je to ono liječenje koje traje dulje od četiri mjeseca (90).

Danas su na raspolaganju četiri osnovne skupine lijekova, koji se koriste u liječenju GERB-a:

1. antacidi, koji neutraliziraju želučanu kiselinu,
2. antagonisti histaminskih H_2 receptora (H_2 antagonisti),
3. inhibitori protonske crpke (IPP), koji slabije ili jače potiskuju izlučivanje želučanu kiseline,
4. prokinetici, koji pojačavaju pokretljivost probavne cijevi s posljedično pojačanom pasažom regurgitiranoga sadržaja iz jednjaka i povećanjem tonusa DSJ.

Najčešći način farmakoterapije GERB-a je liječenje inhibitorima protonske crpke, koji su, premda početno najskuplji, pokazali najveću učinkovitost i dobru podnošljivost. Kao OTC (Over the Counter) lijekovi namijenjeni samoliječenju bolesnicima, jesu dostupni antacidi, te polovične doze H_2 antagonista i IPP. Prokinetici se, u liječenju GERB-a, sve više napuštaju. Brojna istraživanja navode korist diskontinuiranog liječenja IPP, pa se savjetuje makar ga jednom pokušati uvesti, nakon završenoga dvomjesečnog liječenja, standardnom dozom. Ako ni dvostruka doza IPP ne postiže učinak, treba razmisliti o endoskopskomu ili kirurškom liječenju (91).

1.2.5. Utjecaj liječenja GERB-a na plućne bolesti povezane s GERB-om

Kao što je već spomenuto, najviše rasprava o uzročno-posljedičnoj povezanosti GERB-a i ekstraezofagealnih manifestacija odnosi se na povezanost GERB-a i astme. Zasigurno bi

najbolja potvrda spomenute povezanosti bila remisija astme zbog antirefluksnoga liječenja. U namjeri da to potvrde ili pobiju, Coughlan i suradnici su proučavali rezultate 12 istraživanja, koja su procijenivala učinak antirefluksnoga liječenja na tijek astme. Zaključili su da podatci nedosljedno potvrđuju učinkovitost antirefluksnoga liječenja u kontroli astme, premda priznaju da određene podskupine oboljelih od astme mogu imati korist od spomenutoga liječenja (51,92).

S druge strane, zaključci Fielda i Sutherlanda utemeljeni na raščlambi 12 istraživanja, s 326 ispitanika, oboljelih od GERB-a i astme i liječenih antisekretornim lijekovima, spominju da je 69% oboljelih od astme pokazalo jasno poboljšanje bolesti, a među 62% oboljelih smanjena je primjena antiastmatskih lijekova (51,93). O učinkovitosti liječenja raspravlja se i u istraživanjima koja su pratila učinak liječenja lanzoprazolom i omeprazolom na refluksnu bolest i astmu. Spominje se smanjenje broja astmatskih ataka i jasno poboljšanje kakvoće života (94,95).

Na temelju spoznaja, iz prijašnjih istraživanja, među bolesnicima s nekontroliranom astmom, preporučeno je liječenje refluksne bolesti i onda kada se ne očituje klasičnim simptomima. Međutim, nedavno provedeno istraživanje (Study of Acid Reflux in Asthma - SARA) utvrdilo je da nema dokaza učinkovitosti antirefluksnoga liječenja u kontroli astme kod bolesnika sa subkliničkom slikom refluksne bolesti, tj. *„silent“* refluksom (96). Utvrdilo se da se pH-metrijom ne može prepoznati podskupine oboljelih od astme, koje bi mogle odgovoriti na liječenje inhibitorima protonske crpke, kako to predlažu neka druga farmakološka istraživanja (51,93). Ovi podatci potiču provjeru postojećih smjernica liječenja, koje se koriste u kliničkoj praksi.

Zaključak istraživanja, koja su procjenivala učinak antirefluksne kirurgije na astmu je većinom poboljšanje refluksne bolesti ali i astme, što obično podrazumijeva i smanjenu potrebu za lijekovima (IPP, antiasmatici), dok je istodobno učinak na plućnu funkciju

neznatan ili ga nema. Spominje se da je učinkovitost nadzora astme jednaka onoj koju ostvaruju antirefluksni lijekovi (97).

Neuvjerljivi su pokušaji malobrojnih istraživanja da dokažu poremećaje plućne funkcije kod bolesnika s GERB-om. Spechler i suradnici su promatrali skupinu od 207 bolesnika s GERB-om (98). Prema načinu liječenja svrstali su ih u nekoliko podskupina ali, nakon godinu dana nisu uočili velike razlike između pokazatelja plućne funkcije različitih skupina. Schachter i suradnici istraživali su 147 debelih osoba, koje su kirurški podvrgnute smanjenju tjelesne težine (99). Ispitanike su rasporedili prema težini GERB-a procijenjenoj prema anamnezi (trajanje, učestalost, težina simptoma) i ezofagoskopskom nalazu. Svima su učinili plućne funkcionalne testove i na koncu utvrdili oštećenu difuziju plinova u skupini bolesnika s teškim refluksom.

1.3. PLUĆNA FUNKCIJA

Ispitivanje plućne funkcije objektivan je način procjene funkcionalnog stanja dišnoga sustava, s preduvjetom dobre suradnje ispitanika. U opstruktivnim plućnim bolestima, to je najvrjednija dijagnostička metoda. Funkcionalni testovi primjenjuju se radi postavljanja dijagnoze, procjene liječenja, operabilnosti, u epidemiološkim istraživanjima, rehabilitaciji, sportskoj medicini, a osobito u dijagnostici profesionalnih plućnih bolesti, radi ocjene nesposobnosti ili preostale radne sposobnosti (100). Različite plućne bolesti uzrokuju poremećaj dišnoga ciklusa na različitim razinama. Testovima plućne funkcije ispituju se svi dijelovi tog ciklusa:

1. ventilacija (dovod zraka iz okolišne atmosfere do alveola),
2. distribucija (raspodjela zraka u plućima),
3. difuzija (prolazak zraka kroz alveolokapilanu membranu),
4. perfuzija (prokrvljenost pluća),
5. utilizacija (iskorištenost kisika u tkivima).

1.3.1. Ventilacija

Ventilacija je pojam kojim, u respiracijskoj fiziologiji, opisujemo kretanje zraka u pluća ili iz pluća. Pri svakomu udahu (ili izdahu) u pluća uđe (ili iziđe) oko 500 ml zraka („*tidal volumen"*), što u vremenu od jedne minute uz prosječnu frekvenciju disanja od 15 ciklusa u minuti iznosi 7500 ml (*„totalna ventilacija"*). Međutim, samo dio obujma udahnutoga zraka dolazi u alveole, gdje se vrši izmjena plinova i čini tzv. „*alveolarnu ventilaciju"*. Od svakih 500 ml udahnutoga zraka na alveolarnu ventilaciju otpada oko 350 ml (5250 ml/min). Alveolarna ventilacija je veoma važna, jer čini količinu svježe udahnutoga zraka koji sudjeluje u izmjeni plinova. Preostalih 150 ml po udahu (2250 ml/min) ne sudjeluje u izmjeni plinova i čini tzv. „*mrtvi prostor"*, koji se dijeli na anatomski i fiziološki mrtvi prostor.

Anatomski mrtvi prostor je obujam zraka koji se nalazi u provodnim dišnim putovima, počevši od nosa i usta do krajnjih bronhiola. Prosječna veličina anatomskoga mrtvog prostora kod ljudi je oko 150 ml.

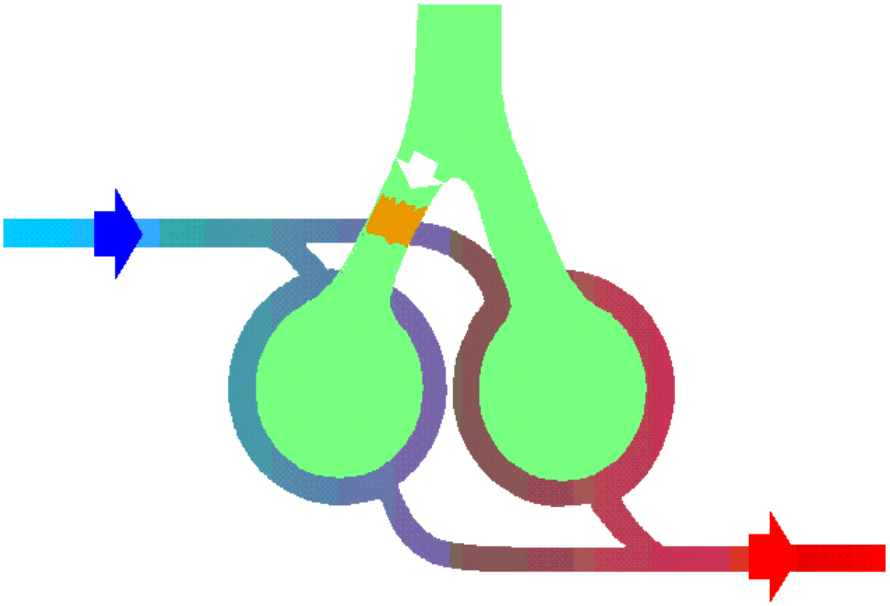
Fiziološki mrtvi prostor je obujam zraka u plućima, iz kojeg nije uklonjen ugljični dioksid (CO_2). Uključuje anatomski mrtvi prostor, ali i obujam dobro ventiliranih, no slabo perfundiranih alveola, u kojima je izmjena plinova neprimjerena.

Kod zdravih osoba, obujmovi su ovih prostora gotovo jednaki. Međutim, kod plućnih bolesnika, zbog nerazmjera perfuzije i ventilacije, fiziološki mrtvi prostor može biti znatno veći. Jedan od pokazatelja nerazmjera ventilacije i perfuzije je povećanje intrapulmonalnoga šanta (101).

1.3.2. Intrapulmonalni šant

Intrapulmonalni šant (slika 4.) je pojam koji se odnosi na krv koja ulazi u arterijski sustav, a da prije nije prošla kroz ventilirana plućna područja. U zdravim plućima, neke bronhalne arterije, nakon perfuzije bronha, dobivaju krv iz plućnih vena, pa je razina kisika (O_2) u njima smanjena. Drugi izvor je mala količina koronarne venske krvi, koja se, preko Thebesianovih

vena, ulijeva izravno u lijevu klijetku. Posljedica miješanja, sa slabo oksigeniranom krvi, je smanjenje parcijalnoga tlaka kisika arterijske krvi (pO_2). Neki bolesnici imaju anomalni vaskularni spoj između malih plućnih arterija i vena (pulmonalne arteriovenske fistule), a kod nekih srčanih bolesnika može se izravno miješati venska i arterijska krv kroz otvore srčane pregrade.



Slika 4. *Shematski prikaz intrapulmonalnoga šanta*

(prilagođeno prema: www.deeppicture.com)

Važna značajka intrapulmonalnoga šanta je da se hipoksija ne može dokinuti udisanjem 100% kisika, a razlog tomu je što krv koja zaobilazi ventilirane alveole nikada nije izložena visokomu alveolarnom pO_2, pa stalno podržava niži arterijski pO_2. Međutim, određeno povećanje pO_2 arterijske krvi nastaje zbog dodavanja O_2 kapilarnoj krvi, iz ventiliranoga pluća. Većina dodanoga O_2 nije vezana za hemoglobin, nego je otopljena, jer je krv koja

perfundira ventilirane alveole gotovo posve zasićena. Udisanje 100% O_2 je veoma osjetljiva metoda mjerenja intrapulmonalnoga šanta, jer kada je alveolarni pO_2 visok i neznatno smanjenje arterijske razine O_2 uzrokuje razmjerno veliko smanjenje pO_2 (102).

Intrapulmonalni se šant može povećati zbog atelektaza, a jedan od razloga nastanka atelektaza je gubitak površinske napetosti alveola, zbog oštećenja surfaktanta. Surfaktant je površinski aktivni lipoproteinski kompleks, koji stvara tip II alveolarnih stanica. Bjelančevine i lipidi koji čine surfaktant imaju hidrofilne i hidrofobne krajne skupine. Najvažnijim sastojkom smatra se dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC), koji se stvara u plućima iz masnih kiselina, koje dotječu krvotokom ili nastaju u plućima. Spomenuta molekula, svojima hidrofilnim i hidrofobnim krajnim skupinama, stvara odbojne sile koje neutraliziraju učinak privlačnih sila između molekula tekućega površinskog sloja alveola, a koje su odgovorne za stvaranje površinske napetosti. Time smanjuje površinsku napetost i težnju prema kolapsu alveola. Sinteza DPPC je brza, pa je i brza obnova surfaktanta. Ako se prekine krvotoka u dijelu pluća, npr. kao posljedica embolije, smanjuje se i stvaranje surfaktanta. Surfaktant nastaje u kasno fetalno doba, stoga novorođenčad rođena prije vremena (28. do 32. tjedan), zbog manjka surfaktanta, razviju respiratorni distres sindrom, zbog čega mogu umrijeti.

Uloga surfaktanta je višestruka. Kao prvo, smanjenjem površinske napetosti alveola omugućava lakše širenje pluća pri svakomu udahu s manjom potrošnjom energije. Kao drugo, podržava postojanost alveola. Naime, kada se uzme u obzir da se u plućima nalazi oko 300 milijuna alveola, bez toga bi se učinka razvile brojne atelektaze. Određena se bolesna stanja upravo očituju kolapsom alveola i nastankom atelektaza. I, kao treće, surfaktant pomaže da alveole ostanu suhe. Naime, smanjenjem površinske napetosti surfaktant sprječava transudaciju u alveole.

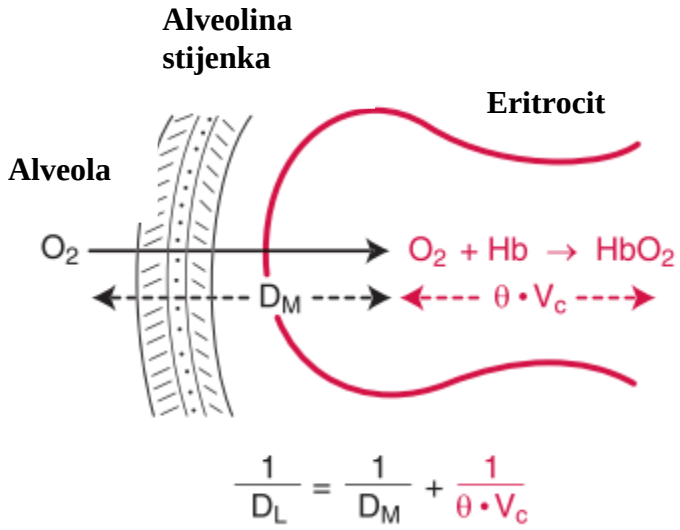
Na temelju spomenutih funkcija, manjak surfaktanta smanjit će plućnu rastezljivost, pojavit će se područja atelektaza, a alveole će se puniti transudatom.

Potvrda za to je „respiratorni distres sindrom novorođenčadi“, bolest koja nastaje upravo zbog manjka surfaktanta (103).

1.3.3. Difuzija

Izmjena plinova kroz alveolokapilarnu membranu pluća odvija se difuzijom. Prije svega 70-ak godina, neki su fiziolozi vjerovali da kisik iz pluća dolazi u kapilare aktivnom sekrecijom, a ne, kao što nam je to danas poznato, pasivnom difuzijom (slika 5). Difuziju opisuje Fickov zakon, prema kojemu je prijenos plina, kroz sloj tkiva, razmjeran površini membrane i transmembranskoj razlici tlaka plinova, a obrnuto razmjeran debljini membrane. Površina alveolokapilarne membrane, kroz koju se odvija izmjena plinova, je veoma velika i je od 50 do 100 četvornih metara. Alveolokapilarna membrana je i iznimno tanka. Na mnogim je mjestima debela samo oko 0,3 μm, pa je svojom građom savršena za difuziju. Nadalje, veličina prijenosa plinova je razmjerna difuzijskoj konstanti (Θ), koja zavisi o svojstvima tkiva i, osobito, plina. Difuzijska konstanta je razmjerna topljivosti plina, a obrnuto razmjerna kvadratnomu korijenu njegove molekulske težine. To, primjerice, znači da CO_2, zbog velike topljivosti, difundira oko 20 puta brže nego O_2, jer je razlika molekulskih težina tih plinova samo neznatna. Kako je i spomenuto, difuzija je pasivan proces, tj. ne troši energiju. Difuzija, međutim, nije pošteđena svake vrste otpora. Ukupni otpor difuziji je zbroj otpora, koji daje membrana ($1/D_M$), i otpora krvi ($1/V_C$). Otpor koji pruža alveolokapilarna membrana je zbroj otpora koji pruža epitel, intersticij, endotel i topljivost plina u graničnomu sloju. Ukupni krvni otpor sastoji se od konvekcije plazme, difuzije u eritrocit i kemijske reakcije s hemoglobinom. Dok je poznato da je prijenos kisika u plućne kapilare uobičajeno ograničen veličinom protoka krvi, a u nekim okolnostima i na razini difuzije, dotle je prijenos ugljičnoga monoksida (CO) ograničen samo difuzijom, pa je to plin izbora za mjerenje difuzijskih svojstava pluća.

Opisano svojstvo CO iskorišteno je u oblikovanju danas najčešće upotrebljavane metode mjerenja difuzijskoga kapacitata pluća (DL_{CO}), tzv. metode jednoga udaha (engl. *single breath method*).



Slika 5. *Shematski prikaz difuzije kroz alveolokapilarnu membranu*

(prilagođeno prema: West J.B. Respiratory physiology, 9th edition 2012)

U stvarnosti, otpori su, zbog membranske i krvne sastavnice, otprilike podjednaki, tako da, zbog bolesti, smanjeni kapilarni protok krvi može smanjiti DL_{CO}. Ako osoba udiše kisik pod većim tlakom smanjuje se reakcijska brzina ugljičnoga monoksida (CO) s oksihemoglobinom, zbog natjecanja za isto vezno mjesto s O_2. Posljedica je smanjeni difuzijski kapacitet, zbog udisanja kisika. Na temelju ove spoznaje, pri mjerenju difuzijskoga kapaciteta pluća, udisanjem kisika u različitoj koncentraciji, može se odvojiti utjecaj membranske (D_M) i krvne sastavnice (V_C).

Mjerenjem difuzijskoga kapaciteta pluća stječe se uvid u funkcionalnu cjelovitost alveolokapilarne (plućne) membrane. Različita stanja mogu utjecati na odstupanja od predviđenih vrijednosti. Npr. emfizem oštećuje alveolarne pregrade i smanjuje površinu alveolokapilarne membrane. Difuzija će biti smanjena i u slučaju zadebljanja membrane,

primjerice u plućnoj fibrozi. DL_{CO} je snižen u intersticijskim bolestima (hipersenzitivni pneumonitis), i u bolestima uzrokovanim udisanjem prašine (silikoze). Budući da prijenos CO zavisi i o količini krvi u plućnim kapilarama, DL_{CO} će biti smanjen zbog anemije, a povišen zbog policitemije. Bolesti plućnih krvnih žila, s posljedičnim smanjenjem kapilarnoga protoka, također smanjuju DL_{CO}. Pušači, zbog umjerenoga emfizema i zadržavanja CO, također imaju manji DL_{CO}. Treba reći da je DL_{CO} osjetljiv pokazatelj oštećenja izmjene plinova u plućima, ali ne upućuje na specifičnu dijagnozu (104).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je istraživanja bio, kod bolesnika s GERB-om:

1. procijeniti postoji li uzročno-posljedična povezanost GERB-a i promjena difuzijskoga kapaciteta pluća,
2. povezati promjene difuzijskoga kapaciteta pluća s endoskopskim nalazom u jednjaku,
3. odrediti veličinu intrapulmonalnoga šanta pluća i usporediti je s veličinom difuzijskoga kapaciteta pluća za ugljični monoksid.

Istraživanje se temeljilo na sljedećim hipotezama:

1. u plućima bolesnika s GERB-om, zbog aspiracije želučane kiseline, nastaju mikroatelektaze i intrapulmonalni šantovi, što remeti ventilacijsko-perfuzijski odnos (V/Q),
2. difuzijski kapacitet pluća (DL_{CO}) je osjetljivi pokazatelj stupnja oštećenja alveolokapilarne membrane pluća,
3. jedinična difuzija (DL_{CO}/VA) je osjetljiviji pokazatelj oštećenja pluća od samoga difuzijskog kapaciteta,
4. postoji statistički uvjerljiva povezanost veličine intrapulmonalnoga šanta i stupnja oštećenja jedinične difuzije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U presječno istraživanje, nakon pregleda, u gastroenterološkoj ambulanti, susljedno je uključeno 75 ispitanika sa simptomima GERB-a s ili bez endoskopski uočljivih znakova ezofagitisa. Oni su činili prvu skupinu ispitanika. U drugu, kontrolnu skupinu ispitanika uključena su 43 ispitanika, bez simptoma GERB-a.

Prije uključivanja ispitanika pazilo se da se isključe svi čimbenici od možebitnoga utjecaja na plućne funkcionalne testove. Stoga u istraživanje nisu bili uključeni:

- srčani bolesnici (koronarna bolest, popuštanje srca, valvularna bolest, aritmije),
- plućni bolesnici (pneumonije, astma, KOPB, intersticijske i profesionalne bolesti),
- jetreni bolesnici (ciroza),
- hematološki bolesnici (anemije),
- bubrežni bolesnici (insuficijencija),
- oboljeli od kolagenoza (sklerodermija, sistemski lupus eritematodus, Wegenerova granulomatoza),
- ORL-oški bolesnici (postnazalni drip, sinobronhalni sindrom),
- duševni bolesnici,
- bolesnici oboljeli od zloćudnih bolesti,
- trudnice,
- pušači,
- bolesnici koji su uzimali sljedeće lijekove: NSAR, IPP, H2 antagoniste, ACEI.

Prva skupina ispitanika je, prema endoskopskomu nalazu, podijeljena u dvije podskupine:

1. *ERB podskupinu* (od erozivna ili endoskopski pozitivna refluksna bolest) činilo je 37 ispitanika s endoskopskim znacima ezofagitisa, 13 muškaraca (35%) i 24 žene (65%) prosječne dobi 45,6 godina (od 23-68 godina),

2. NERB podskupinu (od neerozivna ili endoskopski negativna refluksna bolest) činilo je 38 ispitanika bez endoskopskih znakova ezofagitisa, 16 muškaraca (42%) i 22 žene (58%), prosječne dobi 54,2 godina (od 21-79 godina).

Drugu, kontrolnu skupinu zdravih ispitanika, podudarnih antropometrijskih osobina, činilo je 14 muškaraca (33%) i 29 žena (67%), prosječne dobi 51,3 godine (od 23-78 godina).

3.2. Metode

Nakon uključivanja u istraživanje svima su ispitanicima određeni antropometrijski, klinički, laboratorijski, radiološki i endoskopski pokazatelji, kako slijedi.

3.2.1. Inicijalni evaluacijski upitnik za GERB

Nakon iscrpne anamneze i standardnoga kliničkog pregleda, svi su ispitanici bili podvrgnuti procjeni simptoma GERB-a, pomoću GERD Impact Scale (GIS) (105). Upitnikom su dobiveni podatci o sljedećim simptomima GERB-a:

- bol u prsima ili iza prsne kosti,
- žarenje u prsima ili iza prsne kosti,
- regurgitaciju sadržaja ili kiseli okus u ustima,
- bol ili žarenje u epigastriju,
- grlobolja ili promuklost, povezani sa žgaravicom ili vraćanjem kiseline.

Učestalost spomenutih simptoma označavala se jednim od četiriju ponuđenih odgovora:

1. svakodnevno,
2. učestalo,
3. povremeno,
4. nikada.

3.2.2. Antropometrijski pokazatelji:

- spol,
- dob (u godinama),
- visina (u cm),
- tjelesna težina (u kg),
- indeks tjelesne mase (ITM).

3.2.3. Kliničko-laboratorijski pokazatelji:

- sedimentacija eritrocita (SE),
- broj eritrocita, leukocita i trombocita,
- hematokrit, hemoglobin, srednji volumen eritrocita (MCV),
- kreatinin, glukoza u krvi, bilirubin, AST, ALT, GGT, LDH, ukupni proteini, albumini, CRP, Na, K, Cl,
- simptomi GERB-a,
- kašalj,
- promuklost i/ili grlobolja.

3.2.4. Elektrokardiogram (EKG)

Svima je ispitanicima, da bi se isključila bolest srca, kao možebitni uzrok retrosternalne boli, učinjen 12-kanalni EKG.

3.2.5. Radiogram torakalnih organa

Svima je ispitanicima učinjen radiogram torakalnih organa, koji je opisao radiolog neupućen u druge (kliničke, laboratorijske i endoskopske) značajke bolesnika. Svrha ovoga pregleda bila je:

- otkriti možebitne promjene plućnoga intersticija,
- isključiti druge neprepoznate promjene plućnoga parenhima.

3.2.6. Ezofagogastroduodenoskopija

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) je učinjena svima ispitanicima sa simptomima GERB-a. Pregled je izvršen u Kabinetu za endoskopiju Odjela za gastroenterologiju KBC Split, u nazočnosti dvojice endoskopičara. Korištena je Olympusova endoskopska oprema Evis Exera II (Olympus Medical System Corp. 2951/Shikawacho, Hachioji–shi, Tokyo, Japan). Pretraga je uključivala pregled jednjaka, želudca i prvih dvaju dijelova dvanaesnika. Korištena je lokalna anestezija orofarinksa, Xylocain sprejem. Pretraga je vršena s pristankom bolesnika, kako je uobičajeno u svakodnevnomu radu.

Promjene uočene u jednjaku svrstane su prema Los Angeles (LA) podjeli (43,106):

- stupanj A: jedna ili više erozija ili ulkusa manjih od 5 mm, na sluzničnim naborima donjega dijela jednjaka,
- stupanj B: jedna ili više erozija ili ulkusa duljih od 5 mm, na sluzničnim naborima donjega dijela jednjaka, ali ne prelaze na susjedne nabore,
- stupanj C: jedna ili više erozija ili ulkusa, koji se međusobno spajaju i zahvaćaju više nabora, ali manje od 75% obujma donjega dijela jednjaka,
- stupanj D: erozije ili ulkusi koji zahvaćaju najmanje 75% obujma donjega dijela jednjaka.

3.2.7. Spirometrija

Spirometrija daje uvid u ventilacijsku funkciju pluća, tj. elastičnost pluća i stijenke prsnoga koša, promjer i cjelovitost dišnih putova (100). Spirometrijom su mjereni plućni volumeni i kapaciteti:

- forsirani vitalni kapacitet (FVC),
- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1),
- Tiffeneauov indeks ($FEV_1/FVC\%$),
- forsirani ekspiracijski protok pri 75% FVC (FEF_{75}),
- forsirani ekspiracijski protok pri 50% FVC (FEF_{50}),
- forsirani ekspiracijski protok pri 25% FVC (FEF_{25}),
- vršni ekspiracijski protok (PEF).

Spirometrijsko mjerenje izvođeno je najdubljim mogućim udahom do totalnoga plućnog kapaciteta, nakon čega je, s kratkim zadržavanjem daha (ne dulje od 1 s), metodom forsiranog izdisaja, sav zrak iz pluća izdahnut u usnik spirometra. Polagani se izdah koristi za mjerenje VC-a, a brzi, nagli, neprekidni izdah za mjerenje dinamičkih volumena i protoka (FVC, FEV_1, FEF itd.). Vrijednosti korištene u statističkoj obradi su srednja vrijednost triju susljednih spirometrijskih mjerenja. Sve su spirometrijske vrijednosti izražene kao postotak (%) od predviđenih (prediktiktivnih) vrijednosti, a mogu se koristiti u stupnjevanju težine poremećaja plućne funkcije. Normalne vrijednosti su ±20% od predviđenih vrijednosti, izračunatih prema dobi, spolu, visini i težini (107,108). Danas se u Europi najčešće koriste predviđene vrijednosti Europske zajednice za ugljen i čelik (CECA II), iz 1983. godine (32). Procjenu plućne funkcije spirometrijskim mjerenjima obavio je pulmolog, kojemu nisu bili dostupni podatci o možebitnoj gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti. Mjerenje se vršilo uređajem Spirometar, tvrtke Cosmed (Rim; Italija).

3.2.8. Difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (DL_{CO})

Difuzijski kapacitet pluća (DL_{CO}) pokazuje uspješnost izmjene plinova kroz alveolokapilarnu membranu i je količina plina u mmol, koja u jednoj minuti (min) prođe kroz alveolokapilarnu membranu pri razlici parcijalnih tlakova plina od 1 kPa. Mjerna jedinica je mmol/min/kPa (107,109).

DL_{CO} se mjeri dobro standardiziranom, opće korištenom, metodom jednoga udaha (engl. *single breath method*). Načelo metode jednoga udaha je da ispitanik najdublje moguće udahne smjesu plinova u točno određenim koncentracijama (CO: 0,19%., CH_4: 8,00%., O_2: 0,21%), zadrži dah 10 sekundi i potom brzo izdahne (109). Što je manja razina CO u izdahnutomu zraku, više je CO ušlo u krv, tj. alveolokapilarna membrana je propusnija. Tijekom apneje, CO prelazi iz alveola u krv i povezuje se s hemoglobin u eritrocitima plućnih kapilara. Difuzijski kapacitet pluća obuhvaća mjerenje sljedećih parametara:

- difuzijski kapacitet za CO (DL_{CO}),
- alveolarni volumen (VA),
- jedinična difuzija (D/VA – difuzija na jedinicu alveolarnog volumena).

Normalne vrijednosti difuzijskoga kapaciteta pluća određuju se prema Cotesu (32). Patološkim se smatraju vrijednosti difuzijskoga kapaciteta pluća manje od 80% predviđene vrijednosti. Difuzijski kapacitet pluća je mjeren uređajem Spirometar, tvrtke Cosmed (Rim; Italija).

3.2.9. Intrapulmonalni šant

Intrapulmonalni šant je dio minutnoga volumena srca, koji se, nakon prolaska kroz pluća, neoksigeniran, vraća u lijevo srce. Sadržaj kisika u miješanoj arterijskoj krvi (CaO_2) određen je sadržajem kisika u krvi koja je prošla kroz oksigenirane alveole (CcO_2), sadržajem kisika u krvi, koja je zaobišla ventilirane alveole (CvO_2) i njihovim međusobnim omjerom. Iz toga je izvedena formula za izračun šanta: $Q_S/Q_T = (CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$. CcO_2 izražava sadržaj kisika u plućnoj kapilarnoj krvi. Normalno je šant (Q_S/Q_T) manji od <5% (36,102).

Intrapulmonalni šant određuje se udisanjem 100% kisika i mjerenjem acidobaznog statusa (ABS) i plinova u krvi, prije i nakon udisanja 100% kisika kroz 30 min. Mjerenja su obavljena uređajem ABL2, tvrtke Radiometer (Kopenhagen, Danska). Veličina šanta (Q_S/Q_T) iščitana je iz nomograma prema Chiang-u (36).

3.2.10. Statistička analiza

Opis razdiobe podataka kod kontinuiranih varijabli iskazan je srednjom vrijednosti ± standardna devijacija (M ± SD), a kod nominalnih varijabli frekvencijama i postotcima.

Usporedba dviju nezavisnih skupina ispitanika, kod ispitivanja kontinuiranih varijabli, izvršena je Studentovim t testom, a kod usporedbe dvaju nezavisnih uzoraka za nominalne varijable primijenjen je χ^2 – test.

Razlika između triju skupina ispitanika, za kontinuirane varijable, ispitana je jednosmjernom analizom varijance. Stupanj linearne povezanosti, kod kvantitativnih varijabli, izmjeren je izračunavanjem Pearsonova koeficijenta korelacije r.

Razina statističke značajnosti smatrana je signifikantnom, ako je $p<0,05$. Obrada podataka izvršena je statističkim programom SPSS Statistics (inačica 12.0, SPSS Inc, Chicago, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Značajke ispitanika

U istraživanje je uključeno 75 ispitanika sa simptomima GERB-a. Prosječna životna dob bila je 49,9 ± 14,8 godina, a najviše ispitanika, tj. 49 (65,3%) imalo je od 41 do 70 godina. Kontrolnu skupinu činila su 43 zdrava ispitanika, približno jednakih antropometrijskih značajka. Prosječna životna dob ispitanika kontrolne skupine bila je 51,3 ± 13,5 godina, a od 41 do 70 godina imao je 31 (72,1%) ispitanik. Statistički značajna razlika između GERB skupine i kontrolne skupine na razini p=0,031 zabilježena je za visinu ispitanika, a između drugih antropometrijskih pokazatelja nije bilo statistički osjetne razlike. Antropometrijski pokazatelji spomenutih skupina ispitanika prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. *Antropometrijski pokazatelji ispitanika GERB i kontrolne skupine*

varijable	**GERB** n=75	**Kontrola** n=43	**p**
Spol (m/ž)	29/46	14/29	0,555**
Dob (godine)§	49,9±14,8	51,3±13,5	0,628*
Visina (cm) §	171,0±9,3	167,2±8,6	0,031*
Težina (kg) §	77,0±16,1	73,6±16,7	0,273*
ITM§	26,2±4,3	26,1±4,6	0,944*

§M±SD, *Student t test, **χ 2 test.

Usporedbom jednakih pokazatelja ERB i NERB podskupine ispitanika statistički znatna razlika na razini p=0,010 opažena je za dob ispitanika (mlađi ispitanici bili su u ERB podskupini) i za indeks tjelesne mase (ITM; p=0,012), koji je u prosjeku bio veći u NERB podskupini (ITM=27,4). Ukupan broj debelih ispitanika (ITM>25) bio je u ERB podskupini 17 (45,9%), a u NERB podskupini 24 (63,2%). Antropometrijski pokazatelji ispitanika obiju podskupina prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. *Antropometrijski pokazatelji ispitanika ERB i NERB podskupine*

varijable	**ERB** n=37	**NERB** n=38	**p**
Spol (m/ž)	13/24	16/22	0,637**
Dob (godine)[§]	45,6±13,1	54,2±15,2	0,010*
Visina (cm) [§]	172,2±9,0	169,8±9,5	0,261*
Težina (kg) [§]	74,6±16,2	79,3±15,8	0,214*
ITM[§]	24,9±3,8	27,4±4,5	0,012*

[§]M±SD, [*]Student t test, [**]χ 2 test.

Žgaravica je bila najčešći simptom i imala su je 83,8% ispitanika ERB podskupine i 86,8% ispitanika NERB podskupine. Regurgitaciju (vraćanje) želučanoga sadržaja i/ili kiseline imala su 75,7% ispitanika ERB i 60,5% ispitanika NERB podskupine. Natpolovični broj ispitanika obiju skupina žalio se na bol ili žarenje, visoko u epigastriju, a najmanje zastupljeni simptom bila je grlobolja i/ili promuklost povezana sa žgaravicom i regurgitacijom. Vrsta i učestalost simptoma u podskupinama ispitanika prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. *Vrsta i učestalost simptoma među ispitanicima ERB i NERB podskupine*

	broj (%) ispitanika		
simptomi	**ERB** n=37	**NERB** n=38	**p***
retrosternalna ili prsna bol	10 (27,0)	8 (21,1)	0,597
žgaravica	31 (83,8)	33 (86,8)	0,754
regurgitacija	28 (75,7)	23 (60,5)	0,217
bol ili žarenje u epigastriju	25 (67,6)	22 (57,9)	0,476
grlobolja ili promuklost	6 (16,2)	4 (10,5)	0,516
kašalj	15 (40,5)	13 (34,2)	0,637

[*]χ 2 test.

Osim spomenutih, tipičnih simptoma GERB-a, približno se 2/5 ispitanika, u svakoj podskupini, žalilo na suhi podražajni kašalj.

Uredan nalaz radiograma pluća očitan je kod 73% ispitanika u ERB podskupini i 68,4% ispitanika u NERB podskupini, a kod drugih ispitanika opisan je „naglašen intersticijski plućni crtež".

Vrijednosti uobičajenih laboratorijskih pokazatelja (KKS, DKS, dušični spojevi, jetreni enzimi, elektroliti i urin) bile su kod svih ispitanika u granicama normalnoga.

Elektrokardiogram (EKG) je također bio uredan kod svih ispitanika.

Endoskopskim pregledom kod ispitanika ERB podskupine najčešće su uočena oštećenja sluznice jednjaka, koja, prema Los Angeles podjeli, odgovaraju stupanju A ezofagitisa. Stupanj A ezofagitisa uočen je kod 16 (43,2%) ispitanika, stupanj B kod 11 (29,7%), stupanj C kod 3 (8,1%), a stupanj D ezofagitisa nije uočen kod ni jednoga ispitanika.

4.2. Pokazatelji plućne funkcije

4.2.1. Pokazatelji ventilacijske funkcije pluća

Spirometrijske vrijednosti su pokazatelji ventilacijske funkcije pluća, a izražene su kao postotak (%) od predviđenih vrijednosti.

Spirometrijske vrijednosti ispitanika ERB podskupine prikazane su u tablici 6. Kod većine ispitanika bile su u granicama normalnoga raspona, a one koje su odstupale od predviđenih (pr.) vrijednosti upućivale su na laki (≥60<80% pr.) do srednje teški (≥40<60% pr.) poremećaj ventilacijske funkcije pluća. Među ispitanicima te podskupine nije nađena ni jedna patološka vrijednost, koja bi upućivala na teški (<40% pr.) poremećaj ventilacije. Glavnina patoloških vrijednosti odnosila se na PEF i FEF_{75}.

Tablica 6. *Podjela ispitanika ERB podskupine na temelju spirometrijskih vrijednosti*

	broj (%) ispitanika			
varijable*	≥80 %	≥60<80	≥40<60	<40
FVC	37 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FEV_1	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
FEV_1/FVC	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
PEF	23 (62,2)	10 (27,0)	4 (10,8)	0 (0,0)
FEF_{75}	23 (62,2)	6 (16,2)	8 (21,6)	0 (0,0)
FEF_{50}	25 (67,6)	7 (18,9)	5 (13,5)	0 (0,0)
FEF_{25}	23 (62,2)	5 (13,5)	9 (24,3)	0 (0,0)

*% predviđene vrijednosti.

Spirometrijske vrijednosti NERB podskupine (tablica 7.) bile su patološke kod više ispitanika nego u ERB podskupini. Najviše ih se nalazilo u rasponu vrijednosti lakoga funkcionalnog oštećenja, ali je u ovoj podskupini uočeno i nekoliko vrijednosti iz raspona teškoga funkcionalnog oštećenja. Slično ERB podskupini i u NERB podskupni odstupanja od normalnoga raspona najčešće su bila među vrijednostima PEF-a i FEF_{75}.

Tablica 7. *Podjela ispitanika NERB podskupine na temelju spirometrijskih vrijednosti*

	broj (%) ispitanika			
varijable*	≥80	≥60<80	≥40<60	<40
FVC	35 (92,1)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
FEV_1	31 (81,6)	6 (15,8)	1 (2,6)	0 (0,0)
FEV_1/FVC	36 (94,7)	2 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
PEF	21 (55,3)	13 (34,2)	4 (10,5)	0 (0,0)
FEF_{75}	21 (55,3)	13 (34,2)	3 (7,9)	1 (2,6)
FEF_{50}	27 (71,1)	8 (21,0)	1 (2,6)	2 (5,3)
FEF_{25}	27 (71,1)	6 (15,8)	4 (10,5)	1 (2,6)

*% predviđene vrijednosti.

Usporedbom spirometrijskih vrijednosti GERB skupine i kontrolne skupine ispitanika uočena je statistički znatna razlika za sljedeće pokazatelje: FEV_1/FVC ($p<0,001$), PEF ($p<0,001$) i FEF_{75} ($p=0,006$). Dobivene srednje vrijednosti prikazane su tablici 8.

Tablica 8. *Usporedba spirometrijskih vrijednosti GERB i kontrolne skupine*

varijable*	**GERB** n=75	**Kontrola** n=43	**p**[§]
FVC	104,0 ± 13,3	102.6 ± 6.8	0,512
FEV_1	100,8 ± 15,7	97.2 ± 5.1	0,133
FEV_1/FVC	102,3 ± 12,6	95.1 ± 7.5	<0,001
PEF	86,1 ± 20,5	105.4 ± 5.5	<0,001
FEF_{75}	87,1 ± 24,1	97.5 ± 6.2	0,006
FEF_{50}	93,1 ± 28,3	94.5 ± 5.5	0,759
FEF_{25}	92,1 ± 31,0	92.3 ± 5.6	>0,950

[*]% predviđene vrijednosti (M ± SD), [§]Student t test.

Analizom varijance ispitana je razlika spirometrijskih vrijednosti ispitanika ERB podskupine u odnosu na kontrolnu skupinu, a statistički znatna razlika uočena je za FVC, FEV_1 ($p<0,05$) i PEF ($p<0,001$).

Među ispitanicima NERB podskupine i kontrolne skupine, statistički znatna razlika na razini $p< 0,05$ uočena je za FEV_1/FVC i FEF_{75}, a na razini $p<0,001$ za PEF.

Uspoređene su i vrijednosti spirometrijskih pokazatelja ERB i NERB podskupine. Statistički znatna razlika, na razini $p<0,05$, uočena je samo za dva pokazatelja, FVC i FEV_1. Dobivene srednje vrijednosti za podskupine i kontrolnu skupinu prikazani su tablici 9.

Tablica 9. *Usporedba spirometrijskih vrijednosti ERB i NERB podskupine međusobno i s kontrolnom skupinom*

varijable[§]	**Kontrola** n=43	**ERB** n=37	**NERB** n=38
FVC	102,6 ± 6,8	110,1* ± 12,8	98,1[¶] ± 11,0
FEV1	97,1 ± 5,0	105,8* ± 14,5	96,0[¶] ± 15,5
FEV1/FVC	95,1 ± 7,5	100,6 ± 9,3	104,0* ± 15,1
PEF	105,3 ± 5,6	89,3** ± 22,8	83,0** ± 17,9
FEF75	97,5 ± 6,2	90,7 ± 26,9	83,6* ± 20,9
FEF50	94.5 ± 5,5	92,7 ± 28,1	93,5 ± 29,0
FEF25	92,3 ± 5,8	93.2 ± 35,5	91,1 ± 26,3

[§]% predviđene vrijednosti (M ± SD).
[*]p < 0,05; [**]p < 0,001; [*/**] - odnos kontrola/podskupine.
[¶]p < 0,05; [¶] - odnos podskupina/podskupina.

4.2.2. Difuzijski pokazatelji i intrapulmonalni šant

DLCO je kod većine ispitanika, kod kojih nisu nađene normalne vrijednosti, bio neznatno smanjen (≥60<80% pr.). Srednje smanjenje (≥40<60% pr.) nađeno je samo kod malobrojnih ispitanika (po 2 u svakoj podskupini). Udio ispitanika sa smanjenim DLCO, u ERB podskupini, bio je 35,1%, a u NERB podskupini 26,3% (tablica 10.).

Tablica 10. *Podjela ispitanika ERB i NERB podskupine prema % od predviđene vrijednosti za DLCO*

	broj (%) ispitanika			
podskupina	≥80	≥60<80	≥40<60	<40
ERB	24 (64,9)	11 (29,7)	2 (5,4)	0 (0,0)
NERB	28 (73,7)	8 (21,0)	2 (5,3)	0 (0,0)

Jedinična difuzija (DLCO/VA) je u odnosu na DLCO pokazala smanjenje difuzije plinova u plućima dodatnih 19,1% ispitanika ERB podskupine i 15,8% ispitanika NERB podskupine. Potanja podjela prikazana je u tablici 11.

Tablica 11. *Podjela ispitanika ERB i NERB podskupine prema % od predviđene vrijednosti za DLCO/VA*

	broj (%) ispitanika			
podskupina	≥80.	≥60<80	≥40<60	<40
ERB	18 (48,6)	18 (48,6)	1 (5,6)	0 (0,0)
NERB	22 (57,9)	14 (36,8)	2 (5,3)	0 (0,0)

Podjelom ispitanika ERB i NERB podskupine, prema veličini intrapulmonalnoga šanta (normalne vrijednosti <5%, patološke ≥5%), nađen je neznatno veći broj ispitanika s patološkim vrijednostima intrapulmonalnoga šanta kod ispitanika ERB podskupine, ali utvrđena razlika nije bila statistički znatna. Podjela je prikazana u tablici 12.

Tablica 12. *Podjela ispitanika ERB i NERB podskupine prema vrijednosti QS/QT*

	broj (%) ispitanika		
	QS/QT		**p***
podskupina	0<5 %	≥5 %	
			0,492
ERB	17 (45,9)	20 (54,1)	
NERB	21 (55,3)	17 (44,7)	

*Student t test.

Difuzija plinova u plućima ispitanika GERB skupine bila je manja nego u kontrolnoj skupini. DLCO je bio manji za 7%, a DLCO/VA za 16%, tj. dovoljno da nastala razlika bude i statistički znatna. Još je očitija razlika nađena za QS/QT, čija je prosječna vrijednost, u GERB skupini, bila patološka. Rezultati su unijeti u tablicu 13.

Tablica 13. *Usporedba vrijednosti DLCO, DLCO/VA i QS/QT GERB i kontrolne skupine*

varijable	**GERB** n=75	**Kontrola** n=43	**p**[§]
DLCO*	89,8 ± 18,1	96.6 ± 5.9	0,019
DLCO/VA*	83,2 ± 15,7	99.0 ± 5.8	<0,001
QS/QT **	6,0 ± 2,8	3,5 ± 0,5	<0,001

*% predviđene vrijednosti (M ± SD), **% (M ± SD), §Student t test.

Analizom varijance ispitana je razlika vrijednosti DLCO i DLCO/VA ispitanika svake podskupine, s vrijednostima istih pokazatelja kontrolne skupine. Statistički znata razlika, na razini p<0,001, nađena je u objema podskupinama za DLCO/VA, a u ERB podskupini i za DLCO (p<0,05). Vrijednost QS/QT bila je patološka u objema podskupinama, a usporedbom, u odnosu na kontrolu, obje su podskupine pokazale statistički osjetnu razliku na razini p<0,001. Naprotiv, ovom usporedbom nije nađena statistički znatna razlika između podskupina za ni jedan od analiziranih pokazatelja (DLCO, DLCO/VA i QS/QT). Prikaz ovih rezultata nalazi se u tablici 14.

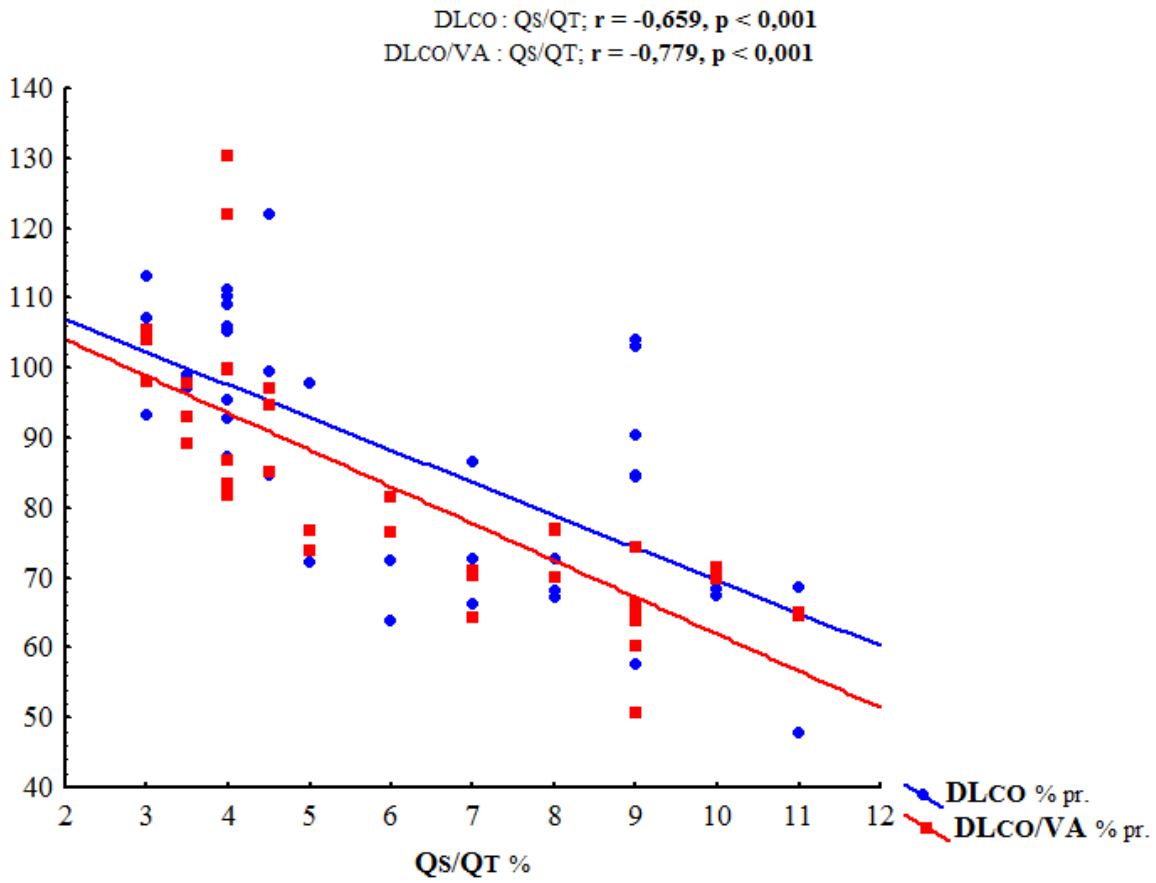
Tablica 14. *Usporedba vrijednosti DLCO, DLCO/VA i QS/QT podskupina s kontrolnom skupinom*

varijable	**Kontrola** n=43	**ERB** n=37	**NERB** n=38
DLCO[§]	96.6 ± 5.9	87,5* ± 18,2	92,1 ± 18,0
DLCO/VA[§]	99.0 ± 5.8	82,2** ± 17,3	84,1** ± 14,2
QS/QT [§§]	3,5 ± 0,5	6,2** ± 2,6	5,8** ± 3,0

§% predviđene vrijednosti (M ± SD), §§% (M ± SD), *p<0,05, **p<0,001.

Izračunavanjem Pearsonova koeficijenta korelacije u ERB podskupini ispitanika dokazana je negativna povezanost intrapulmonalnoga šanta i difuzije plinova u plućima. Naime, povećanje

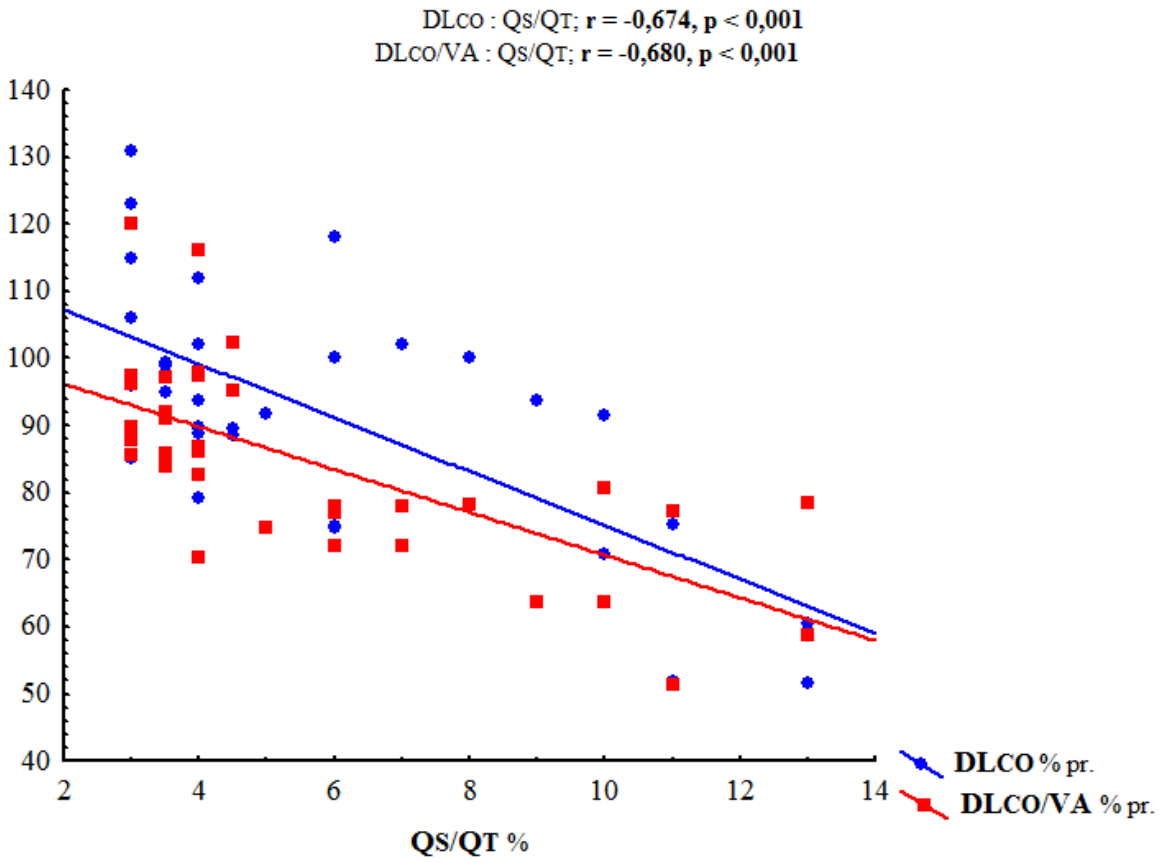
Q_S/Q_T pratilo je smanjivanje DL_{CO} ($r = -0,659$; $p < 0,001$), a osobito DL_{CO}/VA ($r = -0,779$; $p < 0,001$). Odnos je prikazan na slici 6.



Slika 6. *Odnos Q_S/Q_T prema DL_{CO} i DL_{CO}/VA kod ispitanika ERB podskupine*

Izračunavanjem Pearsonova koeficijenta korelacije i u NERB podskupini ispitanika dokazana je negativna povezanost veličine intrapulmonalnoga šanta i veličine difuzije plinova u plućima. Kao i u ERB podskupini, za istu vrijednost Q_S/Q_T, nađeno je malo manje smanjenje

DLCO (r = -0,659; p < 0,001) u odnosu na DLCO/VA (r = -0,779; p < 0,001). Odnos je prikazan na slici 7.



Slika 7. *Odnos QS/QT prema DLCO i DLCO/VA kod ispitanika NERB podskupine*

Usporedba pokazatelja plućne funkcije ispitanika ERB podskupine, prema stupnju ezofagitisa, je, zbog veličine uzorka, statistički bila opravdana samo za ispitanike sa stupnjem A i stupnjem B ezofagitisa. Međutim, statistički znatna razlika nije nađena za ni jedan uspoređeni pokazatelj (tablica 15).

Tablica 15. *Usporedba pokazatelja plućne funkcije ispitanika ERB podskupine sa stupnjem A i stupnjem B ezofagitisa*

varijable*	**ERB A** n=23	**ERB B** n=11	**p**[§]
FVC	110,2±13,7	109,8±12,3	0,950
FEV_1	105,8±16,9	104,9±10,2	0,879
FEV_1/FVC	99,9±9,3	100,4±8,5	0,869
PEF	86,6±23,7	89,9±22,0	0,700
FEF_{75}	88,8±29,0	88,7±23,9	0,995
FEF_{50}	93,2±29,1	87,8±26,4	0,609
FEF_{25}	92,1±30,6	88,4±32,3	0,753
DL_{CO}	88,6±18,6	87,8±18,9	0,904
DL_{CO}/VA	84,4±19,5	77,1±13,1	0,270
Q_S/Q_T**	6,1±2,7	6,2±2,6	0,904

*% predviđene vrijednosti (M±SD), **% (M±SD), §Student t test.

5. RASPRAVA

Prikazanim istraživanjem uočene su osjetne razlike između vrijednosti testova plućne funkcije, oboljelih od GERB-a, i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Oštećenje plućne funkcije utvrđeno spirometrijskim testovima, kao i oštećenje difuzije plinova na alveolokapilarnoj membrani, pokazano je već u prijašnjim istraživanjima (99,110), ali prema našim spoznajama, u ovomu je istraživanju prvi put uspoređena veličina intrapulmonalnoga šanta između ispitanika oboljelih od GERB-a i zdravih ispitanika. Pritom je prosječna vrijednost šanta kod oboljelih od GERB-a bila patološka i znatno veća od prosječne vrijednosti šanta u kontrolnoj skupini ispitanika. Takvi rezultati idu u prilog našoj tvrdnji o nastanku mikroatelektaza i povećanju mrtvoga, neventiliranog prostora. Moguće je da je povećanje mrtvoga prostora dodatni, novi mehanizam oštećenja plućne funkcije kod bolesnika s GERB-om, ali nepostojanje sličnih istraživanja u dostupnoj pisanoj građi, u ovom trenutku, onemogućuje usporedbu rezultata. Istodobno, statistički osjetna razlika među oboljelima, s erozivnim (ERB) i neerozivnim (NERB) oblikom GERB-a, nije nađena za difuzijske pokazatelje a ni za intrapulmonalni šant. Na temelju spomenutih rezultata, smatramo da upalne promjene jednjaka nisu nužan preduvjet za nastanak simptoma ekstarezofagealnoga refluksa. Slabost donjega sfinktera jednjaka čini se najbitnijom i nužnom za nastanak spomenutih simptoma, nezavisno o tomu hoće li oni biti popraćeni i upalnim promjenama sluznice distalnoga dijela jednjaka.

Premda je, prema današnjim spoznajama, GERB povezan s nekoliko bolesti dišnoga sustava (39,42,111), ipak se najviše podataka prikupilo istraživanjem utjecaja GERB-a na testove plućne funkcije kod astmatičara (61,112). Sve više je epidemioloških dokaza o povezanosti astme i GERB-a i česte povezanosti refluksa i dišnih simptoma (61,113). Epidemiološka istraživanja pokazuju da je vjerojatnost astme znatno veća među bolesnicima s ezofagitisom nego bez njega. Nekoliko istraživanja, koja su promatrala utjecaj medikamentoznog i/ili

kirurškoga liječenja težih oblika GERB-a, pokazalo je poboljšanje astmatskih simptoma i testova plućne funkcije (94-97,114,115). Štoviše, današnje smjernice preporučuju da bolesnike koji boluju istodobno od astme i od GERB-a treba liječiti s antisekretornim lijekovima (114-116). Predloženo je razmotriti propisivanje antisekretornih lijekova i bolesnicima sa slabo kontroliranom astmom, premda nemaju simptome GERB-a (39,94-96,113-115).

GERB je česta bolest među zapadnim stanovnicima. Nilsson i suradnici su, među stanovništvom jedne pokrajine u Norveškoj, proučavali učestalost GERB-a i njezin odnos prema spolu i dobi (117). Utvrdili su da trećina odraslih boluje od te bolesti, te da je povećanje učestalosti izravno povezano s dobi bolesnika. Uočili su i razlike u odnosu na spol bolesnika. Naime, prema njihovim opažanjima, učestalost GERB-a se kod žena povećava razmjerno sa starenjem, dok je kod muškaraca vršak učestalosti između 50. i 70. godine života, nakon čega se smanjuje. U našemu je istraživanju većina ispitanika sa simptomima GERB-a imala od 41 do 70 godina. Bolesnici su s ERB-om bili, prosječno mlađi i lakši od bolesnika s NERB-om. U tomu se naši rezultati djelomično razlikuju od opažanja prijašnjih istraživanja, prema kojima se oba oblika GERB-a, i ERB i NERB, pojavljuju u istoj životnoj dobi (118).

Prosječan indeks tjelesne mase ispitanika sa simptomima GERB-a veći je od 25, što upućuje na debljinu. Debelih bolesnika bilo je više u skupini bolesnika s NERB-om. Prijašnjim istraživanjima uočena je povezanost GERB-a i debljine (118-120). Povezanost debljine i refluksa najčešće se tumači učinkom povećanoga intraabdominalnog tlaka, premda se smatra da niski tlak DSJ, kod osoba visokoga indeksa tjelesne mase, može biti plod utjecaja mnogih drugih čimbenika, potaknutih vjerojatnije kroničnim nego akutnim povećanjem intraabdominalnoga tlaka (121). Očekivano, i među našim ispitanicima, vodeći simptom GERB-a bila je žgaravica, a odmah poslije nje regurgitacija i bol ili žarenje u epigastriju. Radi

se, naime, o tipičnim simptomima GERB-a, koji su gotovo uvijek nazočni, ali kod malobrojnih oboljelih od GERB-a mogu izostati. Takvi oligosimptomatski ili asimptomatski oblici česti su u starijoj životnoj dobi (21). Naime, premda je GERB jedna od vodećih bolesti današnjice, čija se pojavnost i učestalost i dalje povećava, osobito među stanovnicima razvijenoga zapada, ni do danas ne postoji zlatni standard za raspoznavanje ove bolesti. U tomu je žgaravica prihvaćena kao najvažniji, gotovo svojstven simptom, koji se nalazi kod više od 75% bolesnika s GERB-om (1,122).

U našemu je istraživanju, slično objavljenima (123), zastupljenost simptoma GERB-a među bolesnicima s ERB-om i NERB-om bila podjednaka. Upravo zbog sličnosti, u istraživanjima se pokušalo pronaći neke druge pokazatelje, koji bi govorili u prilog jednomu od oblika GERB-a. Navodi se da su oboljeli od NERB-a u prosjeku mlađi, manjega indeksa tjelesne mase, uvijek dobroga odgovora na antisekretorno liječenje, a, navodno, pokazuju i veću sklonost prema funkcionalnim gastrontestinalnim poremećajima (npr. funkcionalna dispepsija, sindrom iritabilnoga crijeva) (122,123). Unatoč tomu, većina je istraživača suglasna da se, zbog sličnosti i preklapanja simptoma, ne može razlikovati erozivni od neerozivnoga oblika bolesti samo na temelju kliničke slike. Stoga se dijagnoza NERB-a postavlja kod bolesnika sa simptomima GERB-a, koji skoro (nije određeno koliko dugo) nisu uzimali antiskretorne lijekove, ako im se uobičajenim endoskopskim pregledom ne pronađu oštećenja sluznice, tj. erozije i/ili ulceracije (123).

Među simptomima, koje su spominjali oboljeli od GERB-a, nalaze se i atipični ekstraezofagealni simptomi: grlobolja, promuklost i kašalj. Premda su oni znatno rjeđi od tipičnih simptoma, važno je znati da su kod nekih bolesnika s GERB-om, ti simptomi vodeći razlog za traženje liječničke pomoći. Štoviše, često se na GERB posumnja istom nakon otorinolaringološke i pulmološke obrade. Prema istraživanju Poea i suradnika, kod 13%

ispitanika GERB je jedini uzrok kašlja, a kod 56% ispitanika podržava kašalj koji je nastao zbog nečega drugoga (124).

Endoskopski uočljiva oštećenja sluznice jednjaka, kod bolesnika s erozivnim oblikom bolesti, vrjednovana su i opisana sukladno preporukama Los Angeles podjele ezofagitisa (43,106). Sukladno očekivanju, najviše je bolesnika imalo blage promjene, tj. stupanj A, stupanj B je imalo manje ispitanika, najmanje ispitanika je imalo stupanj C, a stupanj D, u našemu istraživanju, nismo imali. Prema prijašnjim istraživanjima, približno polovina bolesnika, s tipičnim ili atipičnim simptomima GERB-a, ima uredan endoskopski nalaz, dok većina u drugoj polovini ima blagi stupanj ezofagitisa. Najčešće se radi o hiperemiji distalnoga jednjaka s pojedinačnim ili malobrojnim, međusobno spojenim erozijama. Samo 5-10% bolesnika, sa simptomima GERB-a, ima znatnije oštećenje sluznice jednjaka, primjerice, međusobno spojene erozije, koje pokrivaju veći dio obujma distalnoga jednjaka, peptičke ulceracije, Barrettov jednjak ili adenokarcinom jednjaka (125).

Povezanost gastroezofagealnoga refluksa i nekih bolesti dišnoga sustava nedvojbeno je potvrđena. Više je istraživanja proučavalo utjecaj gastroezofagealnoga refluksa na pokazatelje dišne funkcije (114,126,127). Oštećenje se plućne funkcije najčešće pokušavalo objektivizirati funkcionalnim testovima (99,110), ali su se koristile i druge pretrage, npr. bronhoskopija s bronhoalveolarnom lavažom (BAL) (128-130) i histološko ispitivanje tkiva, dobivena pokusima na životinjama (126). Važno je da su ta istraživanja mahom proučavala promjene vrijednosti funkcionalnih plućnih testova bolesnika s kroničnim dišnim bolestima i simptomima GERB-a. Maher i Darwish su, u svom istraživanju utjecaja ERB-a i NERB-a na dišnu funkciju, osim spomenutih bolesnika, prvi put uključili i bolesnike s GERB-om bez pridružene dišne bolesti, ali ih nisu promatrali odvojeno (110). Za razliku od toga istraživanja, u naše istraživanje nismo uključili bolesnike s anamnezom od možebitnoga utjecaja na funkcionalne plućne testove, da bismo povećali vjerojatnost da su odstupanja u testovima

doista povezana s GERB-om. Vrijednosti testova plućne funkcije kod bolesnika s GERB-om, u prije provedenim istraživanjima pokazale su da se većinom radi o blagim, rijetko o umjereno teškim a gotovo nikada o teškim poremećajima plućne funkcije. Kao i već spomenuto Maherovo i Darwishovo istraživanje, koje je proučavalo dišnu funkcije u bolesnika s ERB-om i NERB-om (110), i naše je istraživanje pokazalo statistički znatne razlike za FVC i FEV_1, ali ne i za FEV_1/FVC. Važna razlika između ovih istraživanja je što su u našemu niže vrijednosti spomenutih pokazatelja nađene kod bolesnika s NERB-om, nasuprot Maherovu i Drwishovu istraživanju, u kojemu su niže vrijednosti spomenutih pokazatelja bile nađene u skupini bolesnika s ERB-om. Takvi rezultati potiću na zaključak da za pojavu dišnih oštećenja nije nužan erozivni oblik GERB-a. Podrška ovoj pretpostavci temelji se i na spoznaji da manje od 30% bolesnika, s ekstraezofagealnim manifestacijama GERB-a, ima znakove ezofagitisa (131). Usporedba vrijednosti ovih pokazatelja, s vrijednostima kontrolne skupine, donosi statistički znatnu razliku i za FEV_1/FVC. Dijagnostički, smanjene vrijednosti spomenutih pokazatelja upućuje na moguće opstruktivne promjene na razini većih dišnih putova (kao npr. u astmi), ali budući da su prosječne vrijednosti i među ispitanicima s GERB-om, u granicama normalnoga raspona (premda niže nego u kontrolnoj skupini), preostaje nastalu statistički osjetnu razliku objasniti širokim rasponom normalnih vrijednosti.

Vrijednosti PEF-a i FEF_{75} ispitanika ERB i NERB skupine nisu se razlikovale ni u našemu, ni u Maherovu i Drawishovu istraživanju. Međutim, u našemu istraživanju, nađena je znatna razlika između vrijednosti PEF-a obiju podskupina sa simptomima GERB-a (ERB i NERB) i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Nasuprot tomu, razlika za FEF_{75} nađena je samo pri usporedbi zdravih ispitanika s NERB skupinom. Ovi rezultati upućuje na početne opstruktivne smetnje ventilacije na razini malih dišnih putova. Premda je prosječna vrijednost, npr. PEF-a,

u granicama normalnoga, pojava više pojedinačnih patoloških vrijednosti (38% ispitanika s ERB-om i 45% ispitanika s NERB-om) ide u prilog prijašnjoj tvrdnji.

Uzročno-posljedična povezanost GERB-a i promjena difuzijskoga kapaciteta pluća je temelj ovoga istraživanja. Naime, naša je pretpostavka da mikroaspiracija refluksata vodi k nastanku mikroatelektaza, povećanju intrapulmonalnoga šanta i posljedičnomu smanjenju difuzije plinova. Kao što smo rekli i za spirometrijske testove plućne funkcije, nismo našli istraživanja koja su proučavala promjene difuzijskoga kapaciteta pluća kod ispitanika neopterećenih nijednom drugom bolesti osim GERB-om. Većina radova bavi se promjenama difuzijskoga kapaciteta pluća kod astme, KOPB-a, sklerodermije, intersticijskih plućnih bolesti. Jedno od malobrojnih istraživanja oštećenja difuzije plinova na alveolokapilarnoj membrani pluća, kod bolesnika s GERB-om, provela je Shachter s nekoliko suradnika (99). Proveli su ga među 147 debelih ispitanika (prosječan ITM>31,7) i zaključili su da postoji nedvojbena povezanost između stupnja GERB-a i oštećenja difuzije. Ujedno, među spirometrijskim pokazateljima plućne funkcije nisu našli veće razlike. Pritom naglašavaju da istodobno nije postojao nijedan drugi valjani čimbenik, koji bi mogao utjecati na oštećenje difuzije plinova (osim GERB-a, naravno). Podjednak zaključak proizlazi iz rezultata našega istraživanja, koje je u odnosu na spomenuto omogućilo i usporedbu oštećenja difuzije među ispitanicima s erozivnim i neerozivnim oblikom GERB-a. Rezultati su pokazali da je više patoloških nalaza među ispitanicima ERB skupine, te da je difuzijski kapacitet prikazan prema jedinici alveolarnog volumena – jedinična difuzija (DL_{CO}/VA), osjetljiviji pokazatelj oštećenja izmjene plinova od difuzijskoga kapaciteta pluća (DL_{CO}). Patološki nalaz DL_{CO}/VA nađen je među 55% ispitanika s ERB-om i 42% ispitanika s NERB-om, a usporedba svake podskupine GERB-a s kontrolnom skupinom pokazala je znatnu statističku razliku. Opazili smo da nije bilo statistički osjetne razlike između vrijednosti DL_{CO} i DL_{CO}/VA ERB i NERB podskupine, što podržava našu tvrdnju da erozivni oblik bolesti nije uvjet za nastanak dišnih oštećenja.

Kao što smo već spomenuli, u postojećoj literaturi nismo pronašli istraživanja koja su povezala intrapulmonalni šant i GERB, pa zbog toga se nije moglo usporediti dobivene rezultate. Naše je istraživanje pokazalo da su vrijednosti intrapulmonalnoga šanta patološke, kod 54% bolesnika, s ERB-om, i 45% bolesnika, s NERB-om, što znači kod oko polovine oboljelih. Kao i za difuzijske pokazatelje, pokazali smo i za šant da nije postojala statistički znatna razlika između ERB i NERB skupine. Utvrdili smo i negativnu povezanost veličine šanta i veličine difuzijskih pokazatelja (DL_{CO} i DL_{CO}/VA) za ERB i za NERB skupinu. Takav je odnos bio očekivan, budući da povećanje šanta istodobno znači i smanjenje difuzijske površine alveolokapilarne membrane.

Istraživanja na koja smo se već pozivali (99,110) spominju zapažanje o povezanosti stupnja težine GERB-a procijenjene prema težini kliničke slike i endoskopskoga i/ili pH-metrijskoga nalaza sa stupnjem oštećenja plućne funkcije. Zbog veličine uzorka u našemu istraživanju, statistički je opravdana bila samo usporedba bolesnika s A (n=23) i s B (n=11) stupnjem ezofagitisa. Skupina s C stupnjem ezofagitisa nije uključena zbog malobrojnosti (n=3), a ispitanika s D stupnjem ezofagitisa nismo imali.

Usporedbom vrijednosti pokazatelja plućne funkcije nađena razlika nije bila statistički znatna prema nijednom pokazatelju. Nastalu razliku, u odnosu na spomenuta istraživanja, tumačimo razlikom u veličini uzorka, koja utječe na osjetljivost istraživanja, ali i čimbenicima, koji su u tim istraživanjima, mogli utjecati na rezultate testova plućne funkcije (npr. plućne bolesti, pušaći, visoki ITM, ...).

Veliko zanimanje za GERB i osobito za njegove ekstraezofagealne manifestacije traje posljednja tri do četiri desetljeća. Zanimanje istraživača poticala je bolest sama po sebi, ali se većim izazovom čini traženje poveznica bolesti s različitim ekstraezofagealnim manifestacijama. Na tomu je tragu i ovo istraživanje, koje je dotaknulo utjecaj GERB-a na plućnu funkciju.

Način nastanka nekoga oštećenja uvijek je temeljno pitanje. Sada se može reći da aspiracija kiseloga želučanog sadržaja u dišne putove i plućni parenhim, s posljedičnom kroničnom upalom, razvitkom plućne fibroze, opstrukcijom dišnih putova i oštećenjem izmjene plinova jeste najčešći navođeni mehanizam, kojim se kod oboljelih od GERB-a, tumači oštećenje plućne funkcije (38-40,61,69,126). Drugi, često razmatrani mehanizam je bronhokonstrikcija, potaknuta vagalnim ezofago-bronhalnim refleksom (38-40,61,69,116). Ipak, spomenuti se mehanizmi nisu pokazali dovoljni za objašnjenje svih stanja, u kojima se povezuju GERB i poremećaji plućne funkcije.

Saznanja našega istraživanja upućuju da je možebitni mehanizam odgovoran za oštećenje plućne funkcije mikroaspiracija kiseloga refluksata u traheobronhalno stablo i alveole (129). Kiseli aspirat u alveolama vodi k oštećenju surfaktanta (130), posljedičnomu kolapsu alveola i nastanku mikroatelektaza. Posljedica toga je oštećenje izmjene plinova i poremećaj ventilacijsko-perfuzijskoga odnosa. Naime, razvitak mikroatelektaza vodi k povećanju mrtvoga, neventiliranog prostora, što se očituje povećanjem intrapulmonalnoga šanta (Q_S/Q_T).

Međutim, utvrđena statistički osjetna razlika vrijednosti spirometrijskih i difuzijskih pokazatelja ispitanika, sa simptomima GERB-a, i zdravih ispitanika kontrolne skupine, podržava i prije spomenute patogenetske mehanizme, kojima se objašnjavaju oštećenja plućne funkcije oboljelih od GERB-a.

Važno je ponoviti i zapažanje iz našega istraživanja da su kod većine ispitanika sa simptomima GERB-a prosječne vrijednosti spirometrijskih i difuzijskih pokazatelja izražene kao postotak (%) predviđenih (očekivanih) vrijednosti bile u granicama normalnoga. Za razliku od tih pokazatelja, prosječna vrijednost Q_S/Q_T, koja je pokazatelj veličine intrapulmonalnoga šanta, bila je jasno patološka i samo neznatno manja kod NERB nego kod ERB podskupine.

Osjetljivost naših rezultata pojačana je činjenicom da kod naših ispitanika nije bilo dodatnih čimbenika od mogućega utjecaja na plućnu funkciju (bolesti, navike, lijekovi), pa time ni na postignute rezultate.

6. ZAKLJUČCI

1. Prikazano je istraživanje pokazalo jasnu povezanost GERB-a i oštećenja plućne funkcije.
2. Vrijednosti spirometrijskih pokazatelja kod bolesnika sa simptomima GERB-a upućuju na početne opstruktivne smetnje ventilacije na razini malih dišnih putova.
3. Vrijednosti difuzijskoga kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DL_{CO}) znatno se razlikuju među ispitanicima sa simptomima GERB-a i zdravim ispitanicima kontrolne skupine.
4. Difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid, prikazan prema jedinici alveolarnoga volumena (DL_{CO}/VA), osjetljiviji je pokazatelj oštećenja izmjene plinova na alveokapilarnoj membrani od difuzijskoga kapaciteta (DL_{CO}), ali jedan i drugi nisu specifični pokazatelji spomenutih oštećenja.
5. Znatno veća prosječna vrijednost intrapulmonalnoga šanta (Q_S/Q_T), kod skupine ispitanika sa simptomima GERB-a, podrška je našemu mišljenju da mikroaspiracija kiseloga želučanog refluksata u plućima vodi k uništenju surfaktanta i razvitku mikroatelektaza, što povećava intrapulmonalni šant.
6. Dokazana je negativna linearna povezanost veličine intrapulmonalnoga šanta i vrijednosti difuzijskoga kapaciteta pluća (DL_{CO} i DL_{CO}/VA).
7. Oštećenje izmjene plinova u plućima i povećanje intrapulmonalnoga šanta podjednako su zastupljeni kod erozivnog i neerozivnog oblika GERB-a.
8. Ne postoji povezanost između stupnja ezofagitisa i težine oštećenja izmjene plinova u plućima.
9. Oboljeli od GERB-a, premda bez dišnih simptoma, često imaju smanjen difuzijski kapacitet pluća, pa se kod bolesnika s GERB-om, nameće pitanje o potrebi funkcionalne plućne dijagnostike prije pojave dišnih simptoma.

7. LITERATURA

1. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. U: Vucelić B i sur., ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; str. 389-409.
2. Delaney B. Review article: prevalence and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl 8):2-4.
3. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications. U: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, ur. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; str. 905-36.
4. Hunt RH, Yuan Y, Yaghoobi M. GERD: new strategies and new failures. J Clin Gastroenterol 2007;41(Suppl 2):72-80.
5. Jung HK. Review article: epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. J Neurogastroenterol Motil 2011;17:14-27.
6. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci 2003;326:264-73.
7. Anonymous. Heartburn across America: A Gallup Organization National Survey. Gallup Organization Princeton, NJ 1988.
8. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997;112:1448-56.
9. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. Am J Med 1999;106:642-9.
10. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. Ann Med 1995;27:67-70.

11. Heading RC. Review article: prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population. Scand J Gastroenterol 1999;231(Suppl):3-8.

12. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. Gut 2003;52:1085-9.

13. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. Can Med Assoc J 1982;126:46-8.

14. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease: Dig Dis Sci 1999;44:1848-52.

15. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:95-105.

16. Pan G, Xu G, Ke M. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shangai. Chin J Dig Dis 2000;1:2-8.

17. Hu WH, Wong WM, Lam CL i sur. Anxiety but not depression determinates health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:2081-8.

18. Wong WM, Lai KC, Lam KF i sur. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-esophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:595-604.

19. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:751-60.

20. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. Pharm Res 2001;18:1367-72.

21. Wienbeck M, Barnet J. Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989;156(Suppl):7-13.

22. El Serag HB, Sonnenberg A. Associations between differnt forms of gastroesophageal reflux disease. Gut 1997;41:594-9.

23. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD i sur. Dyspepsia in England and Scotland. Gut 1990;31:401-5.

24. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG i sur. Hiatal hernia size, Barrett′s lengh and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 2002;97:1930-6.

25. Chak A, Lee T, Kinnard MF i sur. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. Gut 2002;51:323-8.

26. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2003;98:1462-70.

27. Kjelin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. Scand J Gastroenterol 1996;31:1047-51.

28. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and lenght of Barrett′s oesophagus. Dig Dis Sci 2002;47:256-64.

29. 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, str. 1739-46.

30. Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophagealal reflux disease. Thorac Surg Clin 2005;15:323-33.

31. Spechler SJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. U: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, ur. Current diagnosis and treatment in gastroenterology. New York: McGraw-Hill; 2003, str. 266-82.

32. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. J Clin Invest 1988;81:1182-9.

33. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. Acta Otorhinolaryngol Ital 2006;26:241-6.

34. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol 2010;16:3745-9.

35. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924-32.

36. Bochenek WJ, Mack ME, Fraga PD, Metz DC. Pantoprazole provides rapid and sustained symptomatic relief in patients treated for erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1105-14.

37. Vaezi MF, Richter JE. Contribution of acid and duodenogastro-oesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients. Gut 1997; 41:297-302.

38. DeVault KR. Extraesophageal symptoms of GERD. Cleve Clin J Med 2003;70(Suppl 5):20-32.

39. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? Curr Opin Gastroenterol 2010;26:389-94.

40. Nemzek JA, Kim J. Pulmonary inflammation and airway hyperresponsiveness in a mouse model of asthma complicated by acid aspiration. Comp Med 2009;59:321-30.

41. Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease. Eur Respir Rev 2009;18:233-43.

42. Poelmans J, Tack J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. Gut 2005;54:1492-9.

43. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.

44. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996;100:395-405.

45. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. Cleve Clin J Med 2010;77:327-34.

46. Groen JN, Smout AJ. Supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1339-50.

47. Lussi A, Schaffner M, Hotz P, Suter P. Dental erosion in a population of Swiss adults. Community Dent Oral Epidemiol 1991;19:286-90.

48. Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, Lazarchik DA, Vaezi MF, Richter JE. Dental erosion and acid reflux disease. Ann Int Med 1995;122:809-15.

49. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? Laryngoscope 2002;112:1930-4.

50. Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. Laryngoscope 2007;117:1419-23.

51. Napierkowski J, Wong RK. Extraesophageal manifestations of GERD. Am J Med Sci 2003;326:285-99.

52. Urita Y, Watanabe T, Ota H i sur. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with both acute and nonacute cough. Int J Gen Med 2009;1:59-63.

53. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. Am J Med 2000;108(Suppl 4a):73-8.

54. Sever B, Samaržija M. Poremećaji disanja u spavanju. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 704-6.

55. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? Chest 2002;121:1730-3.

56. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. Am J Med 2000;108(Suppl 4a):120-5.

57. Peroš-Golubičić T, Tekavec-Trkanjec J. Bolesti plućnog intersticija. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 682-3.

58. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1804-8.

59. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. Chest 1976;69:512-5.

60. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. Gastroenterology 1997; 113:755-60.

61. Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Curr Opin Pulm Med 2010;16:60-3.

62. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP, Tunon-De-Lara JM. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1206-11.

63. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. Chest 1997;111:1266-72.

64. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am J Med 1978;64:564-8.

65. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Geppetti P. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:557-62.

66. Lopes FD, Alvarenga GS, Quiles R i sur. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation. J Appl Physiol 2002;93:842-7.

67. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI i sur. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. Gastroenterology 1984;87:872-81.

68. Boonyaprapa S, Alderson PO, Garfinkel DJ, Chipps BE, Wagner HN Jr. Detection of pulmonary aspiration in infants and children with respiratory disease: concise communication. J Nucl Med 1980;21:314-8.

69. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. Chest 2006;130:1520-6.

70. Irwin RS, Doherty PW, Bartter T, Gionet MM, Collins JA. Evaluation of technetium pertechnetate as a radionuclide marker of pulmonary aspiration of gastric contents in rabbits. Chest 1988;93:1270-5.

71. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ i sur. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in astmatic patients with gastro-oesophageal reflux. Thorax 1995;50:201-4.

72. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1058-62.

73. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. J Allergy Clin Immunol 1983;72:393-8.

74. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. Chest 1994;106:731-7.

75. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? Chest 1995;108:1220-7.

76. Sidhu AS, Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2008;14:985-90.

77. Altschuler SM. Laryngeal and respiratory protective reflexes. Am J Med 2001;111(Suppl 8a):90-4.

78. Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, Guzzo MR, Walker LH. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1997;111:65-70.

79. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. Gastroenterology 1990;99:71-3.

80. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith J, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal destension. Ann Allergy 1981;47:431-4.

81. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O i sur. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. J Appl Physiol 1997;82:738-45.

82. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest i ostale bolesti jednjaka. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 768.

83. Edmundowicz SA. Injection therapy of the lower esophageal sphincter for the treatment of GERD. Gastrointest Endosc 2004;59:545-52.

84. Rothstein R, Filipi C, Caca K i sur. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized, sham-controlled trial. Gastroenterology 2006;131:704-12.

85. Triadafilopoulos G. Endotherapy and surgery for GERD. J Clin Gastroenterol 2007; 41(Suppl 2):87-96.

86. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2003;98(Suppl 3):2-7.

87. Carlsson R, Dent J, Watts R i sur. Gastro-oesophageal 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.

88. Goeree R, O'Brien B, Hunt R, Blackhouse G, Willan A, Watson J. Economic evaluation of long-term management strategies for erosive oesophagitis. Pharmacoeconomics 1999;16:679-97.

89. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. Br J Gen Pract 1999;49:463-4.

90. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2005;22(Suppl 1):55-63.

91. Štimac D, Hauser G, Milić S. Farmakoterapija GERB-a. Medix 2007;70:81-5.

92. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Review article: medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control. Thorax 2001;56:198-204.

93. Field SK, Sutherland LR. Review article: does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? Chest 1998;114:275-83.

94. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. Chest 2005;128:1128-35.

95. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996;100:395-405.

96. Riscili BP, Parsons JP, Mastronarde JG. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. Cleve Clin J Med 2010;77:155-60.

97. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1999;116:766-74.

98. Spechler SJ, Gordon DW, Cohen J, Williford WO, Krol W. The effects of antireflux therapy on pulmonary function in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1995;90:915-8.

99. Schachter LM, Dixon J, Pierce RJ, O'Brien P. Severe gastroesophageal reflux is associated with reduced carbon monoxide diffusing capacity. Chest 2003;123:1932-8.

100. Tudorić N, Samaržija M. Bolesti dišnog sustava. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 648-50.

101. West JB. Ventilation. U: West JB, ur. Respiratory physiology: the essentialis. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012; str. 12-22.

102. West JB. Ventilation-perfusion relationships. U: West JB, ur. Respiratory physiology: the essentialis. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012; str. 60-2.

103. West JB. Mechanics of breathing. U: West JB, ur. Respiratory physiology: the essentialis. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012; str. 101-3.

104. West JB. Diffusion. U: West JB, ur. Respiratory physiology: the essentialis. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012; str. 24-28.

105. Flook NW, Wiklund I. Accounting for the effect of GERD symptoms on patients' health-related quality of life: supporting optimal disease management by primary care physicians. Int J Clin Pract 2007;61:2071-8.

106. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. Medicus 2006;1:25-37.

107. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68.

108. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V i sur. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.

109. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G i sur. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005;26:720-35.

110. Maher MM, Darwish AA. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. Saudi J Gastroenterol 2010;16:84-9.

111. Bresci G, Sacco R. Pulmonary or otolaryngologic extraesophageal manifestations in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Gastrointest Endosc 2010;2:47-9.

112. Miše K, Čapkun V, Jurčev-Savičević A, Šundov Ž, Bradarić A, Mladinov S. The influence of gastroesophageal reflux in the lung: a case-control study. Respirology 2010;15:837-42.

113. Saritas Y, Vaezi M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. Swiss Med Wkly 2012;142:1-8.

114. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M i sur. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. N Engl J Med 2009;360:1487-99.

115. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Review article: does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:1-5.

116. Gopal B, Singhal P, Gaur SN. Gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma and the response to omeprazole. Asian Pac J Allergy Immunol 2005;23:29-34.

117. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. Scand J Gastroenterol 2004; 39:1040-5.

118. Ha NR, Lee HL, Lee OY i sur. Differences in clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease and erosive esophagitis in Korea. J Korean Med Sci 2010;25:1318-22.

119. Lee KJ. Obesity and functional gastrointestinal disorders. Korean J Gastroenterol 2012;59:1-7.

120. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:340-7.

121. Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J i sur. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. Gut 2012;61:337-43.

122. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss NJ, Noth I, Patti MG. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. Arq Gastroenterol 2011;48:91-7.

123. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P i sur. Non-erosive reflux disease-defining the entity and delineating the management. Digestion 2008;78(Suppl 1):1-5.

124. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P i sur. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease. Digestion 2009;80:74-88.

125. Katičić M. Endoskopska dijagnostika GERB-a; Helicobacter pylori infekcija i GERB. Medix 2007;70:62-6.

126. Oue K, Mukaisho K, Higo T i sur. Histological examination of the relationship between respiratory disorders and repetitive microaspiration using a rat gastro-duodenal contents reflux model. Exp Anim 2011;60:141-50.

127. Marie I, Dominique S, Levesque H i sur. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001;45:346-54.

128. Kitz R, Boehles HJ, Rosewich M, Rose MA. Lipid-laden alveolar macrophages and pH monitoring in gastroesophageal reflux-related respiratory symptoms. Pulm Med 2012;1-5.

129. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. Arch Bronconeumol 2011;47:195-203.

130. Griese M, Maderlechner N, Ahrens P, Kitz R. Surfactant proteins A and D in children with pulmonary disease due to gastroesophageal reflux. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1546-50.

131. Duvnjak M, Barišić N, Velagić V. Ekstraezofagealne manifestacije GERB-a. Medix 2007;70:73-5.

8. ŽIVOTOPIS

Damir Bonacin, dr. med; spec int. medicine; gastroenterolog.

NADNEVAK I MJESTO ROĐENJA:

1. travnja 1961. god., Split.

ADRESA:

Lovretska ulica 14/I., 21000 Split.

telefon: (021) 480130; mob: 0915668893; e-mail: damir.bonacin@yahoo.com

BRAČNO STANJE:

oženjen, otac triju kćeri: 21, 17 i 12 godina.

ZAPOSLENJE:

Klinička bolnica Split,

Klinika za unutarnje bolesti – Križine,

Gastroenterološki odjel,

Šoltanska 1,

21000 Split.

ŠKOLOVANJE:

1979. do 1986. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

1993. do 1998. godine specijalizacija iz interne medicine, na Klinikama za unutarnje bolesti KB Split i KB Dubravi, Zagreb (10. veljače 1998. god., specijalistički ispit),

1998. do 2000. godine poslijediplomski znanstveni studij Biomedicina – smjer interna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

od 2001. do 2003. godine, poslijediplomski doktorski studij: Temeljne i kliničke medicinske znanosti, smjer kliničke medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,

2005. do 2008. godine, subspecijalizacija iz gastroenterologije, na Klinikama za unutarnje bolesti KB Split i KB Dubravi, Zagreb (14. ožujka 2008. god., subspecijalistički ispit).

AKADEMSKI STUPNJEVI:

doktor medicine (državni ispit 1989. god.)

ČLANSTVO U STRUKOVNIM UDRUŽENJIMA:

Hrvatski liječnički zbor,

Hrvatska liječnička komora,

Hrvatsko gastroenterološko društvo.

RADNO ISKUSTVO:

1987. do 1988. god., KB Split, liječnik pripravnik,

1989. do 1990. god., Dom zdravlja Sinj, liječnik opće medicine,

1990. do 1992. god., Stanica hitne medicinske pomoći Split, liječnik opće medicine,

1992. do 1993. god., liječnik „sekundarac“, na Klinici za unutarnje bolesti KB Split,

1993. do 1998. god. liječnik specijalizant interne medicine, KB Split,

1998. do 2003. god. liječnik specijalist, na Odjelu nefrologije Interne klinike, KB Split,

od 2003. god., liječnik specijalist Odjela gastroenterologije KBC Split.

PUBLIKACIJE:

Autor ili koautor nekoliko radova i kongresnih priopćenja, te jednoga poglavlja u knjizi.

RADOVI U ČASOPISIMA CITIRANIM U:

a) CURRENT CONTENTSU

1. Fabijanić D, **Bonacin D**, Tocilj J, Radić M. Reply to comment by Singh et al. about article untitled "Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: A potential role of the dead space extension by Bonacin et al.". Med Sci Monit 2012; 28;18:6-7.
2. **Bonacin D**, Fabijanić D, Radić M, Puljiz Z, Trgo G, Bratanić A, Hozo I, Tocilj J. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: A potential role of the dead space extension. Med Sci Monit 2012;18:271-75.

3. **Bonacin D**, Fabijanić D, Karaman K, Znaor LJ. Purtscher's retinopathy associated with acute pancreatitis. Intern Med J 2012;42:339.
4. Ajduković J, Tonkić A, Salamunić I, Hozo I, Šimunić M, **Bonacin D**. Interleukins IL-33 and IL-17/IL-17A in patients with ulcerative colitis. Hepatogastroenterology 2010; 57:1442-4
5. Fabijanić D, Carević V, **Bonacin D**, Bulat C. Sinus of Valsalva rupture in a patient with a congenital ventricular septal defect. J Ultrasound Med 2010;29:1675-6.
6. Radić M, Martinović Kaliterna D, **Bonacin D**, Morović Vergles J, Radić J. Correlation between Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis activity. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1784-5.
7. Puljiz Ž, Štimac D, Kovač D, Puljiz M, Bratanić A, Kovacić V, Kardum D, **Bonacin D**, Hozo I. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients with elevated alanine aminotransferase activity. Coll Antropol 2010;34(Suppl 1):33-7.
8. Božić I, Fabijanić D, Carević V, Jurilj R, Zekanović D, **Bonacin D**. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with ventricular preexcitation: a case report. Coll Antropol 2009;33:1415-9.
9. Fabijanić D, Banić M, Kardum D, Sutlić Ž, Šimunić M, **Bonacin D**, Romić Z, Petričušić L, Kujundžić M. The association between upper gastrointestinal lesions and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients. Med Sci Monit 2009;15:45-50.

b) INDEX MEDICUSU

10. Banić M, Fabijanić D, Kardum D, Anić B, Sutlić Ž, Romić Z, Petričušić L, **Bonacin D**, Kujundžić M. Gastroduodenal mucosal lesions and coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease. Lijec Vjesn 2008;130:228-33.

11. Fabijanić D, Slaviček K, Kardum D, Banić M, Sutlić Z, Anić B, Rudež I, **Bonacin D**, Karlica D, Šimunić M. Frequency and characteristics of dyspepsia in coronary artery disease patients. Lijec Vjesn 2010;132:222-7.