

UDK 616.333-008.8-073
COBISS.SR-ID 226820364

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 3 (2016), str. 172-178.

GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST (GERB) -VIŠE LICA JEDNE BOLESTI

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) - MANY FACES OF ONE DISEASE

Radovan Zec

OPŠTA BOLNICA, SLUŽBA ZA INTERNU MEDICINU, GASTROENTEROLOGIJA, SREMSKA MITROVICA /
GENERAL HOSPITAL, INTERNAL WARD, GASTROENTEROLOGY, SREMSKA MITROVICA

Sažetak: Gastroezofagealna refluksna bolest jednjaka (GERB, engl. GERD), je patološko stanje ili oboljenje pruzrokovano vraćanjem želudačnog i duodenalnog sadržaja kroz nekompetentni gastroezofagealni spoj u jednjak. Gorušica i regurgitacija su najčešći i najkarakterističniji tipični simptomi GERB-a. Međutim, postoji i čitav niz atipičnih simptoma GERB-a na koje moramo misliti jer u prvom momentu ne izgledaju da su posledica refluksa. Cilj rada je da se istakne značaj atipičnih (ekstraesofagealnih) simptoma GERB-a i utvrđivanje korelacije između atipičnih simptoma kod pacijenata sa refluksnom bolesti jednjaka i njihovog endoskopskog nalaza. Ispitanici su izabrani po metodi slučajnog uzorka i po redosledu javljanja na endoskopski pregled. Osnovni kriterijum je bio da imaju kardinalne simptome GERB-a: gorušicu i regurgitaciju. Endoskopska klasifikacija zatečenih promena u jednjaku je vršena na osnovu Los Angeles endoskopske klasifikacije GERB-a. U toku endoskopskog pregleda uzimane su najmanje po dve biopsije za utvrđivanje *helicobacter pylori* statusa. Analiziran je uzorak od 88 ispitanika, podeljenih u 3 poduzorka prema stepenu refluksne bolesti. U statističkoj obradi su se koristili multivarijantni postupci, MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka primenjivao se Royev test. Utvrđeno je da ima statistički značajne povezanosti između težine stepena refluksne bolesti i simptoma: regurgitacija, suv kašalj, globus sindrom, nekardiogeni bol u grudima. Nema povezanosti u težini simptoma i proširenosti oštećenja jednjačne sluznice. Kod pacijenata sa atipičnim simptomima, endoskopski se našao nizak stepen oštećenja sluznice. Gorušica kao kardinalni simptom refluksne bolesti je ispoljena kod najvećeg broja ispitanika, ali nije uočena povezanost između stepena težine refluksne bolesti i učestalosti simptoma gorušice. Zaključeno je da pacijenti sa atipičnim simptomima GERB-a ne moraju imati ili se ne moraju žaliti na gorušicu. Pacijenti se međusobno najviše razlikuju po ORL atipičnim manifestacijama refluksne bolesti, što znači da je ova simptomatologija i najkarakterističnija za atipične manifestacije GERB-a. Strpljivo i iscrpno uzeta anamneza je ključna u prvom koraku dijagnostike pacijenata sa atipičnim manifestacijama GERB-a. U cilju kompletiranja dijagnostike i adekvatnog lečenja, kod pacijenata sa atipičnim manifestacijama GERB-a, potrebno je uraditi i pH metriju i manometriju jednjaka.

Ključne reči: GERB, simptomi, endoskopski nalaz, lečenje.

Summary: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a pathological condition or disease, caused by returning the gastric and duodenal content through incompetent gastroesophageal junction into the esophagus. Heartburn and regurgitation are the most common and most characteristic typical symptoms of GERD. But there is a whole range of atypical symptoms of GERD that we have to think of, because at first glance they do not seem to be the result of reflux. The aim of this study is to highlight the importance of atypical (extraesophageal) symptoms of GERD and determine the correlation between atypical symptoms in patients with reflux disease and its endoscopic findings. Patients were selected by a random sampling method in order of reporting on endoscopic examination. The main criterion was to have the cardinal symptoms of GERD: heartburn and regurgitation. Endoscopic classification of the existing changes in the esophagus was based on the Los Angeles Classification of endoscopic GERD. During endoscopy at least two biopsies were taken to determine the *Helicobacter pylori* status. A sample of 88 subjects was divided into three subsamples according to the degree of reflux disease. The statistical analyses used were multivariate methods, MANOVA and discriminant analysis. Roy's test was applied as a univariate method. A statistically significant correlation between the degree of severity of reflux disease and symptoms was found: regurgitation, dry cough, globe syndrome, non-cardiac chest pain. There was no

Adresa autora: Radovan Zec, Ratarska 23/23, 22000 Sremska Mitrovica, Srbija.

E-mail: radovanzec@yahoo.com

Rad primljen: 23. 5. 2016. Rad prihvaćen: 12. 6. 2016. Elektronska verzija objavljena: 7. 11. 2016.

www.tmg.org.rs

correlation between the severity of symptoms and the extent of damage of the esophagus lining. In patients with atypical symptoms, low levels of mucosal damage were found by endoscopy. Heartburn as a cardinal symptom of GERD is manifested in the majority of subjects but there was a lack of association between the severity of GERD and symptoms of heartburn. It was concluded that patients with atypical symptoms of GERD did not have or did not have to complain of heartburn. Patients differed from each other by ENT atypical manifestations of reflux disease, meaning that this symptomatology is the most distinctive atypical manifestation of GERD. Patient and thorough anamnesis is a key first step in the diagnosis of patients with atypical manifestations of GERD. In order to complete the diagnosis and decide on adequate treatment, patients with atypical manifestations of GERD need to undergo pH and esophageal manometry.

Key words: GERD, symptoms, endoscopic findings, treatment

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest jednjaka (GERB, engl. GERD) je patološko stanje ili oboljenje pruzrokovano vraćanjem želudačnog i duodenalnog sadržaja kroz nekompetentni gastroezofagealni spoj u jednjak. Refluksna bolest jednjaka je posledica hemijske iritacije mukoze distalnog dela jednjaka [1]. Danas se GERB smatra ozbiljnim oboljenjem, a u zapadnom svetu, u visoko razvijenim zemljama dostiže skoro epidemijske razmere [2]. U tim zemljama se GERB javlja kod 20 do 40% inače zdrave populacije. Svakodnevna pojava gorušice, najznačajnijeg simptoma GERB-a se nalazi u 7 do 10% odrasle populacije [2].

CILJ ISTRAŽIVANJA

Ukazati na značaj atipičnih manifestacija GERB-a i ispitati povezanost

atipičnih manifestacija GERB-a i endoskopskog nalaza.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Ispitanici su izabrani po metodi slučajnog uzorka i po redosledu javljanja na endoskopski pregled. Osnovni kriterijum je bio da imaju kardinalne simptome GERB-a (gorušica i/ili regurgitacija). Analiziraće se uzorak od 88 ispitanika, podeljen u 3 poduzorka prema stepenu refluksne bolesti: 23 pacijenta su bila u grupi koja nije imala oštećenje sluznice (NERB); 61 pacijent je bio u grupi sa A ili B stepenom refluksne bolesti po Los Angeles klasifikaciji; 4 pacijenta sa C stepenom refluksne bolesti po Los Angeles klasifikaciji. Od statističkih metoda će se koristiti multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka primeniće se Royev test.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tabela 1. Značajnost razlike između stepena refluksne bolesti ispitanika u odnosu na procenu po ezofagealnim simptomima.

Table 1. The significance of differences between the degree of reflux disease patients compared to estimates by esophageal symptoms

SIMPTOMI/Symptoms	χ	R	F	P
Gorušica/heartburn	0,089	0,089	0,343	0,711
Regurgitacija/regurgitation	0,241	0,248	2,825	0,065
Reg. sa mučninom i povraćanjem/regurgitation with nausea and vomiting	0,092	0,092	0,369	0,692
Disfagija/dysphagia	0,214	0,218	2,150	0,123

Kako je $p > 0,1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H_3 , što znači da nije uočena značajna razlika između 3 stepena refluksne

bolesti ispitanika kod: gorušice (0,711), regurgitacije sa mučninom i povraćanjem (0,692), disfagije (0,123).

Tabela 2. Značajnost razlike između stepena refluksne bolesti ispitanika u odnosu na procenu po plućnim vanezofagealnim simptomima.

Table 2. The significance of differences between the degree of reflux disease patients compared to the assessment by the pulmonary extraesophageal symptoms

SIMPTOMI/Symptoms	χ	R	F	P
Šištavo disanje/wheezing breath	0,104	0,104	0,474	0,624
Apnea u toku sna/ apnea during sleep	0,105	0,086	0,317	0,729
Kratko površno disanje/short and shallow breathing	0,116	0,114	0,570	0,568
Suv kašalj/dry cough	0,321	0,303	4,361	0,016
Astma/asthma	0,258	0,247	2,789	0,067

Kako je $p > 0,1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H3, što znači da nije uočena značajna razlika između 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod: šištavog disanja (0,624), apnee u toku sna (0,729), kratkog površnog disanja (0,568).

Kako je $p < 0,1$ prihvata se alternativna hipoteza A3, što znači da postoji značajna razlika između neka od 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod: suvog kašlja (0,016), astme (0,067).

Tabela 3. Značajnost razlike između stepena refluksne bolesti ispitanika u odnosu na procenu po ORL vanezofagealnim simptomima.

Table 3. The significance of differences between the degree of reflux disease patients compared to the assessment by ENT extraesophageal symptoms

SIMPTOMI/symptoms	χ	R	F	p
Promuklost/hoarseness	0,130	0,132	0,757	0,472
Laringitis/laryngitis	0,221	0,226	2,309	0,105
Gušenje/choking	0,254	0,257	3,043	0,053
Postnazalno slivanje/postnasal leak	0,249	0,250	2,877	0,062
Hrkanje/snore	0,297	0,292	4,009	0,022
Globus sindrom/globus syndrome	0,396	0,405	8,414	0,000
Otalgia/otalgia	0,302	0,311	4,609	0,013

Kako je $p > 0,1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H3, što znači da nije uočena značajna razlika između 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod: promuklosti (0,472) i laringitisa (0,105).

Kako je $p < 0,1$ prihvata se alternativna hipoteza A3, što znači da postoji značajna razlika između neka od 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod: gušenja (0,053), postnazalnog slivanja (0,062), hrkanja (0,022), globus sindroma (0,000), otalgije (0,013).

Kako je $p > 0,1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H3, što znači da nije uočena značajna razlika između 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod simptoma: usta puna vode (0,208).

Kako je $p < 0,1$ prihvata se alternativna hipoteza A3, što znači da postoji značajna razlika između neka od 3 stepena refluksne bolesti ispitanika kod: nekardiogenog bola u grudima (0,014).

Tabela 4. Značajnost razlike između stepena refluksne bolesti ispitanika u odnosu na procenu po ostalim vanezofagealnim simptomima.

Table 4. The significance of differences between the degree of reflux disease patients compared to assessment by other extraesophageal symptoms

SIMPTOMI/symptoms	χ	R	F	p
Usta puna vode/water brush	0,186	0,189	1,600	0,208
Nekardiogeni bol u grudima/non cardiac chest pain	0,347	0,308	4,498	0,014

Tabela 5. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost stepena refluksne bolesti po grupama.

Table 5. Numeric (n) and percentage (%) representation of the degree of reflux disease in groups.

Grupe/groups	Bez oštećenja sluznice (NERB)		Gradus A		Gradus B		Gradus C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eksperimentalna (pacijenti sa atipičnim simptomima) /experimental group-with atypical symptoms	19	32,7*	25	43,1	11	19,0	3	5,2
Kontrolna/control group	4	13,3	16	53,3	9	30,0	1	3,3

DISKUSIJA

Refluksna bolest nastaje kada zbog produženog kontakta kiselog sadržaja i sluznice jednjaka ili oslabljene lokalne odbrane sluznice jednjaka, refluks želudačnog sadržaja izaziva subjektivne tegobe ili epitelna oštećenja. Glavna noksa oštećenja sluznice jednjaka je želudačna kiselina, ali glavni uzrok refluksne bolesti je poremećen motilitet [1]. Penetracija kiselog sadržaja i pepsina dovodi do kontakta sa nervnim završecima što izaziva bol, a potom dolazi do oštećenja međučelijskih junksija koje vode u oštećenje i uništenje ćelija jednjaka. Novija istraživanja pokazuju da GERB može nastati i bez prisustva hipotoničnog sfinktera i hiatus hernije. Simultanim monitorisanjem ezofagealnog motiliteta i pH metrijom jednjaka je dokazano da su tranzitorne spontane relaksacije DES-a najznačajniji uzrok nastanka refluksa kod pacijenata nakon obroka i u ležećem položaju. Ove relaksacije se pojavljuju spontano, bez gutanja, neposredno posle kompletne normalne peristaltike jednjaka. U nastanku refluksne bolesti od ključnog značaja je uloga antirefluksne barijere. Ovu barijeru predstavljaju donji ezofagealni sfinkter (DES), intraabdominalni deo jednjaka, dijafragmalna mišićna vlakna koja deluju kao valvula, zatim frenoezofagealni ligament i Hisov ugao (*angulus gastrooesophagealis*, čija širina iznosi 20–900, širi je kod pikničara, a uži kod asteničara). Pri udisanju kod zdravih taj ugao, koji je inače oštar, postaje oštiji. Pri izdisanju i povećanju intraabdominalnog pritiska postaje tup.

Klinička prezentacija GERB-a može biti raznolika, ali se može grubo svrstati u tri kategorije:

1. refluksna bolest sa tipičnim simptomima,
2. refluksna bolest sa atipičnim simptomima, i
3. komplikacije GERB-a.

Osećaj gorušice, često udružen sa regurgitacijom, smatra se tipičnim simptomom bolesti. Ako je to jedini ili vodeći simptom, sigurnost dijagnoze GERB-a je nešto veća od 75%. Gorušica se najčešće opisuje kao osećaj žarenja ili pečenja u epigastrijumu ili iza donjeg dela grudne kosti koji se može širiti sve do vrata. Gorušica se pojačava nakon obroka, tokom ležanja ili pri saginjanju napred. Jačina, odnosno intenzitet gorušice je u korelaciji sa dužinom ekspozicije jednjaka kiselim sadržaju i vrednostima pH. Vrednost pH pri kojoj se javlja bol je Ph4 ili niži. Uzimanje hrane dovodi do veće izloženosti jednjaka kiselini uz pojavu gorušice [4, 6]. Pored tipičnih simptoma, GERB se manifestuje i atipičnim (ekstaezofagealnim ili vanezofagealnim) simptomima, s obzirom na čitav spektar tegoba koje izazivaju kod bolesnika, a vezane su prvenstveno za ORL manifestacije, kardiološke manifestacije ili manifestacije vezane za respiratorni sistem [12–17].

Pacijenti sa atipičnim simptomima ne moraju imati, ili se ne moraju žaliti na gorušicu [4, 6]. U nastanku vanezofagealnih (atipičnih) simptoma GERB-a, od ključne važnosti su dva mehanizma [21]:

- 1) mikroaspiracija i direktni štetni kontakt refluksata,
- 2) refleksne reakcije posredovane nervusom vagusom.

Gledano endoskopski, razlikuju se tri tipa refluksne bolesti:

- 1) endoskopski negativna refluksna bolest (NERB); podrazumeva odsustvo endoskopski vidljivih promena sluznice jednjaka koje bi ukazivala na refluksnu bolest jednjaka;
- 2) erozivna refluksna bolest (ERB), sa promenama na sluznici jednjaka u smislu erozija, ulkusa i striktura;

3) Barrettov jednjak, sa prisustvom cilindričnog tipa mukoze i specijalnom intestinalnom metaplazijom koja se prostire proksimalno od ezofagogastričnog spoja. Prvi ga je opisao engleski hirurg Barrett, 1950. godine, po kome je i dobio ime. Javlja se pretežno kod osoba ispod 40 godina starosti, a pacijenti sa Barrettovim jednjakom imaju 30–40 puta veći rizik za nastanak adenokarcinoma jednjaka, u poređenju sa ostalom populacijom [1, 6].

Erozivna refluksna bolest podrazumeva prisustvo defekata sluznice (erozija i ulceracija) ezofagogastričnog spoja. U upotrebi su dve najčešće klasifikacije težine oštećenja sluznice ezofagogastričnog spoja: Los Angeles klasifikacija i Savary-Miller klasifikacija.

Endoskopski negativna refluksna bolest jednjaka predstavlja veliki predmet interesovanja naučnika u poslednjim godinama. O ovoj bolesti govorimo ukoliko pacijenti imaju klasičnu simptomatologiju GERB-a (gorušica i regurgitacija kiselog želudačnog sadržaja), a endoskopski normalnu jednjačnu mukozu [9].

U dijagnostici GERB-a, na prvom mestu je iscrpno i strpljivo uzeta anamneza. S obzirom na to da su najznačajniji simptomi gorušica i regurgitacija kiselog želudačnog sadržaja, potrebno je detaljno ispitati pacijente koliko često se pojavljuju, gde počinje gorušica i kuda se širi, zatim da li je povezana sa određenom hranom, da li je povezana sa položajem tela, naporom ili stresnim situacijama. Međutim, svakodnevna klinička praksa pokazuje da se malo pažnje posvećuje atipičnim simptomima refluksne bolesti (usled neinformisanosti ili površnosti od strane lekara). Otuda pacijenti sa atipičnim simptomima GERB-a često odlaze na preglede kod plućnog lekara ili otorinolaringologa ili kardiologa. Neretko se ovi pacijenti pogrešno i leče, s obzirom na to da se ne poznaje prava priroda i uzrok simptoma zbog kojih se pacijenti uostalom i javljaju lekaru.

Endoskopski pregled predstavlja zlatni standard za otkrivanje oštećenja sluznice jednjaka. Radiološki pregled nije toliko senzitivna metoda, te stoga nije rutinski indikovana kod bolesnika sa GERB-om. Međutim, ima značaj u određivanju veličine hiatus hernije koja je usko povezana sa GERB-om. Merenje kiselosti jednjaka (pH metrijom) i funkcije DES-a i peristaltike jednjaka (manometrija) predstavljaju najsavremenije dijagnostičke metode. Razvoj kompjuterske tehnologije je omogućio beleženje i praćenje refluksnih

epizoda. Sonda za merenje kiselosti jednjaka se uvodi transnazalnim putem i plasira 5cm iznad donjeg sfinktera jednjaka (stoga je potrebno prethodno uraditi manometriju i odrediti poziciju donjeg jednjačnog sfinktera). Pacijent potom beleži sve aktivnosti i simptome koji se upoređuju sa kompjuterskom analizom refluksnih epizoda. Meri se i postotak vremena ukupnog posmatranog vremena (a to je 24 sata) u kojem je pH jednjaka ispod 4.

Indikacije za pH metrijom su:

- 1) potvrda gastroezofagealnog refluksa kod pacijenata sa simptomima refluksa, negativnim endoskopskim nalazom
- 2) atipične (ekstraesofagealne, vanezofagealne) manifestacije GERB-a,
- 3) selekcija pacijenata koji će se podvrgnuti antirefluksnoj hirurškoj intervenciji,
- 4) evaluacija pacijenata koji su bili podvrgnuti antirefluksnoj hirurškoj intervenciji [15].

Ovim radom se istraživala povezanost između vanezofagealnih (atipičnih ili ekstraesofagealnih) simptoma i endoskopskog nalaza. Pošlo se od logične pretpostavke da jače izraženi simptomi podrazumevaju da je u pitanju i jači refluks. Jači refluks bi, po logici, trebao da prouzrokuje i teža oštećenja distalnog jednjaka (odnosno da prouzrokuje teži stepen oštećenja sluznice jednjaka).

Analizirana je grupa od 88 ispitanika koji su se redom javljali u gastroenterološku ambulantu sa simptomima refluksne bolesti. Pacijenti su prvo popunili anketni upitnik, a potom su podvrgnuti endoskopskom pregledu. Stepenski endoskopski oštećenje je klasifikovano na osnovu Los Angeles klasifikacije. Nakon toga je grupa statistički obrađivana po zastupljenosti vanezofagealnih simptoma, potom po razlici među grupama koje su formirane na osnovu endoskopskog nalaza, i, naposljetku, ispitivano je da li postoji korelacija između težine simptoma i endoskopskog nalaza.

Utvrđeno je da ima statistički značajne povezanosti između težine stepena refluksne bolesti i simptoma: regurgitacija, suv kašalj, globus sindroma, nekaridiogeni bol u grudima. S obzirom na to da je povezanost kod ostalih simptoma slabo izražena, pristupilo se analizi razlike među grupama. MANOVA analiza podrazumeva da li ima ili nema razlike između grupa po nekim pitanjima. Rojev test raščlanjuje gde je razlika najveća, tj po kojem simptomu je razlika najveća. Diskriminativna analiza objedinjuje sva pitanja (s obzirom na to da se

čovjek posmatra kao celina) i traži razliku po svim pitanjima u odnosu na formirane grupe ispitanika (grupa ispitanika sa NERB-om i A/B stadijumom po pitanju ezofagealnih, plućnih ili ORL simptoma, itd).

Utvrđena je i da nema povezanosti (odnosno postoji vrlo niska povezanost) između eksperimentalne i kontrolne grupe prema težini stepena refluksne bolesti. Znači da pogoršavanjem simptoma refluksne bolesti, što podrazumeva prisustvo atipičnih simptoma, nije utvrđeno i pogoršanje stepena refluksne bolesti (odnosno nema povezanosti u težini simptoma i proširenosti oštećenja jednjačne sluznice). Ovakav zaključak se može naći i u malom broju raspoložive literature koja se bavila ovom problematikom [15–21]. Zatim, i kod pacijenata sa vanezofagealnim (atipičnim) simptomima i kod pacijenata sa tipičnim simptomima endoskopski se našao nizak stepen endoskopskih promena (tabela br. 5). Kod pacijenata sa atipičnim manifestacijama je NERB najviše zastupljen, a kod pacijenata sa tipičnim manifestacijama nizak stepen ezofagitisa gr. A i gr. B.

Proučavajući GERB, istraživači su došli do značajnih saznanja i napredaka u tumačenju mehanizama nastanka bolesti, a sasvim mali progres je napravljen u tumačenju simptoma bolesti [20]. Poznato je da kod erozivnog ezofagitisa intenzitet gorušice nije u korelaciji sa težinom oštećenja sluznice jednjaka. Verovatno je jedan od značajnih razloga i promena epitela od senzitivnog i vulnerabilnog pločasto-slojevitog u manje senzitivnan i na želudačnu kiselinu otporniji metaplastični, cilindrični epitel. Regurgitacija se kao simptom pokazala jednako prevalentnom i kod pacijenata sa malim oštećenjem sluznice jednjaka i kod pacijenata sa erozivnim ezofagitisom [15,17]. Međutim, prava enigma je kod pacijenata sa neerozivnom refluksnom bolešću, s obzirom na to da ovi pacijenti nemaju oštećenje sluznice jednjaka, a imaju gorušicu. Ustanovljeno je i da ovi pacijenti imaju niži stepen poboljšanja simptoma na snažnu antirefluksnu terapiju, u odnosu na pacijente sa erozivnim ezofagitisom [17].

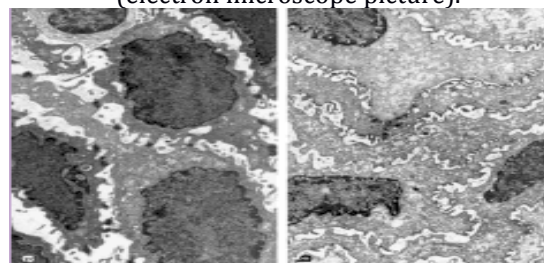
Kada se pokuša shvatiti simptomatologija GERB-a, a pogotovo u pacijenata sa NERB-om, tradicionalno shvatanje želudačnog sadržaja koji oštećuje sluznicu jednjaka je nedovoljno. Naime, moraju se uzeti i ostali faktori u obzir, u prvom redu uticaj centralnog i perifernog nervnog sistema, potom

uticaj stresa i komorbiditeta (stres, anksioznost i depresija) [4]. Među pacijentima sa NERB-om, 30–50% njih ima normalan 24h pH monitoring. Procenjeno je da ne više od 5% svih acidnih refluksa (pH<4) izazivaju simptome, bilo da se radi o pacijentima sa ili bez oštećenja sluznice jednjaka. Nameće se pitanje šta u acidnom refluksu vodi svesnom opažanju, da li su refluksne epizode „trigger“ za simptome, ili je to koncentracija H jona, ili sumacija nekoliko kratkih refluksnih epizoda, ili povećani broj, ili trajanje acidnih refluksnih epizoda. Novije studije su pokazale povećanu bazalnu simpatičku aktivnost i nisku vagalnu aktivnost koja je povezana sa povećanom senzitivnošću perfuzije jednjaka želudačnom kiselinom [6].

Mehanizmi na osnovu kojih pacijenti sa GERB-om razvijaju simptomatologiju nisu u potpunosti poznati. Pretpostavka je da je nadražaj hemoreceptora, bilo direktno, bilo indirektno, preko oslobađanja inflamatornih medijatora, odgovoran za generisanje simptoma [4]. Brojne studije su pokazale prisustvo dilatiranih intercelularnih prostora tokom ekpozicije ezofagealne mukoze acidnom refluksu. Dilatirani međućelijski prostori se nalaze i u prisustvu i u odsustvu ezofagealne inflamacije. Ovo omogućava paraćelijsku permeabilnost omogućavajući acidnom refluksu da stimuliše senzorne nerve locirane u međućelijskom prostoru (slika br.1).

Slika 1. Normalni intercelularni prostori sluznice jednjaka (slika levo) i dilatirani intercelularni prostori (desno) prouzrokovani želudačnim kiselinim sadržajem (gledano elektronskim mikroskopom).

Picture 1. Normal intracellular spaces lining of the esophagus (left) and dilated intercellular spaces (right) caused by gastric acid content (electron microscope picture).



Sve navedeno nameće ideju o postojanju i drugih faktora u modulaciji ezofagealne acidne percepcije, te se sa pravom nameće i potreba izvođenja pH metrije (ili još savremenija metoda

– merenje impedance distalnog jednjaka) i manometrije jednjaka pacijenata u cilju shvatanja simptomatologije koju ima pacijenti radi njihovog adekvatnog lečenja.

ZAKLJUČCI

1) Gorušica kao kardinalni simptom refluksne bolesti je ispoljena kod najvećeg broja ispitanika, ali nije uočena povezanost između stepena težine refluksne bolesti i učestalosti simptoma gorušice.

2) Od nabrojanih ORL vanezofagealnih simptoma, najviše je zastupljen globus sindrom. Pacijenti se međusobno najviše razlikuju po ORL manifestacijama refluksne bolesti.

3) Ustanovljena je povezanost između stepena refluksne bolesti i nekardiogenog bola u grudima.

4) Kod eksperimentalne grupe (grupe pacijenata sa atipičnim manifestacijama refluksne bolesti jednjaka), najviše su zastupljeni NERB i stepen A refluksne bolesti. Kod kontrolne grupe su najviše zastupljeni stadijum A i B refluksne bolesti.

5) Eksperimentalna i kontrolna grupa se statistički značajno razlikuju po stepenu refluksne bolesti.

6) Strpljivo i iscrpno uzeta anamneza je ključna u prvom koraku dijagnostike pacijenata sa atipičnim manifestacijama GERB-a.

7) U cilju kompletiranja dijagnostike i adekvatnog lečenja, kod pacijenata sa atipičnim manifestacijama GERB-a je potrebno uraditi i pH metriju i manometriju jednjaka.

LITERATURA

- Uglješić M. Klinički aspekti poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd; 1998.
- Lack GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal spectrum, a population based study in Olmsted County Minnesota, *Gastroenterology*, 1997, 112: 1448–56.
- Mc Coll. *GUT* 2005; 54; 1–3 When saliva meets acid: chemical warfare at oesophagogastric junction.
- Fass and Tougas. Functional heartburn: the stimulus, the pain and the brain; *GUT*, 2002; 51: 885–892.
- Devault KR. Overview of therapy for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 39–44.
- Poelmans and Tack, Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux, *GUT*, 2005; 54: 1492–1499.
- Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease/causal relation? *Otol Neurotol*, 2001; 22: 447–50.
- Benages A, Munoz JV, Sanchiz V et al. Dental erosions as extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *GUT*, 2006; 55: 1050–1051.
- Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease- Current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 303–14.
- Cameron AJ. Barrett's oesophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 2054–2058.
- Donald O. Castell. Linda L. Diederich, June A. Castell. *Esophageal Motility and pH Testing*, Third Edition, Sandhill Scientific, 2000.
- Carlsson R, Frison L, Lundell L, et al. Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1996; 110: A77.
- Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology*, 1998; 115: 1363–73
- Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in healthy people. *Can Med Assoc J*, 1982; 126: 46–48.
- Shi G, Varannes SB, Scarpignato C, et al. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gastroenterology*, 1995; 37: 457–464
- Elleuch N, Hefaidh R, Karoui S, et al. Nocturnal gastroesophageal reflux: About a pH metric series. *Tunis Med*, 2015. Apr; 93 (4): 223–7.
- Madanick RD. Extraesophageal presentation of GERD: Where is science? *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, Mar; 43 (1):105–20.
- Dickman R, Maradey-Romero C, Gingold-Belfer R, Fass R. Unmet needs in the treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, Jul 30; 21 (3): 309–19.
- Jung SH, Oh JH, Jie BS, et al. Typical symptoms rather than extraesophageal symptoms affect the quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*, 2012; 23 (6): 747–52.
- Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, Mar; 42 (1):71–91.
- Tsoukali E, Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Ann Gastroenterol*, 2013; 26 (4): 290–295. Review.