

# Kontinuirani ezofagealni PH monitoring u otkrivanju gastroezofagealnog refluksa u djece s kroničnim bolestima dišnih putova

---

**Rožmanić, Vojko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**1996**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:983077>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



Sveučilište u Rijeci

MEDICINSKI FAKULTET

Vojko Rožmanić

KONTINUIRANI EZOFAGEALNI PH MONITORING U  
OTKRIVANJU GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA  
U DJECE S KRONIČNIM BOLESTIMA DIŠNIH PUTOVA

Doktorska dizertacija

SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA  
RIJEKA



930024908

Rijeka, 1996.

Rad je izrađen u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka uz svesrdnu pomoć djelatnika Klinike, te im se svima zahvaljujem.

Predstojnik Klinike prof. dr. sc. Mladen Križ i voditelj ovog rada prof. dr. sc. Vladimir Ahel, svojim su mi stručnim znanjem i znanstvenim iskustvom pomagali u cijelom tijeku izrade rada. Njihovi savjeti su bili od velikog značenja od samog odabira teme, provedbe istraživanja pa do završetka rada.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Sanji Kolaček iz Klinike za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb za nesebičnu pomoć u otkrivanju tajni 24-satne pH-metrije.

Provedba istraživanja ne bi bila moguća bez suradnje s liječnicima i medicinskim sestrama dojenačkog, gastroenterološkog i kardiopumološkog odjela na čelu s prof. dr. sc. Jadrankom Franulović i doc.dr. sc. Mladenom Peršićem. Za vrijeme provedbe istraživanja surađivao sam i s djelatnicima Odjela za dječju radiologiju na čelu s doc. dr. sc. Aleksandrom Leković.

Pri statističkoj analizi na usluzi mi je bio apsolvent psihologije Robert Petković, lektorski dio obavila je mr. sc. Silvana Vranić, a pomoć pri opremi rada pružili su mi Mirko Korotaj i Miljenko Mišljenović na čemu im se najsrdačnije zahvaljujem.

Ovo istraživanje ne bi započelo bez pomoći mog šogora kapetana duge plovidbe Teodora Čandrlića te mu se zahvaljujem i u ime djece kojima je pretraga poboljšala kvalitetu življenja.

I na kraju, ali najvažnije, zahvaljujem na potporu koju mi je pružila obitelj u svim trenucima i omogućila da se u cijelosti posvetim izradi rada.

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

### 1. U V O D

1

### 2. RAZVOJ, GRAĐA I FUNKCIJA GORNJEG ODSJEČKA PROBAVNOG SUSTAVA

3

#### 2.1. Embriologija

3

##### 2.1.1. Jednjak

3

##### 2.1.2. Želudac

3

#### 2.2. Anatomija i histologija

4

##### 2.2.1. Jednjak

4

##### 2.2.2. Želudac

5

#### 2.3 Fiziologija

6

##### 2.3.1. Uloga sline u probavi

6

##### 2.3.2. Uloga jednjaka u probavi

6

##### 2.3.2.1. Inervacija jednjaka

7

##### 2.3.2.2. Kretnje jednjaka

7

##### 2.3.2. Uloga želuca u probavi

10

### 3. GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS

12

#### 3.1. Terminologija

12

#### 3.2. Epidemiologija

13

#### 3.3. Mehanizam nastanka gastroezofagealnog refluksa

14

#### 3.4. Simptomatologija gastroezofagealnog refluksa

16

##### 3.4.1. Funkcionalni gastroezofagealni refluks

17

##### 3.4.2. Primarni patološki gastroezofagealni refluks

18

##### 3.4.3. Sekundarni patološki gastroezofagealni refluks

19

#### 3.5. Dijagnoza gastroezofagealnog refluksa u djece

23

##### 3.5.1. Anamneza i fizikalni pregled

23

##### 3.5.2. Laboratorijska ispitivanja

23

##### 3.5.3. Dijagnostički testovi

24

##### 3.5.3.1. Radiološko ispitivanje

25

##### 3.5.3.2. Manometrija

25

##### 3.5.3.3. Ezofagoskopija

26

##### 3.5.3.4. Biopsija jednjaka

27

##### 3.5.3.5. Scintigrafija

29

##### 3.5.3.6. Ultrasonografija

29

##### 3.5.3.7. 24 satna ph metrija

29

##### 3.5.3.8. Ostali dijagnostički testovi

35

#### 3.6. Liječenje gastroezofagealnog refluksa

37

##### 3.6.1. Položaj djeteta

37

##### 3.6.2. Dijetalne mjere

37

##### 3.6.3. Prokinetici

38

##### 3.6.4. Antagonisti histaminskih H<sub>2</sub> receptora

40

##### 3.6.5. Inhibitori protonske pumpe

41

##### 3.6.6. Lijekovi s protektivnim djelovanjem na sluznicu jednjaka

42

##### 3.6.7. Antacidi

43

##### 3.6.8. Kirurško liječenje

43

<b>4. BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA I GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS</b>	44
4.1. <i>Bolesti gornjih dišnih putova</i>	46
4.1.1. Adenoidi i GER	46
4.1.2. Upala uha	47
4.1.3. Krup sindrom	47
4.2. <i>Recidivne upale pluća</i>	48
4.3. <i>Bronhopulmonalna displazija</i>	49
4.4. <i>Cistična fibroza</i>	50
4.5. <i>Reaktivni dišni putevi i GER</i>	50
<b>5. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	52
<b>6. ISPITANICI I METODE</b>	53
6.1. <i>Ispitanici</i>	53
6.2. <i>Metode</i>	55
6.3. <i>Statistička analiza</i>	60
<b>7. REZULTATI</b>	61
7.1. <i>24-satna pH-metrija</i>	61
7.1.1. 24-satna pH-metrija u I. skupini (ispitanici bez bolesti dišnih putova)	68
7.1.2. 24-satna pH metrija u II. skupini (ispitanici s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova)	71
7.1.3. Usporedba između I. i II. skupine	79
7.2. <i>Usporedba između 24-satne pH-metrije u odnosu na 3, 12-satnu i noćnu</i>	85
7.3. <i>Distalna i proksimalna pH-metrija</i>	93
7.4. <i>24-satna pH-metrija prije i nakon liječenja cisapridom</i>	96
<b>8. RASPRAVA</b>	103
8.1. <i>Uloga 24-satne pH-metrije u otkrivanju GER-a</i>	103
8.1.1. 24-satna pH-metrija u ispitanika bez respiratornih tegoba	108
8.1.2. 24-satna pH-metrija u ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova	110
8.1.3. Usporedba 24-satne pH-metrije u ispitanika s i bez respiratornih tegoba	116
8.2. <i>Usporedba 24-satne pH-metrije na 3-satnu, 12-satnu i noćnu</i>	118
8.3. <i>Distalna i proksimalna pH-metrija</i>	120
8.4. <i>24-satna pH-metrija prije i nakon liječenja cisapridom</i>	122
<b>9. ZAKLJUČAK</b>	126
<b>10. LITERATURA</b>	129
<b>11. POPIS SLIKA, TABLICA, GRAFIKONA I PRILOGA</b>	149
<b>KRATICE</b>	
<b>PRILOZI</b>	
<b>ŽIVOTOPIS</b>	

## SAŽETAK

Ispitivanje je usmjereno na rasvjetljavanje nastanka, kliničke prezentacije, evaluacije i liječenja gastroezofagealnog refluksa u dječjoj dobi. Postoji klinički izazov u utvrđivanju sveze između pojedinih bolesti i gastroezofagealnog refluksa kao i u odluci koji od dijagnostičkih testova je bitan u utvrđivanju tih odnosa. Sve se više uočava povezanost gastroezofagealnog refluksa (GER) s brojnim stanjima ili oboljenjima dišnog sustava, osobito s aspiracionim upalama pluća, bronhospazmom ili hripanjem, bronhopulmonalnom dispalzijom, apnejom, stridorom, promuklošću kao i s cističnom fibrozom. 24-satna pH-metrija predstavlja u današnje vrijeme "zlatni standard" u otkrivanju i praćenju djece s gastroezofagealnim refluksom.

**Cilj istraživanja:** Svrha ovog ispitivanja je utvrditi kliničko značenje 24-satne pH-metrije u djece s različitim oboljenjima, osobito s oboljenjima dišnih putova. Nadalje, željelo se utvrditi pouzdanost kraće pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju, usporediti proksimalnu s distalnom pH-metrijom kao i odrediti djelotvornost tromjesečnog liječenja cisapridom u rješavanju simptomatologije te poboljšavanju parametara pH-metrije prije i nakon liječenja.

**Metodologija:** U prospektivnoj deskriptivnom ispitivanju koje je provedeno kroz 30 mjeseci (od veljače 1994. do srpanja 1996. godine) na Sveučilišnoj klinici za dječje bolesti- Rijeka, ukupno je u 137 djece (83 muške i 54 ženske) srednje dobi od 36 mjeseci (dob od jednog mjeseca do 18 godina) učinjena 24-satna pH-metrija. Prvu skupinu sačinjavalo je 62 ispitanika u kojih je pH-metrija učinjena zbog bljućkanja i povraćanja te događaja očite životne ugroženosti (DOŽU). 75 ispitanika s recidivnim/ili kroničnim bolestima dišnih putova činili su drugu skupinu. Ispitanici su podijeljeni i na osnovi dobi: <12 mjeseci (n=90), 12-71 mjesec (n=26) i od 72-210 mjeseci (n=21). U svih ispitanika pH-metrija je učinjena pomoću aparata Digitrapper Mk III (Sinetics Medical, Švedska). Koristili smo se antimonskim elektrodama a analiza pH-metrije učinjena je na osobnom računalu (softver Gastrosoft Inc.). Refluksni indeks >5 označavao je patološki GER. Uspoređivali smo razlike parametara pH-metrije između djece s i bez respiratornih tegoba kao i razlike između pojedinih oboljena dišnih putova (djeca s reaktivnim dišnim putovima, s recidivnim upalama pluća i s cističnom fibrozom). Između kraćeg trajanja pH-metrije (3, 12 i noćna pH-metrija) i 24-satne pH-metrije uspoređivali smo i razlike pojedinih parametara, kao i senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnost te točnost. Sličnu usporedbu radili smo i između proksimalne i distalne pH-metrije u 28 ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova. U 13 ispitanika uspoređivali smo simptomatologiju GER-a kao i parametre pH-metrije prije i tri mjeseca nakon liječenja cisapridom. Za sve parametre pH-metrije učinili smo deskriptivnu statistiku (srednja vrijednost, minimum, maksimum, medijan i standardna devijacija). U analizi odnosa između parametara pH-metrije korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Rezultati su uspoređivani  $\chi^2$  testom uz Yatesovu korekciju, Studentovim t- testom ili analizom varijance (ANOVA). U svim statističkim analizama statističkim značajnim se smatrao  $p < 0,01$ .

**Rezultati:** Od 137 ispitanika, u 57% dokazan je patološki GER. Nismo našli statistički znatne razlike između fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na spol i dob. "Nijemi GER", odnosno patološki GER u bolesnika bez kliničke simptomatologije GER-a dokazan je u 57% ispitanika. Ezofagogram u odnosu na 24-satnu pH-metriju ima znatno manju senzitivnost (75%) i specifičnost (50%). Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-monitoringa kretao se od 0,96 do 0,08 (od vrlo visokog stupnja korelacije do statistički neznčajnog). Vrlo visok stupanj korelacije nađen je između refluksnog indeksa (RI) i broja refluksnih epizoda (0,96), RI i skora (0,85). Korelacija između RI i oscilatornog indeksa (OI) je iznosila 0,68, dok je najslabija korelacija dokazana između RI i čišćenja jednjaka (0,08). Od 78 ispitanika s patološkim GER-om, sekundarni patološki GER nađen je u 18% ispitanika. Od 9 ispitanika s alergijom na proteine kravljeg mlijeka, sekundarni patološki GER nađen je u 5 ispitanika. Posebno smo izdvojili dvoje ispitanika sa sekundarnim patološkim GER-om s obzirom da udruženost GER-a i tih bolesti do sada nije opisana u literaturi. To su bolesnica s mastocitozom (*Urticaria pigmentosa*) i dojenče s hipohidričnom ektodermalnom displazijom. Patološki GER dokazan je u 52,3% ispitanika bez respiratornih oboljenja. Nije nađena statistički znatna razlika u pojavi fiziološkoga i patološkoga GER s obzirom na spol i dob, kao ni znatne razlike u parametrima pH-metrije između ispitanika s bljućkanjem i povraćanjem u odnosu na bolesnike s doživljajem očite životne ugroženosti (DOŽU). U bolesnika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova patološki GER nađen je u 60% ispitanika. Niti u ovoj skupini ispitanika nije nađena statistički značajna razlika u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na dob i spol. Analiza varijance parametara pH-metrije između ispitanika s reaktivnim dišnim putovima, s recidivnim upalama pluća i cističnom fibrozom nije dokazala statistički znatne razlike izuzev pojave najduže refluksne epizode tijekom noći u ispitanika s cističnom fibrozom. 58,6% ispitanika s reaktivnim dišnim putovima imalo je patološki GER. Značajna razlika između pojave funkcionalnog i patološkog GER-a u astmatičara s normalnim ( $p$  0,0134) i povišenim IgE dokazana je  $X^2$  testom s Yatesovu korekciju. Drugim rječima, bolesnici s reaktivnim dišnim putovima i normalnim IgE imaju češće patološki GER u odnosu na astmatičare u kojih je podloga osnovne bolesti atopija. U djece s cističnom fibrozom nađen je visoki stupanj pozitivne korelacije između dobi i broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta ( $r$  0,89). Također je dokazan visoki stupanj negativne korelacije između dobi i pH želuca ( $r$  -0,92), kao i korelacija između dobi i funkcionalnih testova pluća ( $r$  0,92) što potvrđuje da hipearaciditet želuca uz GER sudjeluje u dodatnom oštećenju pluća u bolesnika s cističnom fibrozom. Nisu nađene statistički znatne razlike u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a između ispitanika s i bez respiratornih tegoba kao niti u stupnju GER-a. "Nijemi GER" podjednako je uočen u ispitanika s i bez respiratornih tegoba. Iako su svi parametri pH-monitoringa viši u ispitanika s respiratornim tegobama, statistički znatne razlike nađene su samo između frakcijskog vremena pH<4 ( $p$  0,043), u postprandijalnom RI ( $p$  0,017) te u medijanu pH jednjaka ( $p$  0,012). U djece bez respiratornih tegoba nađena je znatnija korelacija između RI i OI (0,79) u odnosu na ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih puteva (0,59). Usporedbom 24-satne u odnosu na kraće trajanje pH-metrije nađena je niža senzitivnost i specifičnost. Senzitivnost 12-satne dnevne pH-metrije je približno slična 24-satnoj pH-metriji, dok je u noćnoj (70%) kao i u 3-satnoj pH metriji (78%) nađena niža senzitivnost u odnosu na 24-satnu pH-metriju. Specifičnost je bila visoka i pri kraćem trajanju pH-monitoringa (od 86% u 3-satnoj do 89% u 12-satnoj i noćnoj pH-metriji) kao i prediktivnost pozitivnih nalaza (od 84% u 3-

satnoj do 91% u 12-satnoj o noćnoj pH-metriji). Prediktivnost negativnih se kretala od 65% u noćnoj do 73% u 3-satnoj, a najviša je bila u 12-satnoj pH-metriji (84%). Analizom varijance naveći broj refluksnih epizoda nađen u 12-satnoj pH-metriji a u noćnoj pH-metriji statistički znatno veći broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduža refluksna epizoda, ukupno vrijeme pH ispod 4, čišćenje jednjaka i area refluksne površine. Uspoređujući proksimalnu s distalnom pH-metrijom u 28 bolesnika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova nađena je niža senzitivnost (47%), prediktivnost negativnih (50%) i točnost (78%), dok su specifičnost (91%) i prediktivnost pozitivnih (95%) bile visoke. Distalnom u odnosu na proksimalnu pH-metriju statistički u znatno većem broju ispitanika je dokazan patološki GER ( $\chi^2=8,82$ ,  $p=0,0030$ ). Studentovim t-testom nađene su statistički znatne razlike između distalne i proksimalne pH-metrije u većini parametara osim broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduže refluksne epizode, čišćenja jednjaka i medijana pH u jednjaku. Usporedbom 24-satne pH-metrije u 13 bolesnika prije i tri mjesena nakon liječenja cisapridom opažene su statistički znatne razlike u broju refluksnih epizoda dužih od 5 minuta ( $p 0,0314$ ), frakcijskog vremena  $pH<4$  ( $p 0,0375$ ), refluksnog indeksa ( $p 0,0432$ ), površine kisele krivulje ( $p 0,0438$ ), medijana pH jednjaka ( $p 0,0445$ ) te oscilatornog indeksa ( $p 0,0285$ ). Između parametara pH-metrije u postprandijalnom razdoblju ali ne i parametara ukupne pH-metrije nađene su statistički značajne razlike u trajanju najduže refluksne epizode ( $p 0,0017$ ), ukupnog vremena  $pH<4$  u jednjaku ( $p 0,0233$ ) te čišćenja jednjaka ( $p 0,0267$ ). Na osnovi ovog istraživanja kao i preporuka NASPGN-a i ESPGN-a napravili smo prijedlog algoritma koji bi mogao poslužiti u pristupu djeci s GER-om, osobito u djece gdje postoji sveza između GER-a i oboljenja dišnih putova

**Zaključak:** 24-satna pH-metrija predstavlja "zlatan standard" u otkrivanju djece s GER-om, osobito u djece gdje postoji sveza između GER-a i oboljenja dišnih puteva. Između parametara 24-satne pH-metrije, refluksni indeks je najznačajniji kriterij u razlikovanju djece s funkcionalnim i patološkim GER-om. Zaključno smatramo da pH-metrija u trajanju od 20 do 24 sata ima znatne prednosti u odnosu na kraće trajanje s obzirom da se njome analizira cjelodnevna i noćna aktivnost djeteta. Kraćim pH-monitoringom dobije se znatno više lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata ("što je duža, to i bolja"). Distalnom pH-metrijom se otkriva znatno veći broj djece s patološkim GER-om u odnosu na proksimalnu pH-metriju. Primjena cisaprida u naših bolesnika s GER-om znatno je riješila simptomatologiju osnovne bolesti i GER-a- kao i znatno doprinijela poboljšanju parametara 24-satne pH-metrije. Na osnovi našeg ispitivanja predlažemo algoritam koji bi mogao poslužiti u pristupu djeci s GER-om.



## SUMMARY

This study focuses on the physiology, clinical presentation, diagnosis and evaluation, and therapy of gastroesophageal reflux. The clinical challenge of determining the medical condition that are associated with obvious symptoms of gastroesophageal reflux and what diagnostic tests are appropriate to define this relationship is substantial. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux (GER) disease are being recognised with increasing frequency. GER has been implicated in such clinical phenomena as aspiration pneumonia, bronchospasm or wheezing, bronchopulmonary dysplasia, apnea, stridor, hoarseness and cystic fibrosis. The twenty-four oesophageal pH monitoring is nowadays a "golden standard" in assessment of gastroesophageal reflux in children.

**Objective:** The purpose of the study was to investigate the clinical value of the 24-hour continuous oesophageal pH monitoring in children with various diseases, especially with respiratory diseases. Another aim of this study was to verify the reliability of short recording versus 24-h testing in paediatric series with symptoms suggestive of gastroesophageal (GER) disease, to compare distal versus proximal pH monitoring, and to compare clinical value and pH monitoring before and three months after therapy with cisapride.

**Methodology:** In a prospective descriptive study from February 1994. to July 1996, at the University Paediatric Clinic in Rijeka, 137 patients (84 male, 51 female) with a mean age of 36 months (range, one month to 18 years) underwent 24-hours continuous pH monitoring. In 62 children (age one month to 15 years, group I.) pH monitoring was performed because of repetitive vomiting or apparent life threatening events (ALTE). The II group consisted of 75 children with repetitive and/or chronic respiratory diseases ( age one month to 18 years). Regardless on clinical presentation, children were also classified according to age: < 12 months (n=90), 12-71 months (n=26) and 72-210 months (n=21).. All children underwent 24 h of pH monitoring using antimony electrode (Synetics Medical) and analysed with software (Gastrosoft Inc) on a personal computer.  $RI > 5$  was considered positive. We compared differences of pH monitoring in a children with and without respiratory diseases and differences of pH monitoring between children with reactive airways, repetitive pneumonia and cystic fibrosis. A diurnal fraction of 3 and 12 hours and night pH monitoring ( from 21 00 do 06 00) was compared to the entire 24-h recording in 126 patients with respects to the reflux index (RI). We compared , in the same patients the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy of pH monitoring during 3, 12 and 9 nocturnal hours. In 28 patients with repetitive and/or chronic respiratory diseases, we also compared the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy of proximal versus distal pH monitoring. In 13 patients we compare clinical value and pH monitoring before and three months after therapy with cisapride. The mean and standard deviation were calculated for all parameters studied. Pearson correlation coefficients between the parameters of pH monitoring were calculated. Results were compared using a chi-square test with Yates' correction or with paired, unpaired Student's t-test and analysis of variance (ANOVA) when appropriate. Only the significant differences ( $p < 0,05$ ) were mentioned.

**Results:** Results showed that with 24 hours pH monitoring in 56,9% patients was proved pathological GER. There was no statistical differences in functional and pathological GER in all patients between male and female and regardless with age. In 57% patients we found "silent" GER. The barium study of the oesophagus, oesophagram in comparison with 24-hour continuous monitoring had low sensitivity (75%) and specificity (50%). The Pearson correlation coefficients among parameters of pH monitoring ranged from 0.96 to 0.07, or from excellent to extremely poor. There was a high correlation between the RI and the number of reflux episodes (0,96), and RI and score (0,85). The correlation between RI and OI was acceptable (0,68). The poor correlation regardless esophageal clearance (-0,07). Secondary pathological GER was found in 18% of 78 patients with pathological GER. Five of nine patients with allergy to cow's milk had pathological secondary pathological GER. From this group, we separated two patients with secondary GER because there is no report in literature about association of this two diseases and GER. This association we found in one male infant with dysplasia hypohydrotica ectodermalis and in 12 years girl with urticaria pigmentosa. Pathological GER was proved in 52,3% patients without respiratory diseases. In this group there was no statistical differences in functional and pathological GER between male and female, between patients with symptomatic GER and ALTE and regardless to age. Pathological GER was proved in 60% of patients with respiratory diseases. There was also no statistical differences in functional and pathological GER between male and female and regardless to age. Analysis of variance (ANOVA) between parameters of pH monitoring in children with reactive airways, repetitive pneumonia and cystic fibrosis showed no statistical difference except for duration of longest episodes pH<4 which was higher during night in patients with cystic fibrosis. The pathological GER was proved in 58,6% patients with reactive airways. Chi-square test with Yate's correction showed statistical differences in functional and pathological GER between asthmatics with and without raised immunoglobulin E (p 0,0134). In other words, children with reactive airways and normal IgE had more and higher degree of pathological GER. In children with cystic fibrosis we found high correlation between age and the number of reflux episodes longer of 5 minutes (r 0,89). Also there was high negative correlation between age and hyperacidity (r -0,92) and age and deteriorated functional pulmonary test (r 0,92). Hyperacidity and GER influenced in those patients with deterioration of pulmonary symptoms. There was no statistical differences in functional and pathological GER between the patients with and without respiratory disorders and in a degree of GER between this two group. "Silent GER" was found in the same proportion in both group of patients. Although all parameters of 24-hours pH monitoring are higher in a patients with respiratory disorders, statistical differences were found only between fractional time pH<4 (p 0,043), in postprandial RI (p 0,0117) and in median pH in oesophagus (p 0,0112). In children without respiratory disorders we found higher correlation between RI and OI (p 0,79) versus correlation of RI and OI in patients with respiratory disorders (p 0,59). Results of comparison between 24-hours pH monitoring versus short monitoring showed that all the short monitoring were less sensitive and specificity than 24-hours pH monitoring in detecting patients with functional and pathological GER. As regard sensitivity, 12 diurnal hours pH monitoring was not statistically different from the 24-hours pH monitoring comparing with 3 diurnal and night pH monitoring and ranged from 70% in night pH metry to 78% in 3 hours pH metry to 88% in 12 hours pH metry. Specificity was high in all short pH monitoring (ranged from 86% in 3 hours pH metry to 89% in 12 hours and night pH metry). Positive predictive values was also high in all short pH metry (ranged from 84%

in 3 hours to 91% in 12 hours and night pH metry). Negative predictive values ranged from 65% in night to 73% in 3 hours and to 84% in 12 hours pH metry). With analysis of variance (ANOVA), number of reflux episodes was statistically higher in 12 hours monitoring. In night pH monitoring statistically higher was number of reflux episodes >5 minutes, the longest reflux episodes, total time pH<4, oesophageal clearance and acid reflux area. Comparing proximal versus distal pH monitoring in 28 patients with repetitive and/or chronic respiratory diseases, we found less sensitivity (47%), negative predictive values (50%) and accuracy (78%). Specificity of proximal pH monitoring was higher (91%) and positive predictive values was also higher (95%). In distal pH-monitoring there was statistical higher pathological GER ( $\chi^2=8,82$   $p=0,0030$ ) than in proximal pH-With paired t-test we found statistically significant differences between distal and proximal pH monitoring in followings parameters: number of reflux episodes ( $p$  0,0075), total time pH<4 (0,0104), fractional time pH<4 (0,0134), reflux index ( $p$  0,0036), median pH in oesophagus ( $p$  0,0378), acid reflux area ( $p$  0,0378), index acid reflux area (0,0304), oscillatory index ( $p$  0,0427) and score ( $p$  0,0078). Three month therapy with cisaprid reduced the symptoms and parameters of pH monitoring in 12 of 13 patients. With paired t-test we found statistically significant differences between pH monitoring before and after three months in followings parameters: number of reflux episodes lasting longer than 5 minutes ( $p$  0,0314), fractional time pH<4 ( $p$  0,0375), reflux index ( $p$  0,0432), median pH in oesophagus ( $p$  0,0445), oscillatory index ( $p$  0,0285). In the postprandial periods the statistically significant differences between pH monitoring before and after three months therapy with cisapride were in followings parameters: : number of reflux episodes lasting longer than 5 minutes ( $p$  0,0105), longest reflux episodes ( $p$  0,0017), total time pH<4 ( $p$  0,0233), fractional time pH<4 ( $p$  0,0336), oesophageal clearance ( $p$  0,0266). From our results and from proposal of NASPGN and ESPGN we proposed algorithm for diagnosis and treatment in children with GER and respiratory disorders.

**Conclusion:** The most reliable method to determine the presence of GER is the 24-hours continuous oesophageal monitoring, the "golden standard" in assessment of GER, especially in children with GER and respiratory disorders. The main criterion for analysis should be the reflux index (RI). We concluded that long-term pH monitoring (20-24 h) is the test of choice to diagnose gastroesophageal reflux because it included sleep and alert periods. Long-term pH-monitoring remains "obligation", because use of short-term and medium term pH- monitoring, diurnal and nocturnal disclosed too many false positive and false-negative results. The only usable conclusion in practice seems to be "the longer, the better". Distal pH-monitoring in comparison with proximal pH-monitoring had significant advantages in differentiation functional from pathological GER. Cisapride given for three months significantly decreases symptomatology of GER as well as parameters of pH-metry. In conclusion, we proposed algorithm for diagnosis and treatment in children with GER and respiratory disorders.

## 1. UVOD

*"babies puking at their mother's breast"*

*"dojenče povraća na majčinim prsima"*

*As You Like It  
Kako vam drago*

*William Shakespeare*

Regurgitacija želučanog sadržaja koja se najčešće manifestira povraćanjem i/ili bljuckanjem čest je problem u dječjoj dobi. Diferencijalna dijagnoza je šarolika, a najčešći je uzrok, osobito u male djece gastroezofagealni refluks. S ovim važnim problemom dječje dobi susretali su se i naši preci o čemu svjedoče i nalazi hijatalne hernije i kraćeg jednjaka u mumijama Egipćana. Na taj problem osvrnuo se i William Shakespeare u svom djelu "Kako vam drago" upozoravajući da dojenče često povraća dok je na majčinim prsima<sup>1</sup>. Zadnjih dvadesetak godina postoji opsežna premda često kontroverzna ispitivanja o gastroezofagealnom refluksu u djece<sup>2-4</sup>.

Gastroezofagealni refluks (u daljnjem tekstu GER) može se definirati kao disfunkcija donjeg ezofagealnog sfinktera zbog čega dolazi do povremenog vraćanja želučanog sadržaja u jednjak, što može biti povezano s povraćanjem i bljuckanjem. Regurgitacija male količine mlijeka postprandijalno gotovo je fiziološka pojava u mlađeg dojenčeta ako je kalorijski unos hrane dovoljan da dojenče normalno napreduje. Premda GER može biti normalana pojava, on također može biti važan uzrok morbiditeta dojenčadi, djece, a i odraslih osoba. To je jedan od najčešćih problema koji se javljaju u dnevnoj medicinskoj praksi, kako u dječjoj, tako i u odrasloj populaciji. U premature novorođenčadi kao posljedica znatnog GER-a moguć je nastanak učestalih apnoičnih ataka kao i aspiracione pneumonije, ponekad i s smrtnim ishodom. Nenapredovanje u težini i sideropenična anemija mogu biti direktne posljedice simptomatskog GER-a dojenačke dobi. Moguć je i nastanak sindroma iznenadne dojenačke smrti kao i drugih događaja očite životne opasnosti<sup>5</sup>. U dječjoj dobi mnogobrojna oboljenja dišnih puteva u neposrednoj su vezi s GER-om (dugotrajne upale grla i dušnika, kronični kašalj, astma, recidivirajuće upale pluća, cistična fibroza i dr.)<sup>6</sup>. Najčešće manifestacije GER-a u većeg djeteta kao i u odrasloj dobi su bolovi u grudnom košu, gorušćica, podrigivanje, disfagija, noćne aspiracije, atake kašlja, anemija<sup>7</sup>.

Prevalencija znatnog GER-a u odrasloj dobi iznosi u zemljama Zapadne Evrope između 5 - 8% s najčešćom prezentacijom u vidu gorušćice<sup>8</sup>. O prevalenciji GER-a u dječjoj dobi postoji samo nekoliko istraživanja, isključivo vezanih uz dojenačku dob, dok slični podaci za mlađu i školsku djecu ne postoje. Carre navodi da jedno od 500 hospitalizirane dojenčadi ima smetnje povezane s GER-om<sup>9</sup>. Sacre i Vandeplass 1989. navode pomoću 24-satne pH metrije prevalenciju patološkog GER-a u dojenačkoj dobi od 8%<sup>10</sup>.

Povezanost GER-a s recidivirajućim oboljenjima dišnih putova u svjetskoj literaturi često je spominjana, dok je u nas ovakav pristup izrazito rijedak<sup>11-13</sup>. Prvi zapis o aspiraciji refluksnog materijala datira iz 1848. godine kada je Simpson povezo letalni ishod tijekom anestezije s aspiracijom<sup>14</sup>. Davne 1882. godine Ser William Osler uočio je da astmatičari imaju rjeđe noćne smetnje ukoliko večernji obrok pojedu popodne<sup>4</sup>. Mendelson je 1946. godine u temeljnom radu o povezanosti intraoperativnih anestezija i aspiracije opisao nastanak sindroma akutne astme s hripanjem<sup>15</sup>. Daljnja istraživanja dokazala su da je GER često udružen s kroničnim oboljenjima dišnih puteva poput laringealnog stridora, astme, cistične fibroze, recidivirajućih upala pluća, plućne fibroze i dr. Sve se češće povezuje GER s apnoičnim atakama u prematurne novorođenčadi kao i sa sindromom iznenadne dojenačke smrti. U djece se kao uzrok recidivirajućih upala uha navodi i GER, a dokazano je da je GER i mogući uzrok kronične upale ždrijela kao i nastanka karijesa u djece<sup>6</sup>.

Unatoč brojnim istraživanjima pravi odnos između tih stanja često se ne može dokazati. Još uvijek je nepoznato koliko često bolesnici s GER-om imaju i respiratorne poteškoće s obzirom da pojedini bolesnici sa simptomatskim GER-om i ne moraju imati simptome sa strane dišnih puteva. U pojedinim istraživanjima uzročna povezanost bronhoopstruktivne bolesti pluća i GER-a opisana je u frekvencijama od 16 do 75%. Bronhoopstruktivna bolest pluća može biti jedini simptom GER-a, a zanimljivo je napomenuti da bolesnici s ovom kombinacijom mogu imati i pozitivne alergološke testove, što nerijetko "zavara" pravi uzrok smetnji. Težina kliničke slike plućne bolesti ne mora korelirati sa stupnjem GER-a. Osim toga neophodno je naglasiti da neki lijekovi koje upotrebljavamo u liječenju bronhoopstruktivne bolesti (isoproterenol, teofilin, beta 2 agonisti) snižavaju tlak donjeg ezofagealnog sfinktera i na taj način dovode do nastanka GER-a s posljedičnom pogoršanjem osnovne bolesti<sup>2</sup>. Sličan učinak može izazvati kašalj, hripanje, forsirana inspiracija i ekspiracija kod vježbi disanja, respiratorna fizioterapija, nasogastrična sonda.

Iako je disfunkcija jednjaka česta u astmatičara kao i u drugih bolesnika s kroničnim respiratornim problemima, još uvijek postoje brojne nedoumice kako u dijagnosticanju tako i u liječenju ovih poremećaja: Prevalencija je nepoznata, je li GER u astmatičara primaran ili sekundaran?, Kada započeti s aktivnim traženjem GER-a?, Treba li liječiti i kojim lijekovima GER u astmatične djece?, Treba li u svih bolesnika s GER-om tražiti i neko udruženo oboljenje respiratornog sustava i obrnuto? Treba li i dalje primjenjivati klasične antiastmatične lijekove i fizikalnu terapiju? Stoga se nameće aktivno traženje GER-a u djece s kroničnim respiratornim problemima, najbolje pomoću 24-satne pH metrije koja predstavlja "zlatni standard" zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti<sup>14 16-18</sup>.

Aktivnim traženjem GER-a u djece s kroničnim bolestima dišnog sustava (24-satna pH metrija), primjenom antirefluksnih lijekova (prokinetici, blokatori H<sub>2</sub> receptora, omeprazol) kao i kirurškog liječenja (Nissenova fundoplikacija i novije operativne tehnike) moguće je u te djece riješiti ili znatnije ublažiti simptomatologiju osnovne bolesti i time smanjiti nastanak novih respiratornih invalida.

## 2. RAZVOJ, GRAĐA I FUNKCIJA GORNJEG ODSJEČKA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

### 2.1. Embriologija

#### 2.1.1. Jednjak

Gastrointestinalni sustav se pojavljuje oko četvrtog tjedna gestacije kao kratka udubina endodermalne cijevi koja se prostire od ustiju do kloake. Proksimalni dio te cijevi formira jednjak okružen s mezodermom koji će se u daljnjem tijeku razvoja zgusnuti i tvoriti mišićni i submukozni sloj. Endoderm prolifirerira i većinom obliterira lumen, a u 8 tjednu gestacije se rekanalizira. Kolumnarni epitel jednjaka, koji je u početku prvi prisutan, u 11. tjednu postepeno prelazi u cilindrični. U daljnjem tijeku razvoja do 28. tjedna postepeno se zamjenjuje mnogoslojno pločastim epitelom. U novorođenčeta se još mogu vidjeti u mnogoslojnom pločastom epitelu otočići cilindričnog epitela s dlačicama. Muskularni dio jednjaka ima dva izvorišta: gornji dio jednjaka koji sadrži poprečnoprugastu muskulaturu nastaje iz donjih bronhialnih lukova, dok glatko mišićje donjeg djela jednjaka nastaje iz splanhičnog mezoderma<sup>14 19</sup>.

U 8 tjednu fetalnog života abdominalni odsječak jednjaka je iste dužine kao i želudac. Postepeno postaje sve kraći i u novorođenčeta iznosi svega nekoliko milimetara dužine. Daljnjim postnatalnim razvojem kroz nekoliko godina postiže dužinu od 3-6 cm kao u odraslih osoba. Intrauterino gutanje započinje između 12.- 16.tjedna gestacije<sup>20</sup>. Dokazano je da se volumen progutane tekućine povećava od 2 do 16 ml dnevno u 20.tjednu fetalnog života sve do 300-700 ml dnevno, koliko iznosi u 23.tjednu odnosno kod poroda. Jedan od uzroka polihidramniona je i poremećaj u gutanju<sup>21</sup>.

#### 2.1.2. Želudac

Želudac se formira u 4. tjednu, a u 6. tjednu zauzima svoju konačnu poziciju u gornjem dijelu abdomena<sup>21</sup>. Krajem prvog trimestra strukture želuca su identične kao u novorođenčeta. U 28 tjednu gestacije digestivne, apsorbivne i sekretorne funkcije želuca znatnije su razvijene za razliku od njegove motorne funkcije. U novorođenčeta niske gestacijske dobi znatno je produženo pražnjenje želuca što dovodi do distenzije abdomena, respiratornih teškoća i nastanka gastroezofagealnog refluksa s posljedičnom aspiracijom<sup>19</sup>.

## 2.2 Anatomija i histologija

### 2.2.1. Jednjak

Jednjak je mekana cijev, dugačka oko 23-25 cm (u novorođenčeta 11 cm), koja spaja ždrijelo sa želucem. Počinje u visini donjeg ruba prstenaste hrskavice, tj. 6. vratnog kralješka, a završava u visini 11. grudnog kralješka otvarajući se u želudac. U novorođenčeta jednjak je nešto više smješten nego u odraslih osoba, te se početak nalazi u projekciji od četvrtog do šestog vratnog kralješka, dok se donji kraj nalazi u projekciji devetog grudnog kralješka. S obzirom na smještaj razlikujemo cervikalni, torakalni i abdominalni dio jednjaka. Svojim početnim odsječkom leži u vratu, zatim kroz gornju aperturu ulazi u toraks, spušta se do dijafragme i prošavši kroz hiatus oesophageus prelazi u želudac. Vratni dio jednjaka nastavlja se na ždrijelo i leži, kao i ždrijelo, na kičmi opkoljen vezivnim tkivom. Spuštajući se od 6. vratnog do 11. grudnog kralješka jednjak se ne pruža vertikalno. Usmjeren je najprije lagano na lijevu stranu, tako da ga dušnik ne pokriva u cijelosti, nego lijeva strana dušnika pokriva desnu stranu jednjaka. U visini 4. grudnog kralješka grudni odsječak jednjaka mijenja smjer, dolazi u medijalnu liniju, da bi se od 6. ili 7. grudnog kralješka zaokrenuo opet ulijevo i zadržao taj smjer do ulaska u želudac. Abdominalni dio jednjaka je najkraći, 3-4 cm dužine i upravljen je redovito još nešto i prema naprijed kad čovjek stoji. Na putu kroz stražnji medijastinum dolazi jednjak u odnos s lijevim bronhom, lukom aorte, odnosno grudnom aortom i s lijevom pretkljetkom preko perikarda.

Lumen jednjaka nije posvuda jednako širok, niti je u svim dijelovima uvijek otvoren. Na jednjaku postoje tri fiziološka suženja. Prvo suženje nalazi se na samom početku, tj. na prijelazu ždrijela u jednjak. U stanju mirovanja ono je potpuno zatvoreno, tako da zrak ne može prolaziti, nego samo hrana prilikom gutanja. Ulaz u jednjak stiješnjen je između lamine prstenaste hrskavice i kralježnice. Samo suženje proizvodi kružna muskulatura i venski spletovi u submukoznom sloju na donjem kraju ždrijela. Srednje suženje nalazi se na mjestu gdje se jednjak križa s lijevim bronhom, odnosno sa završnim dijelom luka aorte. Donje suženje koje leži oko 3 cm iznad kardije uvjetovano je kružnom muskulaturom jednjaka, kao i vezivom samog jednjaka. Ono je najčešće lokalizirano iznad hijatusa ili u oblasti hiatusa oesophagusa gdje se najčešće frenozofagealna membrana veže. Frenozofagealna membrana potječe od donje i gornje dijafragmalne fascije. Gornji dio membrane hvata se na torakalni dio jednjaka, a donji dio, koji je znatno manji, završava cirkularno oko kardije. Ta dva fibrozna stošca poput lijevka drže jednjak elastično fiksiran prilikom njegovog prolaza kroz dijafragmu<sup>22</sup>.

Kao drugi dijelovi probavnog sustava, i jednjak se sastoji od četiri omotača, ali zbog specijalne funkcije postoje strukturalne promjene između njega i ostalih dijelova probavnog sustava. Najpovršnji sloj, građen od rijetkog veziva, obavlja vratni i najvećim dijelom grudni dio jednjaka. Dio grudnog dijela jednjaka pokriven je pleurom, dok je abdominalni odsječak jednjaka pokriven peritoneumom. Ispod adventicije se nalazi mišićni sloj, debljine 0,5-2,2 mm, koji se sastoji od vanjskog uzdužnog i unutrašnjeg cirkularnog sloja mišićnih niti. Uzdužni sloj inserira na prstenastoj hrskavici i zbog toga jednjak slijedi gibanje grkljana. S obzirom na ulogu u aktu gutanja, muskulatura gornje trećine jednjaka je poprečno prugasta, srednje trećine miješana, dok je u donjoj trećini jednjaka glatka, a gdje se i nalaze neuralni elementi, mijenterični

pleksus Auerbachi u vanjskom mišićnom sloju i neuralni elementi pleksusa Meissneri u submukozi. Po svojoj funkciji mijenterički pleksus je uglavnom motorički pleksus, i daleko je obimniji nego submukozni pleksus (senzorički pleksus) koji prima signale uglavnom iz epitela i receptora za osjet i rastezanja u stijenci jednjaka. Sluznica jednjaka žučkaste je boje i prelazi na kardiji u nazubljenoj liniji u crvenu sluznicu želuca. Sastoji se od epitela koji je mnogoslojni pločasti, a na kardiji prelazi u cilindrični epitel želuca, zatim od vezivnog tkiva i sloja glatkih uzdužnih mišićnih niti. Oba ova sloja sluznice formiraju brojne longitudinalne sluzničke nabore koji nestaju tijekom prolaza hrane. Glavninu jednjaka oblažu mnoge jednostavne mukozne žlijezde koje podmazuju zalogaj hrane tijekom prolaza iz ždrijela u želudac<sup>23</sup>.

Na donjem kraju jednjaka, oko 5 cm iznad njegovog spoja sa želucom, kružno položena mišićna struktura funkcionira kao donji sfinkter jednjaka (*DES donji ezofagealni sfinkter*). Anatomski se taj sfinkter ne razlikuje od ostalih dijelova jednjaka. Fiziološki, on je trajno tonički stegnut, za razliku od ostalih dijelova koji su stalno olabavljeni. Slične značajke ima i gornji sfinkter jednjaka (*GES gornji ezofagealni sfinkter*) ili faringo-ezofagealni sfinkter koji ne dopušta ulazak zraka u jednjak tijekom inspirija<sup>24</sup>  
25

Spoj između jednjaka i želuca anatomski se razlikuje u novorođenčeta u odnosu na djecu i odrasle. U novorođenčeta postoji manja količina mišićne mase koja je sposobna stvarati povišeni tlak ali ne u dovoljnoj mjeri kao u ostalim dobnim skupinama. S razvojem se mišićna masa uvećava i postaje znatno senzitivnija na neurohumoralne čimbenike. Kruralni mišići u novorođenčeta su tanki i dobro razvijeni i oblikuju kosi hiatalni tunel koji steže donji jednjak. Donji ezofagealni sfinkter nije anatomski jasan sfinkter već proširenje tijela jednjaka cirkularnim mišićem. U pojedinim životinja, kao u psa ili mačke, koje veći dio svoje aktivnosti provode u horizontalnom položaju, DES je anatomski i funkcionalno definiran<sup>26</sup>

### 2.2.2 Želudac

Želudac je veliki šuplji organ koji leži u lijevom hipohondriju, a zauzima djelomično i epigastričnu regiju. Oblik mu je u svezi s funkcijom promjenljiv, a mijenja se osobito kod promjene položaja te kod uzimanja pića ili hrane. Područje u kojem se jednjak nastavlja u želudac naziva se ulazište jednjaka ili *cardia*. Srednji su dio želuca, trup ili *corpus ventriculi* se lijevo od ulazišta jednjaka nastavlja prema gore u najviši dio, *fundus ventriculi* koji završava slijepo ispod lijeve kupole dijafragme. U suprotnom smjeru na korpus nadovezuje se pilorični dio želuca kojem pripada najkaudalniji i uzlazni odsječak želuca. *Pylorus* je prijelaz želuca u dvanaestnik<sup>22</sup>.

Želudac s obzirom na njegovu ulogu u probavi, ima u svom zidu sve sastavne dijelove zida jednjaka ali u nešto promijenjenom obliku. Sluznica želuca pokriva jednoslojni cilindrični epitel kojeg prema mnogoslojnopločastom epitelu jednjaka odvaja bijela nazubljena crta, *ora serata*. Ona je ujedno oštra granica između svjetle sluznice u jednjaku i tamnije sivocrvene sluznice želuca. Sluznica želuca se izdiže u nabore koji isceznu kada je stijenka jako rastegnuta. Ispod epitela nalazi se *lamina propria* koju najvećim dijelom ispunjuju specifične i nespecifične želučane žlijezde (*glandulae gastricae*). U kardiji se nalaze uglavnom nespecifične želučane žlijezde koje se sastoje većinom od mukoidnih stanica. U tijelu želuca nalaze se specifične želučane žlijezde (*glandulae gastricae propriae*) koje su izgrađene od tri različite vrste stanica



(glavne, obložne i sporedne stanice). Glavne stanice produciraju pepsin, u obložnim se stvara želučana kiselina, a sporedne stanice izlučuju sluz. U piloričnom dijelu nalaze se žlijezde koje luče sekret s mnoštvom G stanica iz kojih se sintetizira i pohranjuje gastrin. Sluznicu s mišićnicom spaja prilično debeo sloj rahlog veziva, *tela submucosa* u kojoj se nalazi autonomni submukozni plexus

Mišićni sloj ima tri sloja glatkih mišićnih vlakana (longitudinalni, kružni i kosi). Srednji sloj koji se sastoji od kružnih vlakana je najpravilniji i u području pilorusa čini kružni mišić (*m. sphincter pylori*). U mišićnici se nalazi splet autonomnog živčevlja, plexus myentericus a iznad mišićnice nalazi se serozni omotač koji pokriva vanjsku površinu<sup>23</sup>.

### 2.3 Fiziologija

Glavna je uloga probavnog trakta da osigura organizmu neprekidnu opskrbu vodom, elektrolitima i hranjivim sastojcima. Da bi se to postiglo, hrana se mora kretati kroz probavni trakt brzinom koja omogućuje odvijanje digestivnih i apsorpcijskih procesa<sup>27 28</sup>.

#### 2.3.1 Uloga sline u probavi

Prva stepenica u pripremi hrane za apsorpciju je žvakanje (mastifikacija), koje ujedno stimulira putem parasimpatikusa regulaciju lučenja sline te želučane i pankreatične sekrecije. Glavne žlijezde slinovnice su parotidne, submandibularne i sublingvalne, a uz njih ima još i mnogo malih bukalnih žlijezda. Volumen sline koju stvaraju žlijezde slinovnice u odraslih varira između 1000 i 1500 ml, dok je tijekom spavanja znatno smanjena sekrecija sline. Slina se pretežno sastoji od vode (99,5%), a ostatak čine enzimi (ptijalin) te soli (kalij, bikarbonati i dr). Normalne odrasle osobe gutaju slinu oko 600 puta, ali samo 50 puta tijekom spavanja. Slina ima dvije glavne funkcije: započinje digestiju i olakšava transport hrane iz ustiju do želuca. Progutana slina je alkalna zbog koncentracije bikarbonata, te neutralizira kiselost u jednjaku u slučaju nastanka gastroezofagealnog refluksa<sup>29</sup>. Ova progutana slina uvjetuje pH jednjaka između 5.0 i 6.8. Zbog smanjene sekrecije sline, kao i sniženog čišćenja jednjaka, tijekom spavanja vrijednosti pH u jednjaku mogu biti i ispod 5.0. Lučenje sline nadziru nervni impulsi iz gornjih i donjih salivacijskih jezgri koje se nalaze približno na granici produžene moždine i ponsa. Lučenje sline podražuju uglavnom okusni i dodirni podražaji s jezika i drugih područja usne šupljine no mogu ih podražiti ili kočiti i impulsi koji u salivacijske centre stižu iz viših centara centralnog nervnog sistema. Razni refleksi iz jednjaka, želuca i gornjih dijelova crijeva mogu pokrenuti lučenje sline (nadražajna hrana, gastroezofagealni refluks, i drugi poremećaji GIT-a)<sup>30</sup>.

#### 2.3.2 Uloga jednjaka u probavi

Jednjak ima trostruku funkciju: podmazivanje zalogaja, antegradni prijenos progutane hrane od ustiju do želuca i sprečavanje retrogradnog transporta iz želuca u

usta. Da bi se ove funkcije jednjaka adekvatno izvršavale neophodno je uredno funkcioniranje žlijezda jednjaka koje osiguravaju podmazivanje zalogaja, inervacije te motiliteta jednjaka.

### 2.3.2.1 Inervacija jednjaka

Produžena moždina, a posebno jezgre vagusa u moždini, kontroliraju koordinaciju skeletnih mišića ustiju i ždrijela tijekom akta sisanja i gutanja, kontrakcije poprečnoprugastih mišića gornje trećine jednjaka kao i odgovor glatkog mišićja srednje i donje trećine jednjaka. Premda je za razumijevanje motorne aktivnosti jednjaka posebno važno poznavanje aferentne inervacije, dosadašnja saznanja o tome su relativno oskudna. Nije u potpunosti definirana lokalizacija i značajke senzornih receptora, niti funkcionalni značaj aferentnih putova vagusa i simpatičkih nerava. Intramuralni nervni plexus odgovoran je za mnoge neurogene reflekse koji se odvijaju u jednjaku. Sastoji se od dva sloja neurona i pripadnih spojnih vlakana. Vanjski sloj (plexus myentericus ili Auerbachov plexus) uglavnom je motorički plexus koji je po svojoj funkciji daleko obimniji od unutrašnjeg sloja ili senzoričkog plexusa (plexus submucosus ili Meissnerov plexus)

Mienterički plexus odgovoran je za kordinaciju kretnji kroz gornji odsječak gastrointestinalnog trakta putem četiri glavna efekta:

- povisuje tonus stijenke
- povećava intenzitet ritmičkih kontrakcija
- povećava frekvenciju ritmičkih kontrakcija
- povećava brzinu širenja valova ekscitacije stijenkom jednjaka i želuca.

Općenito se podražavanjem parasimpatičkih vlakana pojačava aktivnost mienteričnog plexusa, dok se podražavanjem simpatičkih vlakana koči aktivnost. Manji dio vlakana mienteričkog plexusa, adrenergička vlakna kože aktivnost dok kolinergička vlakna povećavaju aktivnost gornjeg odsječka gastrointestinalnog trakta. Kako se peristaltički val prenosi, nije sasvim razjašnjeno. Distenzija izoliranog odsječka jednjaka izaziva perilstaltiku koja se može blokirati tetradotoksinom, farmakoloskim sredstvom koji selektivno suprimira prijenos duž nervnih niti. To ukazuje da u jednjaku postoje i motorna vlakna koja nisi ni holinergička niti adrenergička , te su nazvana neadrenergički inhibitorni nervi <sup>31</sup>.

### 2.3.2.2 Kretnje jednjaka

Za razliku od odraslih osoba u kojih je prva stepenica u pripremi hrane za apsorbciju žvakanje, u dojenčeta žvakanje je slabo razvijena funkcija, i njena važnost se pojačava s gustoćom hrane. Svrha je žvakanja da podmaže zalogaj mješanjem sa sluzi iz sline, zatim da hranu koja sadrži škrob pomiješa s amilazom iz sline, te da hranu usitni da bi se lakše pomiješala s probavnim sekretima u želucu i dvanaestniku.

Gutanje je veoma složen, integrirani i kontinuirani mehanizam koji obuhvaća somatske i visceralne aferentne i eferentne nerve i njima pridruženo poprečnoprugasto i glatko mišićje. Sva zbivanja u refleksu gutanja teku strogim redosljedom, a posljedica je pomicanje hrane iz usta u želudac uz istodobnu inhibiciju disanja i sprečavanja ulaska hrane u dušnik. Akt gutanja se općenito može podijeliti u tri faze: voljna faza, te

faringealna i ezofagealna faza gutanja koje se odvijaju potpuno ili gotovo potpuno automatski.

*a) Voljna faza.*

Voljnom fazom pokreće se akt gutanja. Kad je hrana pripremljena za gutanje, pritiskom jezika prema gore i natrag (prema nepcu) "voljno" potisnemo ili otkotrljamo hranu prema natrag, u ždrijelo.

*b) Faringealna faza.*

Potisnuti zalogaj hrane podraži područje s receptorima za gutanje oko ulaza u ždrijelo, osobito nepčane lukove odakle impulsi odlaze u moždano deblo. Nastaje niz automatskih mišićnih kontrakcija ždrijela i grkljana s ciljem zatvaranja dušnika, otvaranja jednjaka i stvaranjem brzog peristaltičkog vala koji tjera zalogaj u gornji dio jednjaka. O ulozi gornjeg jednjačnog sfinktera u nastanku gastroezofagealnog refluksa ne zna se još uvijek puno i mnoga pitanja u svezi s njegovom funkcijom ostaju otvorena. On sprečava ulazak zraka u jednjak tijekom inspiracije i prilikom aspiracije želučanog sadržaja ne dozvoljava refluks u ždrijelo<sup>32</sup>. Faringealnu fazu gutanja pokreće taktilno područje koje se nalazi u prstenu ždrijelnog otvora, osobito na nepčanim lukovima. Odatle se impulsi prenose senzoričkim dijelovima trigeminusa i glosofaringeusa u područja retikularne supstancije produžene moždine i ponsa koja kontrolira gutanje. Ta područja nazivaju se centar za degluticiju ili centar za gutanje. Čitava faringealna faza gutanja traje 1 do 2 sekunde, a aktivacijom centra za gutanj se aktivira i respiratorni centar te se prekida disanje samo za djelić običnog respiracijskog ciklusa u trajanju od 0.5 do 3.5 sekunde.

*c) Ezofagealna faza.*

Osnovna uloga jednjaka je da transportira hranu iz ždrijela u želudac. Peristaltički val koji započinje konstrikcijom ždrijela projuri bez prekidanja kroz poprečnoprugasto i glatko mišićje do kardije za oko 10 sekundi. Tijekom peristaltike gornji jednjačni sfinkter se otvara i zatvara s aktom gutanja dok se donji sfinkter jednjaka otvara s prvim gutanjem i zatvara kada zadnji peristaltički val dođe do sfinktera. Peristaltičke valove jednjaka kontroliraju isključivo vagusni refleksi koji su dio cjelokupnog mehanizma gutanja. Impulse iz jednjaka prenose do produžene moždine aferentna vlakna vagusa, a iz produžene moždine do jednjaka eferentna vlakna vagusa. U jednjaku se normalno opažaju tri vrste peristaltičkih kretnji: primarna, sekundarna i tercijalna peristaltika:

*Primarna peristaltika.* To je nastavak peristaltičkog vala koji započinje u ždrijelu tijekom faringealne faze i širi se kroz jednjak dok ne stigne do kardije. Ta primarna peristaltička kontrakcija, koja je spora u ljudi, progurava krutu hranu kroz jednjak u želudac. Čitav put od ždrijela do želuca taj val prelazi za 5 do 10 sekundi. Ako se u uspravnom položaju popije tekućina, ona stigne do kardije prije nešto što pristigne primarni peristaltički val. Međutim, guta li hranu čovjek koji se nalazi u uspravnom položaju, ona stigne do donjeg dijela jednjaka prije peristaltičkog vala (za 4-8 sekundi) zbog dodatnog utjecaja gravitacije koja vuče hranu prema dolje. U stanju između gutanja, jednjak je zatvoren djelovanjem gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera. Oba sfinktera se povremeno relaksiraju da bi omogućili prolaz hrane iz ždrijela u želudac. Kao i gutanje, primarna peristaltika je značajno smanjena tijekom spavanja.

*Sekundarna peristaltika.* Ako nastane gastroezofagealni refluks, dolazi do sekundarnog peristaltičkog vala koji tjera refluksni materijal ponovno u želudac. Sekundarna peristaltika se također javlja ako je primarni peristaltički val nedovoljan da bilo koji materijal adekvatno ne progura u želudac. Ona se eksperimentalno može izazvati balonom u jednjaku tijekom upuhivanja ili otpuhivanja zraka.

*Tercijarna peristaltika.* Ti peristaltički valovi su kontrakcije koje se javljaju u donjem mišićnom segmentu. Oni se spontano javljaju neovisno o aktu gutanja ili gastroezofagealnom refluksu i nisu ovisni o inervaciji.

Primarna i sekundarna peristaltika ovise o neuralnoj aktivnosti, koja nastaje u centru za gutanje, kao i u aferentnim impulsima iz jednjaka. Moždano deblo i posebice jezgre vagusa u produženoj moždini kontroliraju koordinaciju poprečnoprugastih mišića ustiju i ždrijela koji su obuhvaćeni u aktu sisanja i gutanja kao i kontrakciju gornjeg odsječka jednjaka. Isti mehanizmi odgovorni su i za odgovor glatkog mišićja srednjeg i donjeg odsječka jednjaka. Premda je poznavanje aferentne inervacije jednjaka neophodno za objašnjenje njegove motorne funkcije, ne zna se puno o lokalizaciji i značajakama senzornih receptora niti o funkcionalnom značenju aferentnih puteva autonomnoga nervnog sistema.

#### *Donji sfinkter jednjaka*

O ulozi donjeg ezofagealnog sfinktera raspravlja se još od Hipokratovog doba<sup>14</sup>. Većina dosadašnjih istraživanja o njegovim anatomskim odnosima kao i o njegovoj funkciji još su uvijek neplodnosna.

Donji ezofagealni sfinkter (DES) teško je anatomski definirati s obzirom da se taj sfinkter ne razlikuje od ostalih dijelova jednjaka, no funkcionalno krajnja 1 do 2 cm jednjaka djeluju kao sfinkter. Isprva se smatralo da je on pasivna mehanička granica, no kasnije se spoznalo da je on funkcionalno sfinkter. Fiziološki, on je trajno tonički stegnut za razliku od ostalih dijelova jednjaka, koji su obično potpuno olabavljeni. Donji ezofagealni sfinkter je područje visokog pritiska, u odraslih dužine oko 3-6 cm, s tlakom od 4,0 kPa (od 10 do 40 mm Hg) koji je uvijek veći od tlaka u želucu. U dojenčeta tlak u DES-u je niži nego u odraslih. U prva tri mjeseca po porodu dolazi do postepene maturacije DES-a. U prematurusa DES je znatno nezreliji ili čak nedostaje. Postoji značajna korelacija između efektivnog tlaka DES-a i postkonceptualne dobi ali ne i postnatalne dobi. Postnatalna maturacija udružena je s povećanom mišićnom masom sfinktera i povećanom senzitivnošću mišića na djelovanje gastrina<sup>33</sup>. Kad se jednjakom spušta peristaltički val kao dio akta gutanja, receptivna relaksacija olabavi gastroezofagealni sfinkter i omogućava da se progutana hrana protisne u želudac. Sfinkter se relaksira 2.5 sekunde nakon početka gutanja i ostaje otvoren 10-12 sekundi do ulaska peristaltičkog vala. Osnovna funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera je sprečavanje vraćanja hrane iz želuca u jednjak. Povišeni intraabdominalni tlak udružen je s povišenjem tlaka u sfinkteru. To povišenje tlaka može biti 2-4 puta veće od samog povišenja intraželučanog tlaka. Nasuprot tome, distenzija želuca sama po sebi nije udružena s povišenjem intraželučanog tlaka niti s povišenjem tlaka DES-a. Vjeruje se da se ovi odgovori prenose vagalnim refleksima koji pojačavaju konstrikciju sfinktera i tako se još više osigurava da se želučani sadržaj ne vraća u jednjak<sup>34</sup>. Uzrok nastanka spontane relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera nije sasvim jasan, ali je posljedica parasimpatičkog refleksa započetog stimulacijom mehanoreceptora u zidu želuca. Od

aktivnih hormona probavnog sustava, gastrin vrlo brzo podiže tlak donjeg ezofagealnog sfinktera. Taj efekt gastrina može se antagonizirati djelovanjem sekretina.

### 2.3.3 Uloga želuca u probavi

Osnovne motoričke funkcije želuca su pohranjivanje većih količina hrane, miješanje hrane sa želučanim sekretima te otpremanje hrane iz želuca u dvanaesnik. Kada peristaltički val u jednjaku dosegne donji sfinkter jednjaka, sfinkter se refleksno opusti. Nakon toga uslijedi relaksacija fundusa i tijela želuca, poznata kao *receptivna relaksacija*. Želudac će se opustiti i ako se izravno puni plinom i tekućinom. Vjeruje se da je vagus glavni eferentni put za refleksnu relaksaciju želuca, a vagusna vlakna koja posreduju tu reakciju nisu ni adrenergička niti kolinergička.

Glatki mišići fundusa i tijela želuca ollašavaju receptivnu relaksaciju i skladišnu funkciju želuca. Oni imaju relativno maleni tonus koji je jednak intraabdominalnom pritisku. On se povisuje s gestacijskom dobi, od 8 na 30 mm Hg. Kako hrana ulazi u želudac, tlak u želucu ostaje niskim iz tri razloga:

- glatko mišićje pokazuje svojstvo plastičnosti, što znači da se može znatno izdužiti a da znatnije ne promijeni tonus
- što je veći promjer želuca to je veći polumjer zakrivljenosti stijenke (Laplaceov zakon), zbog čega se tlak u želucu povećava samo neznatno unatoč znatnijem rastezanju želuca
- rastezanje želuca pokreće također i vagusni refleks koji koči mišićnu aktivnost tijela želuca.

Obrok hrane koji dovodi do povećanja volumena želuca samo neznatno povisuje intraluminalni pritisak s obzirom da relaksacija izazvana gutanjem prolazi donjim ezofagealnim sfinkterom i širi se želucom bez povišenja intraželučanog tlaka. U tome sudjeluju aferentni impulsi vagusa iz receptora za istežanje u ždrijelu i jednjaku preko ne-adrenergičkih inhibitornih vlakana s posljedičnom refleksnom inhibicijom mišićja želučane stijenke. Vanjska inervacija dolazi preko vagusa i iz celijačkog spleta. Općenito, kolinergički živci stimuliraju kretanje želučanog glatkog mišićja i želučanu sekreciju, a adrenergička vlakna inhibiraju te funkcije.

Probavne sokove izlučuju želučane žlijezde kojih ima posvuda u stijenci korpusa i fundusa želuca. Glavne stanice luče pepsin a obložne solnu kiselinu. Pepsin se u stanicama stvara u obliku pepsinogena kojeg aktivira solna kiselina. Pepsin je u jako kiselom mediju veoma aktivan proteolitički enzim (optimalni pH =2,0) dok u mediju iznad pH 5 djeluje slabo proteolitički i ubrzo se potpuno inaktivira.

Peristaltika u želucu ima dvojaku funkciju:

- osigurava snagu za transport želučanih sastojaka u dvanaesnik
- omogućuje miješanje, emulgaciju i razgradnju hrane.

Kontraksije želuca obično započinju u sredini tijela želuca i šire se prema pilorusu. Idući prema gastroduodenalnom spoju, jakost i brzina kontrakcija se povećavaju, te se stoga hrana najjače miješa u antrumu. Neposredno nakon obroka kontrakcije antruma su razmjerno slabe no kako se probava dalje odigrava, one postaju sve snažnije. Zbog ubrzanja peristaltičkog vala, završni dio antruma i pilorusa kontrahiraju se istodobno, te tako ti peristaltički valovi uštrcaju mali dio antralnog sadržaja u dvanaesnik. U osnovi pražnjenje želuca pospješuju peristaltički valovi a tome

je suprostavljen otpor pilorusa prema prolaženju hrane. Na kontrolu pražnjenja želuca utječu brojni čimbenici:

- *Postnatalno doba.* Premda je literatura o kontroli pražnjenja želuca u novorođenčeta rođenog prije termina i na termin kontroverzna, većina autora smatra da u premature novorođenčadi usporeno pražnjenje želuca dovodi do distenzije abdomena, respiratornih teškoća, nastanka gastroezofagealnog refluksa i rizika aspiracije<sup>35</sup>.
- *Položaj.* Korelacija između položaja dojenčeta i pražnjenja želuca je također kontroverzna.
- *Distenzija želuca.* Distenzija želuca povisuje izbijanja aferentnih impulsa iz receptora za istezanje koji su dijelom odgovorni za ubranu peristaltiku i pražnjenje želuca. Otpuštanje gastrina također povećava peristaltiku želuca.
- *Pilorus.* Dugo se vjerovalo da pilorus nije sfinkter s obzirom da ne postoji zona visokog pritiska između želuca i dvanaesnika. Novije studije su pokazale da je bazični pritisak u pilorusu 5,5 mm Hg viši od srednjeg bazičnog pritiska u antrumu želuca i dvanaesniku. Pilorični sfinkter ima tri funkcije: ograničava omjer protoka u dvanaesnik, povećava miješanje hrane u antrumu i sprečava refluks iz dvanaesnika u želudac. Kontrakciju piloričkog sfinktera povisuju kiselost, masne kiseline, monogliceridi te aminokiseline u dvanaesniku (acidifikacija dvanaesnika povisuje pritisak u pilorusu za 23%). Sekretin, holecistokinin, gastrin i gastroinhibicijski peptid također povisuju pritisak pilorusa i time smanjuju brzinu pražnjenja želuca. Himus koji napušta želudac obično je hipertoničan, a djelovanjem probavnih enzima u dvanaesniku on postaje još više hipertoničan te također usporava pražnjenje želuca.
- *Vagus.* Vagusni refleks je osnova za adekvatno pražnjenje želuca (regulira tonus pilorusa)
- *Dvanaesnik.* U dvanaesniku su dokazani osmoreceptori kao i receptori za masti i kiseline. Oni posredno smanjuju želučanu peristaltiku i time ograničavaju pražnjenje želuca. Usporavanje želučanog pražnjenja kao reakcija na hiperosmolarnost moglo bi biti i posljedica lučenja još neidentificiranog hormona.
- *Hormonalna regulacija.* Sekretin, holecistokinin i želučani inhibični polipeptidi usporavaju pražnjenje želuca.
- *Hrana.* Većina hrane se zadržava u želucu oko četiri sata. Tekućina brže prolazi kroz želudac nego kruta hrana. Što je veća kalorijska vrijednost hrane, to se duže zadržava u želucu. Izotonički sastojci hrane brže prolaze kroz želudac nego li hipotonički, odnosno hipertonički sastojci. U usporedbi sa glukozom ili oligosaharidima izokalorijska prehrana s trigliceridima dugih lanaca ubrzava pražnjenje želuca<sup>36</sup>. Mehanizmi djelovanja hrane na pražnjenje želuca vjerojatno su uvjetovani neuralnim i humoralnim putovima.
- *Bol.* Abdominalni bolovi inhibiraju pražnjenje želuca putem simpatičke motorne inervacije.
- *Ostalo.* Postoje još brojna nerazjašnjena pitanja o mogućim drugim čimbenicima koji utječu na pražnjenje želuca. Zašto je na ishrani majčinim mlijekom pražnjenje želuca brže nego kod umjetne prehrane usprkos višim vrijednostima masti u majčinom mlijeku? Usporava li abdominalni pritisak (opstipacija, plač, kašalj) pražnjenje želuca? Utječe li trudnoća na pražnjenje želuca?

### 3. GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS

#### 3.1. Terminologija

Gastroezofagealni refluks (GER) može biti definiran kao disfunkcija donjeg ezofagealnog sfinktera zbog čega dolazi do povremenog vraćanja želučanog sadržaja u jednjak<sup>1</sup>. Sastav želučanog sadržaja koji tijekom refluksa dospije u jednjak može biti različit: od sline, hrane, pića i želučanih sekreta do sastojaka koji dolaze u želudac i jednjak tijekom duodenogastričnog refluksa (sekreti pankreasa, soli žučnih kiselina). Na osnovu pH sadržaja refluksnog materijala gastroezofagealni refluks se može podijeliti u tri podskupine: *kisel* (sadržaj želuca), *alkalni* (duodenogastrični refluks), i *mješani*<sup>14</sup>. GER je osobito u dojenčadi povremeno praćen bljućkanjem ili povraćanjem, no on može biti znatan ali i bez popratnih manifestacija, tzv.- *nijemi gastroezofagealni refluks*. U pojedine djece nijemi refluks može izazvati znatnije probleme nego u djece s učestalim regurgitacijama<sup>37</sup>.

U anglosaksonskoj literaturi, a i u nas najčešće se kao skraćena za gastroezofagealni refluks koristi GER, rjeđe GOR. GERD (engl. Gastroesophageal reflux disease) označava gastroezofagealni refluks koji je praćen znatom kliničkom simptomatologijom i komplikacijama<sup>38</sup>.

U Velikoj Britaniji često se upotrebljavaju sinonimi koji objašnjavaju GER s anatomskeg aspekta kao "*hiatus hernija*" ili "*djelomični grudni želudac*". Prije 1956. godine naziv hijatalna hernija je bila gotovo sinonim za gastroezofagealni refluks. Istraživanja donjeg sfinktera jednjaka kao i razumijevanja njegove funkcije umanjile su važnost hijatalne hernije u nastanku GER-a<sup>39 40</sup>. U djece uz hijatalnu herniju gotovo redovito nalazimo i GER, no GER može biti klinički znatan i bez hijatalne hernije. Mnogi bolesnici s hijatalnom hernijom nemaju patološki refluks a patološki refluks se može javiti i u bolesnika bez hijatalne hernije. Ipak, incidencija hijatalne hernije znatno je viša u bolesnika s patološkim gastroezofagealnim refluksom u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Novija istraživanja ponovo su naglasile ulogu hijatalne hernije u nastanku GER-a. Naime, hijatalna hernija povezana je s brojnijim i dužim refluksnim epizodama kao i nastankom ezofagitisa<sup>41</sup>.

U starijoj literaturi, kao i u Sjevernoj Americi često se koristi naziv "*halazija*", koja GER definira u smislu fiziološkog i funkcionalnog defekta. Razlika između hijatalne hernije i halazije je ta što je u hijatalne hernije GER posljedica anatomskeg poremećaja donjeg dijela jednjaka, a kod halazije je uzrok daleko kompleksniji i nije u potpunosti razjašnjen.

Gastroezofagealni refluks je nespecifičan fenomen koji može biti promatran kao "*primarna*" bolest (poremećaj motiliteta gastrointestinalnog sustava) ili kao "*sekundarna*" manifestacija neke druge bolesti (kao kod alergije na hranu, infekcije i drugo)<sup>38</sup>. Sondheimer na osnovu kliničke prezentacije kao i razlikama GER-a u djece i odraslih klasificira gastroezofagealni refluks u dječjoj dobi kao *funkcionaln (fiziološki) gastroezofagealni refluks, primarni patološki gastroezofagealni refluks i sekundarni patološki gastroezofagealni refluks*<sup>5</sup>.

### 3.2. Epidemiologija

Zbog nedosljednje terminologije, šarolike kliničke slike kao i različitih mogućnosti u postavljanju dijagnoze refluksne bolesti, ispravne epidemiološke podatke teško je sakupiti. Bolesnici s "nijemim refluksom" u većini epidemioloških studija nisu pribrojani. Nadalje, bolesnici s rijetkom i lakšom simptomatologijom imaju normalan život i rijetko traže medicinsku pomoć. Ne postoji jasan odnos između simptoma i stupnja GER-a odnosno refluksnog ezofagitisa što dodatno stvara teškoće u evaluaciji incidencije GER-a.

Prevalencija znatnog GER-a u odrasloj dobi iznosi u zemljama Zapadne Evrope između 5 - 8% s najčešćom prezentacijom u vidu goruščice<sup>8 42</sup>. U Sjedinjenim Američkim Državama utvrđeno je da jedna trećina anketiranih odraslih osoba ima povremeno goruščicu a 7% dnevno<sup>43</sup>. Povećani intraabdominalni pritisak pogoduje nastanku GER-a tako da je opažena veća incidencija u gojaznih odraslih osoba kao i u trudnica. Slična ispitivanja do sada nisu učinjena u djece. Prevalencija refluksnog ezofagitisa kreće se između 2 do 5% u odrasloj populaciji, a veći broj bolesnika s refluksnim ezofagitisom imao je više od 50 godina s vrškom incidencije između 60 i 70 godine. S obzirom na spol postoji predominacija muškaraca u odnosu na žene (2:1 i 3:1). Refluksni ezofagitis se javlja u 48-79% bolesnika s gastroezofagealnim refluksom<sup>8 42 44</sup>. Stoker i sur. na 8000 bolesnika koji su bili podvrgnuti endoskopiji, navode u 23% ezofagitis, a u 15 % bolesnika vrijed želuca i dvanaestnika<sup>45</sup>. Većina refluksnih epizoda nije praćena znatnom simptomatologijom čak ni u prisustvu ezofagitisa. Nije utvrđena učestalost asimptomatskih bolesnika s refluksnim ezofagitisom. U oko 2% bolesnika s refluksnim ezofagitisom javlja se hematemeza, u 5% ulceracije, Barretov jednjak u 8 do 20%, a suženja jednjaka u 4 do 20% bolesnika<sup>42</sup>.

O prevalenciji GER-a u dječjoj dobi postoji samo nekoliko istraživanja, isključivo vezane uz dojenačku dob, dok slični podaci za mlađu i školsku djecu ne postoje. Carre 1975. navodi da jedno od 500 hospitalizirane dojenčadi ima smetnje povezane s GER-om<sup>9</sup>. Sacre i Vandeplas 1989. godine tijekom skrininga zdrave dojenčadi zbog SIDS rizika navode pomoću 24 satnog pH monitoringa prevalenciju patološkog GER-a od 8%<sup>10</sup>. Prema analizi Sondheimera, 21% djece koja zatraže pomoć u pedijatrijskoj gastroenterološkoj ambulanti su djeca sa simptomatologijom koja ukazuje na GER, te se ova skupina bolesnika nalazi na trećem mjestu, odmah iza bolesnika s abdominalnim kolikama i opstipacijom<sup>5</sup>. Navedeni podaci o prevalenciji u odrasloj dobi (većinom dob ispitanika nakon 55 godine) i dojenačkoj dobi od približno 8% predstavljaju i glavni razlog otkrivanja i liječenja GER-a u tim dobnim skupinama.

U većini dojenčadi s simptomatskim gastroezofagealnim refluksom simptomi nestaju tijekom prvih godina života, dok u manjeg broja bolesnika simptomatologija gastroezofagealnog refluksa perzistira tijekom cijelog života. U značajanoj studiji o prirodnom tijeku GER-a, Care navodi da 60% dojenčadi u dobi od 18 mjeseci nemaju više izraženu klinički sliku GER-a (najveće poboljšanje se događa između 8. i 10. mjeseca života). Oko 30% bolesnika u dobi od četiri godine više nema smetnje, dok se u 10% ako se ne liječe, javljaju se komplikacije<sup>46</sup>. Premda postoje brojna neslaganja o načinu nasljeđivanja, pojedini autori smatraju da se GER nasljeđuje autosomno dominantno s obzirom da se pojava GER-a opaža u većeg broja članova iste porodice<sup>47</sup>.



### 3.3. Mehanizam nastanka gastroezofagealnog refluksa

Gotovo dva desetljeća intenzivnog istraživanja nisu u potpunosti razjasnila patofiziologiju nastanka gastroezofagealnog refluksa. U nastanku gastroezofagealnog refluksa sudjeluje veći broj čimbenika, a svaka refluksna epizoda posljedica je slabosti antirefluksne barijere na želučano jednjačnom spoju. Antirefluksnu barijeru sačinjavaju:

- intraabdominalni odsječak jednjaka
- želučano-jednjačni kut
- sluzničke rozete
- kruralni mišići ošita
- sluznička valvularna resa.

U odraslih kut ulaska jednjaka u želudac oblikovan je poput valvularne rese koja veoma dobro funkcionira u slučaju povišenja intraželučanog tlaka. Slična valvula nije dokazana u dojenčadi. Također, u dojenčadi kruralni mišići ošita su tanki i slabije razvijeni, a donji sfinkter jednjaka nije vidljiv mišić, već proširenje cirkularnog mišića jednjaka. S obzirom na navedeno, intraabdominalni odsječak u dojenčeta kraći je i slabije razvijen, što uvjetuje lakše vraćanje želučanog sadržaja u jednjak zbog negativnog gradijenta pritiska između trbušne i grudne šupljine. Ta situacija može se kompletno usporediti s nalazom hijatalne hernije u odraslih. Što je kraći intraabdominalni odsječak donjeg sfinktera jednjaka, to je i rezistentniji na medikamentno liječenje. Pritisak donjeg sfinktera jednjaka predstavlja najvažniji čimbenik antirefluksne barijere i gotovo sve refluksne epizode nastaju kao posljedica njegovog odsustva ili sniženja.

U zdravoj populaciji kao i u bolesnika s znatnim gastroezofagealnim refluksom refluksne epizode se javljaju kao posljedica jednog od sljedećih triju mehanizama:

1. *Prolazna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka.* Dent je 1980. godine prvi pretpostavio da se znatan broj refluksnih epizoda javlja tijekom prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera neovisno o gutanju. Taj tip relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera nazvao je spontana prolazna relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera (engl. Transient lower esophageal sfincter relaxation-TLESR) koja za razliku od relaksacije donjeg sfinktera jednjaka izazvane gutanjem nije aktivirana gutanjem i traje nešto duže (10 do 45 sekundi)<sup>48 49</sup>. To je uglavnom vagalni refleks koji nastaje stimulacijom receptora u želučanom fundusu i ždrijelu (moguće i u grkljanu). Najčešći okidač TLESR-a je rastezanje želuca. U zdravih se osoba 70%-100% refluksnih epizoda javljaju tijekom TLESR-a<sup>49 50 51</sup>. U literaturi se nalaze kontraverzne studije od ulozi TLESR-a u bolesnika s patološkim GER-om, te se navodi njihova povezanost u 63%-74% refluksnih epizoda<sup>48 50</sup>. Slične rezultate navode Cucchiara i sur. u djece s znatnim refluksom<sup>52</sup>. U zdravih ispitanika učestalost TLERS-a je 2-6 epizoda na sat a u bolesnika s GER-om od 3-8 na sat<sup>48</sup>. Najveći broj refluksnih epizoda koje se javljaju u postprandijalnom razdoblju pretežno nastaju zbog TLERS-a<sup>48 53</sup>.

2. *Prolazno povećanje intraabdominalnog tlaka.* Odgovorno je za oko 17% epizoda GER-a<sup>48</sup>. Povećani intraželučani pritisak koji nastaje nakon hranjenja ili zbog usporenog pražnjenja želučanog sadržaja također dovodi do nastanka GER-a, najčešće uzrokujući prolaznu relaksaciju donjeg sfinktera jednjaka. Usporeno pražnjenje želuca se osobito vidi u djece s GER-om i bolestima dišnog sustava.

3. *Niski bazalni pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera.* Bazalni pritisak znatno je niži u bolesnika s gastroezofagealnim refluksom u odnosu na zdrave osobe. Ako je bazalni tlak donjeg sfinktera jednjaka niži od 3-5 mm Hg u većini slučajeva je udružen s simptomatskim GER-om. U dječjoj dobi bazalni tlak donjeg sfinktera jednjaka je znatno niži, osobito u dojenačko doba kada se i javlja najveći broj refluksnih epizoda. U djece rođene prije termina utvrđeno je da bazalni pritisak iznosi od 0 do 6 mm Hg i povećava se u postnatalnom razvoju. Većina kontrakcija jednjaka u te djece su neperistaltički valovi što je vjerojatno uz niski pritisak donjeg sfinktera jednjaka i glavni razlog češćeg nastanka GER-a u tim dobnim skupinama<sup>54</sup>. Sniženje pritiska donjeg sfinktera jednjaka može biti kontinuirano (hipotonija donjeg sfinktera jednjaka) ili prolazno (TLESR). Iako se prije smatralo da je hipotonija donjeg sfinktera jednjaka najčešći uzrok GER-a, novija saznanja ukazuju da je ovaj mehanizam odgovoran samo u 14% djece s GER-om, dok u ostale djece TLESR je osnovni mehanizam u nastanku GER-a<sup>6 7 48</sup>. Na bazalni tlak donjeg sfinktera jednjaka mogu utjecati masna hrana, cigarete kao i neki lijekovi (blokatori kalcijevij kanala, većina antiholinergika, nitrati, teofilin, benzodiazepini i dr.)<sup>55 56</sup>. Novija istraživanja Mittala i sur. upozoravaju da niski pritisak donjeg sfinktera jednjaka sam po sebi ne uzrokuje refluks već se većina refluksnih epizoda javljaju tijekom prolazne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka koja je obilježena neznatnim sniženjem pritiska i inhibicijom kontrakcije kruralnih mišića ošita. U njihovom radu navodi se da je primjena atropina usprkos sniženju pritiska donjeg sfinktera jednjaka paradoksalno dovela do redukcije refluksnih epizoda u zdravih ispitanika, vjerojatno inhibitornim djelovanjem atropina na tonus i želučanu sekreciju<sup>57</sup>. Premda ova novija ispitivanja smanjuju ulogu nižeg pritiska donjeg sfinktera jednjaka u nastanku GER-a, drugi autori dokumentirano navode da je klinički znatan GER uvijek praćen s niskim pritiskom donjeg sfinktera jednjaka, za razliku od lakših oblika. Nadalje, operacije kojima je cilj ponovno uspostavljenje adekvatne antirefluksne barijere, odnosno normalnog pritiska donjeg jednjačnog sfinktera dovode i do bitnog poboljšanja u većini bolesnika s klinički znatnim GER-om<sup>58 59</sup>.

Patogeneza nastanka oštećenja sluznice jednjaka u uskom je odnosu s trima čimbenicima

- vremenom kontakta sluznice s refluksnim sadržajem
- obrambenim čimbenicima
- štetnim čimbenicima

Ukoliko postoji nesrazmjer između obrambenih i štetnih čimbenika, vrijeme izloženosti sluznice jednjaka refluksnom sadržaju se produžuje s posljedičnim oštećenjima u vidu upale, stvaranjem ulceracija, strikturata i metaplazije (Barretov jednjak)<sup>63 64</sup>. U dječjoj dobi zbog kraćoj izloženosti jednjaka refluksnom sadržaju viđaju se uglavnom lakši oblici refluksnog ezofagitisa.

*Vrijeme kontakta sluznice s refluksnim sadržajem.* To je jedan od najvažnijih čimbenika koji određuje da li će doći ili ne do oštećenja sluznice jednjaka. Većina zdravih osoba ima povremeni refluks želučanog sadržaja u jednjak. Te se refluksne epizode javljaju prije svega u postprandijalnom periodu, većinom su kratke i rijetko dovode do oštećenja sluznice jednjaka. Ako se gastroezofagealni refluks učestalo javlja te ako postoji duži kontakt između refluksnog materijala i sluznice jednjaka, moguć je nastanak oštećenja, najčešće u vidu upalnih promjena, suženja ili čak Barretova jednjaka pa i adenokarcinoma<sup>63 63</sup>.

*Obrambeni čimbenici.* Uključuju adekvatnu antirefluksnu barijeru i čišćenje jednjaka. U bolesnika sa simptomatologijom GER-a ali bez refluksnog, ezofagitisa, refluksne epizode su obično kraćeg trajanja dok su u bolesnika s endoskopskim dokazanim refluksnim ezofagitisom refluksne epizode obično dužeg trajanja i javljaju se češće tijekom noći s obzirom da je tada smanjeno čišćenje jednjaka kako zbog ležećeg položaja (gravitacije), tako i zbog manjeg stvaranja slina<sup>55 56</sup>.

*Štetni čimbenici.* Štetni čimbenici odgovorni za oštećenje sluznice jednjaka potječu iz želuca i dvanaestnika. Hidroklorna kiselina i pepsin su želučani sastojci odgovorni za oštećenja sluznice jednjaka, dok sličan efekt imaju i sastojci dvanaesnika, osobito konjugirane i nekonjugirane soli žučnih kiselina, tripsin te lisolecitin. Ispitivanja na animalnom modelu kao i u ljudi pokazala su da hidroklorna kiselina sama po sebi ne oštećuje sluznicu jednjaka ako nije prisutan i pepsin. Pepsin je proteolitički enzim koji dovodi do oštećenja sluznice jednjaka ako je pH refluksnog sadržaja između 2-3. Slično djeluje i tripsin ali pri višim vrijednostima pH (između 5-8), dok je mehanizam djelovanja soli žučnih kiselina pri oštećenju sluznice jednjaka je nejasan. Po jednoj hipotezi one poput deterdženta oštećuju sluznicu jednjaka, dok po drugoj hipotezi soli žučnih kiselina svojim lipofiličnim svojstvima ulaze u sluznicu i remete staničnu funkciju. Do jačeg oštećenja sluznice dolazi ako su prisutne konjugirane soli žučnih kiselina pri pH od 2, dok pri pH od 7 nekonjugirane soli žučnih kiselina imaju štetniji efekt na sluznicu jednjaka<sup>62</sup>.

### 3.4 Simptomatologija gastroezofagealnog refluksa

Simptomatologija znatnog gastroezofagealnog refluksa različita je u djece i odraslih (Tablica 1)<sup>38</sup>. Dok su u dojenčadi i manje djece povraćanje i bljućkanje najčešće manifestacije GER-a, u odrasloj dobi vodeći simptomi su gorušica i retrosternalna bol.

*Povraćanje i/ili bljućkanje* je najčešći simptom GER-a u dojenačkoj dobi i vidi se u preko 90% bolesnika, dok su u odraslih to rijetke manifestacije simptomatskog GER-a. Povraćanje je često vrlo snažno i lako može biti zamijenjeno s povraćanjem uslijed hipertrofične stenozе pilorusa. U hipertrofičnoj stenozu pilorusa u gotovo 100% slučajeva nalazimo sekundarni GER, no u dojenačkoj dobi moguć je i nastanak *Roviralta Astoul sindroma* (udruženost između djelomično grudnog želuca i pilorospazma). Povraćanje je tako snažno da sugerira stenozu pilorusa. Dokazano je u psa da stimulacija vagusa na nivou ezofagealnog hiatusa uzrokuje pilorospazam, te postoji hipoteza da u dojenčadi stimulacija vagusa uzrokovana upalom jednjaka dovodi do pilorospazma u nastanku ovog sindroma<sup>65</sup>. Odnos između hipertrofične stenozе pilorusa i GER-a je nejasan, ali mora se biti oprezan u razlikovanju ovih oboljenja obzirom da u pojedine dojenčadi ova stanja mogu biti udružena<sup>66</sup>. Povraćanje i bljućkanje može biti, osobito u dojenčadi, učestalo uz gubitak važnih hranjivih sastojaka s posljedičnim *nenapredovanjem i gubitkom na težini*. Na osnovi kliničke prezentacije GER je u dječjoj dobi klasificiran u tri skupine: funkcionalni, primarno patološki i sekundarni patološki GER.<sup>5 67</sup>:

<b>Tablica 1. Simptomatologija GER-a</b>
--

**A. Simptomi vezani uz jednjak***1. Specifični simptomi*

- bljuckanje
- povraćanje
- nauzeja
- nenapredovanje na težini

*2. Simptomi zbog ezofagitisa*

- hematemeza i melena
- disfagija
- epigastrična ili retrosternalna bol
- gorušćica
- simptomi u svezi s anemijom
- nemir, plač
- poteškoće s hranjenjem
- opstrukcija jednjaka zbog striktura

**B. Respiratorni simptomi**

- recidivne aspiracijske upale pluća
- apnoične atake, osobito u prematurusa
- DOŽU i SIDS
- epizode cijanoze
- kašalj
- stridor
- bronhospazam ili hripanje, tvrdokorna astma

**C. Neurološka simptomatologija**

- Sandifer-Sutcliffe sindrom
- događaji poput "konvulzija" u dojenčadi

**3.4.1. Funkcionalni (fiziološki) gastroezofagealni refluks**

Funkcionalni (fiziološki) gastroezofagealni refluks često se javlja tijekom prve godine života s početkom simptoma prije trećeg mjeseca života. Glavne manifestacije su učestalo postprandijalno slinjenje i regurgitacija želučanog sadržaja. U jednoj studiji ustanovljeno je da oko 40% dojenčadi mlađe od dva mjeseca regurgitiraju želučani sadržaj do dva puta na dan<sup>5</sup>. Povraćanje se rijetko javlja tijekom spavanja, uglavnom tijekom budnog razdoblja i nakon obroka<sup>68 69</sup>. Volumen regurgitiranog sadržaja je

obično malen, nije obojen sa žuči. Bljuckanje se može javiti i 20 do 30 puta dnevno, osobito u mlađeg dojenčeta. Učestalost bljuckanja obično se smanjuje u trećem i četvrtom trimestru, usporedo s uvođenjem krute hrane i zauzimanja uspravnog položaja. Ako dijete dobro napreduje, usprkos bljuckanju i povraćanju, nije potrebno učiniti značajniju laboratorijsku obradu niti primijeniti medikamentoznu terapiju. Pedijatar mora na osnovi iskustva biti siguran da su te manifestacije posljedice fiziološkog refluksa, a ne neke podliježeće bolesti ili anomalije koja se viđa u sekundarnom gastroezofagealnom refluksu<sup>5 6 7 38</sup>.

### 3.4.2. Primarni patološki gastroezofagealni refluks

Primarni patološki GER dječje dobi klinička je kategorija koja najviše sličí GER-u koji se javlja u odrasloj dobi. Neovisno o dobi, u sve djece je moguć nastanak primarnog patološkog GER-a. Dojenčad za koju je postavljena dijagnoza funkcionalnog GER-a mogu biti svrstana također u patološki GER ako simptomi spontano ne nestanu ili ako se tijekom GER-a jave komplikacije. Care navodi da otprilike 5 do 15% djece s fiziološkim GER-om imaju i dalje simptomatologiju te prelaze u skupinu primarnoga patološkog GER-a.<sup>3 9</sup> Volumen hrane koji se svakog dana odbacuje povraćanjem može biti tolik da onemogućava normalni prirast na težini i visini. Takva dojenčad često imaju *kolike*, izrazito su *nemirna i plačljiva* a daljnjim razvojem bolesti sve više imaju averziju prema hrani<sup>5</sup>. Navedena simptomatologija primarnog patološkog GER-a u dojenačkoj dobi posljedica je ezofagitisa. U starije djece *disfagija* može biti vodeći simptom primarnog patološkog GER-a, odnosno upalnih promjena jednjaka. U svim dobnim skupinama gubitak krvi zbog ezofagitisa može dovesti do značajne *anemije*. Zbog acidifikacije usne šupljine opisane su promjene u vidu *karijesa te kroničnih upala gornjih dišnih puteva* (upala ždrijela, uha, sinusa i grkljana)<sup>70 71</sup>. U dojenčadi i djece s primarnim patološkim GER-om moguć je i nastanak opistotonusa, tortikolisa i drugih nevoljnih isključenih položaja tijela - *Sandifer-Sutcliffe sindrom*<sup>72</sup>. Uloga primarnog patološkog GER-a u izazivanju *bolesti donjih dišnih putova* u dojenčadi i djece još je uvijek kontroverzna. U pojedinim ispitivanjima njihova povezanost se kreće od 50 do 81%<sup>5 12 73 74</sup>.

Odnos između *apnoičnih ataka* u dojenčeta i GER-a također je nejasan i kontroverzan. Patološka i histološka istraživanja u dojenčeta koja su umrla radi *sindroma iznenada dojenačke smrti (SIDS)* ne ukazuju na znatnu povezanost SIDS-a i GER-a<sup>75</sup>. Povezanost između GER-a i apnoičnih ataka kao i sa stanjem dojenčeta koje je obilježeno iznenadnim epizodama klonulosti, blijedoćom i gubitkom svijesti nađeno je u 20 do 77% ispitanika<sup>75 76</sup>. Daljnja istraživanja pokazala su da dojenčad s ovim sindromom (DOŽU-događaj očite životne opasnosti) ima manje izražene kliničke manifestacije gastroezofagealnog refluksa u postprandijalnom razdoblju, dok je tijekom aktivnog spavanja pomoću 24-satne pH metrije opažen najveći broj refluksnih epizoda koje su često bile praćene bradikardijom i sniženom arterijalnom saturacijom<sup>77 78</sup>.

Djeca s neurološkim bolestima, osobito s cerebralnom paralizom često imaju poteškoća pri hranjenju uz nenapredovanje na težini. Često povraćanje, nenapredovanje na težini, anemija, nemir i recidivne respiratorne infekcije upozoravaju na patološki GER. Povezanost između GER-a i cerebralne paralize prvi su opazili Abrahams i Burkitt 1970. godine<sup>79</sup>, a pomoću 24 satne pH metrije dokumentirala Sondheimer 1979. godine<sup>80</sup>. Gotovo tri četvrtine djece s cerebralnom paralizom ima patološki GER koji u

većini slučajeva slabije reagira na medikamentoznu terapiju. Stoga je, u većine takve djece radi "poboljšanja kvalitete života" potrebno učiniti operativnu korekciju<sup>5 6 7 37 79 80</sup>.

U odraslih su *pečenje iza grudne kosti* ili *gorušćica* najčešći simptom patološkog GER-a. Taj simptom se javlja pretežito tijekom noći ili nakon obroka i pogoršava se ispijanjem hladnih ili toplih napitaka, alkohola, voćnih sokova ili kave. Hrana kao i antacidi vrlo brzo dovode do nestanka te pojave. Često se uz gorušćicu bolesnici tuže na *nakupljanje sline u ustima, disfagiju, nauzeju, kiselu regurgitaciju, retrosternalnu i epigastričnu bol*<sup>81</sup>. U školskoj i adolescentnoj dobi ti simptomi upućuju na primarni patološki gastroezofagealni refluks, odnosno nastanak ezofagitisa. Glasman i suradnici u 83 djece koja su se tužila na retrosternalnu bol, u 43% ispitanika dokazali su da bol potječe iz jednjaka (18% ezofagitis, 15,6% poremećaj motiliteta jednjaka)<sup>82</sup>. *Podrigivanje* koje nastaje zbog naglog otpuštanja plinova iz želuca može ukazivati na GER i u dojenčeta kao i u osoba odrasle dobi<sup>6</sup>.

### 3.4.3. Sekundarni patološki gastroezofagealni refluks

Sekundarni patološki gastroezofagealni refluks označuje djecu s GER-om koji nastaje u svezi s nekom drugom podlježećom bolesti. Najvažniji simptom u tih bolesnika je povraćanje (Tablica 2.).

Uloga pedijatra u obradi bolesnika s nejasnim povraćanjem ne sastoji se samo u tome da dokaže GER, već da otkrije uzrok koji je doveo do nejasnog povraćanja i sekundarnog patološkog GER-a. Povraćanje u bolesnika s poremećajima CNS-a može biti posljedica povećanog intrakranijalnog tlaka, cerebelarne disfunkcije ili direktnog djelovanja na centar za povraćanje. U bolesnika s teškom psihomotornom retardacijom zbog poremećaja akta gutanja bufersko djelovanje sline je nedovoljno da zaštiti sluznicu jednjaka. Nadalje, stalno ležanje na leđima, deformiteti skeleta, kao i poremećaji autonomnog sistema, pogoduju nastanku GER-a i ezofagitisa. U genetskim sindromima vjerojatno GER nastaje zbog sličnih patogenetskih mehanizama. Bolesnici s neuromuskularnim bolestima zbog hipotonije, kao i prisilnog položaja na leđima često imaju disfagiju, povraćanje i recidivne aspiracione upale pluća. Jedino rješenje u tih bolesnika je operativni zahvat (fundoplikacija i gastrostomija)<sup>83</sup>.

Mnogobrojne bolesti probavnog trakta udružene su sa sekundarnim patološkim GER-om. Van de Meer i sur. navode u svom istraživanju da su recidivne abdominalne kolike u izrazito visokom postotku (56%) udružene sa sekundarnim patološkim GER-om<sup>84</sup>. U nešto manjem postotku (23%) postoji sveza između iritabilnog sindroma crijeva i GER-a<sup>85</sup>. Intolerancija i alergija na hranu su također često povezane sa sekundarnim patološkim GER-om<sup>86 87</sup>.

Dojenčad sa slabo kontroliranom srčanom insuficijencijom često imaju znakove sekundarnog patološkog GER-a. Tijekom hranjenja ona postaju blijeda i nemirna zbog povećanog srčanog zahtjeva kao i protoka krvi postprandijalno. U njih je pražnjenje želuca produženo i često zbog toga povraćaju. Vrlo brzo oni odbijaju obrok mlijeka zbog neugode i nauzeje koju izaziva samo hranjenje. To je također jedna skupina bolesnika u koje se za optimalan razvoj u pojedinim slučajevima mora učiniti fundoplikacija i gastrostomija ne bi li se spriječila malnutricija i aspiracione upale pluća koje mogu dodatno kompromitirati postojeće srčano oboljenje.

<b>Tablica 2. Uzroci sekundarnoga patološkog refluksa</b>
---

**I. ANATOMSKI****A. Orofaringealni**

1. Rascjep nepca
2. Velo-faringealna slabost
3. Makroglosija
4. Izdužena uvula
5. Ždrijelne mase (uvećane tonzile, ektopična tireoideja, hemangiomi i dr)
6. Rascjep ždrijela i grkljana

**B. Ezofagealni**

1. Traheoesofagealna fistula, prije i nakon operacije
2. Duplikature, divertikulum
3. Kongenitalne strikture
4. Sindrom kompresije s inominantnom arterijom

**C. Ostali anatomske uzroci**

1. Želučane strukture, duplikature
2. Mali želudac (microgastria)
3. Stenoza pilorusa
4. Stenoza i atrezija dvanaesnika
5. Malrotacija crijeva s Ladvim bridama
6. Atrezija crijeva ili stečena djelomična opstrukcija
7. Tumori abdomena
8. Anularni pankreas
9. Holedohalna cista
10. Sindrom gornje mesenterične arterije

**II. CENTRALNI NERVNI SUSTAV****A. Anatomske**

1. Kongenitalni ili stečeni hidrocefalus
2. Ekspanzivne intrakranijske lezije ( tumor, krvarenje, apsces)
3. Kongenitalne malformacije (hidrancefalija, cista, septoptička displazija, odsustvo korpusa kalozuma, kongenitalna nuklearna aplazija)

**B. Infekcije**

1. Kongenitalne virusne infekcije (citomegalo, rubela, toksoplazmoza, herpes)
2. Stečeni akutni ili kronični encefalitis
3. Apsces mozga

**C. Toksini**

1. Kernikterus
  2. Abusus kokaina, narkotika i alkohola sa strane majke
  3. Toksini u genetskim i metaboličkim bolestima
-

<p><b>Tablica 2. Uzroci sekundarnoga patološkog refluksa (nastavak)</b></p>
---

### III. GENETSKI SINDROMI UDRUŽENI S POVRAĆANJEM

- A. Smith-Lemli-Opitz*
- B. Trizomija 21, 13, 18*
- C. Familijarna dizautonomija*
- D. Prader-Wilijev sindrom novorođenčeta*
- E. Cornelia de Lange sindrom*
- F. Cri du chat sindrom*

### IV. GENETSKA/METABOLIČKA OBOLJENJA

#### *A. Defekti u metabolizmu ugljikohidrata*

1. Glikogenoze, deficit lizozomne kisele maltaze
2. Galaktozemija
3. Nasljedna intolerancija na fruktozu
4. Sindromi udruženi s laktoacidozom

#### *B. Defekti u metabolizmu aminokiselina*

1. Defekti ciklusa ureje
2. Fenilketonurija
3. Leucinoza

#### *C. Organske acidoze*

1. Glutarična acidoza
2. Propionska acidoza
3. Izovalerična acidoza

#### *D. Poremećaji oksidacije masnih kiselina*

1. Sindromi deficita karnitina
2. Deficiti acyl-coA dehidrogenaze

#### *E. Lizozomna oboljenja*

1. Mukopolisaharidoze
2. Mukolipidoze
3. Lipidoze, Neimann-Pick, Wolmanova bolest

#### *F. Peroksizmalni poremećaji*

1. Zellwegerova bolest
  2. Adrenalna leukodistrofija
-



<p>Tablica 2. Uzroci sekundarnoga patološkog refluksa (nastavak)</p>
--

## V. INFEKCIJE I UPALNA OBOLJENJA

- A. *Lamblijazis*
- B. *Ezofagitis (kandida, herpes)*
- C. *HIV (može biti predispozicija za infekcije jednjaka i crijeva, kao i za encefalitis s posljedičnim povraćanjem)*
- D. *Kronične infekcije mokraćnih puteva*
- E. *Kronični stomatitis, gingivitis, tonzilitis (streptokok, Epstein-Barr virus, herpes i dr.)*
- F. *Pankreatitis*
- G. *Hepatitis*
- H. *Pertusis i ostala stanja sa snažnim kašljem*

## VI. ULKUSNA BOLEST

- A. *Glavni simptom vrieda želuca i dvanaestnika u dojenčadi je povraćanje*

## VII. NEUROMUSKULARNA OBOLJENJA

- A. *Degenerativne bolesti bijele i sive supstance*
- B. *Mišićne distrofije: genetske, metaboličke, toksičke i upalne*
- C. *Hiršprungova bolest*
- D. *Pseudoopstrukcije crijeva*
- E. *Ahalazija jednjaka*

## VIII. OSTALO

- A. *Kronična srčana insuficijencija*
- B. *Globus histerikus, bulimija, ruminacija, ostala psihijatrijska oboljenja*
- C. *Minhausenov sindrom (primjena emetika)*
- D. *Maltretirano dijete, kronični subduralni hematoma*
- E. *Toksično djelovanje lijekova (narkotici, ipekakuana, alkohol, eritromicin)*
- F. *Trudnoća, osobito prvi trimestar*
- G. *Alergija i intolerancija na hranu*
- H. *Strano tijelo obično u ždrijelu ili jednjaku*

U djece s pertusisom, kao i u drugim stanjima sa snažnim i dugotrajnim kašljem i pojačanom bronhalnom sekrecijom, vrlo često nastaje sekundarni patološki GER. U kroničnom sinuitisu zbog gnojnog iscjetka nastaje jutranja mučnina i povraćanje. Izrazito uvećane tonzile poremećuju prolaz hrane i sekreta iz usne šupljine s posljedičnim povraćanjem<sup>5</sup>.

### 3.5. Dijagnoza gastroezofagealnog refluksa u djece

#### 3.5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Najvažniji aspekt u evaluaciji bolesnika sa simptomima koji upućuju na GER je dobro uzeta anamneza. Pedijatar mora poznavati mnogobrojnu simptomatologiju GER-a, posebice vezanu za određenu dob s obzirom da se GER može različito prezentirati u pojedinim dobnim skupinama. Posebnu pažnju treba obratiti na prehranu, prirast na težini i visini, kao i broj i karakter bljućkanja i povraćanja. Povraćanje u dobi ispod dva mjeseca života uvijek zahtijeva povećanu pozornost s obzirom da tada treba u prvom redu misliti na metaboličke bolesti ili kongenitalne anomalije probavnog sustava. U dojenčeta karakter povraćanja može pomoći u razlikovanju funkcionalnog GER-a od hipertrofične stenoze pilorusa. Primjesa žuči u povraćenim masama se rijetko vidi pri funkcionalnom GER-a za razliku od djelomične obstrukcije dvanaesnika, malrotacije ili eventualne distalne opstrukcije probavnog sustava. S obzirom da je GER često sekundaran, potrebna su brojna pitanja o eventualnim oboljenjima ne samo probavnog već i drugih sustava (pluća, kardiovaskularni sustav, CNS i dr.). Obiteljska anamneza može nas upozoriti na javljanje GER-a u nekim nasljednim bolestima kao i u psihosomatskim oboljenjima<sup>5 6 7</sup>.

Ambulantno promatranje dojenčeta tijekom hranjenja je korisno u razrješavanju problema s tehnikom hranjenja, gutanja ili eventualne aspiracije. Ponekad je potrebna hospitalizacija radi promatranja i dokumentacije problema koje navode roditelji. Hospitalizacija zbog opservacije može biti ponekad jedini način da se isključi uloga obitelji ili osobnih emocionalnih problema koji mogu dovesti do sekundarnog patološkog refluksa<sup>5</sup>.

#### 3.5.2. Laboratorijska ispitivanja

U djece sa simptomima GER-a potrebno je učiniti krvnu sliku, urin i stolicu, iako niti jedan od ovih testova neće potvrditi dijagnozu funkcionalnog ili primarnog patološkog GER-a. Ipak, ta ispitivanja eventualno mogu ukazati na postojanje sekundarnog patološkog GER-a. Snižene vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, željeza i feritina, kao i prisustvo okultne krvi u stolici, može upozoriti na ezofagitis ili na infekciju i alergiju probavnog sustava. Povišene vrijednosti ureje i kreatinina u krvi dojenčeta koji povraća može ukazati na kongenitalnu displaziju bubrega ili opstruktivnu uropatiju s bubrežnom insuficijencijom. Hiperhloremička acidoza s reducirajućim supstancijama u urinu dojenčeta koji povraća usmjeruje dijagnozu k galaktozemiji. Mast u stolici uz kašalj, povraćanje i nenapredovanje na težini govore o cističnoj fibrozi. Jednostavna analiza urina uz pozitivne urinokulture upozorava na infekciju mokraćnih puteva koja je često udružena s gastroezofagealnim refluksom. Mnogobrojne metaboličke bolesti s povraćanjem u novorođenčeta često su udružene s metaboličkom acidozom. Sindromi s hiperamonemijom su izuzetak, i ako se predmijevaju na osnovi kliničke simptomatologije i obiteljske anamneze, potrebno je odrediti i amonijak u krvi. Poremećaji metabolizma masnih kiselina često se

prezentiraju s povremenim povraćanjem te je potrebna dodatna obrada ( šećer, laktati piruvati, inzulin, ketonska tijela i dr.).

### 3.5.3. Dijagnostički testovi

Dijagnostičke testove možemo podijeliti u tri skupine: testovi koji otkrivaju uzroke GER-a, testovi koji otkrivaju komplikacije GER-a i testovi koji otkrivaju ili kvantificiraju okultni GER (Tablica 3)<sup>6</sup>.

U postavljanju dijagnoze gastroezofagealnog refluksa u djece, pored dobro uzete anamneze i fizikalnog pregleda kao i rutinske laboratorijske obrade, koriste se mnogobroji testovi. Neki, kao ezofagogram, svugdje su dostupni, a drugi, koji traže stručnost i obučenosť kadrova kao i sofisticiranu opremu, mogu se izvoditi samo u većim centrima. Jedan od razloga što postoji mnogo metoda je taj što ne postoji jedan test koji bi odvojio bolesnike sa značajnim GER-om od zdravih ispitanika. Niti jedna pojedinačna dijagnostička metoda ne omogućava sve informacije koje se zahtijevaju u obradi djeteta s gastroezofagealnim refluksom. Kriteriji za odabir kliničkog testa su:

- jednostavna primjena
- dobra podnošljivost i neškodljivost za bolesnika
- pružaju dovoljne količi informacija za odluku o terapijskom postupku.

**Tablica 3. Dijagnostički testovi u djece s gastroezofagealnim refluksom**

#### *Testovi koji otkrivaju uzroke GER-a*

- Ezofagogram
- Manometrija
- Ispitivanje pražnjenja želuca
- Endoskopija

#### *Testovi koji otkrivaju komplikacije GER-a*

- Endoskopija
- Biopsija s histologijom
- 24 satna pH metrija i respiratorni monitoring
- Scintigrafija i respiratorni monitorig
- Bernsteinov test
- Rtg-snimka pluća (bronhoskopija i bronhografija)

#### *Testovi koji otkrivaju ili kvantificiraju okultni GER*

- 24-satna pH metrija
- Scintrigrafija jednjaka i želuca
- Tuttleov test
- Esophagogram

### 3.5.3.1. Radiološko ispitivanje

Radiološko ispitivanje omogućuje vizualizaciju kontraktilnih aktivnosti i intraluminalnih kretanja u gornjem odsječku probavnog sustava. S obzirom da je dostupna i u manjim bolnicama, ta se metoda najčešće koristi u prikazu klinički suspektnog GER-a. Veoma je korisna u otkrivanju eventualnih anatomskih uzroka koji dovode do učestalog povraćanja (hijatalna hernija, strikture jednjaka, malrotacija, opstrukcije želuca i dvanaestnika, anularni pankreas i dr.). Dojenčetu je najbolje dati popiti barij u boci, no ako dojenče odbija hranu, barij se primjenjuje preko nazogastrične sonde. Bolesnik treba biti miran i utopljen, a količina barija mora biti dovoljna da imitira obrok. Dijaskopija se provodi dok dojenče leži na leđima bez dodatnih provokativnih postupaka (kompresija abdomena, anti-Trendelburgov položaj, test s vodenim sifonom) jer takvi postupci i u zdravog djeteta mogu provocirati refluks. Patološki GER je vjerojaran ako bolesnik ima u dva navrata refluks tijekom kratke dijaskopije ili jedan refluks s znatnim usporavanjem čišćenja jednjaka. To je senzitivna metoda za otkrivanje funkcionalnih anomalija (akt gutanja) kao i poremećaja motiliteta jednjaka, želuca i crijeva. Jedino se teži oblici ezofagitisa vide na dijaskopiji (ulceracije), dok je za prikaz striktura jednjaka to metoda izbora. Pojedini radiolozi smatraju udaljenost refluksa barija prema gore u jednjak direktno proporcionalnim težini GER-a iako nema adekvatnih ispitivanja koja bi to potvrdila<sup>5</sup>.

Nedostaci te metode su nedovoljna standardizacija te znatno manja senzitivnost (85%) i specifičnost (40%) u odnosu na druge metode, osobito na 24 satnu pH metriju. Ako se primijeni manji volumen obroka s barijem, mogu se dobiti lažno negativni rezultat. Lažno pozitivni nalaz GER-a dobije se ako se primijenjuju provokativni postupci, ako dojenče nije dovoljno utopljeno ili plače te ako se barij pasira preko sonde. Pojedini autori navode i do 35% lažno pozitivnih rezultata, a lažno negativnih do 14%<sup>85</sup>. Za razliku od 24-satne pHetrije dijaskopija s barijem nema značaj u evaluaciji medikamentoznog liječenja GER-a. Glavni nedostatak te metode je znatna izloženost rentgenskom zračenju<sup>5 6 7 88 89</sup>.

### 3.5.3.2. Manometrija

Iako je GER primarno poremećaj motiliteta jednjaka, manometrija nema bitnijeg udjela u postavljanju dijagnoze. Osnovna uloga manometrije u takvih bolesnika otkrivanje je uzroka koje je eventualno doveo do GER-a, prije svega otkrivanje poremećaja motiliteta u patološkom GER-u. Ona je vrlo korisna u razrješavanju patofiziologije GER-a potvrđujući da se GER javlja tijekom prolazne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka neovisno o aktu gutanja ili zbog niskog bazalnog pritiska sfinktera. Njezina uloga je i u praćenju tlaka donjeg sfinktera jednjaka prije i poslije operacije, kao i određivanje mjesta za postavljanje pH senzora tijekom 24 satne pHetrije. Manometrija je vrlo korisna i u drugim rijetkim bolestima u djece kao kod ahalazije, difuznog spazma jednjaka, Hiršprungove bolesti i dr. Koriste se dvije manometrijske metode koje podjednako točno mjere tlak jednjaka: perfuziona preko katetera ili manometrija s intraluminalnim senzorom..

### 3.5.3.3 Ezofagoskopija

Prema konsezzusu ESPEGANA-a "bolesnici sa simptomima koji ukazuju na ezofagitis moraju biti endoskopirani"<sup>91 92</sup>. Ezofagoskopija je indicirana u dojenčadi s primarnim patološkim reflukksom u kojih je dokazana krv u stolici, anemija te hijatalna hernija, a anamnestički postoje podaci o hematemezi, nenapredovanju na težini i kroničnim respiratornim bolestima<sup>93 94 95</sup>. U većeg djeteta simptomi koji upućuju na ezofagitis, kao retrosternalna bol i disfagija, također su indikacija za ezofagoskopiju. U djece s nerazjašnjenom hipoalbuminemijom i hipogamaglobulinaemijom potrebno je učiniti i ezofagoskopiju s obzirom da i ta stanja mogu biti direktna posljedica ezofagitisa<sup>96</sup>. Endoskopija nije samo metoda prvog izbora u otkrivanju ezofagitisa već je korisna i u otkrivanju upalnih promjena u želucu i dvanaestniku koje mogu dodatno izazvati povraćanje u djeteta s patološkim GER-om<sup>5</sup>. U djece s imunodeficijencijom, endoskopija je osnovna metoda u postavljanju dijagnoze sekundarnog ezofagitisa uzrokovanog citomegalovirusom, herpesvirusom, kandidom ili nekom drugom oportunističkom infekcijom<sup>97 98</sup>. Još jedna od važnih indikacija je praćenje djece s refluksnim ezofagitisom (ponavljanje endoskopije) koja su podvrgnuta medikamentoznoj terapiji, kao i u selekciranju bolesnika koji će biti podvrgnuti operativnom zahvatu.

Premda je ezofagoskopija invazivna metoda, ona se može jednostavno učiniti i u ambulantnih bolesnika. Dijete prethodno treba adekvatno psihološki pripremiti za zahvat. Rijetko je potrebna endotrahealna anestezija, u manjeg djeteta je dovoljna sedacija, a u većeg djeteta primjenjuje se ksilokain lokalno. Tijekom endoskopije uobičajeno je učiniti i biopsiju da bi se odredio stupanj upalnih promjena ili postavila dijagnoza sekundarnog ezofagitisa (Herpes simplex ili Candida albicans).

Ezofagitis se na osnovi endoskopskog nalaza stupnjuje od 1 do 4 prema Savary-Millerovoj klasifikaciji (Tablica 4, i Slika 1)<sup>99</sup>.

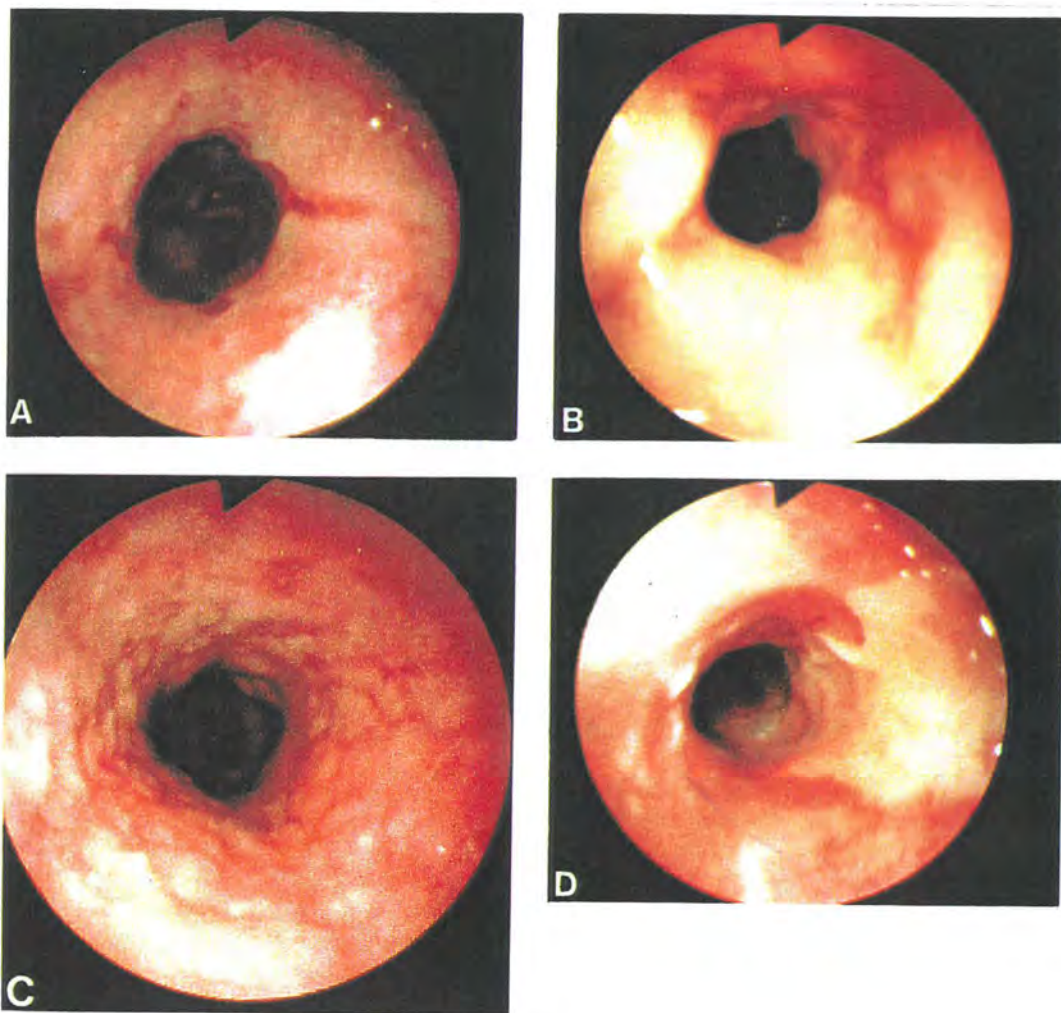
**Tablica 4. Savary-Millerova klasifikacija stupnjeva refluksnog ezofagitisa**

Stupanj	Endoskopski nalaz
A.	Jedna ili više supravestibularnih, nekonfluirajućih oštećenja sluznice praćena s eritromom, s ili bez eksudata ili površne erozije
B.	Konfluirajuće erozivne eksudativne lezije koje ne pokrivaju cijelu cirkuferenciju
C.	Erozivne i eksudativne lezije koje pokrivaju cijelu cirkumferenciju s upalnom infiltracijom bez stvaranja striktura
D.	Kronična oštećenja sluznice (ulceracije, fibroza, strikture, kraći jednjak, ožiljci s kolumnarnom metaplazijom)

Te se klasifikacije zasnivaju uglavnom na ezofagoskopskim nalazima u odraslih, ali ih koriste i pedijatrijski endoskopičari, s obzirom da se rijetko susreću klasifikacije ezofagitisa učinjene u djece s refluksnim ezofagitisom<sup>100 101</sup>. Često se smatra da se u

dječjoj dobi rjeđe javljaju teži oblici refluksnog ezofagitisa. To se može odnositi na djecu do dvije godine ali nakon toga doba, osobito u neurološko oštećene djece, u djece s cističnom fibrozom, djece s operiranom traheoezofagealnom fistulom i u djece s hijatalnom hernijom, nije rijetko da se vide i teži stupnjevi ezofagitisa. U djece s normalnim endoskopskim nalazom, patološki refluks može se isključiti u većine bolesnika izuzevši bolesnike s apnoičkim atakama i/ili DOŽU, te bolesnike s kroničnim respiratornim bolestima ("nijemi refluks").

**Slika 1. Savary-Millerova klasifikacija stupnjeva refluksnog ezofagitisa**



#### 3.5.3.4 Biopsija i histološko ispitivanje jednjaka

U djece s refluksnim ezofagitisom postoje brojne kontroverze u svezi s biopsijom te se često postavlja pitanje: učiniti ili ne biopsiju i histološko ispitivanje<sup>102</sup><sup>103</sup>. Pojedini autori predlažu da se biopsije učine pri svakoj ezofagoskopiji premda postoji slaba korelacija između endoskopskog i histološkog nalaza<sup>103</sup><sup>104</sup>. Biopsija je posebno važna da se isključi prisustvo rjeđih formi upala jednjaka koje se viđaju u gljivičnom i herpetičnom ezofagitisu ili u idiopatskom eozinofilnom ezofagitisu<sup>102</sup>. Ezofagoskopski nalaz koji upućuje na odsustvo makroskopskih abnormalnosti sluznice jednjaka, ne isključuje biopsiju, odnosno histološko ispitivanje. Ezofagitis je u tim slučajevima ograničen na minimalne promjene i nikad nije znatan. Ako se biopsijski

uzorak uzme unutar 2 cm iznad Z-linije, i u asimptomatske zdrave djece mogu se vidjeti minimalne promjene. Ako se uzorak uzme proksimalno od tog područja, čak i u erozivnom ezofagitisu može se dobiti uredan nalaz s obzirom da je ezofagitis ograničeno oštećenje sluznice. Pope navodi da u odraslih "biopsija u običajenim uzrocima erozivnog gastritisa je gubitak vremena i novca" i ako se dijagnoza ezofagitisa može postaviti endoskopski nema potrebe za dupliciranjem testova <sup>105</sup>. U slučaju kolumnarne displazije (Baretov jednjak) obavezno je učiniti biopsiju budući da čak i u djece je moguć prelazak u adenokarcinom <sup>106</sup>. Histološke značajke ezofagitisa u djece uključuju promjene u epitelnom staničnom omotaču u vidu hiperplazije bazalnih stanica, uvećanje papila i infiltraciju upalnim stanicama osobito s eozinofilima, neutrofilima i limfocitima. DiGiorgio i suradnici 1994. godine prvi su prikazali novi sistem kompjutorske kvantitativne analize materijala dobivenog aspiracionom biopsijom u djece s simptomatologijom GER-a <sup>107</sup>. Tom metodom dokazali su da je najosjetljiviji indikator nižih stupnjeva ezofagitisa hiperplazija bazalnih stanica i vaskularna proliferacija papila, zatim infiltracija limfocita, dok je infiltracija s eozinofilima manje osjetljivi indikator ezofagitisa (Slika 2).

**Slika 2. Histološke značajke refluksnog ezofagitisa**



#A-normalni nalaz, B- hipertrofija bazalnih stanica, C-infiltracija polimorfonuklearima, D-Baretov jednjak

### 3.5.3.5. Scintigrafija

Scintigrafija također ima svoje mjesto u evaluaciji djece s patološkim GER-om. Metoda se sastoji u primjeni obroka koji je najčešće označen s radioaktivnim  $^{99m}$  Tehnecium-sulfur koloidom. Moguće je mjeriti količinu refluksa kao i utvrditi eventualnu aspiraciju u dišne puteve. To je metoda izbora u analizi pražnjenja želuca te stoga ne samo da otkriva GER već može doprinijeti etiološkom razrješavanju. Njome se može mjeriti i motilitet jednjaka, što je važno u razlikovanju primarnog od sekundarnog GER-a. Glavna prednost te metode je njena neinvazivnost i malena izloženost radijativnom zračenju. U odnosu na 24 satnu pH metriju scintigrafija ne ovisi o kiselosti želučanog sadržaja te se njome može analizirati refluks želučanog sadržaja čiji je pH viši od 4 kao kod posprandijalnog refluksa u dojenčeta, kod ahloridije, te kod duodenogastričnog refluksa. Pojedini autori navode njenu senzitivnost i do 86%, iako su znatno češće opisani i lažno pozitivni nalazi.

Nedostaci scintigrafije su: nije internacionalno standardizirana, pretraga se ne izvodi u fiziološkim uvjetima s obzirom da se bolesnik tijekom izvođenja ne smije micati, slabije je senzitivna u otkrivanju anatomskih abnormalnosti probavnog sustava, ne služi u evaluiranju bolesnika koji primaju medikamentoznu terapiju, ograničena je na promatranje bolesnika isključivo u posprandijalnom periodu kada se i odigrava najveći broj fizioloških refluksa<sup>108 109</sup>.

### 3.5.3.6. Ultrasonografija

Zadnjih desetak godina sve se više koristi ultrazvuk u otkrivanju bolesnika s gastroezofagealnim refluksom. Pretraga je neinvazivna, može se u više navrata ponoviti i bolesnik nije izložen zračenju. Dijagnoza refluksa postavlja se ako se u jednjaku vidi tekućina i zračni balončići<sup>18 110</sup>. Ultrazvukom se može evaluirati samo postprandijalni refluks i ne omogućava uvid u oštećenje sluznice jednjaka. Rezolucija anatomskih detalja nedovoljna je da se vizualizira hijatalna hernija. Tom metodom može se vrlo dobro pratiti pražnjenje želuca te joj to daje važnost budući da je jedan od mogućih etioloških uzroka GER-a produženo pražnjenje želuca.

### 3.5.3.7. pH monitoring jednjaka

Među dijagnostičkim testovima, koji nam služe u otkrivanju bolesnika s patološkim refluksom, pH monitoring jednjaka najstarija je metoda. Reichman je 1884. godine u bolesnika s gorušicom postavio spužvu u jednjak i pokazao da je kontaminirana kiselim sadržajem. Rosset i Flexner, pioniri pH monitoringa 1943. godine opisali su metodu kontinuiranog mjerenja želučanog pH<sup>111</sup>. Kliničku primjenu pH metrije u otkrivanju bolesnika s patološkim GER-om nalazimo u radovima Spencera, Johnsona i DeMestrea u ranim sedamdesetim godinama<sup>112 113</sup>. U nas o prvim iskustvima s pH monitoringom jednjaka izvještavaju Kolaček i suradnici 1993, a Rožmanić i sur. 1995. godine opisuju njenu primjenu u bolesnika s cističnom fibrozom<sup>13 16</sup>.



pH monitoring jednjaka predstavlja "zlatni standard" u otkrivanju bolesnika s patološkim GER-om zbog izrazito visoke senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na druge dijagnostičke testove (Tablica 5)<sup>114</sup>.

**Tablica 5. Dijagnostički testovi za otkrivanje gastroezofagealnog refluksa**

	SENZITIVNOST	SPECIFIČNOST
Manometrija	58%	84%
Endoskopija	68%	96%
Biopsija	77%	91%
Scintigrafija	61%	95%
Rtg ezofagogram	40%	85%
<b>24-satna pH metrija</b>	<b>88%</b>	<b>98%</b>

Pomoću te metode otkriva se 90% bolesnika s patološkim GER-om, dok se incidencija lažno pozitivnih nalaza od 10% nalazi u bolesnika s graničnim skorom. Senzitivnost varira od 87 do 93,3%, a specifičnost između 92,9 i 98%. Glavna prednost te metode što se može učiniti u ambulantnih bolesnika, što ne treba hospitalizacija i što se provodi tijekom fiziološke aktivnosti djeteta.

Nažalost, još uvijek ne postoji definitivna standardizacija te metode iako postoje pokušaji europskog i sjevernoameričkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju i nutriciju (ESPEGAN i NASPGN) u postavljanju indikacija kao i pokušaji njene standardizacije<sup>115 116</sup>.

#### ***Preporuke NASPGN-a za kontinuirani pH monitoring<sup>116</sup>***

##### ***Kada ne učiniti kontinuirani pH monitoring***

- ako ne doprinosi kliničkoj važnosti u postavljanju dijagnoze, liječenja i prognoze
- ako je dijagnoza GER-a postavljena na osnovi kliničke slike i/ili nekog drugog dijagnostičkog testa (primjerice ako je dijagnoza ezofagitisa postavljena endoskopski i biopsijom, nije potrebno učiniti kontinuirani pH monitoring)
- u dojenčadi s fiziološkim refluksom, a koja dobro napreduje na težini
- u starije djece i odraslih sa simptomima refluksnog ezofagitisa (gorušica, pečenje iza grudne kosti) započinje se sa osmotjednim liječenjem cisapridom i/ili antagonistom H<sub>2</sub> receptora, a ako simptomi perzistiraju, endoskopija i biopsija ima prednost u odnosu na kontinuirani pH monitoring
- u djece s disfagijom od dijagnostičkih testova na prvom se mjestu nalazi ezofagogram, manometrija ili endoskopija, a ne pH metrija

### Kada učiniti kontinuirani pH monitoring

- dojenčad koja je izrazito nemirna, ne napreduje na težini, odbija hranu, s pojavom apnoičnih ataka
- recidivne upale srednjeg uha, ždrijela i grkljana
- reaktivni dišni putovi (nejasno hripanje u dojenčadi, tvrdokorna astma)
- recidivne upale pluća
- cistična fibroza
- evaluacija djelotvornosti medikamentoznog liječenja u patološkom GER-u, te prije i poslije fundoplikacije
- ocjena stupnja GER-a u neurološkim oboljenjima u djece

### Protokol metodologije i analize kontinuiranog pH monitoringa(ESPEGAN)<sup>115</sup>

#### Za kontinuirani pH monitoring potrebno je imati sljedeće:

1. opremu
2. educiranu ekipu za provođenje korektno metodologije i analize

#### *1. Oprema*

- recorder
- elektrode
- buferske otopine
- softwer i osobno računalo.

*Rekorder.* Današnji rekorderi su visoko sofisticirani, a zbog izrazito malenih dimenzija i težine pogodni su za ambulantni i kućni monitoring. Primjerice Digitraper Mk III (Synetics Medical- Švedska) ima dimenzije i težinu poput manjeg radioparata (težina 300 grama, dimenzije 120x65x25 mm). Aparat registrira pH u jednjaku tijekom jedne minute od 6 do 10 puta(može ga se podesiti na svakih 4, 8 i 16 sekundi). Pojedini rekorderi imaju od 1 do 4 kanala, te je moguće istodobno mjeriti pH na tri mjesta u jednjaku i u želucu. Aparat se napaja iz 9-voltažne baterije. Budući da je za jednog bolesnika potrebna jedna baterija, zbog ekonomskih razloga potrebno je imati baterije koje se mogu puniti na punjaču baterija.

*Elektrode.* Najčešće se koriste antimonske elektrode iako su nešto manje pouzdanije od staklenih. Staklene elektrode mogu imati vanjsku ili unutrašnju referalnu elektrodu, dok antimonske imaju samo vanjsku referentnu elektrodu koja se postavlja na kožu trbuha. U znanstvenim se istraživanjima preporuča primjena staklenih elektroda, iako se i u većini novijih radova primjenjuju antimonske elektrode zbog jednostavne primjene kao i zbog nekih dodatnih prednosti (istodobno mjerenje i tlaka donjeg ezofagealnog sfinktera, jedan do četiri senzora na istoj sondi). Prije su se koristile i telemetrijske kapsule, ali zbog veličine kapsule kao i zbog povremenog gubitka signala danas se rijetko upotrebljavaju.

*Buferske otopine.* Staklene se elektrode mogu kalibrirati u u bilo kojoj buferskoj otopini, dok se za antimonske elektrode moraju se koristiti buferske otopine koje preporuča proizvođač. Kalibracija se mora učiniti prije i poslije ispitivanja, prvo u buferskoj otopini na pH 7.0 a zatim u buferskoj otopini s pH 1.0. Ako tijekom kalibriranja postoji pomak pH za <0,2 potrebno je uzeti novu elektrodu.

*Softver i osobno računalo.* Danas postoje brojni softveri kompatibilni s IBM računalima pomoću kojih je moguće učiniti kompletne analize pohranjenih podataka u rekorderu tijekom kontinuiranog pH monitoringa.

## 2. Metodologija

Kontinuirani pH monitoring provodi se kroz vremensko razdoblje od 24 sata (minimum 18 sati) i ne zove se slučajno "zlatni standard" samo zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti već i zbog visoke reproduktibilnosti (od 75 do 93%)<sup>117</sup>. S obzirom da neka djeca teže podnose 24 satnu pH metriju, pojedini autori predlažu njenu primjenu u kraćem vremenskom razdoblju (od 3, 6 do 12 sati). Kraći pH monitoring udružen je s znatno češćim lažno pozitivnim i negativnim nalazima. Nadalje, važno je učiniti pH monitoring ne samo tijekom dana već i u snu djeteta kada se i češće javlja patološki refluks<sup>117 118 119 120</sup>. Pojedini lijekovi mogu utjecati na pH monitoring te treba izbjegavati sljedeće:

- antagonist H<sub>2</sub> receptora prestati uzimati 3-4 dana prije pH monitoringa
- prokinetike prestati uzimati 48 sati prije pH monitoringa
- antacida 24 sata prije pH monitoringa<sup>38</sup>

Budući da teži fizički napor može provocirati GER, preporuča se ograničenje tjelesne aktivnosti kao i izbjegavanje neke hrane koja može utjecati na pH u jednjaku. Prema ESPEGAN-u<sup>115</sup> ne preporučuju se tijekom pH monitoringa topla i hladna jela i pića. Također se ne preporučuju kola, voćni sokovi, čaj, kava ako se uzimaju u većim količinama. Majka ili medicinska sestra treba bilježiti sve aktivnosti djeteta tijekom 24 satnog monitoringa (položaj, hrana, budnost, san) kao i eventualnu simptomatologiju GER-a (bljuckanje, povraćanje, nemir, plač, kašalj, hripanje i sl.). Vođenje te liste neobično je važno, podaci se sljedećeg dana ubacuju u određeni program, te se može učiniti korelacija između aktivnosti djeteta, simptoma i pH u jednjaku.

### a) lokalizacija elektrode

Nakon što se staklena ili antimonska elektroda kalibrira, transnasalno se uvede u donji dio jednjaka. U dojenčadi elektroda mora biti 3 do 4 cm iznad donjeg ezofagealnog sfinktera. Postoji nekoliko metoda za točnu lokalizaciju elektrode ali najčešće se koristi Strobelova formula: dužina sonde =  $5 + 0,252 \times (\text{visina})^{121}$ . U veće djece najčešće se vrši provjera dijaskopijom, iako je elektrodu moguće postaviti pomoću manometrije kao i tijekom endoskopije. Manometrija se drži metodom izbora za postavljanje pH elektrode jer se izbjegava opasnost od zračenja. Dijaskopska se potvrda ipak najčešće koristi jer je vrlo pouzdana i dostupna. Vršak elektrode mora biti na trećem kralješku iznad ošita; kod maksimalnog udisaja vršak elektrode ne smije biti iznad gornjeg kraja trećeg kralješka (Slika 3.). Neposredno po lokalizaciji vrška elektrode referentna se elektroda fiksira na kožu trbuha. Pretraga se započinje obično nakon 30 minuta da bi se izbjegla hipersalivacija koja nastaje kao reakcija ždrijela na strano tijelo.

Pojedina, osobito predškolska djeca, vrlo teško podnose postavljanje elektroda kao i samo trajanje pH monitoringa. Iako rijetko, elektroda može upasti ne u jednjak već u traheju ili bronhe. Budući da se sonda postavlja preko nosa, povremeno se javlja iritacija sluznice nosa, a neka se djeca tuže i na otežano gutanje. Postoji opasnost da

dijete izvuče bilo kožnu ili elektrodu koja se nalazi u jednjaku, ili da se elektrode odvoje od rekordera.

**Slika 3. Lokalizacija antimonske elektrode**



*b) Analiza pH metrije<sup>115</sup>*

Nakon pH monitoringa u trajanju od 20 do 24 sata, rekorder se konektira na osobno računalo, gdje je već instaliran softver. Bez obzira o kojem se proizvođaču radi, u svim tim programima jasno je definirano što je refluksna epizoda kao i pojedini parametri koji nam služe u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a.

*Definicija refluksne epizode.* Refluksna epizoda započinje kada pH jednjaka padne ispod 4, traje najmanje 15 sekundi, i prestaje kada pH jednjaka pređe granicu od 4.

Tom definicijom označava se zapravo kiselost u jednjaku ili kiseli GER, za razliku od alkalnog GER-a (duodenogastrični GER) koji je vrlo vjerojatan ako postoji pomak pH u jednjaku  $>7.5$ . Donedavno se smatralo (a ugrađeno je i u program) da se alkalni GER dokazuje pH metrijom, no otkrićem aparata za mjerenje bilirubina u jednjaku -Bilitec 2000, pH metrija gubi važnost u detekciji alkalnog GER-a<sup>122</sup>.

dokazuje pH metrijom, no otkrićem aparata za mjerenje bilirubina u jednjaku -Bilitec 2000, pH metrija gubi važnost u detekciji alkalnog GER-a<sup>122</sup>.

*Parametri pH metrije*<sup>115</sup>.

1. *Broj epizoda s pH<4.0.* Iako se samo na osnovi broja refluksnih epizoda teško razlikuje fiziološki od patološkog, ipak je u djece s patološkim GER-om evidentiran znatno veći broj refluksnih epizoda.
2. *Broj epizoda s pH<4.0 koje traju duže od 5 minuta.*
3. *Najduža epizoda pH<4.0.* Slično kao i kod ukupnog broja refluksnih epizoda, i broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta kao i najduža refluksna epizoda služe nam u diferenciranju fiziološkog od patološkog GER-a.
4. *Refluksni indeks-RI.* To je broj refluksnih epizoda na sat kroz vremensko razdoblje pH monitoringa tijekom kojeg je pH bio <4. Svi ovi parametri evaluiraju isti problem: pad pH u jednjaku ispod 4, ali među njima RI je najznačajniji parametar koji nam služi u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a.

Davis i Sandhu na osnovi refluksnog indeksa (RI) dijele djecu s GER-om u tri skupine<sup>38</sup> (Tablica 6.):

**Tablica 6. Odnos između RI, stupnja GER-a i liječenja**

RI	5-10	blaži stupanj GER-a	liječenje medikamentozno
RI	10-20	umjerani stupanj GER-a	liječenje medikamentozno
RI	>30	teški stupanj GER-a	liječenje operativno

Vandenplas i suradnici su 24-satnom pH metrijom ispitali 509 zdrave dojenčadi i postavili parametre pH metrije za razlikovanje fiziološkog od patološkog GER-a u dojenačkoj dobi<sup>123</sup> (Tablica 7)

**Tablica 7. Parametri pH metrije u 509 zdrave dojenčadi**

	Percentile							
	5	10	25	50	75	90	95	99
RI	0	1	2	4	7	10	10	13
Broj epizoda pH<4	6	9	16	27	41	56	71	99,7
Broj epizoda >5'	0	0	1	3	5	7	8.5	16,4
Najduža epizoda	1	2	5	12	22	34	41	63

Najvažniji parametri pH monitoringa su refluksni indeks i i broj refluksnih epizoda iznad 5 minuta, dok su ukupan broj refluksnih epizoda i najduža epizoda pH<4 manje važni parametri u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a .

5. *Srednje vrijeme čišćenja kiselosti jednjaka.* To su ukupne minute pH<4 podijeljene s brojem epizoda pH<4. Boyle je uzeo taj dodatni parametar uz ostale parametre za

razlikovanje fiziološkog od patološkog GER-a (Tablica 8.)<sup>67</sup>. Od ukupno 6 parametara pH metrije, najmanje dva parametra moraju biti abnormalni da bi se postavila dijagnoza funkcionalnog GER-a.

**Tablica 8. Kriteriji dijagnoze za funkcionalni GER**

Parametri pH-metrije	Kriteriji abnormalnosti
Učestalost refluksa	>1.5 epizoda na sat
Postotak vremena pH<4,0	>6%
Broj epizoda >5 minute	>0.3/mjereno na sat
Postotak epizoda >5 minute	>12%
Srednje vrijeme čišćenja kiselosti jednjaka	>4 minute
Najduža epizoda	>20 minute

Oponentni te metode navode da elektroda sama po sebi može kao strano tijelo u jednjaku dovesti do refluksa želučanog sadržaja iako su druga istraživanja odbacila ovu postavku<sup>124</sup>. Nadalje, pH monitoring jednjaka za razliku od drugih metoda ne mjeri volumen refluksnog materijala, te ne razlikuje refluks od povraćanja. Također pH monitoring ne mjeri refluksne epizode već registrira promjene pH u jednjaku bez obzira na uzrok koji je doveo do njih. Ta metoda nema vrijednosti ako refluksni sadržaj nije kiseo (duodenogastrični refluks, primjena antagonista H<sub>2</sub> receptora ili omeprazola) te je stoga potrebno prije početka pH metrije uvrstiti stanje kiselosti u želucu. Iako je to najbolja metoda u otkrivanju bolesnika s GER-om, ona nam ne pruža dovoljno informacija o oštećenju jednjaka premda noviji sofisticiraniji aparati mogu na osnovu jednog parametra vrlo vjerojatno uputiti na ezofagitis (area pH krivulje ispod 4).

6. *Area pH krivulje ispod pH 4*. To je površina krivulje pH ispod 4. Reflux area indeks > 2000 prema Vandenasu ima 84% specifičnost pri upozoravanju na oštećenje jednjaka<sup>125</sup>. Još bolji pokazatelj eventualnog oštećenja sluznice jednjaka je *reflux area index* koji označuje područje pH krivulje ispod 4 podijeljeno s trajanjem ispitivanja..

7. *Oscilatorni indeks (OI)*. Označuje postotak vremena osciliranja pH jednjaka između pH 4.25 i 3.75. Vandenas navodi njegovu vjerojatnu važnost u ispitivanju udruženosti oboljenja dišnih putova i GER-a. Oscilatorni indeks, area krivulje pH ispod 4 kao i refluks area indeks su noviji, nedovoljno istraženi parametri pH monitoringa<sup>125 126 127</sup>. a.

Postoji nekoliko scoring sistema u kojima je obuhvaćeno više parametara pH monitoringa. Tako se za odrasle često primijenjuje DeMesterov skor kojim se mjeri izloženost jednjaka kiselom sadržaju (pH < 4)<sup>128</sup>. Boix- Ochoa skor je modifikacija DeMesterova skora za dojenačku dob<sup>129</sup>.

### 3.5.3.8. Ostali dijagnostički testovi

#### *Tuttleov test*

Taj test se uobičajeno primjenjuje tijekom pH monitoringa. Provodi se na taj način da dijete popije oko 300 ml/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine bistrog kiselog napitka (obično jabučni sok). Dijete se promatra dok leži na leđima kroz 10 do 30 minuta.

Pojedinačni refluks u prvih deset minuta ili više refluksnih epizoda tijekom 30 minuta upućuju na abnormalnost i dobro koreliraju s 24 satnim monitoringom<sup>130 131</sup>.

#### *Bernsteinov test*

Ne koristi se u dječjoj dobi već u odraslih radi etiološkog razlikovanja retrosternalne boli. Provodi se nakon manometrijskog ispitivanja, preko katetera instailira se distalni dio jednjaka 0,1 N hidroklorične kiseline 5ml/min kroz 20 minuta. Ako je retrosternalna bol srčanog podrijetla perfusat se zamijeni s fiziološkom otopinom. Test je pozitivan ako se gorušica ili retrosternalna bol javi u tri navrata tijekom 30 minuta<sup>5 130</sup>.

#### *Ambulatorni monitoring bilirubina (Bilitec 2000)*

Tom novom metodom određuje se bilirubin u jednjaku, odnosno duodenogastrični refluks. Sistem se sastoji od minijaturnog fiberoptičkog senzora koji emirita svjetlosne signale u jednjak i natrag u optoelektronički sistem. Na osnovi razlike u apsorpciji dvaju svjetlosnih valova određuje se koncentracija bilirubina u jednjaku<sup>62 122 132 133</sup>. Aparatura za mjerenje bilirubina vrlo je lagana, mogu se koristiti zajedničke sonde pH-metrije i Biliteca te se istodobno mogu učiniti obje pretrage. Sve donedavno smatralo se da je pH monitoring korisna metoda u otkrivanju duodenogastričnog refluksa (alkalni refluks). On je pH metrijski definiran ukoliko je istodobno pH u želucu iznad 4 a u jednjaku iznad 7. Otkrićem Biliteca pH-metrija potpuno gubi važnost u otkrivanju duodenogastričnog refluksa.<sup>134</sup>

#### *Električna impedansna tomografija*

Električna impedansa je neinvazivna, jednostavna i jeftina metoda mjerenja pražnjenja želuca. Ako se uz nju koristi i tomografija, tada je to vrlo sofisticirana metoda koja pruža bitne informacije o pražnjenju želuca i gastroezofagealnom refluksu<sup>135</sup>.

### 3.6. Liječenje gastroezofagealnog refluksa

Liječenje gastroezofagealnog refluksa mora biti usmjereno prema patofiziološkim mehanizmima koji određuju kliničku simptomatologiju i dijagnostička istraživanja. Način i obim liječenja proporcionalan je stupnju refluksa odnosno razvrstavanju refluksa u funkcionalni i patološki (primarni i sekundarni). Budući da većina bolesnika nema značajnijih komplikacija bolesti, oni mogu biti liječeni stupnjevito. Započinje se sa simtomatskim liječenjem, a u slučaju neadekvatnog odgovora, primjenjuju se pojedinačna ili kombinacija antirefluksnih lijekova. U slučaju gdje nije moguće uspostaviti kontrolu bolesti medikamentoznim liječenjem, te ukoliko su komplikacije tvrdokorne ili po život opasne, pristupa se operativnom zahvat.<sup>6 67 136 137 138</sup>

U dojenčadi s nekompliranim gastroezofagealnim refluksom (bljuckanje, povraćanje) dijagnoza se postavlja isključivo na osnovi anamneze i fizikalnog pregleda, a liječenje se sastoji u prvom redu primjenom adekvatnog položaja, dijetalnih mjera i eventualno primjenom antacida. Ako ovim mjerama nije u potpunosti kontroliran GER, dodaju se i prokinetici (Tablica 9.)<sup>38</sup>.

<b>Tablica 9. Liječenje djece s gastroezofagealnim refluksom</b>
--

<b>SIMPTOMATSKO LIJEČENJE</b>	Položaj bolesnika Gušći obroci Promjena ishrane
<b>PROKINETICI</b>	Urecholin Metoclopramide Erytromycin Domperidon Cisapride
<b>SMANJIVANJE KISELOSTI U ŽELUCU</b>	Antacidi Alginiska kiselina Antagonisti H <sub>2</sub> receptora Inhibitori protonske pumpe Sulcralfat
<b>KIRURŠKO LIJEČENJE</b>	Nissenova fundoplikacija Thalova fundoplikacija Laparaskopska fundoplikacija

### 3.6.1. Položaj djeteta

Položaj djeteta je jedan od najvažnijih faktora koji određuje incidenciju i trajanje refluksa. GER se znatno rjeđe javlja ako dojenče leži na trbuhu s povišenom glavom od 30 stupnjeva za razliku od položaja na leđima ili na boku. Orenstein i Whittington navode u svom istraživanju da je broj refluksnih epizoda, kao i broj refluksnih epizoda dužih od pet minuta, bio znatno manji pri položaju djeteta na trbuhu s povišenom glavom od 30 stupnjeva<sup>139 140</sup>. Iako se općenito smatra da se u uspravnom položaju dojenčeta rjeđe javlja GER, Orenstein je dokazala da se GER javlja i do četiri puta češće u dojenčadi koja su boravila u takozvanim "ahalazija stolicama"<sup>141</sup>. Budući da je u položaju na trbuhu znatno veća incidencija sindroma iznenadne dojenčke smri (SIDS), Davies i Sandhu preporučaju povišeni položaj glave ali uz ležanje na leđima<sup>38</sup>.

### 3.6.2. Dijetalne mjere

U dojenčadi se kao jednostavna mjera preporučuju češći ali volumski manji obroci, premda to može doprinijeti češćem postprandijalnom GER-u.

O primjeni sredstava koja zgušnjuju mlijeko postoje kontroverzna mišljenja iako se s različitim uspjehom primjenjuju kroz četiri desetljeća u liječenju dojenčadi s GER-om<sup>142-145</sup>. Najčešće se primjenjuju rogač ili rižine pahuljice (Carobel, Nestragel), povećava se viskozitet obroka i time smanjuje učestalost bljuckanja i povraćanja, te se produžuju san dojenčeta nakon obroka<sup>143</sup>. U pojedinim bolesnika gušći obroci mogu



imati i suprotan efekt, povećava se broj refluksnih epizoda zbog produženog pražnjenja želuca<sup>144</sup>. Orenstein navodi da gušći obroci mogu često biti praćeni kašljem, za razliku od normalnog mliječnog obroka<sup>145</sup>. Vandenplas i suradnici prikazali su nedavno rezultate s "anti-regurgitacijskom fomulom" koju je razvila "Nutricia"<sup>143</sup>. Iako nije bilo bitnije razlike u simptomatologiji GER-a između djece na normalnoj ishrani i dojenčadi koja su primala "anti-regurgitacijsku formulu", parametri 24 satne pH metrije su bili znatno bolji u dojenčadi s "anti-regurgitacijskom formulom". Jedan od mogućih razloga relativnog neuspjeha ove formule je i visok odnos između kazeina i surutke (kazein 80%, surutka 20%). Tolia i suadnici. navode da je pražnjenje želuca ubrzano u fomuli gdje je više surutke u odnosu na kazein i da djeca koja su hranjena sličnim formulama imaju manji broj refluksnih epizoda<sup>146</sup>.

U starije djece, kao i u odraslih sa simptomatologijom GER-a, treba izbjegavati začinjenu hranu, kavu, čaj, pepermint, kolu i ostala gazirana pića. Potrebno je reducirati višak tjelesne težine (povećani intraabdominalni tlak), izbjegavati pušenje i jači fizički napor, ne nositi nepropusnu odjeću te u slučaju tvrdokornog kašlja uzimati antitusike jer kašalj može također posredno dovesti do GER-a. Treba izbjegavati lijekove koji snizuju tlak donjeg sfinktera jednjaka (antiholinergici izuzev pirenzepina, kalcijevi blokatori, diazepam, teofilin). Osobito je važno ne jesti neposredno prije spavanja povećani obrok jer to pogoduje češćim i dugotrajnim refluksnim epizodama koje mogu dovesti do oštećenja sluznice jednjaka<sup>38 138</sup>.

### 3.6.3. Prokinetici

Idealni lijek za liječenje gastroezofagealnog refluksa morao bi imati sljedeće kvalitete<sup>147</sup>:

- rješavanje simptoma bolesti
- liječenje i prevencija komplikacija
- prevencija recidiva simptoma i ezofagitisa
- nema znatnijih nusdjelovanja
- ugodnog je mirisa i okusa

Među brojnim lijekovima koji se koriste u liječenju GER-a, prokinetici, osobito cisapride, zadovoljavaju većinu ovih zahtjeva. Prokinetici su stimulatori motiliteta gastrointestinalnog sustava, oni ne stimuliraju samo mišićne kontrakcije već i poboljšavaju koordinaciju peristaltičkih valova i time olakšavaju prolaz hranjivih tvari kroz gastrointestinalni sustav<sup>148</sup>.

S obzirom na mehanizam djelovanja, prokinetici se mogu podijeliti u četiri podskupine<sup>149 150</sup>:

- lijekovi s direktnom holinergičnom aktivnošću (bethanechol)
- antagonisti dopaminskih receptora (metoclopramid i domperidon))
- agonisti motilin receptora (eritromicin)
- otpuštanje acetilholina iz enteričnih neurona (cisapride).

*Bethanechol* je agonist muskarinskih receptora koji svojom holinergičkim djelovanjem poput acetilholina dovodi do povećane kontraktilnosti glatkog mišićja

probavnog sustava<sup>6 147 149 150</sup>. On povisuje tlak donjeg sfinktera jednjaka kao i amplitude i brzinu peristaltičkih valova. Ne djeluje na pražnjenje želuca. Nadalje, on stimulira lučenje slina, te na taj način poboljšava čišćenje jednjaka što je veoma pogodno u liječenju GER-a. Nasuprot tome, on stimulira lučenje želučane kiseline koja, ako postoji refluks može dodatno oštetiti sluznicu jednjaka. Zbog toga, kao i zbog nuspojava (abdominalne kolike, proljev, bronhospazam, češće mokrenje, prekomjerno znojenje, hipersalivacija) on se danas rijetko koristi u liječenju djece s patološkim gastroezofagealnim refluksom. Može biti koristan u kombinaciji s drugim prokinetikom ili u rijetkim situacijama kada dijete ne reagira na cisaprid ili metoclopramid<sup>149</sup>. Glassman preporučuje primjenu betanechola zajedno s jednim od antagonista h<sub>2</sub> receptora u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci budući da u toj dobi ima manje izražene nuspojave u odnosu na metoclopramid<sup>6</sup>. Većina autora iz Europe smatraju lijekom izbora u liječenju GER-a cisapridom, kako zbog djelotvornosti, tako i rijetkih nuspojava<sup>148</sup>. Autori iz Amerike još uvijek nemaju znatnijih iskustava s cisapridom jer je tek nedavno registriran u SAD-u i to u obliku tableta<sup>149</sup>. Preporučena doza betanechola u djece iznosi 2,9mg/m<sup>2</sup> po dozi, daje se 20 do 30 minuta prije jela četiri puta na dan<sup>6</sup>.

#### *Antagonisti dopaminskih receptora*

*Metoclopramid* je antagonist dopaminskih D<sub>2</sub> receptora u mozgu i probavnom sustavu, te inhibira djelovanje dopamina na tim mjestima. Budući da je dopamin inhibitorni neurotransmiter probavnog trakta koji dovodi do relaksacije glatkog mišićja, metoclopramid antagonističkim djelovanjem na receptore poboljšava peristaltiku i pražnjenje želuca te povisuje tlak donjeg sfinktera jednjaka. Nusdjelovanja su česta, osobito u dojenčadi do 6 mjeseci zbog povećane propusnosti krvno-moždane barijere ili produženog klirensa. Najčešće se javlja pospanost ili nemir, te ekstrapiramidalna simptomatologija (distonija, tremor, trismus okulogirne krize). Opisana je i hiperprolaktemija s ginekomastijom i galaktorejom<sup>6 149 150</sup>. Iako je metoclopramide djelotvoran prokinetik, rijetko se upotrebljava u dječjoj dobi zbog nuspojava. Preporučena doza metoclopramida iznosi 0.1 mg/kg, maksimalna dnevna doza je 0,5 mg/kg.

*Domperidon* je također antagonist dopaminskih receptora, ali s manje izraženim efektom na centralni nervni sustav, tako da rjeđe izaziva nuspojave. Postoje kontroverzne studije o djelotvornosti domperidona u djece s GER-om<sup>5 151</sup>. On bitno smanjuje postprandijalni refluks i simptomatologiju bolesti ali slabo djeluje na oporavak sluznice jednjaka (ezofagitis). Nuspojave su rijetke, najčešće prolazna dijareja. Kao i kod metoclopramida opisana je hiperprolaktemija ali vrlo rijetko ekstrapiramidalna simptomatologija. Doza domperidona u djece iznosi 0.6 mg/kg po dozi, primjenjuje se 3-4 puta dnevno kroz 4 do 6 tjedana<sup>5 151</sup>.

#### *Eritromicin*

To je makrolidni antibiotik koji je u nižim koncentracijama od potrebne antibakterijalne aktivnosti snažan agonist motilin receptora. Primijenjen u dozi od 1 mg/kg kroz jedan sat u infuziji, stimulira kontrakciju antruma želuca u dojenčadi i djece<sup>152</sup>. Eritromicin nije prikladan kao pojedinačni lijek u liječenju GER-a, jedino može biti koristan u dojenčadi i djece s GER-om i udruženom gastroparezom<sup>149</sup>.

### Cisapride

On je derivat para-aminobenzoične kiseline, pyperinidyl benzamide. Prokinetičko djelovanje cisaprida nije antidopaminergičko kao metoclopramida i domperidona, već indirektna stimulacija holinergičkih vlakana na otpuštanje acetilholina. Ovo djelovanje cisaprida odvija se stimulacijom subpopulacije serotoninских receptora (5-hydroxytryptonin<sub>4</sub> receptori-5-HT<sub>4</sub>) u postganglijskim neuronima mijenteričnog pleksusa uzduž gastrointestinalnog trakta<sup>5 148 152 153 154</sup>. Nakon oralne primjene cisaprid se kompletno apsorpira i jedino se 4 do 5% oralne doze može dokazati u stolici. Vršak nivoa u plazmi doseže se između 30 minuta i dva sata, apsorbirana doza proporcionalna je primjenjenoj količini<sup>6</sup>. Stabilan nivo cisaprida u plazmi doseže se unutar 2 do 3 dana. Oko 98% cisaprida veže se na proteine plazme, pretežno na albumin. Poluvrijeme života iznosi 7-10 sati, produženo je u starijih osoba i u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre<sup>148</sup>. Cisapride poboljšava peristaltiku i pražnjenje želuca, povisuje tlak donjeg sfinktera jednjaka, smanjuje izloženost jednjaka refluksnom sadržaju i bitno reducira simptome uzrokovane GER-om<sup>155 156 157</sup>. U dvostruko slijepom pokusu, cisaprid je bio jednako djelotvoran kao i metoclopramid u poboljšavanju parametara pH metrije, ali je znatno brže i djelotvornije sudjelovao u rješavanju simptomatologije GER-a<sup>158</sup>. U usporedbi s kombinacijom cimetidina i Gaviskona, cisapride je bio jednako uspješan u poboljšavanju parametar pH metrije<sup>148</sup>. U djece s GER-om i kroničnim respiratornim oboljenjima, cisaprid se pokazao djelotvornim u rješavanju stridora i bronhospazma<sup>159 160 161</sup>. ESPEGAN preporuča upotrebu cisaprida i pri nekompliciranim oblicima GER-a zajedno s adekvatnim položajem djeteta i dijetalnim mjerama; u djece s dokazanim upalnim promjena jednjaka cisapride se daje u kombinaciji s antagonistima H<sub>2</sub> receptora<sup>162</sup>. Cucchiara u svom preglednom članku iz 1996. zaključuje da je cisaprid prokinetik prvog izbora za liječenje GER-a u djece, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ezofagitisa<sup>148</sup>. Nuzdjelovanja cisaprida su minimalna, i uključuju prolaznu dijareju, abdominalne kolike i rjeđe, smetnje ponašanja. U većini ispitivanja učestalost ovih nuspojava bila je u gotovo istim proporcijama kao i kod placeba<sup>148</sup>. Tahikardija je bila opisana u sedam bolesnika<sup>162.163</sup>. U jednog dojenčeta sa sindromom iritabilnog crijeva gdje je primijejen cisaprid i trimebutin opisan je torticolis<sup>164</sup>. Preporučena oralna doza u dojenčadi i djece je 0.1 do 0.3 mg/kg svakih 6-8 sati; u odraslih preporučena doza od 10 mg tri puta dnevno ne bi smjela biti premašena. Ekskrecija cisaprida u majčino mlijeko je neznatna (oko 0.1% doze) te primjena cisaprida u dojilje ne utječe na dojenče.

#### 3.6.4. Antagonisti histaminskih H<sub>2</sub> receptora

Antagonisti histaminskih H<sub>2</sub> receptora smanjuju želučanu sekreciju i time smanjuju potencijalnu opasnost od refluksnog materijala. Oni ujedno povisuju koncentraciju gastrina, ali bez direktnog djelovanja na motilitet jednjaka ili na tlak donjeg sfinktera jednjaka. U odnosu na prokinetike imaju znatniju prednost u liječenju esofagitisa<sup>165</sup>. U liječenju refluksnog ezofagitisa cimetidin i ranitidin imaju važno mjesto što je dokazano brojnim studijama, dok famotidin, relativno novi lijek iz te skupine, tek treba naći svoje mjesto<sup>38 165 166 167 168</sup>. Farmakokinetške značajke cimetidina i ranitidina u dječjoj dobi različite su u odnosu na odraslu dob. Općenito u

dječjoj dobi oni imaju kraće poluvrijeme života i veći volumen distribucije. Ranitidin ima duže poluvrijeme života u odnosu na cimetidin, 5-12 puta je snažniji i ima manje izražene nuspojave<sup>165</sup>.

### *Cimetidin*

Cucchiara i suradnici u svom ispitivanju navode superiornost cimetidina u odnosu na placebo u rješavanju simptomatologije i endoskopskog liječenja ezofagitisa<sup>166</sup>. U randomiziranoj studiji kroz 12 tjedana primjenjivali su za vrijeme jela tri puta dnevno placebo ili cimetidin u dozi od 30-40 mg/kg dnevno. Rezultati tog ispitivanja potvrđuju ulogu cimetidina u liječenju refluksnog ezofagitisa u djece. Uobičajena dnevna doza cimetidina u djece iznosi oko 30 mg/kg tjelesne težine, podijeljena u tri do četiri doze iako Lamabert navodi i više doze (60 mg/kg dnevno)<sup>165 166 167 168</sup>. Nusdjelovanja cimetidina opisana su uglavnom za odraslu dob. Cimetidin i ranitidin mogu dovesti do glavobolje, vrtoglavice, bradikardije i pospanosti, a te nuspojave nestaju prekidom liječenja. Cimetidin za razliku od ranitidina ima i drugih nuspojava: smetnje ponašanja, halucinacije, hipotenzija i hepatotoksičnost. U odraslih liječenih cimetidinom opisane su i endokrine promjene, najčešće poremećaj metabolizma androgena i estrogena u vidu ginekomastije i oligospermije, dok je u djece opisano povišenje vrijednosti prolaktina. Ovi endokrinološki problemi nisu opaženi s ranitidinom ili famotidinom. Obzirom na nuspojave i djelotvornost, danas se u dječjoj dobi cimetidin rjeđe koristi u odnosu na ranitidin<sup>165 169 170 171</sup>.

### *Ranitidin*

U dnevnoj dozi od 6 do 8 mg/kg tjelesne težine (ujutro i naveče) tijekom 8 do 12 tjedana, liječenje ranitidinom uspješno dovodi do nestanka simptomatologije kao i histoloških i endoskopskih znakova ezofagitisa<sup>165</sup>. Cucchiara i suradnici uspoređujući ranitidin u višim dozama (dnevna doza 20 mg/kg) i omeprazol u liječenju refraktornog refluksnog ezofagitisa navode podjednaku djelotvornost<sup>171</sup>. U odraslih novija istraživanja govore o većoj djelotvornosti omeprazola u odnosu na ranitidin u dugotrajnom liječenju kao i u sprečavanju relapsa refluksnog ezofagitisa<sup>172 173 174 175</sup>. Budući da zasada nema dovoljno iskustava s liječenjem refluksnog ezofagitisa u djece omeprazolom, ranitidin je lijek izbora u liječenju refluksnog ezofagitisa zbog djelotvornosti i odsutnosti nuspojava. Kombinacija cisaprida i ranitidina se također pokazala djelotvornom u liječenju refraktornog refluksnog ezofagitisa<sup>38 147</sup>.

#### 3.6.5. Inhibitori protonske pumpe

Omeprazole (inhibitor protonske pumpe) inhibira konačnu stepenicu u stvaranju kiseline, tj. enzim  $K^+/H^+$ -ATP-ase u parijetalnim stanicama želuca. U nekoliko studija u odraslih osoba s refluksnim ezofagitisom, omeprazol se pokazao superiorniji u odnosu na standardne doze ranitidina. U usporedbi s placebom, 20 do 40 mg omeprazola znatno inhibira želučanu kiselu sekreciju i dovodi do nestanka simptoma i endoskopskih promjena u jednjaku<sup>150</sup>. U prvoj studiji o djelovanju omeprazola u djece 1993. godine, Cucchiara i suradnici uspoređujući djelovanje omeprazola (1x dnevno, doza 40 mg/1,73 m<sup>2</sup> površine) i viših doza ranitidina (2x 10 mg/kg) u djece s refraktornim ezofagitisom,

navode da oba lijeka podjednako dovode do rješavanja simptomatologije i endoskopskih promjena u tvrdokornom ezofagitisu<sup>171</sup>. Omeprazole je ipak bio djelotvorniji u podizanju intragastričnog mediana pH. Ovo potvrđuje uobičajeno vjerovanje da refrakternost GER-a pretežito nastaje zbog neadekvatne inhibicije stvaranja želučane kiseline što je Lamabert i dokazao kod primjene cimetidina u uobičajenim dozama.<sup>168</sup> U ispitivanju Cuchiare i suradnika gdje su ranitidin i omeprazol primjenjivani kroz 8 tjedana, nakon 6 mjeseci u trećine djece ponovno se javlja simptomatologija kao i endoskopske promjene u vidu ezofagitisa. Vjerojatno će dugotrajnija primjena omeprazola za koju još nema dovoljno iskustava u djece, dovesti do sprečavanja komplikacija kao i smanjenju indikacija za operativni zahvat<sup>171</sup>. U odraslih se omeprazol primjenjen kroz godinu dana pokazao znatno uspješniji u prevenciji recidiva striktura jednjaka<sup>172</sup>. Također, omeprazolu se pokazao superiorniji u odnosu na ranitidin kroz 12 mjeseci u održavanju dugotrajnijih remisija refluksnog ezofagitisa<sup>173 174 174</sup>. Zbog znatne supresije stvaranja želučane kiseline, primjena omeprazola može dovesti do povišenja koncentracije gastrina u plazmi, što se u nekim studijama na eksperimentalnim životinjama povezuje s nastankom karcinodnih stanica. Opisana su i druga, potencijalna štetna djelovanja omeprazola kao hemolitička anemija, insuficijencija jetre, intersticijalni nefritis, malapsorpcija, angioedem i interrekcije s lijekovima (diazepam, warfarin i phentoin)<sup>175</sup>. U odraslih doza omeprazola iznosi jednom dnevno 10 do 20 mg, u djece su Cucchiara i suradnici primjenjivali omeprazol jedanput dnevno ujutro u dozi od 40 mg/1,73 m<sup>2</sup> površine<sup>171 172 173 174</sup>. Optimalnu dozu omeprazola još treba utvrditi: Davies i Sandhu preporučuju dozu od 5 mg za djecu ispod 5 godina, 10 mg za djecu od 5-10 godina i 15 mg za djecu iznad 10 godina<sup>38</sup>.

### 3.6.6. Lijekovi s protektivnim djelovanjem na sluznicu jednjaka

#### *Sulcralfat*

To je osnovna aluminijska sol od sucroseoctahydrogen sulfata. Ima svojstvo da se veže na proteine u područjima gdje je sluznica oštećena, te stvara protektivnu barijeru i omogućava zaštitu sluznice od agresivnih supstancija (pepsin, soli žučnih kiselina, hidroklorna kiselina). Nadalje, stimulira čimbenike koji zaštićuju sluznicu. Ova citoprotektivna svojstva najvjerojatnije su posredovana biosintezom prostaglandina<sup>138</sup>. Sucralfate je uspješan u liječenju refluksnog ezofagitisa u 31 do 89 % odraslih bolesnika, u odnosu na antagoniste H<sub>2</sub> receptora gotovo je jednako djelotvoran<sup>176 177</sup>. Ispitivanja u djece pokazala su da je također vrlo uspješan u liječenju refluksnog ezofagitisa u djece<sup>178</sup>. U djece se preporučuje upotreba sulcralfata u suspenziji zbog boljeg kontakta lijeka i oštećene sluznice. Preporučene doze u djece mlađe od 6 godina su 4X1/2 grama prije jela, a nakon 6 godina 4X1 gram prije jela. Nuspojave su obično blage i uključuju opstipaciju (može biti tvrdokorna), nauzeju, distenziju abdomena, glavobolju, suhoću u ustima i povraćanje. Pojedini autori su skeptični u svezi s primjenom sulcralfata u djece jer je moguća znatna apsorpcija aluminijska<sup>149</sup>.

#### *Misoprostol*

Ograničeno je iskustvo o primjeni misoprostola (sintetički prostaglandin E<sub>1</sub>) u liječenju petičkih oboljenja u djece i odraslih<sup>149</sup>. Zasad se ne preporučuje njegova

primjena u dječjoj dobi zbog znatnih nuspojava (odražavanje prohodnosti ductusa arteriosusa kao i proljeva).

### *Gaviscon*<sup>R</sup>

To je komercijalni preparat koji sadrži alginičku kiselinu i antacid. Alginat zaštićuje sluznicu na taj način što pluta na vrhu želučanog sadržaja i stvara mehaničku barijeru koja štiti sluznicu jednjaka od agresivnog djelovanja refluksnog sadržaja iz želuca<sup>150</sup>.

### 3.6.7. Antacida:

To su najčešći lijekovi koji se koriste u odrasloj dobi u rješavanju žgaravice. Oni neutraliziraju želučanu kiselinu ali ne djeluju na motiliet niti na tlak donjeg sfinktera jednjaka. S obzirom na kratko vrijeme djelovanja, nisu pogodni u liječenju ezofagitisa, a ponekad mogu paradoksalno i pojačati kiselu sekreciju želuca. Najčešći tekući antacid je mješavina magnezijevih i aluminijskih soli<sup>138</sup>. Nuspojave primjene antacida su dijareja ili opstipacija, hipofosfatemija, hipernatrijemija, i interakcije s drugim lijekovima<sup>150</sup>.

### 3.6.8. Kiruško liječenje

Antirefluksni kirurški postupci omogućavaju dramatično poboljšanje u bolesnika sa znatnim gastroezofagealnim refluksom. Odluka koje dijete s GER-om podvrgne operativnom zahvatu ponajprije ovisi o težini bolesti, kao i o neadekvatnom odgovoru na primijenjeno medikamentozno liječenje<sup>179</sup>.

Indikacije za operativni zahvat uključuju znatne anatomske poremećaje, neadekvatnu kontrolu simptomatologije GER-a lijekovima, te nemogućnost zaštite dišnih putova. Stoga su indikacije u djece za antirefluksni kirurški zahvat tvrdokorno povraćanje, nenapredovanje u težini, recidivne upale pluća, tvrdokorna astma, apnoične atake, ezofagitis, striktura jednjaka, Barretov jednjak, hijatalna hernija i perzistirajuća disfagija<sup>7 175 180 181</sup>. Prije nego što se dijete podvrgne operativnom zahvatu potrebno je učiniti 24-satnu pH metriju, ezofagoskopiju, manometriju kao i evaluaciju prethodnog medikamentoznog liječenja<sup>175</sup>.

Ne postoji standardni antirefluksni operativni postupak iako se većina kirurga odlučuje na abdominalni pristup, Nissen-Rosetijevu fundoplikaciju ili modificiranu Thalova fundoplikaciju<sup>182 183</sup>. Torakalni kirurzi češće preferiraju transtorakalni pristup, takozvan Belsejev postupak<sup>184</sup>. Zadnjih se nekoliko godina kao metoda kirurškog izbora u liječenju djece s GER-om primjenjuje laparaskopska Nissenova fundoplikacija<sup>175 185 186</sup>.

## 4. BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA I GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS

U dječjoj, a često i u odrasloj dobi mnogobrojna oboljenja dišnih putova u neposrednoj su svezi s gastroezofagealnim reflukksom. U pojedinog bolesnika teško je utvrditi je li GER glavni čimbenik u nastanku respiratornih simptoma ili je samo posljedica osnovne bolesti dišnih sustava. Usprkos modernim metodama za dokazivanje GER-a i dalje postoje kontroverzna razmišljanja je li GER uzrok ili posljedica respiratornih manifestacija. Specifičan dokaz za bilo koju stranu ovog argumenta teško je donijeti. Stoga je neobično važno u svakog djeteta s nejasnom respiratornom simptomatologijom razmišljati i o GER-u, te poduzeti jednostavne dijagnostičke pretrage (anamneza, fizikalni pregled, pH metrija) budući da medikamentozno ili kirurško liječenje GER-a u većini slučajeva dovodi do nestanka ili ublažavanja simptoma sa strane dišnog sustava. Ponekad je udruženost GER-a i respiratornih manifestacija očita, ali znatno češće nedostaje klasična simptomatologija ("nijemi refluks"). GER je upleten u patogenezu mnogobrojnih bolesti dišnih putova, od kroničnih oboljenja gornjih dišnih putova (upala uha, ždrijela i grkljana) do recidivnih upala pluća, tvrdokorne astme, cistične fibroze i bronhopulmonalne displazije<sup>4,6</sup>.

Postoji nekoliko mehanizama na kojima se temelji udruženost GER-a i oboljenja dišnih puteva. Mehanizam aspiracije želučanog sadržaja u dišne puteve dominirao je sve do unatrag petnaestak godina kada se uvodi alternativno objašnjenje povezanosti GER-a i reaktivnosti dišnih puteva pomoću vagalnog refleksnog mehanizma (refleksni bronhospazam, refleksni laringospazam, refleksna centralna apneja, refleksna bradikardija).

### *Aspiracija*

Aspiracija želučanog sadržaja u dišne puteve znatno je češća nego što se misli. Mendelson je 1942. godine prvi povezoao aspiraciju želučanog sadržaja i nastanka astmatičnih tegoba<sup>15, 187</sup>. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama dokazala su da ako se instilira malena količina kiseline u dišne puteve, nastaje bronhoopstrukcija, odnosno oštećenja sluznice dišnih putova<sup>188</sup>. Mikroaspiraciju je moguće potvrditi pomoću rentgenološke ili scintigrafske pretrage ili prisustvom makrofaga ispunjenih lipidima u bronhoalveolarnom lavatu<sup>189, 190</sup>. Tim metodama je dokazano da samo u pojedinim slučajevima GER-a mikroaspiracija želučanog sadržaja može dovesti do nastanka pneumonija, apscesa pluća kao i drugih događaja očite životne opasnosti (DOŽU). Ako se mikroaspiracija učestalo javlja mogu nastati granulomatozna pneumonija, kronični bronhitis ili plućna fibroza<sup>191</sup>.

### *Vagalni refleksni mehanizam*

Povezanost između GER-a i vagalnog refleksnog mehanizma otkrio je pred pedesetak godina Bray<sup>192</sup>. Sve do unatrag petnaestak godina taj mehanizam nastanka GER-a bio je nepravedno zapostavljen u odnosu na mehanizam aspiracije želučanog sadržaja. Daljnja istraživanja pokazala su da ako je prisutan kiseli sadržaj u jednjaku, pomoću vagalnog mehanizma nastaju refleksna apnoja, bradikardija, laringo i

bronhospazam<sup>191</sup>. U istraživanjima na eksperimentalnim životinjama dokazana je snažna bronhokonstrikcija ako se u donji dio jednjaka perfundira kiselina<sup>4 6</sup>. Taj mehanizam refleksne bronhoopstrukcije naročito je odgovoran za učestale astmatične atake tijekom noći (položaj na leđima, smanjena salivacija), dok je refleksni laringospazam odgovoran za nastanak stridora i opstruktivne apneje.

#### *Ostali mehanizmi*

Postoje i neke druge hipoteze o koncidenciji astme i GER-a. Astmatičari imaju visoku incidenciju poremećaja autonomnog nervnog sistema. Nadalje, većina astmatične djece ima alergiju za koju su odgovorna IgE antitijela, te se prepostavlja da inhalatorni alergeni dolaze ne samo u dišni sustav već i u jednjak i želudac gdje se odigrava alergijska reakcija s posljedičnom hipersekrecijom želučane kiseline i disfunkcijom distalnog dijela jednjaka. U djece s cističnom fibrozom dodatni mehanizam nastanka GER-a je i distenzija i produženo pražnjenje želuca. Naime, u njih je česta pojava povraćanja, a u povraćenim se masama nalazi obilje bronhalnog mukusa koji može dovesti do produženog pražnjenja želuca i povraćanja. U te djece zbog insuficijencije pankreasa kao i zbog respiratorne insuficijencije (hipoksija i hiperkapnija) često postoji i hipersekrecija želučane kiseline<sup>193 194 195 196 197</sup>.

Na Tablici 10. prikazan je odnos između gastroezofagealnog refluksa i oboljenja dišnog sustava<sup>191</sup>.

**Tablica 10. Odnos između GER-a i bolesti dišnog sustava**

#### ***Refluks koji uzrokuje bolesti dišnog sustava***

Aspiracija

Refleksni bronhospazam

Refleksni laringospazam

Obstruktivna apneja

Stridor

Refleksna centralna apneja; bradikardija

Specifične kliničke slike

Atrezija jednjaka

Štucavica

#### ***Bolesti dišnog sustava (aktivnosti ili liječenje) koje uzrokuju refluks***

Odnos između torakoabdominalnog pritiska

Forsirana ekspiracija (kašalj, hripanje)

Forsirana inspiracija (stridor, štucavica)

Pritisak donjeg sfinktera jednjaka

Refleksni

Pušenje

Lijekovi

Nasogastrična sonda

Hiperaciditet želuca

Gravitet (tijekom fizikalne terapije, umjetna ventilacija)



Primjena bronhodilatatora (teofilin, beta 2 agonisti) može dovesti do sniženja pritiska donjeg sfinktera jednjaka kao i povišenja kiselosti želučanog sadržaja. To je i jedan od razloga zašto se danas teofilin smatra antiastmatičnim lijekom drugog izbora<sup>198</sup><sup>199</sup>. Pušenje također dovodi do prolazne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka i češće pojave GER-a. Zasada nema studije koja bi dokazala da i pasivno pušenje u djece dovodi do slične pojave<sup>191</sup>. Smatra se da hiperinflacija s posljedično spuštenu dijafragmom koja se često vidi u astmatičara može poremetiti antirefluksnu barijeru i pogoršati postojeću astmu. Poremećena plućna dinamika također olakšava nastanak GER-a. Mnogi bolesnici s respiratornim oboljenjima imaju visoki intraabdominalni, a niski intratorakalni tlak što također remeti antirefluksnu barijeru. Pozitivni abdominalni pritisak povišen je djelovanjem forsirane ekspiracije tijekom kašlja ili hripanja, dok je negativni intratorakalni pritisak povišen djelovanjem forsirane inspiracije kod stridora ili štućavice, te je moguće da sam stridor ili štućavica uzrokuju refluks<sup>6</sup><sup>191</sup>. Hranjenje preko nazogastrične sonde, umjetno disanje, kao i fizikalna terapija povezani su s češćom pojavom GER-a.

#### 4.1. Bolesti gornjih dišnih putova

Među brojnim polemičkim neslaganjima dječjih otorinolaringologa, gastroezofagealni refluks u upalnim bolestima gornjih dišnih putova predstavlja glavni predmet njihovih razilaženja. Od ranih osamdesetih godina, naročito primjenom pH monitoringa na dva nivoa (elektroda u jednjaku i hipofarinksu) postoji sve veći broj studija koje govore o znatnoj povezanosti GER-a i upalnih bolesti gornjih dišnih putova<sup>70</sup><sup>71</sup><sup>200-202</sup>. Katz navodi hipofaringealni refluks (pH ispod 4) u 7 od 10 bolesnika s promuklim glasom. U 3 od tih 7 bolesnika, refluks je u donjem djelu jednjaka bio odsutan, što ukazuje na nesklad pH monitoringa na različitim nivoima<sup>203</sup>. Još uvijek postoje neslaganja koje vrijednosti pH upozoravaju na hipofaringealni refluks. Treba li uzeti kao graničnu vrijednost pH ispod 6 ili pH ispod 4<sup>200</sup>? Contencin i sur. navode u dojenčadi i djece s recidivirajućim krupom vrijednosti pH između 4 i 6. "Zlatni standard" za dokazivanje GER-a u upalnim promjenama gornjih dišnih putova je svakako 24-satna pH metrija. Na nju se uobičajeno nastavlja laringoskopija i bronhoskopija koje upućuju na eventualno oštećenje dišnih putova želučanim sadržajem. Tipičan nalaz je zahvaćenost područja stražnjeg glotisa i subglotisa te gornje trećine dušnika. Ponekad, češće u odraslih nego u djece, vidljiva je stražnja interaritenoidna glotička masa za koju se vjeruje da nastaje egzacerbacijom subglotičke stenoze djelovanjem refluksnog sadržaja<sup>200</sup>.

##### 4.1.1. Adenoidi i GER

U dobi djeteta između šest mjeseci i tri godine podjednako su učestale akutne infekcije gornjih dišnih putova i GER. S obzirom da refluksni sadržaj može u toj dobi doći do ždrijela i nosa, brojni dječji otorinolaringolozi postavljaju neka pitanja za koja za sada nema adekvatnog odgovora:

- je li GER čimbenik koji olakšava upalu adenoida ili adenoiditis promiče GER?

- je li neophodno isključiti reflux u svakom pojedinom slučaju i treba li ga liječiti prije adenotomije?

Na ova i slična pitanja pokušali su odgovoriti Contencin i sur. analizom medicinske dokumentacije u 153 dojenčeta koji su podvrgnuti adenoïdotomiji radi učestalih upala srednjeg uha ili bakterijalnih upala ždrijela i nosa<sup>200</sup>. U djece u koje je učinjena rana adenotomija nađena je značajno veća učestalost GER-a, što govori o njegovoj ulozi u patofiziologiji akutnih infekcija gornjih dišnih puteva. Autori prepostavljaju da uvećani treći krajnik pogoduje nastanku GER-a zbog promjena endotorakalnog pritiska. Nakon adenotomije u većini slučajeva recidivi akutnih infekcija gornjih dišnih putova bili su, kao i simptomatologija GER-a, rjeđi. Gastrointestinalna ispitivanja kao i antirefluksno liječenje mora biti rezervirano samo ako nakon adenotomije nema kliničkog poboljšanja.

#### 4.1.2. Upala uha i GER

Zadnjih nekoliko godina sve se više pridaje značaj GER-u kao mogućem čimbeniku nastanka otalgije u djece. Gibson i Cohram prikazali su šestoro djece u dobi od 8 mjeseci do 9 godina s recidivnim upalama uha bez otoskopski vidljivih efuzija srednjeg uha<sup>204</sup>. Ezofagoskopija i pH monitoring u sve djece pokazala su znatan GER i ezofagitis. Primjenom antirefluksnog medikamentoznog liječenja, u četvero djece simptomatologija je u potpunosti nestala, dok su se u dvoje djece recidivi akutne upale srednjeg uha znatno rjeđe javljali. Mehanizam nastanka akutne upale uha uzrokovan GER-om nije u potpunosti razjašnjen iako se predmijeva vagalni refleks iz donjeg jednjaka prema glosofaringealnom nervu, ili aspiracija želučanog sadržaja u ždrijelo s posljedičnom slabijom funkcijom Eustahijeve cijevi. Na aspiraciju upućuje i pojava karijesa i upale paranazalnih sinusa u pojedine djece s gastroezofagealnim refluksom<sup>70</sup><sup>205</sup>. Guill je 1995. godine prva prikazala dječaka u dobi od 10 godina s dugotrajnim kašljem, retrosternalnom boli i znatnom upalom maksilarnih i etmoidalnih sinusa te slabim odgovorom na produženo antibiotsko i simptomatsko liječenje. Ezofagogramom je nađen znatan GER, a kombinacijom prokinetika i antagonista h<sub>2</sub> receptora kroz dva mjeseca nestaje opisana simptomatologija<sup>205</sup>. Autorica navodi da je u djece s perzistirajućim simptomima u vidu sinubronhitisa potrebno razmišljati i o GER-u, s obzirom da antirefluksno medikamentozno liječenje može u potpunosti riješiti simptomatologiju ovog stanja.

#### 4.1.3. Krup sindrom i GER

U dojenačkoj se dobi refluksna aspiracija do nivoa grkljana ili refleksni laringospazam najčešće manifestira kao stridor i DOŽU, u dobi malog djeteta u vidu krup sindroma a u odraslih promuklošću glasa koja je često popraćena gorušicom<sup>200-205</sup>. Do 1995. godine objavljeno je samo jedno ispitivanje o učestalosti GER-a u djece s recidivirajućim krup sindromom<sup>201</sup>. Waki i sur. navode da je od 66 djece koja su hospitalizirana zbog recidivnog krup sindroma u 47% nađen GER. U bolesnika s tri ili više hospitalizacija, postotak udruženosti krup sindroma i GER-a iznosio je 63 %. S obzirom na dob, bolesnici s GER-om i krup sindromom su obično mlađa djeca i razmak

između recidiva je znatno kraći nego u starije djece. Autori preporučuju da je u mlade djece s dvije ili više epizoda sindroma krupa potrebno učiniti dijagnostička ispitivanja u cilju traženja povezanosti tog sindroma i gastroezofagealnog refluksa. Shaker i sur. preporučuju u odraslih s refluksnim laringitisom učiniti pH metriju na tri nivoa (ždrijelo, proksimalni i distalni jednjak) jer je često povezan i s refluksnim faringitisom<sup>202</sup>.

Stridor u djece može nastati zbog omekšanja hrskavičnog tkiva grkljana i dušnika kao direktne posljedice aspiracije želučanog sadržaja<sup>205 206</sup>.

#### 4.2. Recidivne upale pluća i GER

Aspiracija želučanog sadržaja u dišne puteve može izvati kronični ili recidivirajući bronhitis, recidivne upale pluća, bronhiektazije i fibrozu pluća<sup>191 205</sup>. Učestalost udruženosti GER i recidivnih infekcija donjih dišnih putova tek treba utvrditi s obzirom da postoji oskudna pedijatrijska literatura, pretežno na manjem broju ispitanika<sup>6</sup>. Chen i sur. analizirajući 21 dijete s recidivnim upalama pluća navode da je u 14 djece antirefluksno liječenje (medikamentozno ili kirurško) dovelo u potpunosti do nestanka respiratornih tegoba<sup>207</sup>. Uočeno je da recidivne upale pluća češće nastaju zbog aspiracije refluksnog sadržaja tijekom spavanja, kada su antirefluksni mehanizmi manje aktivni (ležanje na leđima, smanjenja salivacija). Udruženost GER-a i recidivnih upala pluća češća je u djece koja su prethodno operirana zbog atrezije jednjaka, u djece s neurološkim deficitom ili anomalijama koštanog sustava, u djece s slabo kontroliranom slabošću srca te u djece s paralizom glasnica<sup>5 80 191 208</sup>. To je grupa bolesnika u kojih je za optimalan razvoj potrebno što prije započeti s medikamentoznim antirefluksnim liječenjem (prokinetik+ antagonist h<sub>2</sub> receptora ili omeprazol), a u pojedinim slučajevima mora se učiniti fundoplikacija i gastrostomija da bi se spriječila malnutricija i aspiracijske upale pluća koje mogu dodatno kopromitirati osnovnu bolest.

U djece koja su po porodu operirana zbog atrezije jednjaka česta je pojava kroničnih respiratornih bolesti, osobito infekcija donjih dišnih putova. Patološki GER i posljedične recidivne infekcije donjih dišnih putova u tih bolesnika nastaju zbog poremećaja motiliteta jednjaka koji je vjerojatnije kongenitalan nego postoperativan. Nakazato i sur. prepostavljaju da se radi o kongenitalnom poremećaju mijenteričnog plexusa donjeg djela jednjaka<sup>209</sup>. U djece koja su u dojenačkoj dobi podvrgnuta operaciji zbog dijafragmalne hernije također je čest nastanak GER-a i respiratorne simptomatologije<sup>7</sup>.

Pojava GER-a i recidivnih upala pluća znatno je češća u djece s neurološkim poremećajima, osobito u djece s cerebralnom paralizom i u djece s raznim oblicima neuromuskularne distrofije<sup>5 6 38</sup>. Mehanizmi nastanka su brojni:

- poremećen je akt gutanja,
- smanjeno je čišćenje jednjaka od kiselog sadržaja zbog neadekvatnog puferskog djelovanja sline,
- koštani deformiteti, osobito skolioza, dovode do nastanka hijatalne hernije i produženog pražnjenja želuca,
- poremećaji autonomnog živčanog sustava imaju utjecaj na motilitet jednjaka kao i na tlak donjeg sfinktera jednjaka,
- odbramení mehanizmi većinom nedostaju (položaj uglavnom na leđima, slabiji refleks iskašljavanja)

Zasada nema definitivne metode pomoću koje bi se dokazala mikroaspiracija želučanog sadržaja u pluća. Dijagnoza gastroezofagealnog refluksa i njegove udruženosti s recidivnim upalama pluća postavlja se na osnovi kliničke slike, pH monitoringa, scintigrafije te nalaza makrofaga ispunjenih lipidima u bronhoalveolarnom lavatu.

Corvin i Irvin su prvi opisali metodu dokazivanja makrofaga ispunjenih lipidima i upozorili da njihovo prisustvo u bronhoalveolarnom lavatu predstavlja nespecifični marker aspiracije u odraslih<sup>210</sup>. Colombo i Hallberg navode da je aspiracija u djece vjerojatna ako se količina lipida kvantificira (LI-lipidni indeks veći od 70)<sup>211</sup>.

#### 4.3. Bronhopulmonalna displazija i GER

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je kronična bolest pluća u djece, koja je često povezana s GER-om. BPD definirana je sljedećim kriterijima: prijevremeni porod, umjetna ventilacija po porodu u trajanju od najmanje tjedan dana, potreba za oksigenoterapijom duže od 28 dana te karakterističan nalaz na rentgenogramu pluća<sup>212</sup>. Djeca s bronhopulmonalnom displazijom često imaju udružen gastroezofagealni refluks koji dodatno pogoršava funkciju pluća<sup>159 213</sup>. Učestalost ove asocijacije je zasada teško utvrditi, s obzirom na mali broj radova u kojima je prikazan mali broj djece. Mehanizam nastanka vjerojatno je aspiracija želučanog sadržaja iako se razmatraju i drugi mogući patogenetski mehanizmi, osobito vagalni refleks (refleksni bronhospazam). BPD je kronična bolest dišnih puteva koja može stvoriti predispoziju za nastanak GER-a. U te djece povećan je intraabdominalni tlak zbog pojačanog forsiranog izdisaja (kašalj, hripanje) kao i negativni intratorakalni pritisak (povišen otpor dišnih putova ili stridor). Hiperinflacija dovodi do spuštavanja i izravnavanja ošita s posljedičnom disfunkcijom donjeg sfinktera jednjaka. Liječenje te djece primjenom bronhodilatatora ili fizikalnom terapijom dodatno može poremetiti antirefluksnu barijeru. Iako su vjerojatno svi ovi mehanizmi u igri, GER u BPD najčešće nastaje zbog aspiracije želučanog sadržaja u pluća. Radford i sur. su ispitivali bronhoalveolarni lavat u 11 djece s BPD i GER-om, u 6 djece su našli lipidni indeks veći od 70. Oni smatraju da je dokazivanje makrofaga ispunjenih lipidima, kao i lipidni indeks veći od 70 vjerodostojni dokaz aspiracije želučanog sadržaja ne samo u BPD već i u drugim oboljenjima dišnih sustava<sup>214</sup>. Rana dijagnostika GER-a pomoću 24-satne pH metrije u djece s BPD kao i rano uvođenje antirefluksne terapije, sprečava dodatna oštećenja pluća u tih bolesnika. Saye i sur. navode uspješnost liječenja cisapridom u 19 djece s GER-om i BPD u kojih je zabilježeno ne samo kliničko poboljšanje već i normalizaciju pojedinih parametara 24-satne pH metrije, osobito refluksni indeks tijekom noćnih sati kao i broj refluksnih epizoda dužih od pet minuta<sup>213</sup>. U tvrdokornim slučajevima koji slabije reagiraju na prokinetike, nastavlja se liječenje antagonistima h<sub>2</sub> receptora ili omeprazolom. Ako se medikamentozno liječenje kroz 6 do 12 mjeseci pokaže neuspješnim, potrebno je učiniti operativni zahvat, po mogućnosti laparoskopsku fundoplikaciju.

#### 4.4 Cistična fibroza i GER

Cistična fibroza (CF) česta je i ozbiljna genetska bolest, s incidencijom oko 1 na 2000 do 3500 poroda<sup>194 215</sup>. CF je progresivna bolest pluća s malapsorpcijom zbog poremećene egzokrine funkcije gušterače. Zadnjih petnaestak godina uočeno je da je učestalost GER-a znatno veća u djece s cističnom fibrozom negoli u općoj populaciji. Scot i sur. 1985. godine, analizirajući simptomatologiju GER-a u 68 djece s CF, navode u 20,6% regurgitaciju, a u 26,5% žgaravicu. U 8 bolesnika u kojih je učinjena 24-satna pH metrija i i manometrija, nađen je značajan GER uz uredan tlak donjeg sfinktera<sup>193</sup>. Dab i Malfrot 1988. godine navode na osnovi 24-satne pH metrije učestalost GER-a u 10 dojenčadi s CF od gotovo 100%. Kontrolna pH metrija nakon liječenja cisapridom u sve djece je bila gotovo normalna, te stoga autori predlažu u sve dojenčadi s CF učiniti pH monitoring radi ranog liječenja GER-a i sprečavanja dodatnog oštećenja pluća<sup>195</sup>. Isti autori navode 1991. godine u 26 djece s CF u dobi ispod 60 mjeseci incidenciju GER-a od 81%, a u 10 su bolesnika simptomi GER-a prethodili simptomalogiji CF<sup>196</sup>. Razlog toj visokoj incidenciji GER-a u djece s cističnom fibrozom je nedovoljno razjašnjen. Cuchiiara i sur. smatraju da je dominantni mehanizam nastanka GER-a u djece s cističnom fibrozom prolazna relaksacija donjeg sfinktera jednaka neovisna o aktu gutanja, iako okidači ove pojave nisu u potpunosti razjašnjeni<sup>197</sup>. Dodatni mehanizam je i hiperaciditet koji se često viđa u djece s egzokrinom insuficijencijom gušterače. Nadalje, respiratorna insuficijencija (hipoksija i hiperkapnija) također dovodi do hiperaciditeta koji, ako je prisutan GER, dovodi do ezofagitisa, a ezofagitis sam po sebi uzrokuje GER, odnosno refleksni bronhospazam. U djece s cističnom fibrozom produženo je pražnjenje želuca zbog veće količine progutanog sputuma. Gustafson i sur. su našli znatnu korelaciju između poremećene respiratorne funkcije i stupnja GER-a<sup>194</sup>.

#### 4.5. Reaktivni dišni putevi i GER

Bolesnici s reaktivnim dišnim putevima (RDP) su heterogena grupa. Bronhospazam može nastati kao reakcija na inhalatorni ili nutritivni alergen, tijekom virusne infekcije dišnih puteva, izloženosti naporu ili zbog gastroezofagealnog refluksa<sup>116</sup>. Udruženost gastroezofagealnog refluksa i bronhalne astme već je dosta dugo poznata. Davne 1882. godine Ser William Osler uočio je da astmatičari imaju rjeđe noćne smetnje ako večernji obrok pojedu popodne<sup>4</sup>.

Zadnjih dvadesetak godina postoji brojna iako kontroverzna pedijatrijska literatura, u kojoj se navodi incidencija te udruženosti od 25 do 90%<sup>191 216-219</sup>. Eid i sur. navode u dojenčadi s perzistentnim hripanjem učestalost GER-a od 43 do 66%<sup>218</sup>. U djece i odraslih s bronhalnom astmom učestalost GER-a je još i veća u odnosu na dojenačku dob<sup>219</sup>. GER je znatno češći u astmatične djece s negativnom obiteljskom anamnezom o atopiji, gdje se predmijeva da je GER primarni uzrok respiratornih teškoća, dok je u atopičara GER vjerojatno sekundaran<sup>217</sup>. Noćno hripanje ili kašalj, slab odgovor na uobičajenu antiastmatsku terapiju, negativna anamneza o atopiji, kao i rani početak bolesti, označavaju djecu koja vjerojatno imaju astmatične tegobe uzokovane GER-om. Još uvijek je nepoznato, odnosno postoje brojna neslaganja je li GER u astmatičara uzrok ili posljedica. Bez obzira je li GER primarni ili sekundaran, u djece s tvrdokornom astmom potrebno je učiniti dijagnostička ispitivanja u cilju

otkrivanja GER-a. Antirefluksno liječenje (medikamentozno ili operativno) u većem broju astmatične djece dovodi do znatno rjeđe pojave astmatičnih ataka<sup>6 191</sup>.

Koincidencija GER-a i astme pokušava se tumačiti na više načina:

- Česti etiološki nazivnici i astme i GER-a su poremećaj autonomnog nervnog sustava i alergijske reakcije. Brojnim studijama dokazano je da astmatičari imaju visoku incidenciju poremećaja autonomnog nervnog sistema. Nadalje, većina astmatične djece ima alergiju za koju su odgovorna IgE antitijela, te se prepostavlja da inhalatorni alergeni dolaze ne samo u dišni sustav već i u jednjak i želudac, gdje se odigrava alergijska reakcija s posljedičnom hipersekrecijom želučane kiseline i disfunkcijom distalnog dijela jednjaka i želuca, što omogućava nastanak GER-a<sup>216</sup>.
- Primjena bronhodilatatora u liječenju astmatičnih ataka u djece, osobito teofilina, remeti antirefluksnu barijeru (pad tlaka donjeg sfinktera jednjaka i hiperaciditet u želucu) te olakšava nastanak GER-a<sup>191</sup>.
- Djeca s učestalim i jakim astmatičnim atakama imaju povećani rizik nastanka sekundarnog GER-a zbog povišenog intraabdominalnog tlaka (kašalj, hripanje) i sniženog intratorakalnog tlaka koji nastaje tijekom dubokog inspirija<sup>205</sup>.
- Obilna aspiracija želučanog sadržaja, rekurentna mikroaspiracija ili "nijema aspiracija" u pojedinim slučajevima može izazvati bronhospazam<sup>187 191</sup>.
- Refleksni bronhospazam je najčešće prihvaćeni mehanizam nastanka reaktivnih dišnih puteva. Prisustvo kiselog sadržaja u jednjaku dovodi do stimulacije receptora u sluznici jednjaka, osobito receptora osjetljivih na kiselinu, istezanje te termoreceptore. Dokazano je da stimulacija ovih receptora vagalnim refleksnim putem dovodi do povišenja otpora u dišnim putovima i nastanka refleksnog bronhospazma<sup>218</sup>. Prema pojedinim istraživanjima oko 50% astmatičara, osobito onih s noćnim smetnjama, imaju i ezofagitis koji dodatno pogoduje kako nastanku GER-a tako i češćem javljanju astmatičnih ataka<sup>220</sup>.

## 5. CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni je cilj istraživanja procijeniti dijagnostičku vrijednost 24-satne pH-metrije u otkrivanju gastroezofagealnog refluksa, osobito u djece s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova. Ovim prospektivnim ispitivanjem željelo se utvrditi sljedeće:

- utvrditi dijagnostičku vrijednost pH-metrije u otkrivanju GER-a te procijeniti vrijednost njenih parametara
- procijeniti povezanost pojedinih bolesti s nastankom sekundarnoga patološkoga GER-a
- usporedbom simptomatologije GER-a i pH-metrijom utvrditi učestalost "nijemog GER-a"
- utvrditi pojavu fiziološkog i patološkog GER-a u svih ispitanika, osobito u djece s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova
- uočiti moguće razlike u parametrima pH-metrije u djece s i bez respiratorne simptomatologije
- usporediti parametre pH-metrije u djece s različitim bolestima dišnih putova (reaktivni dišni putovi, upale pluća, cistična fibroza)
- procijeniti utjecaj vremenskoga razdoblja trajanja pH-metrije za postavljanje dijagnoze GER-a
- na osnovi dobivenih rezultata između proksimalne i distalne pH-metrije jednaka pokušati objasniti nastanak gastroezofagealnog refluksa (aspiracija ili reaktivni bronhospazam)
- uočiti eventualne promjene simptomatologije kao i parametara pH metrije nakon liječenja

Držimo da se ovim ispitivanjem može doći do kvalitetnih zaključaka o svezi između GER-a i oboljenja dišnih putova u djece. Aktivnim traženjem GER-a u djece s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova, primjenom antirefluksnih mjera liječenja moguće je u te djece riješiti ili znatnije ublažiti simptomatologiju osnovne bolesti i time smanjiti nastanak novih respiratornih invalida.

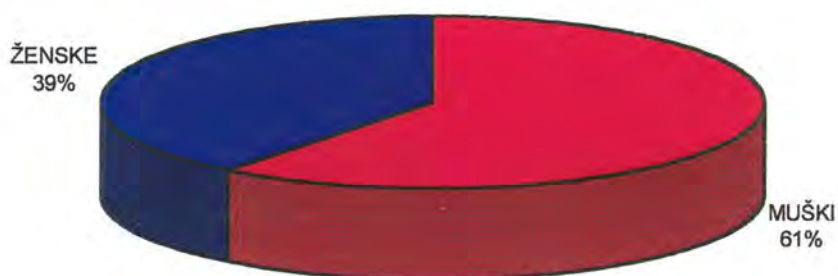
## 6. ISPITANICI I METODE

### 6.1. Ispitanici

Ispitivanjem je obuhvaćeno 137 djece u koje je izvršena 24-satna pH-metrija na pulmološkom, gastroenterološkom i dojenačkom odjelu Klinike za dječje bolesti KBC Rijeka. Ispitivanje je prospektivno a provedeno je u razdoblju od 30 mjeseci (od 01.01. 1994. do 31.06. 1996. godine). Među ispitanicima je 83 muške (60,6%) i 54 ženske djece (39,4%) (Grafikon 1).

Grafikon 1. Odnos između muške i ženske djece

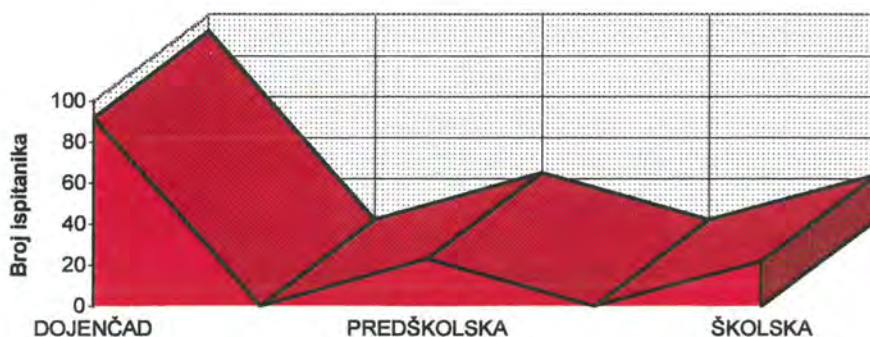
N = 137



Srednja dob iznosila je 28 mjeseci (medijan 7 mjeseci, raspon od 1 do 216 mjeseca). Dojenčad su bila najbrojnija skupina (ukupno 90 dojenčadi odnosno 65,7%), 26 (20%) djece bilo je u predškolskoj dobi (12-71 mjesec), dok je u školskoj dobi bilo 21 (15,3%) djece (od 72 do 216 mjeseci) (Grafikon 2).

Grafikon 2. Podjela ispitanika u odnosu na dob

N = 137



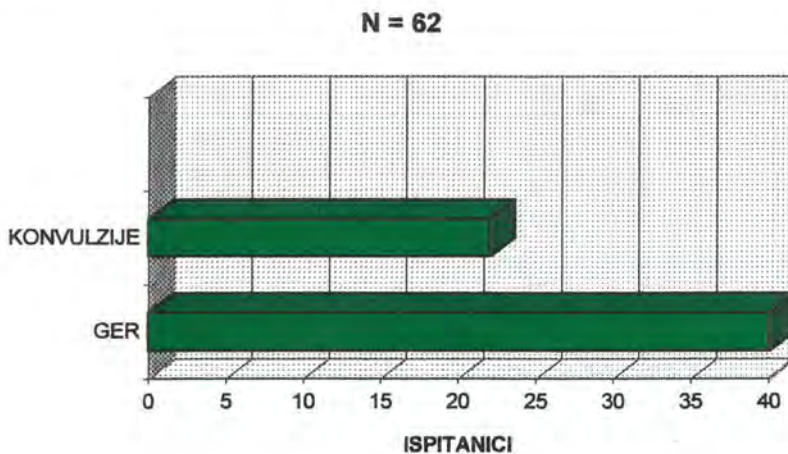


S obzirom na uputne dijagnoze, kao i prisustvo ili odsustvo prethodne respiratorne simptomatologije, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine:

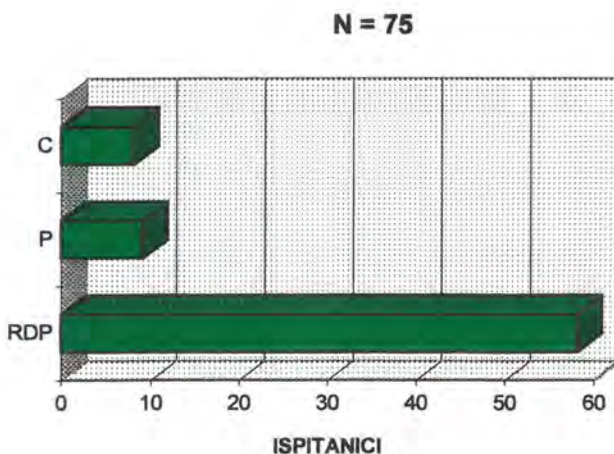
- I. skupina - ispitanici bez respiratornih tegoba
- II. skupina - ispitanici s recidivnim bolestima dišnih putova

U I. skupini ispitanika u 40 djece učinjena je pH-metrija zbog klinički suspektoga gastroezofagealnoga refluksa. Najčešći simptomi klinički manifestnog GER-a bili su povraćanje, bljuckanje i nenapredovanje na težini. U 22 djece pH-metrija učinjena je radi suspektih konvulzija, odnosno događaja očite životne opasnosti (DOŽU). U ovu podskupinu uvrstili smo i dvoje djece sa sumnjom na Sandiferov sindrom. Od ukupno 62 ispitanika, 34 su bila muškog a 28 ženskog spola. Srednja dob iz nosila je 9 mjeseci, dojenčad su bila najbrojnija (55 ispitanika), 5 djece je bilo predškolske, a dvoje školske dobi.

**Grafikon 3. Uputne dijagnoze u I. skupini ispitanika**



**Grafikon 4. Uputne dijagnoze u II. skupini ispitanika**



U II. skupini (djeca s recidivnim bolestima dišnih putova) među ispitanicima je 49 djece muškoga i 26 djece ženskoga spola. Dojenčad je i ovdje najbrojnija (35 ispitanika), u preškolskoj dobi je bilo 21 ispitanika, a u školskoj dobi 19 ispitanika. U najvećem broju ispitanika 24-satna pH-metrija učinjena je zbog reaktivnih dišnih putova (58 ispitanika), u 9 zbog recidivnih upala pluća te u 8 zbog cistične fibroze.

## 6.2. Metode

Tijekom spomenutog razdoblja (30 mjeseci) isti liječnik izvršio je ukupno 150 pH-metrija u 137 ispitanika (13 pH metrija bilo je kontrolnih). Za uključivanje ispitanika poštovali su se kriteriji NASPAGN-a<sup>116</sup>. Sve pH-metrije učinjene su na aparatu Digitraper Mk III (Synetics Medical - Švedska) (Slika 4). Prethodno je za svakog ispitanika zatražen je pristanak roditelja.

**Slika 4. Digitraper Mk III**



Aparat ima dimenzije i težinu poput manjeg radioaparata (težina 300 grama, dimenzije 120x65x25 mm)<sup>222</sup>. Registrira pH u jednjaku tijekom jedne minute od 6 do 10 puta, može ga se podesiti na svakih 4, 8 i 16 sekundi. Mi smo ga u svih ispitanika podesili na 8 sekundi. Iako je tim aparatom moguće istodobno mjeriti pH na četiri mjesta u raznim odsječcima probavnog sustava, u pojedinih ispitanika mjerili smo pH na dva mjesta (proksimalni i distalni dio jednjaka, odnosno distalni dio jednjaka i

antrum želuca). Energiju za normalan rad aparat dobiva iz baterije od 9 volti koju smo zbog ekonomskih razloga 24 sata prije ispitivanja punili na punjaču baterija

Koristili smo antimonske elektrode koje smo pola sata prije ispitivanja kalibrirali u buferskim otopinama koje preporučuje proizvođač. Kalibracija se prvo učini u buferskoj otopini na pH 7.0, a zatim u buferskoj otopini s pH 1.0. Ako je tijekom kalibriranja nastao pomak pH za  $>0,2$  uzeli smo novu elektrodu. Jedna elektroda koristila nam je za 6 do 10 ispitanika.

Nakon uspješne kalibracije, uveli smo elektrodu transnazalno u donji dio jednjaka. Lokalizaciju elektrode (3 do 4 cm iznad donjeg ezofagealnog sfinktera) izvršili smo u dojenčadi pomoću Strobelove formule: dužina sonde =  $5 + 0,252 \times$  visina, a potvrdili dijaskopijom (vršak elektrode mora biti na trećem kralješku iznad ošita, kod maksimalnog udisaja vršak elektrode ne smije biti iznad gornjega kraja trećeg kralješka). U predškolske i školske djece lokalizaciju elektrode provjeravali smo dijaskopijom. Neposredno nakon lokalizacije elektrode, referentnu elektrodu fiksirali smo na kožu trbuha.

Pretragu smo započinjali obično 30 minuta nakon uvađanja elektrode u jednjak da bi se izbjegla hipersalivacija koja nastaje kao reakcija ždrijela na strano tijelo. U svih ispitanika pH-monitoring se provodio tijekom 20 do 24 sata, većinom na odjelu, rjeđe kod kuće. U svih ispitanika pretragu smo započinjali u jutarnjim satima, a sljedećeg jutra analizirali smo rezultate. U većini slučajeva nadzor i vođenje dnevnika provodila je majka, rjeđe medicinska sestra. U dnevnik su se bilježile sve dnevne i noćne aktivnosti djeteta (položaj kod spavanja, ishrana) te pojedini simptomi (bjuckanje, povraćanje, kašalj, hripanje i dr.) da bi se postavila eventualna povezanost simptoma s parametrima pH-metrije (Prilog 1.). Tijekom 24-satne pH metrije odjelna sestra ili majka su u više navrata morale su provjeravati fiksaciju elektroda da bi se izbjeglo odvajanje bilo referentne kožne elektrode ili elektrode koja se nalazi u jednjaku. Svi su ispitanici 72 sata prije pretrage prestali uzimati lijekove koji bi mogli utjecati na rezultat pH metrije (anatacidi, prokinetici, antagonisti  $h_2$  receptora, teofilin). Provođena je normalna ishrana (savjetovano je izbjegavanje kiselih i gaziranih napitaka) i nisu ograničene uobičajene aktivnosti djeteta.

Sljedećeg jutra, po završetku 24-satne pH-metrije, rekorder smo konektirali na osobno računalo gdje je već prethodno bio instaliran softver (ESOPHOGRAM, Gastrosoft Inc, Texas, SAD)<sup>223</sup>. Podatke o djetetu (ime i prezime, dob, matični broj), o prethodnim bolestima djeteta, porodičnoj anamnezi, statusu djeteta kao i pojedine laboratorijske analize (crvene krvne slike, kloridi u znoju, ukupni IgE, fx 5, Phadiatop i RAST) uvrstili smo u poseban obrazac softwera. Također smo unijeli sve podatke o položaju djeteta (leđa, trbuh, vertikalni položaj), aktivnostima djeteta (nemir, plač, šetnja i dr.) kao i pojedine simptome koji su zabilježeni tijekom 24 satne pH metrije (bljuckanje, povraćanje, kašalj, hripanje i dr.).

Pojedinačnu kiselu refluksnu epizodu definirali smo na sljedeći način: započinje kod pH-jednjaka ispod 4, traje najmanje 6 sekundi i završava kada pH jednjaka ponovo pređe 4 (Grafikon 5.)

U svih ispitanika analizirali smo sljedeće parametre pH<sup>115</sup>:

*Broj epizoda s pH < 4.0.*

*Broj epizoda s pH < 4.0 koje traju duže od 5 minuta.*

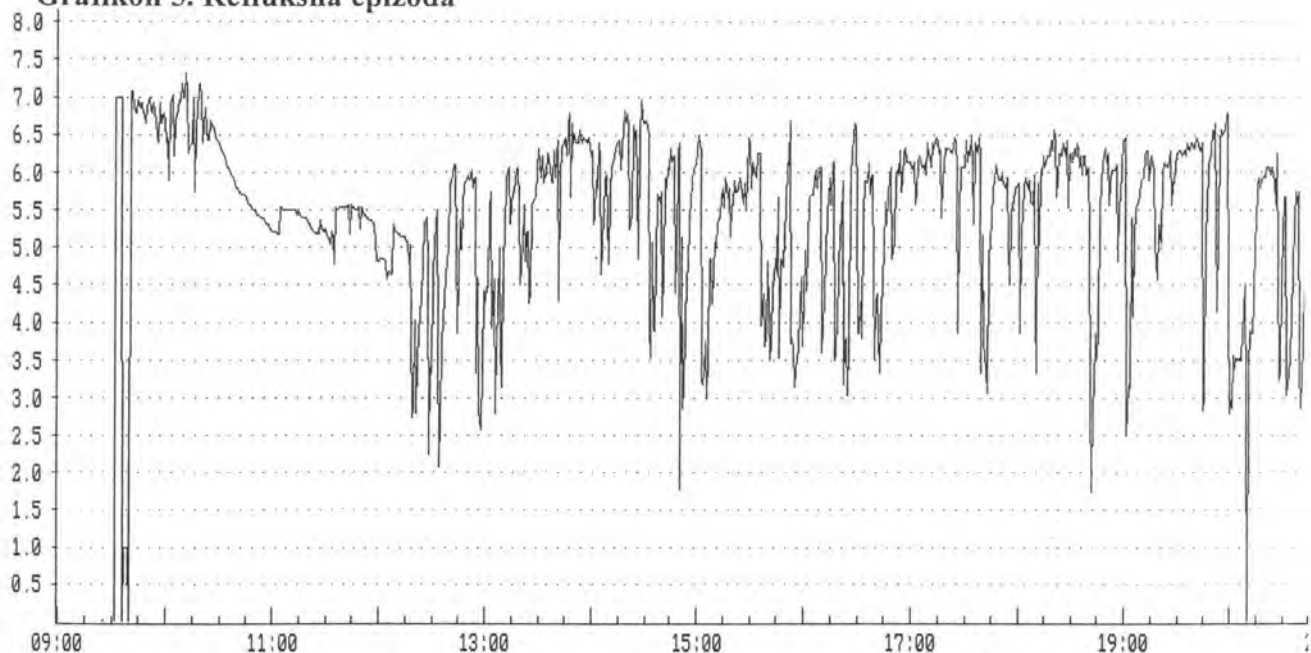
*Najduža epizoda pH < 4.0.*

*Refluksni indeks-RI.* Svi ovi parametri evaluiraju isti problem: pad pH u jednjaku ispod 4, ali među njima RI je najvažniji parametar koji nam služi u razlikovanju

fiziološkog od patološkog GER-a. Koristili smo podjelu GER-a prema Davisu i Sandhu u tri stupnja <sup>38</sup>:

- RI od 5-10            blaži stupanj GER-a
- RI od 10 do 20      umjereni stupanj GER-a
- RI veći od 20        teži stupanj GER-a

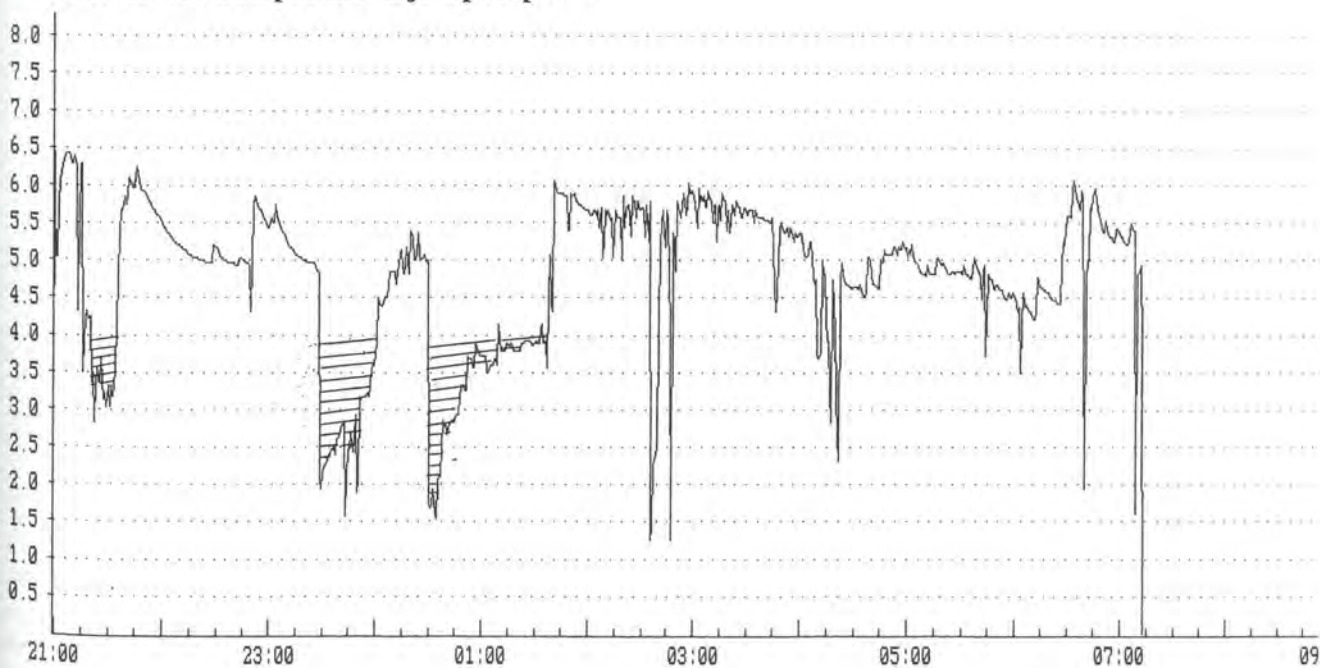
**Grafikon 5. Refluksna epizoda**



*Srednje vrijeme čišćenja kiselosti jednjaka.* To su ukupne minute  $pH < 4$  podijeljene s brojem epizoda  $pH < 4$ . Razmatrali smo i taj dodatni parametar uz ostale parametre za razlikovanje fiziološkog od patološkog GER-a <sup>67</sup>.

*Area pH krivulje ispod pH 4.* To je površina krivulje pH ispod 4. Još bolji pokazatelj eventualnoga oštećenja sluznice jednjaka je *reflux area index* koji označuje područje pH krivulje ispod 4 podijeljeno s trajanjem ispitivanja (Grafikon 6.).

**Grafikon 6. Area pH krivulje ispod pH 4**

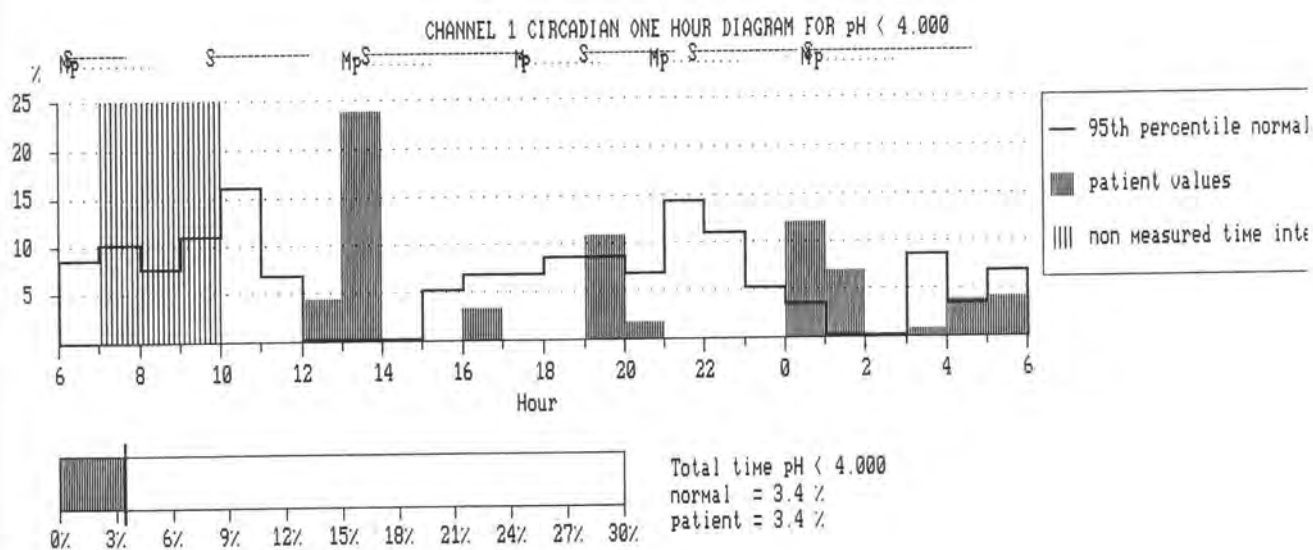


*Oscilatorni indeks (OI)*. Označuje postotak vremena osciliranja pH jednjaka između pH 4.25 i 3.75.

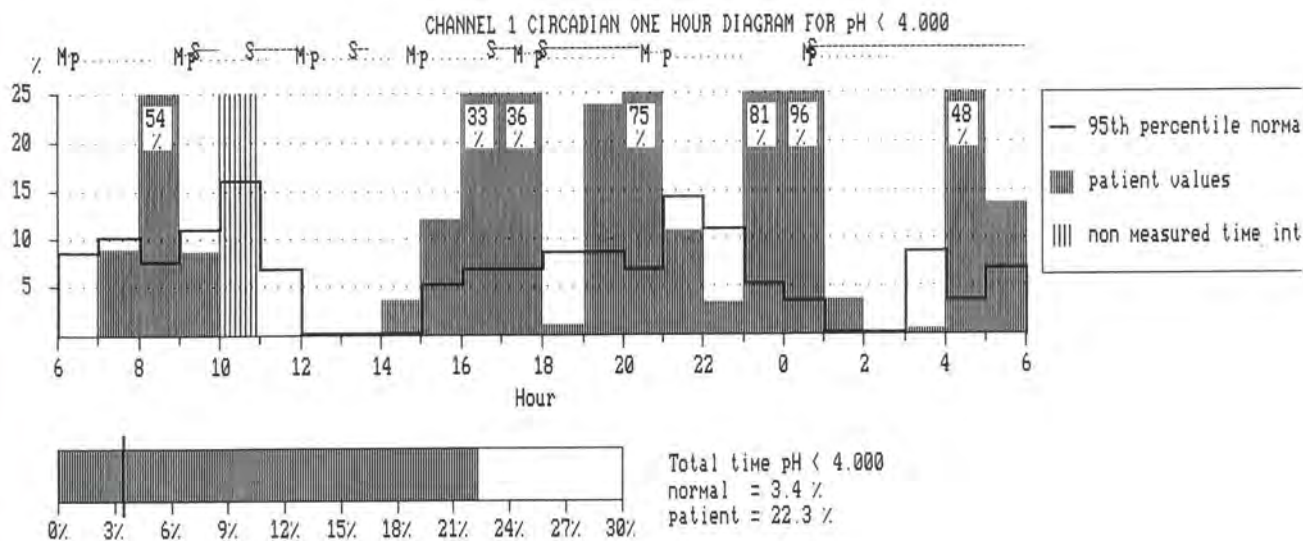
U dojenačkoj dobi koristili smo Boix-Ochoa skor, a DeMesterov skor za veću djecu. Ti kao i dodatni parametri ph-metrije( ukupno vrijeme kiselosti , frakcijsko vrijeme pH ispod 4 u %, te najniža, najviša, srednja vrijednost i medijan pH u jednjaku prikazani su u Prilogu 2. (ESOpHOGRAM SUMMARY REPORT) i Prilogu 3. (ESOpHOGRAM REPORT).

U svih ispitanika analizirali smo i cirkadijalni grafički prikaz vrijednosti pH<4 u jednjaku. Grafikonu 7.a predstavlja graničan nalaz, dok je na Grafikonu 7.b vidljivo da je tijekom cijelog ispitivanja, osobito u noćnim satima jednjak izložen pojačanoj kiselosti. Taj grafički prikaz posebice smo koristili pri uspoređivanju pH metrije prije i nakon primjenjene terapije.

**Grafikon 7. Cirkadijalni grafički prikaz pH<4 u jednjaku**  
**Grafikon 7.a.**

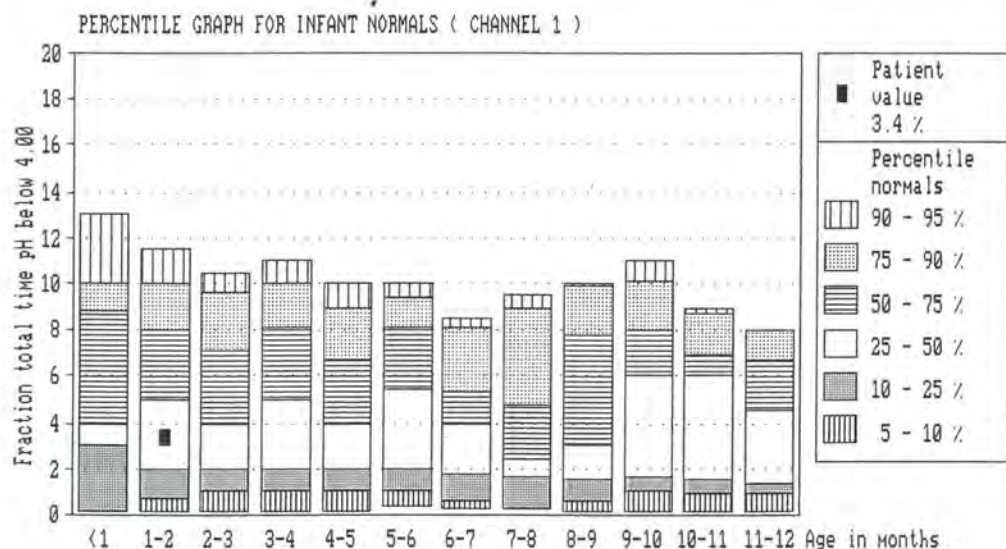


**Grafikon 7.b.**

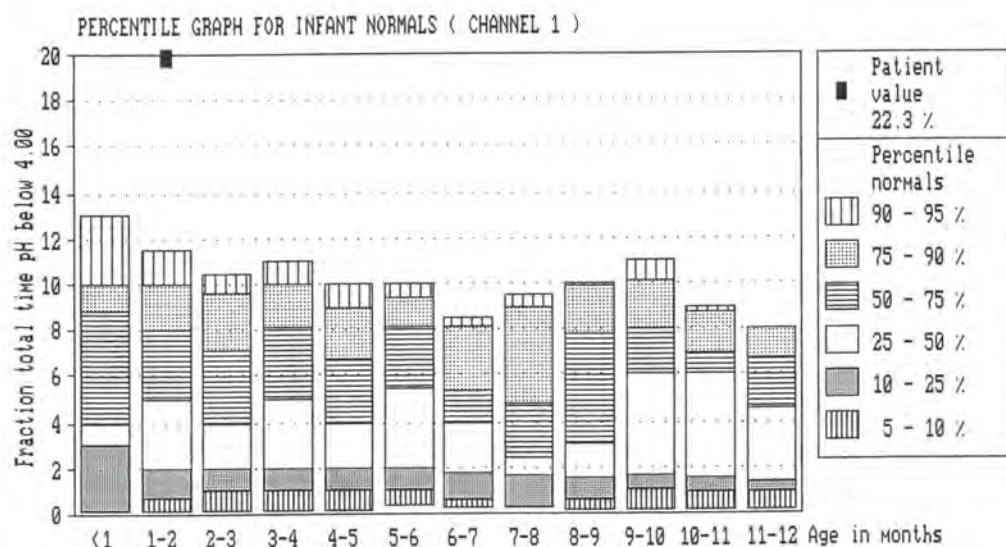


Softver za prikaz percentila normalnih vrijednosti postotka ukupnog vremena p H<4 nastao je zahvaljujući radu Vandeplassa i sur. koji su 24-satnom pH metrijom ispitali 509 zdrave dojenčadi (Grafikon 8.)<sup>123</sup>. Na Grafikonu 8.a frakcijsko vrijeme pH<4 je između 25 i 50 percentila, dok je na Grafikonu 8.b znatno iznad 95 percentile.

**Grafikon 8. Normalne vrijednosti frakcijskog vremena pH<4 u dojenčadi**  
**Grafikon 8.a.**



**Grafikon 8.b**



U pojedinih ispitanika analizirali smo i grafikone s kumulativnim postotkom vremena pH-jednjaka na određenim nivoima (Prilog 4. ESOpHOGRAM % TIME REPORT). Sličnu analizu pružali su nam i grafikoni s kumulativnim frekvencijama pH na određenim nivoima (Prilog 5. ESOpHOGRAM FREQUENCY REPORT). Prilogu 6. (% TIME GRAPHS) prikazuje postotak vremena kod kojeg pH ostaje na nižim nivoima (pH vrijednosti ispod 1, 2, 3, 4 i 5) odnosno višim nivoima (pH iznad 7 i 8). Prilog 7. (EPISODES GRAPHS) predstavlja grafički prikaz broja epizoda u kojih pH padne ispod nižih nivoa odnosno poraste iznad viših nivoa. Prilog 8. (SCORE GRAPHS) je grafički prikaz DeMesterov-og skora.

Od ukupno 137 ispitanika u 10 (7,3%) pH-monitoring je trajao manje od 20 sati. U trojice ispitanika došlo je do odvajanja kožne elektrode, 6 su sami izvadili transnazalno postavljenu sondu, dok je u dvoje ispitanika rekorder prestao raditi zbog slabosti baterije. U preostalih 126 ispitanika (92,7%) uspoređivali smo 20 do 24-satnu pH-metriju s pH-metrijom u prva tri jutarnja sata, s 12-satnom tijekom dnevne aktivnosti te s noćnom pH-metrijom. Trajanje noćne pH-metrije iznosilo je 9 sati (od 21 00 do 06 00 ujutro).

U 28 ispitanika s recidivnim i /ili kroničnim oboljenjima dišnih putova, radi razjašnjenja eventualnog patofiziološkoga mehanizma nastanka GER-a, 24-satnu pH metriju provodili smo pomoću dvije antimonske elektrode. Donja elektroda bila je postavljena 4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka a gornja 5-10 cm iznad ovisno o dobi djeteta (Prilog 9.i Prilog 10.)

U 8 ispitanika s cističnom fibrozom te u jedne bolesnice astmatičnim atakama i mastocitozom istodobno je praćen pH u jednjaku i želucu (gornja antimonska elektroda nalazila se na 4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka dok je donja elektroda bila lokalizirana u antrumu želuca) (Prilog 11.).

U ispitanika u kojih je s 24-satnom pH metrijom dokazan patološki GER, započeto je liječenje cisapridom kroz 3 do 6 mjeseci. U dojenčadi s patološkim GER-om uz cisaprid preporučeno je i povišeni položaj na truhu. Efekt liječenja praćen je klinički, a u 13 bolesnika uz kliničko praćenje učinjena je i kontrolna pH metrija.

### 6.3 Statistička analiza

Statistička obrada podataka urađena je na osobnom računalu PC Pentium korištenjem programa STATISTICA for Windows 5,0 (Statsoft, Inc., SAD) i Microsoft Excel for Windows 95, version 7,0 (Microsoft Corporation, SAD).

Parametri pH metrije u svih ispitanika, kao i u skupini I. i II., prikazani su kao srednja vrijednost (mean), median, minimum, maximum, te standardna devijacija (Std. Dev). Parametri 24-satne pH metrije u skupini I. i II., te u 12-satnoj, 3-satnoj i noćnoj pH metriji uspoređivani su Studentovim t testom za nezavisne uzorke te analizom varijance (ANOVA). Studentovim testom za zavisne uzorke analizirane su razlike između distalne i proksimalne pH metrije kao i razlike u skupini koja su liječena cisapridom. Za analizu odnosa između refluksnog indeksa i ostalih parametara pH metrije korištena je regresijska analiza<sup>224 225</sup>.

Pri usporedbi 24 satne-pH metrije s 3, 12 i noćnom analizirana je senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih vrijednosti te točnost. Usporedba 24 -satne pH metrije s ostalim vremenskim razdobljima izvršena je pomoću t-testa za zavisne uzorke, odnosno analize varijance, kao i hi-kvadrat testom.

U svim statističkim analizama značajnim se smatrao  $p < 0,05$ .

U pojedinih ispitanika analizirali smo i grafikone s kumulativnim postotkom vremena pH-jednjaka na određenim nivoima (Prilog 4. ESOPHOGRAM % TIME REPORT). Sličnu analizu pružali su nam i grafikoni s kumulativnim frekvencijama pH na određenim nivoima (Prilog 5. ESOPHOGRAM FREQUENCY REPORT). Prilogu 6. (% TIME GRAPHS) prikazuje postotak vremena kod kojeg pH ostaje na nižim nivoima (pH vrijednosti ispod 1, 2, 3, 4 i 5) odnosno višim nivoima (pH iznad 7 i 8). Prilog 7. (EPISODES GRAPHS) predstavlja grafički prikaz broja epizoda u kojih pH padne ispod nižih nivoa odnosno poraste iznad viših nivoa. Prilog 8. (SCORE GRAPHS) je grafički prikaz DeMesterov-og skora.

Od ukupno 137 ispitanika u 10 (7,3%) pH-monitoring je trajao manje od 20 sati. U trojice ispitanika došlo je do odvajanja kožne elektrode, 6 su sami izvadili transnazalno postavljenu sondu, dok je u dvoje ispitanika rekorder prestao raditi zbog slabosti baterije. U preostalih 126 ispitanika (92,7%) uspoređivali smo 20 do 24-satnu pH-metriju s pH-metrijom u prva tri jutarnja sata, s 12-satnom tijekom dnevne aktivnosti te s noćnom pH-metrijom. Trajanje noćne pH-metrije iznosilo je 9 sati (od 21 00 do 06 00 ujutro).

U 28 ispitanika s recidivnim i /ili kroničnim oboljenjima dišnih putova, radi razjašnjenja eventualnog patofiziološkoga mehanizma nastanka GER-a, 24-satnu pH metrija provodili smo pomoću dvije antimonske elektrode. Donja elektroda bila je postavljena 4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka a gornja 5-10 cm iznad ovisno o dobi djeteta (Prilog 9. i Prilog 10.)

U 8 ispitanika s cističnom fibrozom te u jedne bolesnice astmatičnim atakama i mastocitozom istodobno je praćen pH u jednjaku i želucu (gornja antimonska elektroda nalazila se na 4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka dok je donja elektroda bila lokalizirana u antrumu želuca) (Prilog 11.).

U ispitanika u kojih je s 24-satnom pH metrijom dokazan patološki GER, započeto je liječenje cisapridom kroz 3 do 6 mjeseci. U dojenčadi s patološkim GER-om uz cisaprid preporučen je i povišeni položaj na trbuhu. Efekt liječenja praćen je klinički, a u 13 bolesnika uz kliničko praćenje učinjena je i kontrolna pH metrija.

### 6.3 Statistička analiza

Statistička obrada podataka urađena je na osobnom računaru PC Pentium korištenjem programa STATISTICA for Windows 5,0 (Statsoft, Inc., SAD) i Microsoft Excel for Windows 95, version 7,0 (Microsoft Corporation, SAD).

Parametri pH metrije u svih ispitanika, kao i u skupini I. i II., prikazani su kao srednja vrijednost (mean), median, minimum, maximum, te standardna devijacija (Std. Dev). Parametri 24-satne pH metrije u skupini I. i II., te u 12-satnoj, 3-satnoj i noćnoj pH metrijii uspoređivani su Studentovim t testom za nezavisne uzorke te analizom varijance (ANOVA). Studentovim testom za zavisne uzorke analizirane su razlike između distalne i proksimalne pH metrije kao i razlike u skupini koja su liječena cisapridom. Za analizu odnosa između refluksnog indeksa i ostalih parametara pH metrije korištena je regresijska analiza<sup>224 225</sup>.

Pri usporedbi 24 satne-pH metrije s 3, 12 i noćnom analizirana je senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih vrijednosti te točnost. Usporedba 24 -satne pH metrije s ostalim vremenskim razdobljima izvršena je pomoću t-testa za zavisne uzorke, odnosno analize varijance, kao i hi-kvadrat testom.

U svim statističkim analizama značajnim se smatrao  $p < 0,05$ .



## 7. REZULTATI

### 7.1. 24-satna pH-metrija

Tijekom 30-mjesečnoga ispitivanja (od 01.01. 1994. do 31.06. 1996. godine) u cilju otkrivanja gastroezofagealnog refluksa u 137 ispitanika izvršena je pH-metrija. Na Tablici 11. prikazana je deskriptivna statistika parametara pH-metrije u svih ispitanika.

**Tablica 11. Deskriptivna statistika parametara pH-metrije N =137**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	109.7664	91.0000	0.0000	429.000	85.238
N<5	3.1022	2.0000	0.0000	17.000	3.592
D	21.7956	12.0000	0.0000	210.000	30.146
UV	99.1679	69.0000	0.0000	494.000	95.805
FV	7.9730	5.4000	0.0000	34.300	7.822
RI	6.1219	5.1000	0.0000	47.400	5.820
EC	0.7956	0.7000	0.0000	4.400	0.578
MED	5.7109	5.7000	4.7000	7.200	0.528
ARA	128.0650	68.8000	0.0000	1379.000	184.711
ARAI	629.3328	323.6000	0.0000	7449.000	955.530
OI	4.0920	3.1000	0.0000	17.000	3.475
SKOR	34.3938	30.3000	0.5000	118.000	26.973
PN	42.6423	31.0000	0.0000	191.000	40.264
PN<5	1.0657	0.0000	0.0000	9.000	1.848
PD	10.5912	3.0000	0.0000	119.000	18.239
PUV	44.0949	19.0000	0.0000	1154.000	105.598
PFV	7.9182	4.4000	0.0000	49.400	9.688
PRI	6.6737	4.5000	0.0000	56.400	7.687
PEC	0.6883	0.5000	0.0000	5.600	0.751
PMED	5.6453	5.6000	0.0000	7.100	0.742
PARA	46.1818	17.5000	0.0000	761.000	91.032
PARAI	607.5827	232.3000	0.0000	8140.000	1082.198
POI	3.8978	3.2000	0.0000	18.500	3.788

Legenda: mean-srednja vrijednost, median-medijan, maximum-maksimum, Std. Dev-standardna devijacija

#### Varijable

N	Broj refluksnih epizoda
N>5	Broj refluksnih epizoda dužih od 5
D	Najduža refluksna epizoda
UV	Ukupno vrijeme pH ispod 4
FV	Frakcijsko vrijeme pH ispod 4
RI	Refluksni index
EC	Čišćenje jednjaka (esophageal cleareance)
MED	Median pH vrijednosti u jednjaku
ARA	Kisela refluksna površina
ARAI	Index kisele refluksne površine
OI	Oscilatorni index
SKOR	Ukupni skor
PN	Broj refluksnih epizoda (postprandijalno)
PN>5	Broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta (postprandijalno)
PD	Najduža refluksna epizoda (postprandijalno)
PUV	Ukupno vrijeme pH ispod 4 (postprandijalno)
PFV	Frakcijsko vrijeme pH ispod 4 (postprandijalno)
PRI	Refluksni index (postprandijalno)
PEC	Čišćenje jednjaka (postprandijalno)
PMED	Median pH vrijednosti u jednjaku (postprandijalno)
PARA	Kisela refluksna površina (postprandijalno)
PARAI	Index kisele refluksne površine (postprandijalno)
POI	Oscilatorni index (postprandijalno)

Tablica 12. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije

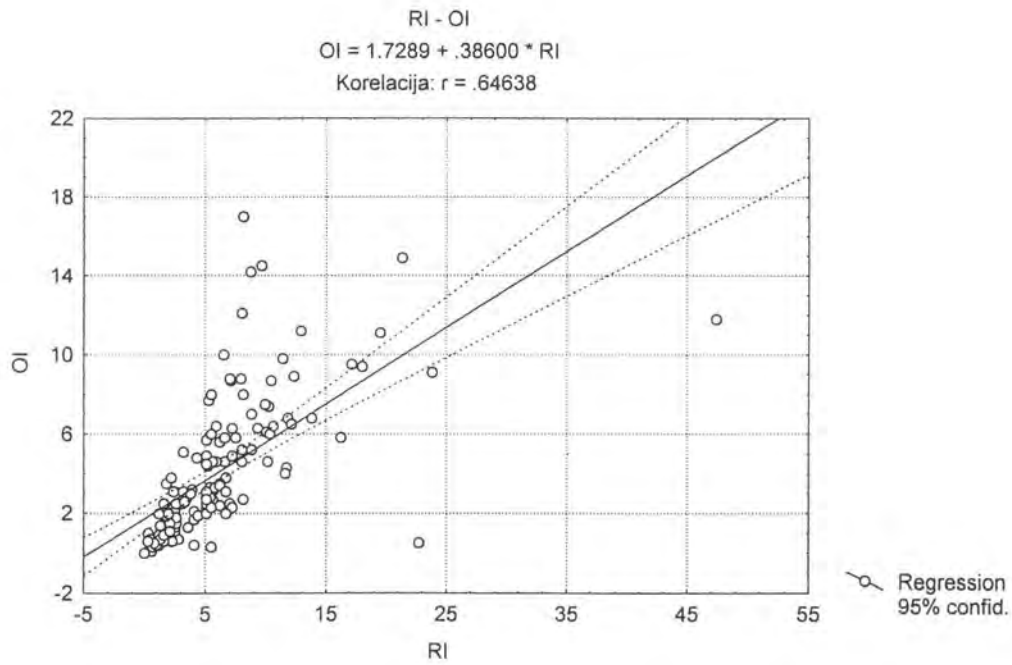
r	N	N>5	D	UV	FV	RI
N	1	0,58	0,23	0,6	0,55	0,96
N>5	0,58	1	0,52	0,88	0,85	0,64
D	0,23	0,52	1	0,79	0,77	0,3
UV	0,6	0,88	0,79	1	0,98	0,67
FV	0,55	0,85	0,77	0,98	1	0,67
RI	0,96	0,64	0,3	0,67	0,67	1
EC	*-0,05	0,48	0,78	0,64	0,66	*0,04
MED	-0,51	-0,47	-0,29	-0,49	-0,49	-0,53
ARA	0,31	0,62	0,82	0,83	0,86	0,4
ARAI	0,26	0,56	0,77	0,77	0,82	0,39
OI	0,66	0,59	0,31	0,55	0,54	0,68
SKOR	0,77	0,82	0,7	0,92	0,9	0,85

r	EC	MED	ARA	ARAI	OI	SKOR
N	*0,05	0,51	0,31	0,26	0,66	0,77
N>5	0,48	-0,47	0,62	0,56	0,59	0,82
D	0,79	-0,29	0,82	0,77	0,31	0,7
UV	*-0,05	-0,49	0,83	0,77	0,55	0,92
FV	0,66	-0,49	0,86	0,82	0,54	0,9
RI	*0,08	-0,53	0,4	0,39	0,65	0,85
EC	1	-0,2	0,8	0,79	*0,06	0,48
MED	-0,2	1	-0,37	-0,35	-0,65	-0,55
ARA	0,8	-0,37	1	0,98	0,23	0,74
ARAI	0,79	-0,65	0,23	1	0,21	0,7
OI	*0,06	-0,55	0,74	0,21	1	0,64
SKOR	0,48	-0,55	0,37	0,7	0,64	1

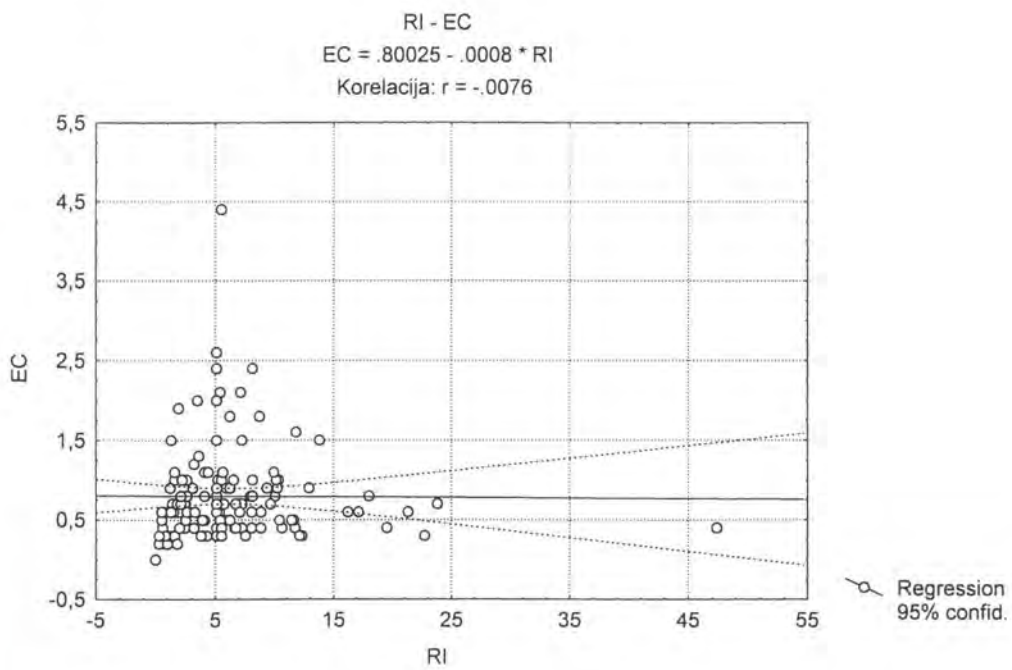
\* nije značajno

Statistički značajna korelacija ( $p < 0,05$ ) nađena je između svih parametara osim između RI i EC, te OI i EC (Tablica 12.). Visoki stupanj korelacije nađen je između RI i ukupnog broja refluksnih epizoda ( $r=0,96$ ), RI i SKOR-a ( $r=0,85$ ), te RI i OI ( $r=0,65$ ). Korelaciju između RI i OI prikazali smo na Grafikonu 9., a korelaciju između RI i EC na Grafikonu 10. Broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta najbolje korelira s ukupnim vremenom kiselosti u jednjaku, frakcijskim vremenom  $\text{pH} < 4$  te sa SKOR-om. Čišćenje jednjaka (EC) najbolje korelira s najdužom epizodom  $\text{pH} < 4$  i s arejom kisele površine (Grafikon 11. i 12.).

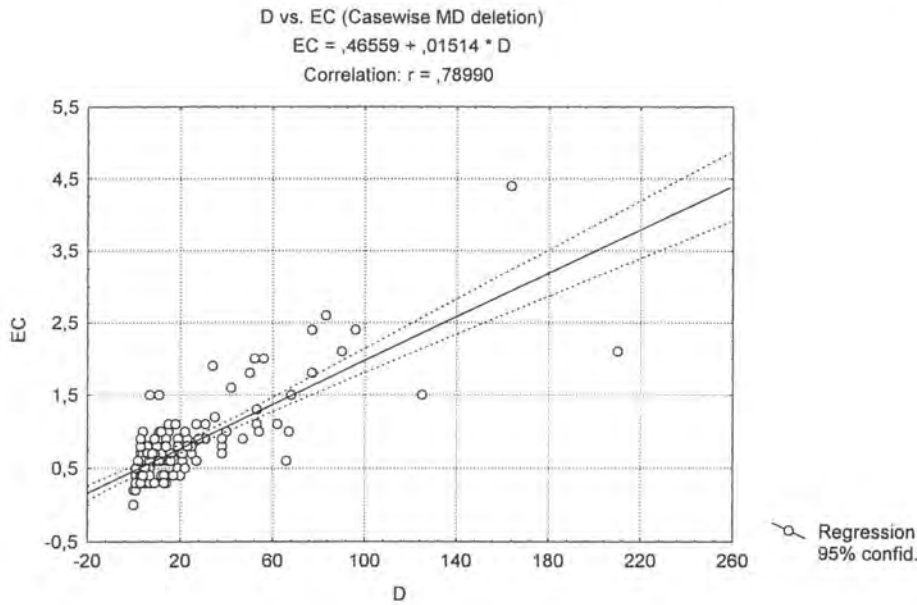
Grafikon 9. Korelacija između RI i OI



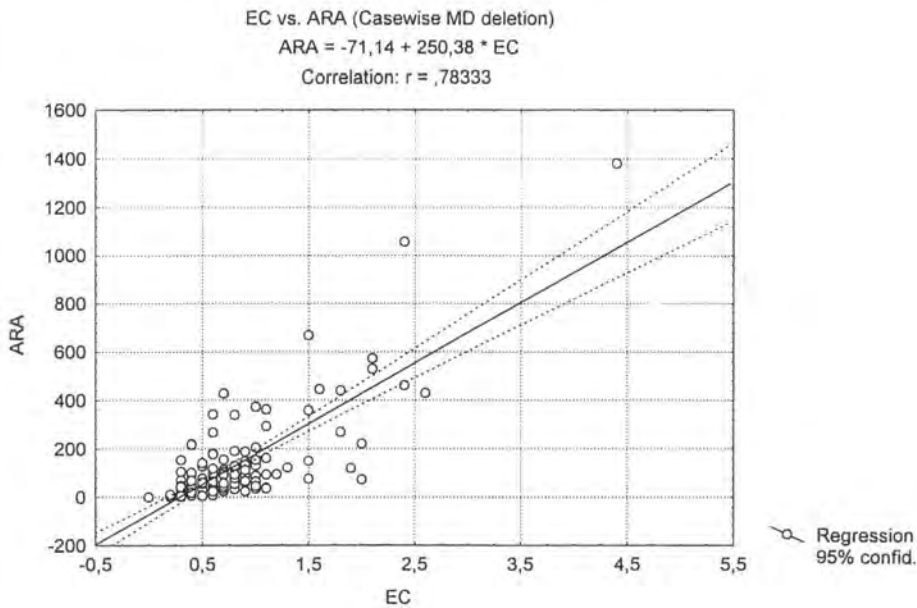
Grafikon 10. Korelacija između RI i EC



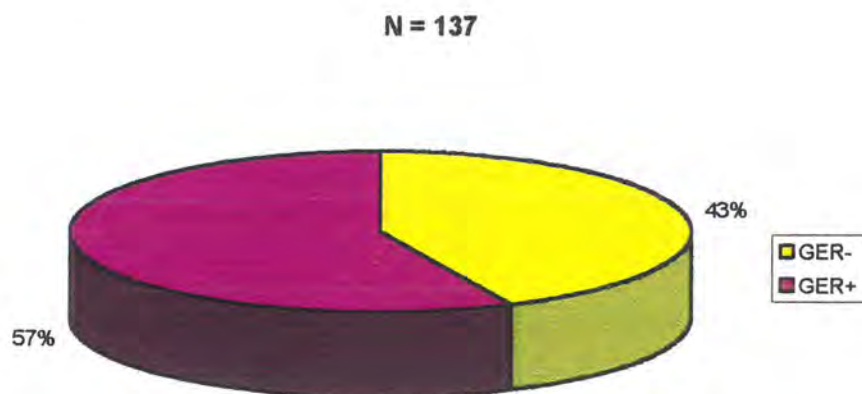
Grafikon 11. Korelacija između najduže refluksne epizode (D) i EC



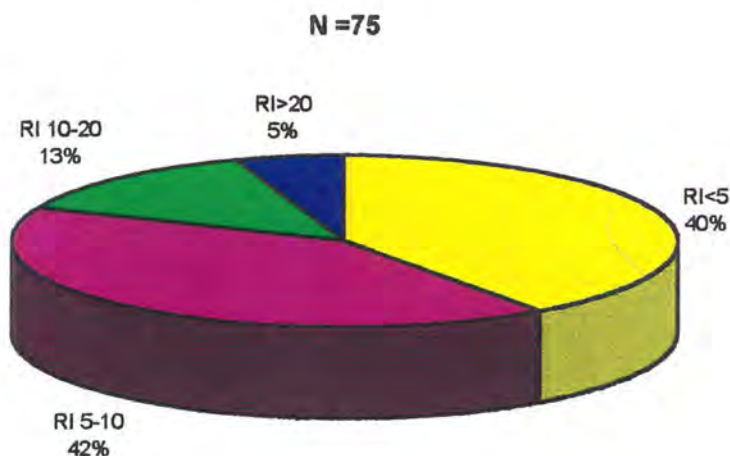
Grafikon 12. Korelacija između EC i ARA



S obzirom na refluksni indeks ispitanici su podijeljeni u GER-negativne ispitanike ( $RI < 5$ ) i GER-positivne ispitanike ( $RI > 5$ ). Od 137 ispitanika, 59 su bili GER-negativni (43,1%), dok je GER-positivnih ispitanika bilo 78 (56,9%) (Grafikon 13).

**Grafikon 13. Odnos između GER- i GER+ ispitanika**

Na Grafikonu 14. vidljivo je da najveći broj ispitanika (56) s patološkim GER-om ima RI između 5 i 10, 18 ispitanika ima umjereni patološki GER (RI od 10 do 20), a samo četvero ima RI veći od 20.

**Grafikon 14. Podjela GER pozitivnih ispitanika**

S obzirom na kliničke manifestacije gastroezofagealnog refluksa (bljuckanje, povraćanje, nenapredovanje na težini, gorušica) analizirali smo i pojavu "nijemog" refluksa. Od 137 ispitanika znatna simptomatologija bila je prisutna u 79 ispitanika (57,7%), dok 58 ispitanika (42,3%) nije imalo izraženu simptomatologiju GER-a. Od 79 ispitanika s kliničkom simptomatologijom, u 45 (57%) je pH-metrijom dokazan patološki GER a u 34 (43%) ispitanika fiziološki GER. U ispitanika bez kliničke simptomatologije u 25 ispitanika RI je bio ispod 5, a u 33 iznad 5 (56,9% "nijemi GER").

Na Tablici 13. i 14. prikazali smo deskriptivnu statistiku parametara pH metrije u GER-negativnih i GER-positivnih ispitanika.

Tablica 13. Deskriptivna statistika za GER-negativne ispitanike

N =59

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	43.9153	38.0000	0.0000	100.000	23.5886
N>5	0.8305	0.0000	0.0000	5.000	1.1767
D	9.3220	4.0000	0.0000	53.000	12.8834
UV	3.5763	26.0000	0.0000	162.000	30.7292
FV	2.5729	2.1000	0.0000	11.700	2.2555
RI	2.1136	2.0000	0.0000	4.400	1.1355
EC	0.6610	0.6000	0.0000	2.000	0.3913
MED	6.0407	6.0000	5.1000	7.200	0.4223
ARA	42.5136	28.8000	0.0000	363.200	56.7688
ARAI	192.5102	140.4000	0.0000	1603.700	250.7433
OI	1.5831	1.3000	0.0000	5.100	1.1465
SKOR	13.3754	11.1000	0.5000	63.300	10.3346
PN	16.2373	11.0000	0.0000	71.000	16.3194
PN>5	0.2373	0.0000	0.0000	4.000	0.7032
D	3.9153	1.0000	0.0000	52.000	8.7559
PUV	11.5763	4.0000	0.0000	92.000	18.7664
PFV	2.6932	.9000	0.0000	31.800	5.1165
PRI	2.3237	1.8000	0.0000	12.900	2.4023
PEC	0.4898	0.3000	0.0000	2.700	0.4506
MED	5.9153	6.0000	0.0000	7.100	0.9163
PARA	16.2932	4.5000	0.0000	347.900	47.5888
PARAI	214.1966	64.0000	0.0000	3277.100	520.0152
POI	5.8885	5.3500	0.1000	18.500	3.862

Tablica 14. Deskriptivna statistika za GER pozitivne ispitanike

N = 78

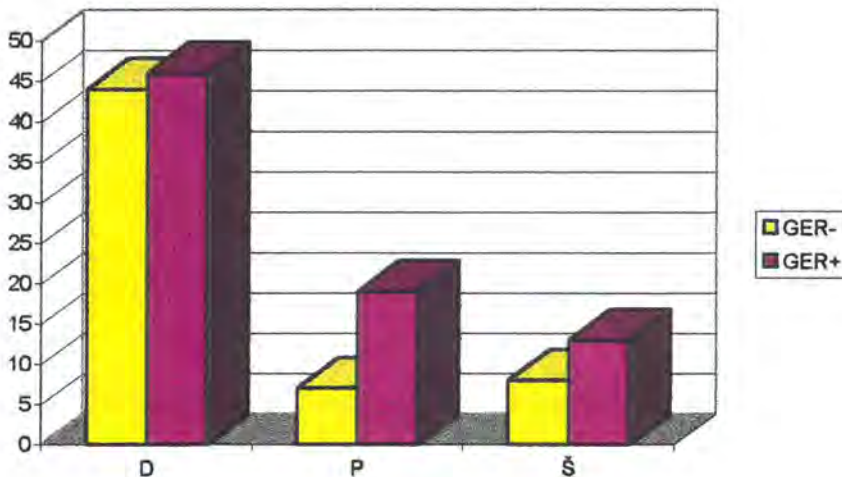
Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	159.5769	137.0000	34.0000	429.000	81.101
N>5	4.8205	4.0000	0.0000	17.000	3.847
D	31.2308	20.0000	3.0000	210.000	35.647
UV	148.7821	114.5000	35.0000	494.000	98.541
FV	12.0577	9.4500	2.6000	34.300	8.062
RI	9.1538	7.2000	5.1000	47.400	6.101
EC	0.8974	0.7000	0.3000	4.400	0.671
MED	5.4615	5.4000	4.7000	7.100	0.460
ARA	192.7769	118.4500	12.0000	1379.000	219.050
ARAI	959.7500	570.7500	136.2000	7449.000	1143.887
OI	5.9897	5.4000	0.3000	17.000	3.445
SKOR	51.0333	44.4500	20.9000	118.000	24.331
PN	62.6154	54.0000	6.0000	191.000	41.526
PN>5	1.6923	1.0000	0.0000	9.000	2.176
PD	15.6410	7.0000	1.0000	119.000	21.675
PUV	68.6923	41.0000	4.0000	1154.000	134.189
PFV	11.8705	8.7500	0.8000	49.400	10.456
PRI	9.9641	8.0500	0.9000	56.400	8.635
PEC	0.8385	0.6000	0.2000	5.600	0.888
PMED	5.4410	5.4000	4.0000	6.900	0.491
PARA	68.7897	36.5000	0.0000	761.000	108.297
PARAI	905.1440	479.5500	0.0000	8140.000	1287.078
POI	5.8885	5.3500	0.1000	18.500	3.862

Legenda kao i Tablica 11.

Od ukupno 83 ispitanika muškoga spola, 34 su bili GER-negativni ispitanici (41%), a 49 GER-pozitivni (59%). GER-negativnih ispitanika među ženskom djecom bilo je 25 (46,3%), a GER-pozitivnih 29 (53,7%). Statistička analiza  $\chi^2$  testom uz Yatesovu korekciju pokazala je da nema statistički značajne razlike između muške i ženske djece u GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $\chi^2=0,97$   $p=0,3239$ ).

S obzirom na dob 44 dojenčadi (48,9%) je bilo GER-negativno, a 46 GER-pozitivno (51,1%). GER-negativnih ispitanika bilo je u predškolskoj dobi 7, a u školskoj dobi 8. GER-pozitivnih ispitanika bilo je u predškolskoj dobi 19, a školskoj 13. Uspoređujući  $\chi^2$ -testom uz Yatesovu korekciju nismo našli statistički značajne razlike GER-negativnih i GER-pozitivnih između dojenčadi i predškolske djece ( $\chi^2=3,11$   $p=0,0778$ ), dojenčadi i školske djece ( $\chi^2=0,42$   $P=0,5159$ ), niti predškolske i školske djece ( $\chi^2=0,25$   $p=0,6155$ ). Odnose između dobi GER-negativnih i pozitivnih ispitanika prikazali smo na Grafikonu 15.

**Grafikon 15. Odnos između dobi i GER-a**



\*D-dojenčad, P-predškolska djeca, Š-školska djeca

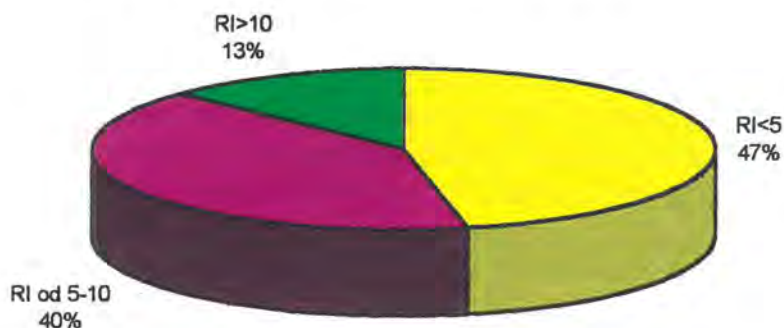
U 20 ispitanika uspoređivali smo 24-satnu pH-metriju s ezofagogramom. U 5 ispitanika s pH metrijskim kriterijem fiziološkog GER-a ( $RI < 5$ ) ezofagogramom je nađen gastroezofagealni refluks. U 15 ispitanika s pH metrijskim kriterijem patološkog GER-a ( $RI > 5$ ) u 10 ispitanika rendgenski je potvrđen GER, a u 5 ispitanika pretraga je bila negativna. Iako se radi o malom broju ispitanika te stoga rezultati nisu pouzdani, senzitivnost u našem ispitivanju iznosi 75% a specifičnost 50%. U tri ispitanika s patološkim GER-om dokazana je hijatalna hernija.

Od 78 ispitanika s patološkim GER-om u 14 ispitanika (18%) dokazan je sekundarni patološki GER. U 9 ispitanika s alergijom na kravlje mlijeko, četvero je imalo fiziološki a 5 patološki GER. Sekundarni patološki GER dokazan je u sljedećim bolestima: dvoje ispitanika koji su po porodu operirani zbog hipertrofične stenozе pilorusa, dvoje s kongenitalnom srčanom greškom, dvoje s vezokouretralnim refluksom te dvoje s kožnim promjenama (Urticaria pigmentosa, Dysplasia hypohidrotica ectodermalis). Jedan ispitanik s recidivnim upalama pluća koji je po porodu operiran zbog atrezije jednjaka i traheozofagealne fistule imao je patološki GER.

### 7.1.1. 24-satna pH metrija u I. skupini (ispitanici bez bolesti dišnih putova)

Od 62 ispitanika, pH-metrijom je u 29 ispitanika ((46,8%) nađen fiziološki GER (RI<5), a u 33 (53,2%) patološki GER (RI>5). Podjela ispitanika s obzirom na refluksni indeks prikazana je na Grafikonu 16. Najveći broj ispitanika (25) s patološkim GER-om imao je RI od 5-10, 8 ispitanika RI od 10-20, a RI veći od 20 nije imao niti jedan ispitanik.

**Grafikon 16. Podjela ispitanika s obzirom na RI**



Na Tablici 15. prikazali smo deskriptivnu statistiku parametara pH metrije u svih ispitanika I. skupine.

**Tablica 15. Deskriptivna statistika za I. skupinu N = 62**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	98.2258	75.5000	0.0000	394.000	82.145
N>5	2.8871	1.5000	0.0000	16.000	3.760
D	17.9677	8.5000	0.0000	164.000	28.860
UV	83.5484	49.0000	0.0000	494.000	95.156
FV	6.4903	4.2000	0.0000	34.300	7.317
RI	5.1323	5.1000	0.0000	19.500	4.284
EC	0.7484	0.6000	0.0000	4.400	0.670
MED	5.6242	5.6000	4.9000	7.100	0.484
ARA	110.6016	55.9000	0.0000	1379.000	203.430
ARAI	534.6855	250.5000	0.0000	7449.000	1040.638
OI	3.8952	2.9000	0.0000	17.000	3.436
SKOR	29.6550	21.9500	0.5000	118.000	26.863
PN	38.3065	24.0000	0.0000	191.000	42.815
PN>5	1.0645	0.0000	0.0000	9.000	1.974
D	10.6452	3.0000	0.0000	119.000	20.525
PUV	35.6452	16.0000	0.0000	226.000	51.470
PFV	6.4871	3.1000	0.0000	49.400	10.131
PRI	4.9629	2.8000	0.0000	56.400	7.875
PEC	0.7306	0.5000	0.0000	5.600	0.953
PMED	5.4710	5.5500	0.0000	7.100	0.861
PARA	46.3839	13.2500	0.0000	761.000	107.825
PARAI	524.2081	123.3000	0.0000	8140.000	1189.418
POI	3.2968	1.9500	0.0000	18.500	3.813

Legenda kao i Tablica 11



S obzirom na spol fiziološki GER je nađen u 15 ispitanika muškoga i 14 ispitanica ženskoga spola. Patološki GER nađen je u 19 ispitanika muškoga i 14 ispitanica ženskoga spola. Te razlike nisu statistički značajne ( $\chi^2=0,04$   $p=0,8366$ )

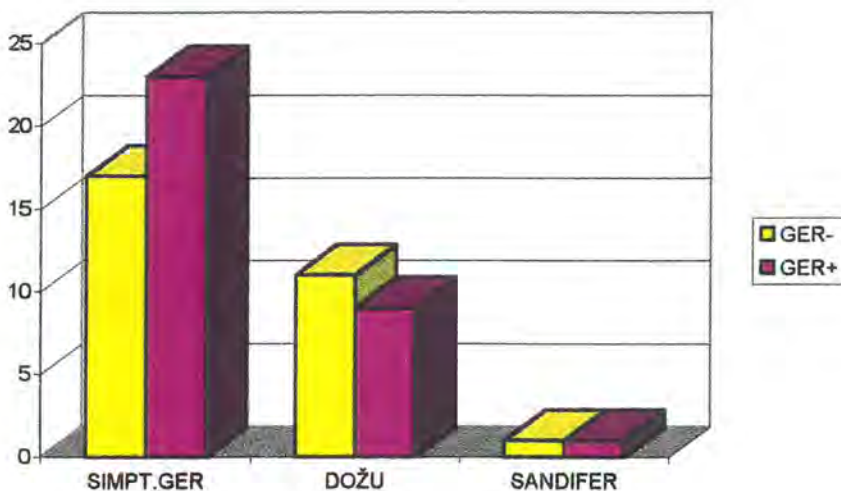
Fiziološki GER nađen je u 29 dojenčadi, a patološki u 26 dojenčadi. U predškolske (5 ispitanika) i školske djece (dvoje ispitanika) nađen je samo patološki GER.

Od 62 ispitanika klinička simptomatologija bila je prisutna u 44 ispitanika, a odsutna u 18 ispitanika. Od ispitanika s kliničkom simptomatologijom u 21 je nađen fiziološki GER, a u 23 patološki GER. Od 18 ispitanika bez simptomatologije u 10 je pH-metrijom dokazan patološki GER ("nijemi gastroezofagealni refluks")

Učinjena je korelacija između refluksnog indeksa i ostalih parametara pH metrije. Statistički značajna korelacija nađena je za sve parametre izuzev EC. Visok stupanj korelacije nađen je između RI broja refluksnih epizoda ( $r=0,98$ ), RI i SKORA ( $r=0,85$ ), te RI i OI ( $r=0,79$ ). Visoka je i korelacija između ukupnog RI i postprandijalnog RI ( $r=0,73$ ). Uspoređivali smo i povezanost broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta kao i najdužu epizodu s ostalim parametrima. Nađena je statistički značajna korelacija između ova dva i ostala parametara pH metrije. Broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta u visokom stupnju korelira sa SKOR-om ( $r=0,87$ ), s RI ( $r=0,74$ ) s OI ( $r=0,62$ ) te refluksnom površinom (ARA) ( $r=0,58$ ). Najduža refluksna epizoda najbolje korelira s refluksnom površinom ( $r=0,94$ ), s EC ( $r=0,88$ ) te SKOR-om ( $r=0,74$ ).

Na Prilogu 12. prikazana je deskriptivna statistika za GER-negativne i GER-pozitivne ispitanike I. skupine.

**Grafikon 17. Uputne dijagnoze i rezultati pH-metrije**



Na Grafikonu 17. prikazani su ispitanici koji su na osnovi uputnih dijagnoza podijeljeni u tri podskupine. Najbrojniju podskupinu (42 ispitanika) sačinjavaju djeca u kojih je pH-metrija učinjena zbog kliničke manifestne simptomatologije GER-a, u 20 ispitanika učinjena je pH-metrija zbog suspektnog doživljaja očite životne ugroženosti (DOŽU), te u dva ispitanika zbog sumnje na Sandiferov sindrom (Prilog 13.). Studentovim t-testom nisu nađene statistički značajne razlike u parametrima pH metrije

između ispitanika s kliničkim manifestnim GER-om i ispitanika u kojih je pH-metrija učinjena zbog konvulzija, odnosno DOŽU (Prilog 14).

Od 42 ispitanika sa simptomatskim GER-om, 24 je bilo muškoga a 16 ženskoga spola. Srednja dob je iznosila 13 mjeseci (medijan 3 mjeseca), raspon od 2 mjeseca do 11 godina. U 17 ispitanika nađen je fiziološki GER, a u 22 patološki GER (RI od 5,1 do 18).

20 ispitanika sačinjavalo je podskupinu u koje je uputna ili radna dijagnoza bila DOŽU. Sva su djeca bila u dojenačkoj dobi, srednja dob je iznosila 3 mjeseca (medijan 2 mjeseca) raspona od 1 do 7 mjeseci. Muškoga spola je bilo 11 ispitanika a ženskoga 9. U 11 ispitanika postavljena je dijagnoza fiziološkoga GER-a, a u 9 patološkog GER-a (RI od 5,1 do 19,5).

U dvoje ispitanika pH metrija je učinjena radi sumnje na Sandiferov sindrom.

- TI, djevojčica u dobi od 5 godina s recidivnim bolovima u truhu povremeno savija glavu i gornji dio trupa. 24-satnom pH metrijom nađen je patološki GER (RI 5,1), u EEG-u epileptogena izbijanja te se u liječenje uvodi antiepileptik. Unatrag šest mjeseci bez sličnih smetnji.
- M.D., dječak u dobi od 5 godina, unatrag dva mjeseca, osobito nakon obroka savija glavu i gornji dio trupa. Ezofagogram: uredan. 24-satnom pH metrijom nađen patološki GER (ukupno 149 epizoda  $\text{pH} < 4$ , 7 dužih od 5 minuta, najduža 54 minuta, RI 8,1 OI 17,0) (Grafikon 18.). Započeto liječenje cisapridom no kroz šest mjeseci i dalje iste tegobe. Uvodi se uz cisaprid i ranitidin, od tada bez tegoba.

**Grafikon 18. 24-satna pH metrija u dječaka sa Sandiferovim sindromom**

ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT  
PAGE 2

Esophogram Ver 5.60  
Serial # B2504  
Copyright (c) 1982-  
Gastrosoft Inc.

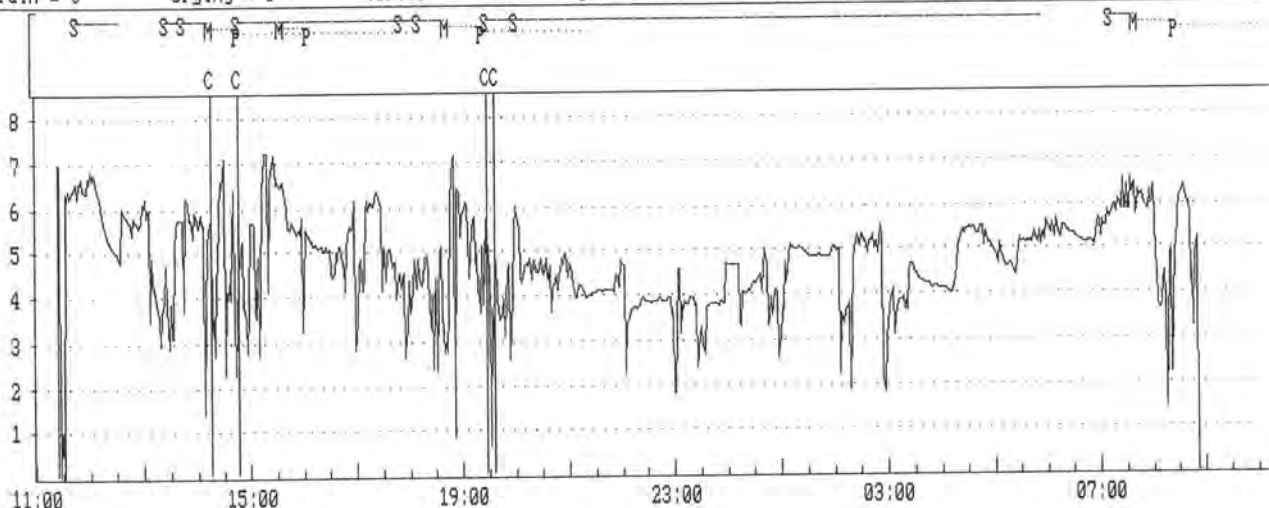
KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Date : 23.03.94

Patient name :

Channel 1 = pH ( pH )

Supine = S Meal = M PostP = P  
ChPain = C crying = c tortic = t regur = r vomit = v wheezy = w



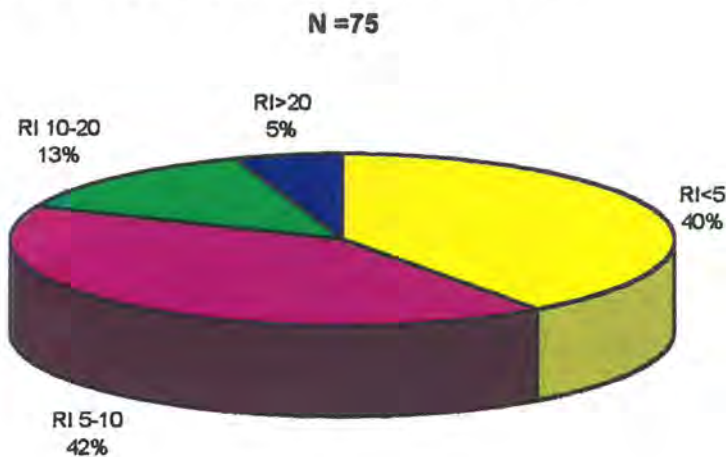
### 7.1.2. 24-satna pH-metrija u II. skupini (ispitanici s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova)

Od 75 ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova, u 30 (40%) ispitanika je pH-metrijom nađen fiziološki GER (RI<5), a u 45 ispitanika (60%) patološki GER (RI>5) (Grafikon 19.). Najveći broj ispitanika (31) s patološkim GER-om imao je RI od 5-10, 10 ispitanika imalo je RI od 10 do 20, a četvero RI veći od 20.

S obzirom na spol fiziološki GER je nađen u 19 ispitanika muškoga i 11 ispitanica ženskog spola. Patološki GER je nađen u 30 ispitanika muškog i 15 ispitanica ženskog spola. Ove razlike nisu statistički značajne ( $\chi^2=0,00$   $p=0,9605$ )

Fiziološki GER nađen je u 15 dojenčadi, a patološki u 20. U predškolske djece fiziološki GER nađen je u 7, a patološki u 14 ispitanika. U školske djece, fiziološki GER nađen je u 8, a patološki u 11 ispitanika. Iako postoje razlike u pojavi GER- pozitivnih i GER-negativnih ispitanika u pojedinim dobnim skupinama, one nisu statistički značajne ( $\chi^2$  test od 0,18 do 0,06,  $p$  od 0,6771 do 0,8144).

**Grafikon 19. Podjela ispitanika s obzirom na RI**



Od 75 ispitanika, klinička simptomatologija GER-a bila je prisutna 34 ispitanika, a odsutna u 41 ispitanika. Od ispitanika s kliničkom simptomatologijom u 12 je nađen fiziološki, a u 22 patološki GER. Od 41 ispitanika bez simptomatologije u 18 je dokazan fiziološki, a u 23 patološki GER ("nijemi" GER).

Učinjena je korelacija između reflusnog indeksa i ostalih parametara pH metrije. Statistički je značajna korelacija nađena za sve parametre izuzec EC ( $r=0,05$ ). Visok stupanj korelacije nađen je između RI i broja reflusnih epizoda ( $r=0,94$ ), RI i SKORA ( $r=0,83$ ), te RI i OI ( $r=0,59$ ). Visoka je i korelacija između ukupnog RI i postprandijalnog RI ( $r=0,73$ ). Uspoređivali smo i povezanost broja reflusnih epizoda dužih od 5 minuta kao i najdužu epizodu s ostalim parametrima. Nađena je statistički značajna korelacija između ova dva i ostala parametara pH metrije. Broj reflusnih epizoda <5 minuta u visokom stupnju korelira sa SKOR-om ( $r=0,77$ ) te reflusnom površinom (ARA) ( $r=0,67$ ). Najduža reflusna epizoda najbolje korelira reflusnom površinom ( $r=0,71$ ), s EC ( $r=0,69$ ) te sa SKOR-om ( $r=0,65$ ).

Na Tablici 16. prikazali smo deskriptivnu statistiku za ispitanike s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova (II. skupina) dok je na Prilogu 15. data deskriptivna statistika za GER negativne i GER-pozitivne ispitanike II skupine.

**Tablica 16. Deskriptivna statistika za II. skupinu N=75**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	119.3067	106.0000	13.0000	429.000	87.1011
N>5	3.2800	2.0000	0.0000	17.000	3.4624
D	24.9600	15.0000	1.0000	210.000	31.0032
UV	112.0800	83.0000	3.0000	379.000	95.0344
FV	9.1987	7.4000	0.3000	33.100	8.0592
RI	6.9400	5.5000	0.5000	47.400	6.7539
EC	0.8347	0.7000	0.2000	2.400	0.4898
MED	5.7827	5.7000	4.7000	7.200	0.5547
ARA	142.5013	91.3000	2.7000	1057.000	167.6985
ARAI	707.5747	440.4000	14.3000	5644.000	878.4195
OI	4.2547	3.2000	0.1000	14.900	3.5218
SKOR	38.5145	32.3000	3.7000	109.600	26.5775
PN	46.2267	37.0000	0.0000	185.000	37.9411
PN>5	1.0667	0.0000	0.0000	9.000	1.7502
PD	10.5467	4.0000	0.0000	96.000	16.2508
PUV	51.0800	28.0000	0.0000	1154.000	134.9093
PFV	9.1013	5.9000	0.0000	34.600	9.2071
PRI	8.0880	6.0000	0.0000	35.800	7.2803
PEC	0.6533	0.5000	0.0000	3.200	0.5333
PMED	5.7893	5.7000	4.4000	7.000	0.5940
PARA	46.0147	23.0000	0.0000	482.200	75.1393
PARAI	676.5057	337.4000	0.0000	6387.000	987.7074
POI	4.3947	3.6000	0.0000	18.000	3.7189

Legenda kao i Tablica 11.

Na Tablici 17. i Grafikonu 20. prikazani su ispitanici II. skupine koji su na osnovi uputnih dijagnoza podjeljeni u tri podskupine. Najbrojniju podskupinu sačinjavaju djeca u kojih je pH-metrija učinjena zbog reaktivnih dišnih putova (RDP). Od 58 ispitanika 24 su imali RI<5 (41,4%), dok je patološki GER nađen u 34 ispitanika (58,6%) s RDP. U 9 ispitanika pH metrija je učinjena zbog recidivnih upala pluća, trojica ispitanika imala su fiziološki GER, a 6 patološki. Od 8 ispitanika s cističnom fibrozom, trojica su imala fiziološki, a petorica patološki GER. Deskriptivna statistika parametara pH-metrije ispitanika iz ove tri podskupine prikazana je na Prilogu 16.

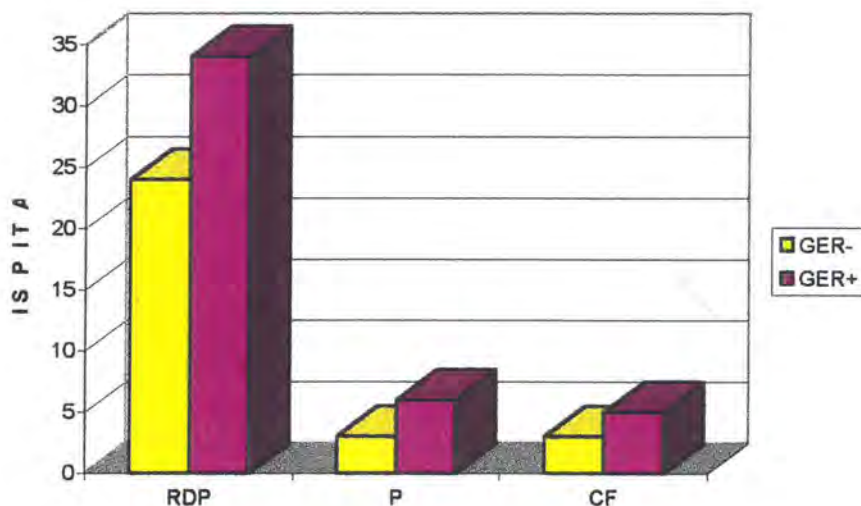
Analizom varijance (ANOVA) parametara pH metrije između ispitanika s reaktivnim dišnim, recidivnim upalama pluća i cističnom fibrozom, statistički značajna razlika ( $p=0,023594$ ) nađena je samo u najdužoj refluksnoj epizodi. U bolesnika s cističnom fibrozom najduža refluksna epizoda (u minutama) prosječno traje 55 minuta, u djece s recidivnim upalama pluća 26 minuta a u djece s reaktivnim dišnim putovima 21 minuta. Između ostalih parametara pH-metrije postoje razlike, ali statistički nisu značajne. Srednje vrijednosti RI (od 6,4 do 6,9) kao i OI (od 4,1 do 4,3) gotovo su podjednake, dok je broj refluksnih epizoda kao i broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta najveći u djece s recidivnim upalama pluća. U djece s cističnom fibrozom pored

Tablica 17. Uputne dijagnoze i rezultati pH-metrije

	N = 58		N = 9		N = 8	
	GER-	GER+	GER-	GER+	GER-	GER+
M	15	25	1	5	2	1
Ž	9	9	2	1	1	4
D	14	17	0	2	1	0
P	5	12	1	2	2	0
Š	5	5	2	2	0	5
SIMPT.-	16	17	2	5	2	3
SIMPT+	8	17	1	1	1	2

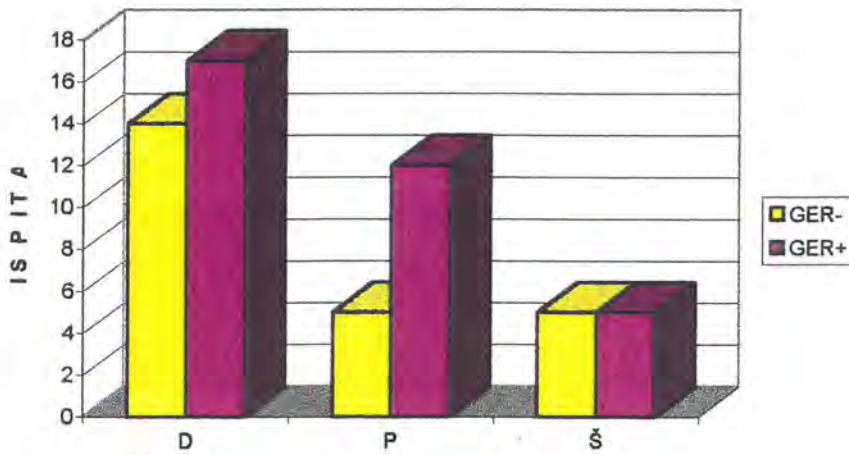
Legenda: M-muški, Ž-ženske, D-dojenčad, P-predškolska djeca, Š-školska djeca  
SIMPT.- i SIMPT.+ simptomatologija GER-a negativna i pozitivna

Grafikon 20. Uputne dijagnoze i rezultati pH metrije



\*RDP-reaktivni dišni putovi, P-pneumonije. CF-cistična fibroza

Od 58 ispitanika s reaktivnim dišnim putovima, 40 je bilo muškoga (GER- 15, GER+ 25) a 18 ženskoga spola (GER- 9, GER+ 9).  $\chi^2$ -testom uz Yatesovu korekciju nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na spol u GER negativnih i GER pozitivnih ispitanika. ( $\chi^2=0,37$   $p=0,5445$ ). Srednja dob iznosila je 32 mjeseca (medijan 11 mjeseca), raspona od 1 mjeseca do 10 godina. Odnos između dobi i GER negativnih i GER pozitivnih ispitanika prikazan je na Grafikonu 21. Nije nađena statistički značajna razlika između dojenčadi i ostale djece u GER negativnih i GER pozitivnih ispitanika ( $\chi^2=0,13$   $p=0,7194$ )

**Grafikon 21. Dob u GER negativnih i GER pozitivnih u djece s RDP**

\*D-dojenačka dob, P-predškolska dob, Š-školska dob

U bolesnika s reaktivnim dišnim putovima uočene je udruženost s drugim bolestima, osobito s recidivnim infekcijama gornjih dišnih putova (Tablica 18.).

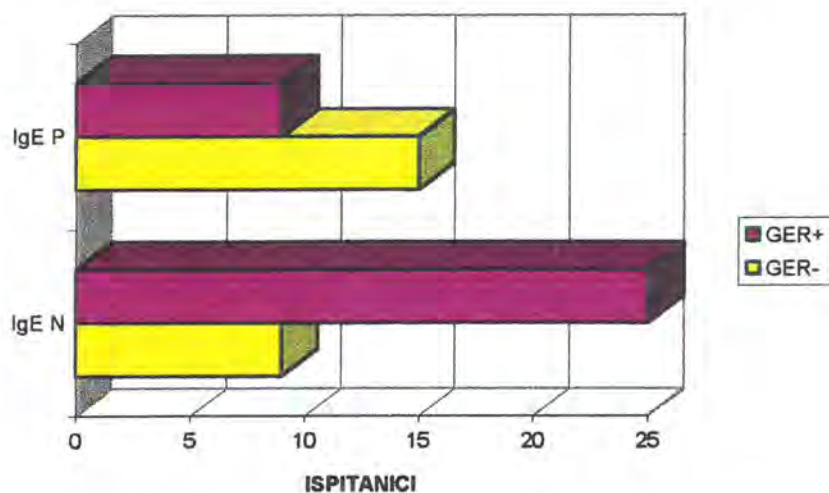
**Tablica 18. Druge bolesti u djece s RDP**

DG.	GER-	GER+	UKUPNO
Otitis med. Recid.	1	1	2
Laryngitis recid.	1	2	3
BPD		2	2
Pneumonia recid.	2	5	7
Atresio oesoph.	1	1	2
Pylorostenosis	1	2	
Sy. Kartgener		1	1
Urticaria pigmentosa		1	1
Atopijske bolesti	15	9	24
Vitium cord. cong.		1	1
DOŽU		1	1

Legenda: BPD- bronhopulmonalna displazija, DOŽU- događaj očite životne ugroženosti

U svih ispitanika s reaktivnim dišnim putovima učinjeni su ukupni imunoglobulini E. Normalne vrijednosti za dob nađene su u 34 ispitanika, a povišene u 24 ispitanika. U djece s fiziološkim GER-om (24 ispitanika) normalne vrijednosti IgE nađene su u 9, a povišene u 15 ispitanika. U 34 ispitanika s patološkim GER-om normalne vrijednosti su nađene u 25, a povišene u 9 ispitanika (Grafikon 22.).  $X^2$  testom uz Yatesovu korekciju nađeno je da su te razlike statistički značajne, odnosno da je u djece s reaktivnim dišnim putovima i normalnim vrijednostim IgE češća pojava patološkog GER-a ( $X^2=6,12$   $p=0,0134$ ).

Grafikon 22. IgE u GER negativnih i GER pozitivnih u djece s RDP

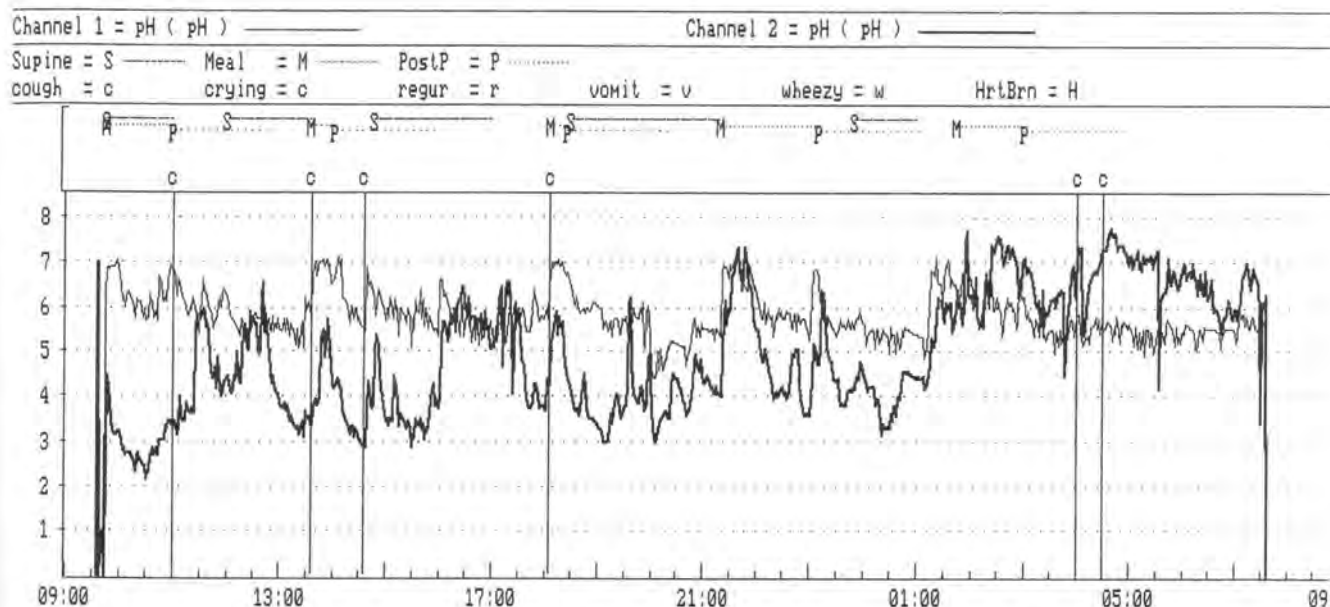


IgE P- povišeni IgE, IgE N- normalni IgE

Od 9 ispitanika s recidivnim upalama pluća, fiziološki GER je nađen u 3 ispitanika, a patološki u 6. U ovoj podskupini bilo je 6 djece muškoga (jedan GER-negativan, 5 GER-pozitivnih) i troje djece ženskog spola (dvije ispitanice GER-negativne, jedna GER-pozitivna). Srednja dob ispitanika iznosila je 66 mjeseci (medijan 66 mjeseci) raspona od 6 mjeseci do 12 godina. Dojenčadi je bilo dvoje (oba GER pozitivna), predškolske djece bilo je troje (jedno GER-negativno, dvoje GER-pozitivno). Četvero djece bilo je školske dobi, po dvoje GER negativno i GER-pozitivni. Simptomatologija GER-a prisutna je bila u dvoje ispitanika a odsutna u 7 ispitanika. Od 7 ispitanika bez simptomatologije u 5 je dokazan patološki GER ("nijemi"GER). Posebno bi izdvojili bolesnika s hipohidrotičnom ektodermalnom displazijom i desnostranom atelektazom i upalom pluća:

- J.K., dojenče u dobi od 4 mjeseca zaprimljeno je zbog desnostrane upale pluća i atelektaze. U dobi od dva mjeseca histološki postavljena dijagnoza hipohidrične ektodermalne displazije. Iz obiteljske anamneze saznaje se da je i kod starijeg brata postavljena ista dijagnoza. Od učinjenih pretraga izdvajamo: Bris nosa: *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, Bris grla: *Staphylococcus aureus*, *Hafnia*, Aspirat bronha: *Echerichia coli*, *Citrobacter diversus*. Cl u znoju: dobivena mala količina znoja. Akt gutanja, ezofagogram: na početnom dijelu bez vidljivih promjena, nakon 3 minute vidljiva aspiracija kontrasta u dišne puteve. Jednjak bez vidljivih promjena, nema znakova gastroezofagealnog refluksa. Bronhoskopija: Larinks, traheja, karina lijevi glavni bronh i oba segmentalna ušća uredni. Lobarno ušće za gornji režanj zatvoreno mukoznim čepom, po aspiraciji sva ušća prohodna. Bronhografija: segmentalni bronhi za desni gornji režanj, posebno apikalni segmenti, naznačeno širi što upućuje na manji deformantni bronhitis ili manje cilindrične bronhiektazije. 24-satna pH metrija: rađena s dvije antimonske elektrode, donja 4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka, gornja 5 cm iznad. Na distalnoj pH-metriji evidentira se ukupno 140 epizoda pH<4, 12 dužih od 5 minuta, najduža 77, RI 8,7 OI 14,3. Proksimalna oH metrija uredna (niti jedna epizoda pH ispod 4( Grafikon 23.).

### Grafikon 23. pH-metrija u djeteta s hipohidrotičnom ektodermalnom displazijom



Na Tablici 19. prikazano je 8 ispitanika s cističnom fibrozom. U 5 ispitanika školske dobi učinjeni su i funkcionalni testovi pluća. Prikazani su kao % od normalnih vrijednosti za dob (VC- vitalni kapacitet, FEV<sub>1</sub>-forsirani ekspiratorni volumen, RAWT.otpor, COND.-provodljivost)

**Tablica 19. Demografske karakteristike, funkcionalni testovi pluća i parametri 24-satne pH-metrije u bolesnika s CF**

INICIJALI	SK	BD	GT	GV	TS	IM	NF	TN
DOB(G)	0,3	3	3	8	8	13	15	18
SPOL	Ž	M	M	M	Ž	Ž	Ž	Ž
TEŽINA	4	19	15	28	18	36	42	42
PERC.T	3	50	50	75	3	3	50	3
VISINA	52	101	100	131	119	156	155	160
PERC.V	50	50	50	75	3	75	75	75
VC%				68	62	71	53	29
FEV1%				56	79	74	39	21
RAWT%				145	97	250	549	979
COND%				68	102	39	18	10
RI>5	0	1	1	2	2	6	4	11
D	4	11	16	53	53	6	210	38
RI	4,3	2,6	1,9	5,6	5,1	47,4	7,1	23,8
OI	4,8	1,5	1,1	1,3	1,9	11,8	8,7	9,1
M pH Ž	3,2	1,8	1,8	1,7	1,4	1,3	1,2	1

Legenda: M pH Ž- medijan želučanog pH

Ostali parametri Ph- metrije kao i Tablica 11.



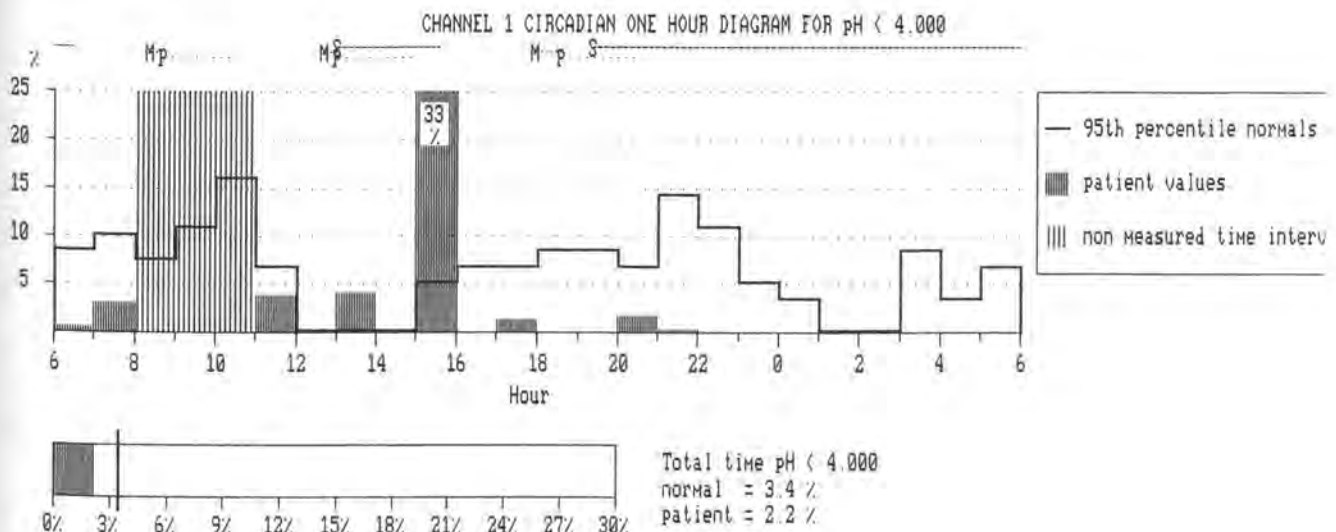
Srednja dob iznosila je 107 mjeseci (medijan 96) raspona od 3 mjeseca do 18 godina. Dijagnoza cistične fibroze je u 7 bolesnika postavljena u dojenačko doba (od drugog do 9. mjeseca), u dvije djevojčice nakon te dobi (u drugoj, odnosno u četvrtoj godini života). S obzirom na težinu četvero bolesnika je bilo ispod treće percentile, dok je visina bila ispod treće percentile samo u jedne djevojčice. Od 8 ispitanika u troje je nađen fiziološki GER, a u 5 patološki GER. Fiziološki GER nađen je u jednog dojenčeta i dvoje predškolske djece, dok je patološki GER nađen u 5 djece školske dobi. Kliničku simptomatologiju GER-a imalo je troje djece (bljuckanje i nenapredovanje na težini u dojenčeta, a u dvoje školske djece gorušica). Od 5 djece bez simptomatologije u dvoje je nađen fiziološki GER, a u trojice patološki GER.

Visoka negativna korelacija nađena je između dobi ispitanika i medijana pH želuca ( $r=-0,92$ ), ali ne i između dobi i postprandijalnog medijana pH želuca ( $r=-0,66$ ). Znatna pozitivna korelacija nađena je između dobi i broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta ( $r=0,89$ ). Korelacija između dobi i ostalih parametara pH-metrije nije znatna. Između dobi i spirometrijskih nalaza nije nađena znatna korelacija (VC i  $FEV_1$   $r=-0,76$ ) za razliku od korelacije između dobi i bodipletizmografskih nalaza koja je visokog stupnja (RAW  $r=0,92$ , Cond.  $r=-0,93$ ). Korelacija između RI i funkcionalnih testova pluća nije znatna kao ni s ostalim varijablama iz Tablice 19. Između medijana pH želuca i funkcionalnih testova pluća također nije nađena statistički znatna korelacija.

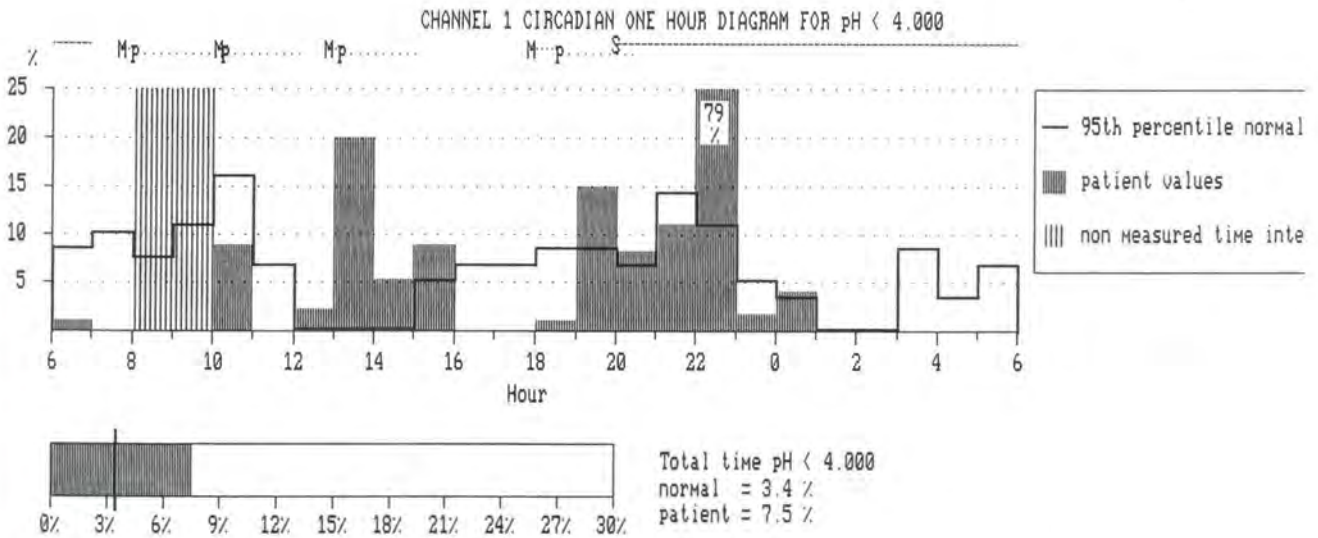
S obzirom na rezultate 24-satne pH metrije izdvojili smo nekoliko bolesnika s cističnom fibrozom:

- G.V i G.T, braća u dobi od 3 i 8 godina u kojih je dijagnoza cistične fibroze postavljena u dojenačkoj dobi. U mlađeg je 24-satnom pH-metrijom ukupno nađeno 41 epizoda  $pH < 4$ , jedna duža od 5 minuta (trajala 16 minuta), refluksni indeks 1,9, oscilatorni indeks 1,1. Kod starijeg brata nađeno je 74 epizode  $pH < 4$ , dvije duže od 5 minuta, najduža 53 minute tijekom spavanja, RI 5,6, OI 1,3, De Mesterov skor 32,5. Pojedine refluksne epizode korelirale su s atakama kašlja. Medijan pH želuca u obojice bio je isti (pH 1,7, postprandijalno 2,2). Cirkadijalni odnos frakcijskog vremena pH ispod 4 prikazan je na Grafikonu 24. i 25.

**Grafikon 24. Frakcijsko vrijeme  $pH < 4$  u bolesnika s CF (dob 3 godine)**

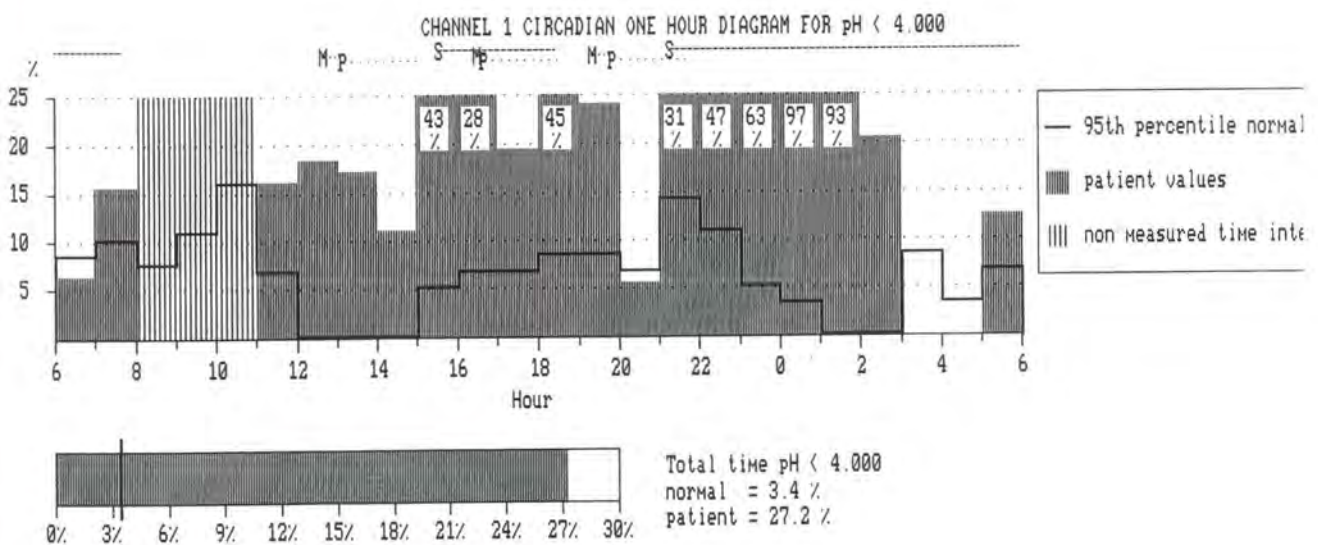


Grafikon 25. Frakcijsko vrijeme pH&lt;4 u bolesnika s CF (dob 8 godina)



- T.N., djevojčica u dobi od 18 godina u koje je s 18 mjeseci postavljena dijagnoza cistične fibroze. Bolest se uglavnom manifestira plućnom simptomatologijom. Zbog šećerne bolesti prima inzulin, a zbog kliničke manifestacije GER-a (povraćanje, gorušica) unatrag tri godine ranitidin i antacida. Funkcionalni testovi pluća upozoravaju na globalnu respiratornu insuficijenciju. 24-satnom pH-metrijom ukupno je nađeno 394 epizode pH ispod 4, 11 dužih od 5 minuta, najduža 38 minuta. RI 23,8, OI 9,1. Median pH u želucul,1, postprandijalno 1,5 (Grafikon 26. i Prilog 17.).

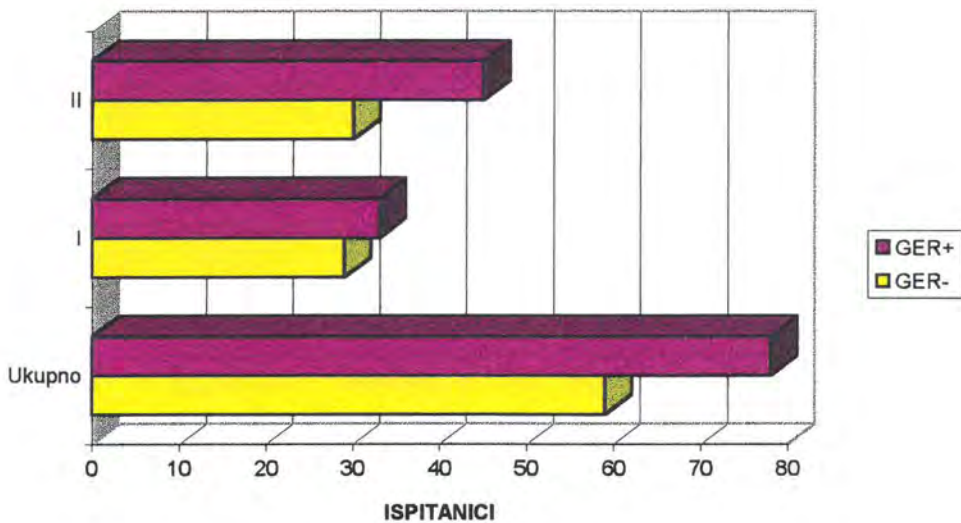
Grafikon 26. Frakcijsko vrijeme pH&lt;4 u bolesnice s CF (dob 18 godina)



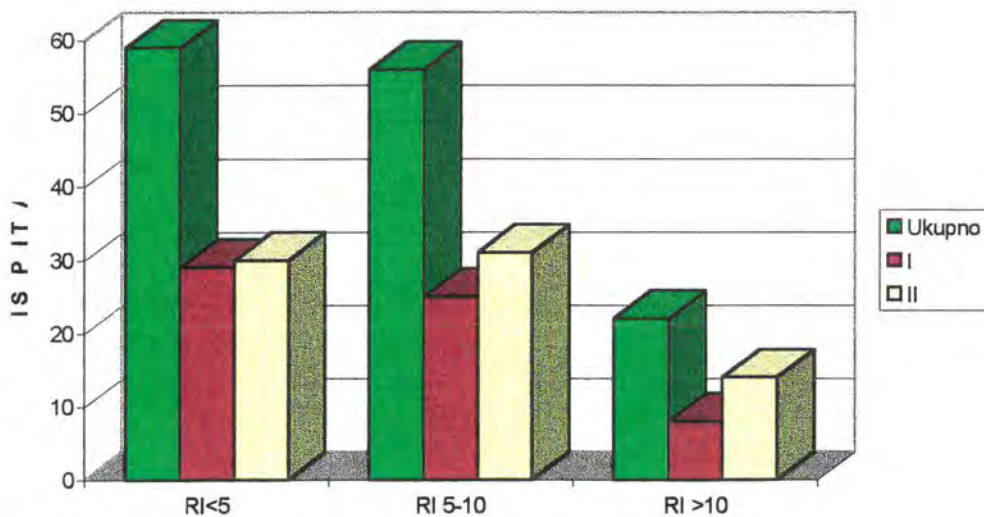
### 7.1.3. Usporedba između I. i II skupine.

Od ukupno 137 ispitanika, 59 (43,1%) je imalo fiziološki GER (GER-negativni), a 78 (56,9%) patološki GER (GER-positivni).. U I. skupini 29 (46,8%) ispitanika bilo je GER negativno, a 33 (53,2%) GER pozitivno. GER-negativnih je u II. skupini bilo 30 ispitanika (40%) a 45 (60%) GER-positivnih. Ti odnosi prikazani su na Grafikonu 27.  $\chi^2$  testom uz Yatesovu korekciju nismo našli statistički značajne razlike u GER-negativnih i GER-positivnih ispitanika između I. i II. skupine ( $\chi^2=0,39$   $p=0,5328$ ).

**Grafikon 27. Odnos između GER negativnih i GER pozitivnih ispitanika**



**Grafikon 28. Usporedba I. i II. skupine s obzirom na RI**



Na Grafikonu 28. prikazana je podjela s obzirom na stupanj GER-a između I. i II. skupine. RI od 5-10 imalo je u I. skupini 25 ispitanika, a u drugoj skupini 31 ispitanika. RI>10 u I. skupini imalo je 8 a u II. 14 ispitanika. Učinjenim  $\chi^2$  testom uz Yatesovu korekciju nisu nađene statistički značajne razlike između I. i II. skupine ( $\chi^2=0,17$  p=0,6808) s obzirom na stupanj GER-a.

Na Tablici 20. vidljivo je da su gotovo svi parametri 24-satne pH-metrije II. skupine razlikuju u odnosu na I. skupinu. Statistički značajne razlike nađene su samo između frakcijskoga vremena pH ispod 4 te između postprandijalnog RI i medijana pH jednaka.

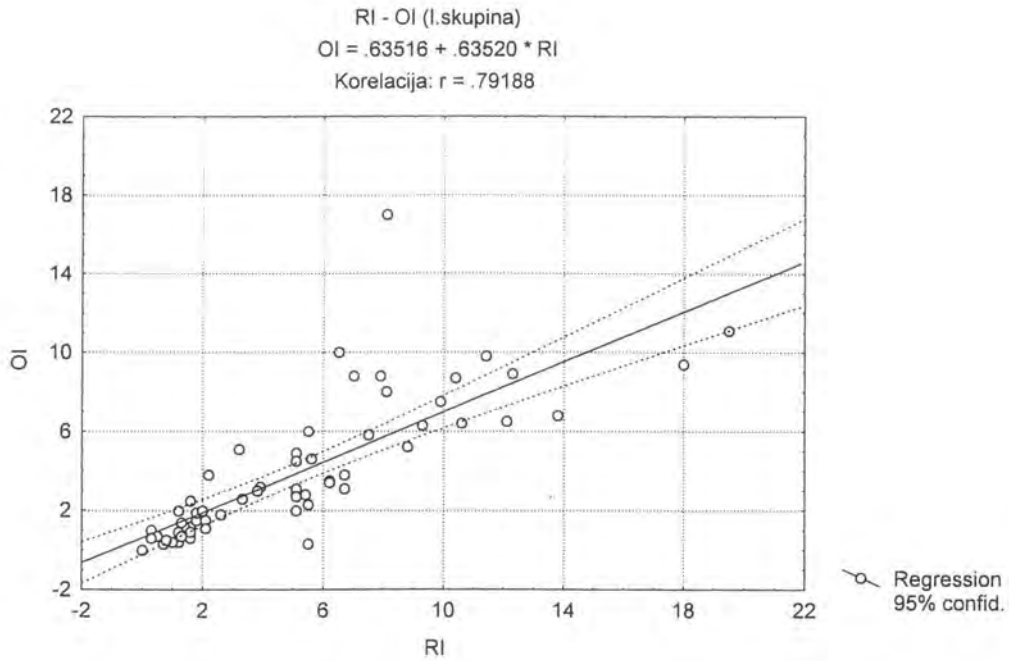
**Tablica 20. Usporedba između I. i II. skupine**

Variable	Mean I skupina	Mean II skupina	t-value	p
N	98.2258	119.3067	-1.44664	0.150316
N>5	2.8871	3.2800	-0.63589	0.525924
D	17.9677	24.9600	-1.35545	0.177538
UV	83.5484	112.0800	-1.74808	0.082724
FV	6.4903*	9.1987*	-2.04047*	0.043253*
RI	5.1323	6.9400	-1.82516	0.070187
EC	0.7484	0.8347	-0.86904	0.386366
MED	5.6242	5.7827	-1.76162	0.080397
ARA	110.6016	142.5013	-1.00619	0.316123
ARAI	534.6855	707.5747	-1.05455	0.293513
OI	3.8952	4.2547	-0.60125	0.548681
SKOR	29.6550	38.5145	-1.87901	0.062535
PN	38.3065	46.2267	-1.14735	0.253267
PN>5	1.0645	1.0667	-0.00676	0.994620
PD	10.6452	10.5467	0.03135	0.975040
PUV	35.6452	51.0800	-0.85069	0.396448
PFV	6.4871	9.1013	-1.58068	0.116290
PRI	4.9629*	8.0880*	-2.40994*	0.017303*
PEC	0.7306	0.6533	0.59866	0.550403
PMED	5.4710*	5.7893*	-2.55150*	0.011840*
PARA	46.3839	46.0147	0.02354	0.981253
PARAI	524.2081	676.5057	-0.81889	0.414292
POI	3.2968	4.3947	-1.70032	0.091373

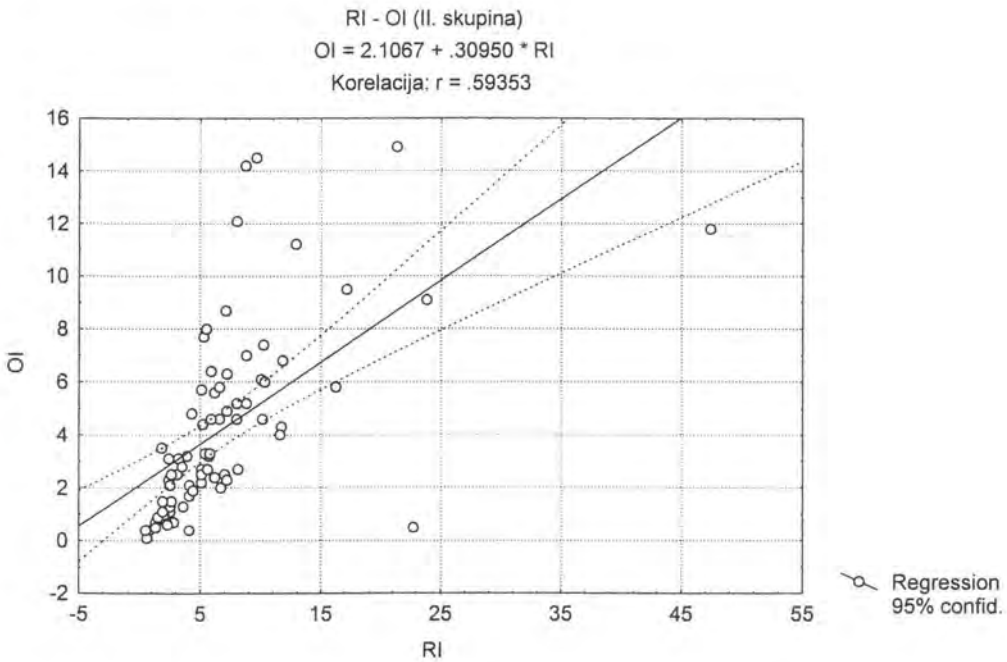
\* p<0,05, Legenda kao i Tablica 11.

Uspoređujući Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije u bolesnika sa i bez oboljenja dišnih putova vidljivo je da postoje u pojedinim parametrima bitne razlike između I. i II. skupine ispitanika (Tablica 21. i Tablica 22.) Između RI i broja refluksnih epizoda postoji visok stupanj korelacije u obje skupine. Isto nalazimo za odnos između RI i SKOR-a. U I. skupini postoji veći stupanj korelacije između RI i broja refluksnih epizoda<5 minuta kao između RI i OI u odnosu na II. skupinu (Grafikon 29. i 30.). U obje skupine podjednaka je slaba korelacija između RI i EC.

### Grafikon 29. Korelacija između RI i OI u I. skupini



### 30. Korelacija između RI i OI u II. skupini



Tablica 21. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije u ispitanika I. skupine

r	N	N>5	D	RI	EC	ARA	OI	SKOR
N	1	0,66	*0,21	0,99	*-0,19	0,26	0,8	0,78
N>5	0,66	1	0,61	0,74	0,44	0,58	0,62	0,87
D	*0,21	0,61	1	0,33	0,88	0,94	*0,21	0,74
RI	0,99	0,74	0,33	1	*-0,09	0,37	0,79	0,85
EC	*-0,19	0,44	0,88	*-0,09	1	0,88	*0,007	0,54
ARA	0,26	0,58	0,94	0,37	0,88	1	*0,16	0,76
OI	0,8	0,62	*0,21	0,79	0,007	*0,16	1	0,64
SKOR	0,78	0,87	0,74	0,85	0,54	0,76	0,64	1

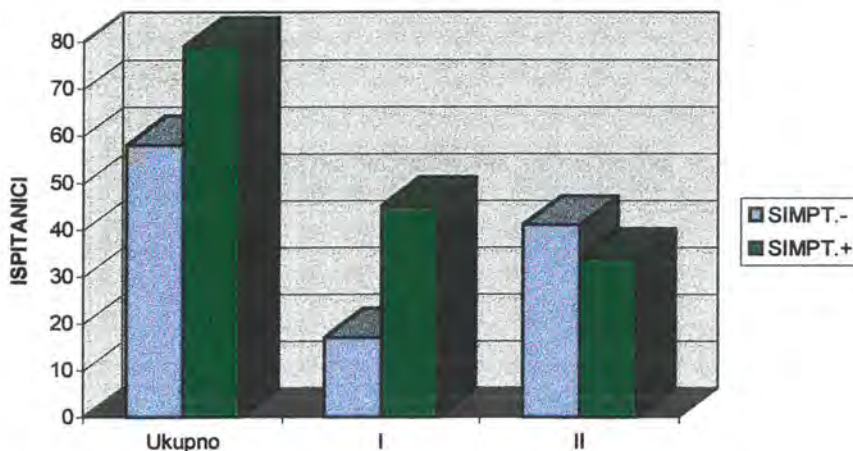
\* nije značajno

Tablica 22. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije u ispitanika II. skupine

r	N	N>5	D	RI	EC	ARA	OI	SKOR
N	1	0,5	*0,22	0,94	*-0,12	0,35	0,55	0,76
N>5	0,5	1	0,44	0,56	0,54	0,67	0,57	0,77
D	*0,22	0,44	1	0,25	0,69	0,71	0,38	0,65
RI	0,94	0,56	0,25	1	*-0,05	0,44	0,59	0,83
EC	-0,12	0,54	0,69	*-0,05	1	0,68	*0,11	0,41
ARA	0,35	0,67	0,71	0,44	0,68	1	0,31	0,71
OI	0,55	0,57	0,38	0,59	*0,11	0,31	1	0,64
SKOR	0,76	0,77	0,65	0,83	0,41	0,71	0,64	1

\*nije značajno

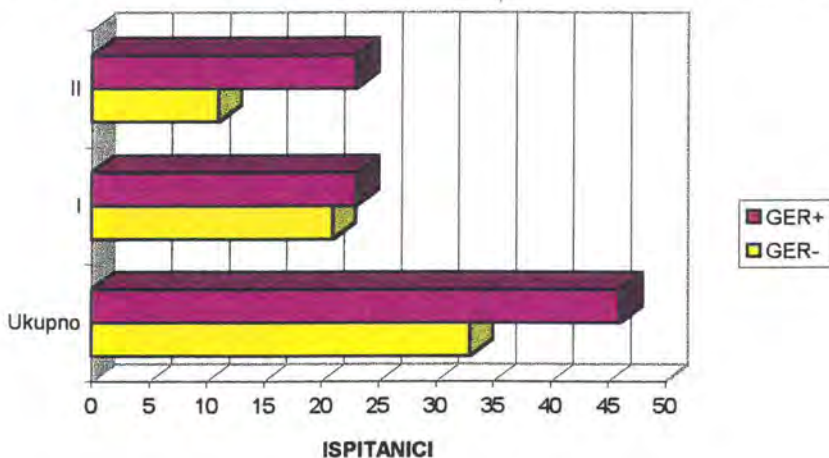
Grafikon 31. Klinička prezentacija GER-a u obje skupine



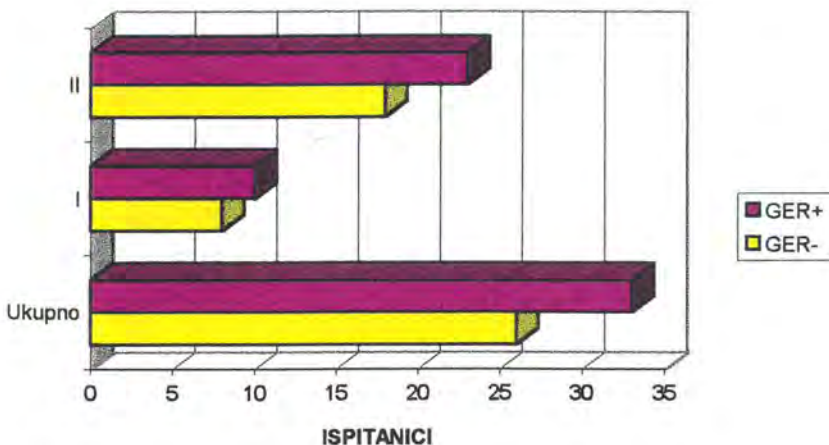
Od 137 ispitanika znatna simptomatologija GER-a bila je prisutna u 79 ispitanika (57,7%), a odsutna u 58 ispitanika (42,3%). Na Grafikonu 31. prikazali smo razlike u prisustvu ili odsustvu kliničke prezentacije bolesti između I. i II. skupine. Nađene razlike su statističke značajne, proporcionalno znatno manji broj ispitanika s recidivnim oboljenjima dišnih putova je imao i izraženu kliničku simptomatologiju GER-a ( $X^2=8,08$   $p=0,0045$ ).

Na Grafikonu 32. prikazan je odnos između GER- i GER+ ispitanika s kliničkom simptomatologijom bolesti. Nisu nađene statistički značajne razlike između GER - i GER+ ispitanika s kliničkom simptomatologijom između obje skupine ( $X^2=1,29$   $p=0,2557$ ). Odnos između GER- i GER+ ispitanika bez kliničke simptomatologije prikazan je na Grafikonu 33. Proporcionalno je u djece bez kliničke simptomatologije podjednaka zastupljenost između GER- i GER+ ispitanika obje skupine ( $X^2=0,06$   $p=0,8056$ ).

**Grafikon 32. GER- i GER+ ispitanici s kliničkom simptomatologijom**



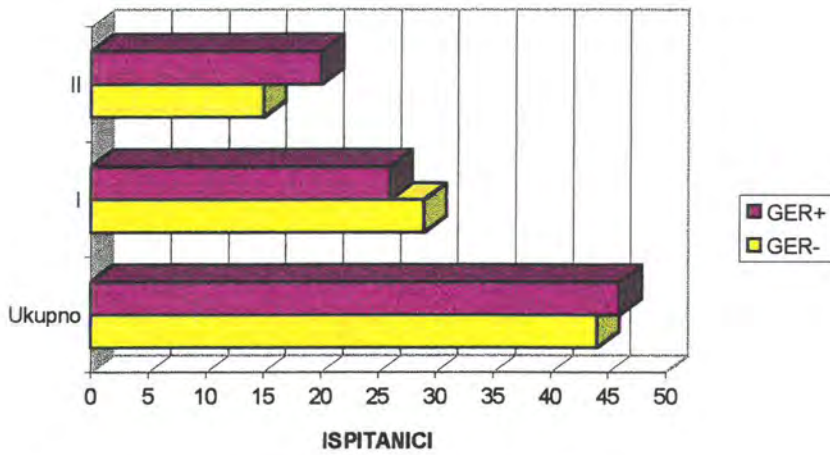
**Grafikon 33. GER- i GER+ ispitanici bez kliničke simptomatologije**



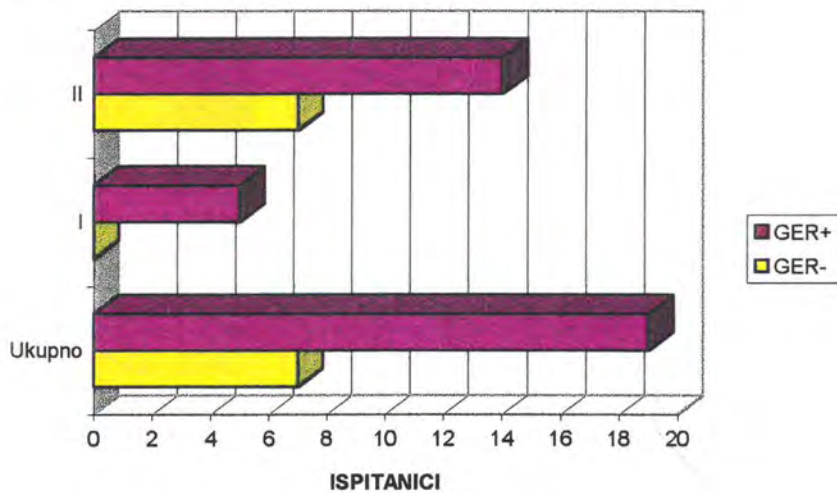
Na Grafikonima 34., 35., i 36. prikazani su GER negativni i GER pozitivni ispitanici u dojenačkoj, predškolskoj i školskoj dobi.  $X^2$  testom nisu nađene statističke značajne razlike GER- i GER+ ispitanika s obzirom na dob između I. i II. skupine.

Također nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na spol GER- i GER+ ispitanika između I. i II. skupine.

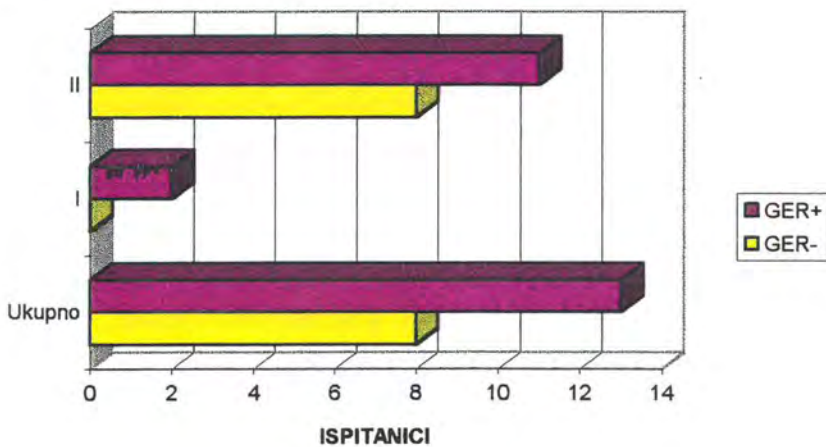
**Grafikon 34. GER- i GER+ ispitanici dojenačke dobi**



**Grafikon 35. GER- i GER+ ispitanici predškolske dobi**



**Grafikon 36. GER- i GER+ ispitanici školske dobi**



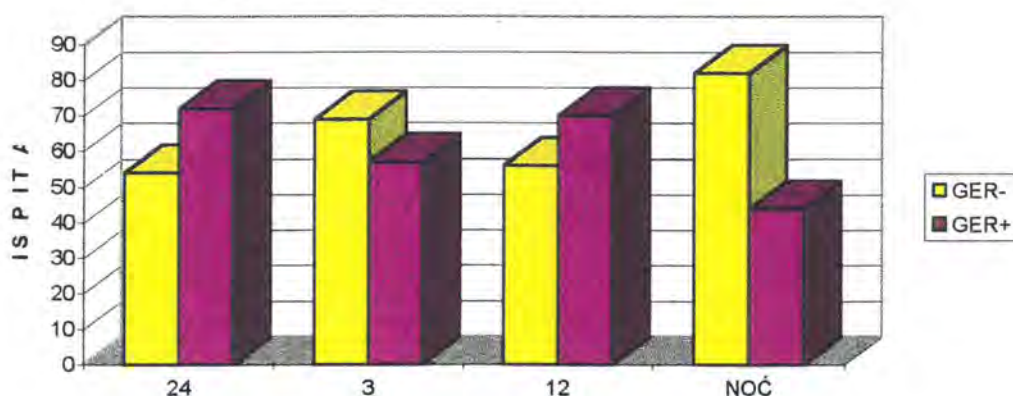


## 7.2. Usporedba između 24-satne pH-metrije u odnosu na 3-satnu, 12-satnu i noćnu

Od 137 ispitanika u kojih je učinjena pH-metrija, izdvojili smo 126 ispitanika s trajanjem pH-metrije od 20 do 24 sata. U 11 ispitanika (9 iz I. i dvojica iz II. skupine), trajanje pH metrije bilo je kraće od 20 sati, te nisu uvršteni u ovo ispitivanje.

Od 126 ispitanika 80 je bilo muškoga, a 46 ženskoga spola. Najveći broj sačinjavala je dojenčad (81 ispitanik-64,3%), 25 djece je bilo predškolske dobi (19,8%), dok je 20 ispitanika bilo školske dobi (15,9%). U I. skupini bilo je 53 ispitanika (42,1%), a u II skupini. (ispitanici s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova) bilo je 73 ispitanika (57,9%).

**Grafikon 37. Usporedba GER- i GER+ ispitanika u 24, 3, 12 i noćnoj pH-metriji**



Na osnovi refluksnog indeksa ( $RI < 5$  ili  $RI > 5$ ) ispitanike smo podijelili u dvije skupine: GER-negativni i GER-pozitivni. Grafikon 37. i Tablica 23. prikazuju odnos između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika tijekom 24, 3, 12 i noćne pH metrije

**Tablica 23. Usporedba GER- i GER+ ispitanika u 24, 3, 12 i noćnoj pH-metriji**

pH-metrija	GER-negativni	GER-pozitivni
24-satna	54 (42,86%)	72 (57,14%)
3-satna	69 (54,80%)	57 (45,20%)
12-satna	56 (44,40%)	70 (55,60%)
noćna	82(64,30%)	44 (34,90%)

Statističku analizu učinili smo  $\chi^2$ - kvadrat testom uz Yatesovu korekciju. Usporedbom 24-satne pH-metrije s 3 i 12-satnom pH-metrijom kao i usporedbom 3-satne s 12-satnom i noćnom pH-metrijom nismo našli statistički značajne razlike između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $p > 0,05$ ). U 24 i 12-satnoj pH- metriji ima proporcionalno podjednak broj GER-negativnih i GER pozitivnih ispitanika ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,8989$ ). Usporedbom 24-satne s noćnom pH-metrijom nađena je značajna razlika između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $\chi^2=11,64$ ,  $p=0,0006$ ). Sličan odnos nađen je i usporedbom 12 satne i noćne pH metrije ( $\chi^2=10,01$ ,  $p=0,0016$ ).

Tablica 24. Deskriptivna statistika parametara pH-metrije u 24, 3, 12 i noćnoj

**24-satna pH-metrija**

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	114.1429	105.5000	7.0000	429.000	84.1165
N>5	2.9360	2.0000	0.0000	17.000	3.3378
D	19.2937	12.0000	0.0000	210.000	25.5941
UV	94.3016	74.5000	1.0000	456.000	85.7468
FV	7.5063	5.6500	0.1000	33.000	6.9683
RI	6.2857	5.3500	0.3000	47.400	5.8441
EC	0.7230	0.6000	0.2000	2.200	0.4169
MED	5.7048	5.7000	4.7000	7.400	0.5028
ARA	102.9190	70.6000	1.2000	580.300	107.2854
ARAI	495.5976	341.4500	5.5000	2531.900	533.5114
OI	4.3897	3.2500	0.1000	17.000	3.5475
SKOR	34.1629	30.9500	1.8000	109.600	24.6551

**3-satna pH-metrija**

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	18.1587	11.0000	0.0000	167.000	21.4003
N>5	0.3840	0.0000	0.0000	5.000	0.9050
D	5.2381	2.0000	0.0000	77.000	10.5758
UV	14.3810	6.5000	0.0000	135.000	22.1189
FV	7.8730	3.8500	0.0000	74.800	11.8967
RI	6.7095	3.9500	0.0000	64.200	8.2656
EC	0.6484	0.5000	0.0000	5.600	0.8164
MED	5.8246	5.8000	4.5000	7.400	0.6986
ARA	15.6357	6.9500	0.0000	178.900	27.6366
ARAI	508.2652	232.2600	0.0000	5802.600	896.4423
OI	4.0643	2.1500	0.0000	34.600	5.2561
SKOR	30.8075	20.5000	0.0000	199.700	35.7159

**12-satna pH-metrija**

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	68.2460	53.5000	2.0000	371.000	58.9911
N>5	1.4444	0.0000	0.0000	10.000	2.2219
D	9.2540	5.0000	0.0000	77.000	13.8771
UV	47.5556	29.5000	0.0000	303.000	49.0198
FV	7.9413	4.9500	0.0000	44.800	8.0083
RI	7.7063	5.7500	0.2000	48.800	7.0932
EC	0.6048	0.5000	0.1000	3.100	0.3815
MED	5.7048	5.7000	4.2000	7.400	0.5650
ARA	50.4802	31.8500	0.3000	270.900	57.1179
ARAI	494.3032	305.2500	3.6000	2563.600	547.6032
OI	4.5405	3.5000	0.0000	18.800	4.0125
SKOR	36.1466	29.6500	1.1000	126.800	30.8084

**Noćna pH-metrija**

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	40.8226	31.0000	0.0000	329.000	43.7926
N>5	1.5610	1.0000	0.0000	16.000	2.4964
D	14.5645	7.0000	0.0000	210.000	23.6173
UV	40.9758	22.0000	0.0000	334.000	53.6325
FV	7.2766	4.0000	0.0000	61.800	9.8708
RI	5.0105	2.9500	0.0000	35.800	5.8938
EC	1.0395	0.7000	0.0000	6.900	1.2259
MED	5.6177	5.7000	4.2000	7.400	0.7644
ARA	47.3669	23.9500	0.0000	557.200	73.7870
ARAI	504.1161	251.4500	0.0000	6190.700	813.2313
OI	4.4871	2.4000	0.0000	35.900	5.5176
SKOR	30.4472	21.7500	0.0000	153.800	29.3338

Deskriptivna statistika prikazana je na Tablici 24. Analizom varijance (ANOVA) parametara u 3, 12-satnoj i noćnoj pH-metriji nađu se statistički značajne razlike. Najveći se broj refluksnih epizoda ( $p < 0,0001$ ) kao i značajno viši refluksni indeks ( $p < 0,0114$ ) opaža u 12-satnoj pH-metriji. Tijekom noći se statistički češće javljaju refluksne epizode duže od 5 minuta ( $p < 0,0001$ ), najduža refluksna epizoda ( $p < 0,0001$ ) dok je čišćenje jednjaka (EC) produženo ( $p < 0,0001$ ) kao i vrijeme izloženosti jednjaka kiselom sadržaju (UV) ( $p < 0,0001$ ). Areja kisele površine je značajno viša u 12-satnoj i noćnoj pH metriji u odnosu na 3-satnu pH-metriju ( $p < 0,0001$ ). Oscilatorni indeks nije se značajno razlikovao u tri promatrana razdoblja. ANOVA u GER negativnih i GER pozitivnih ispitanika pokazala je otprilike iste odnose osim u oscilatornom indeksu koji se u GER negativnih ispitanika značajno nije razlikovao u 12, 3 i noćnoj pH metriji, dok je u GER pozitivnih ispitanika oscilatorni indeks bio značajno viši tijekom noćne pH metrije ( $p < 0,028226$ ). U Prilogu 18. prikazana je deskriptivna statistika parametara pH-metrije GER-negativnih ispitanika, a u Prilogu 19. GER pozitivnih ispitanika..

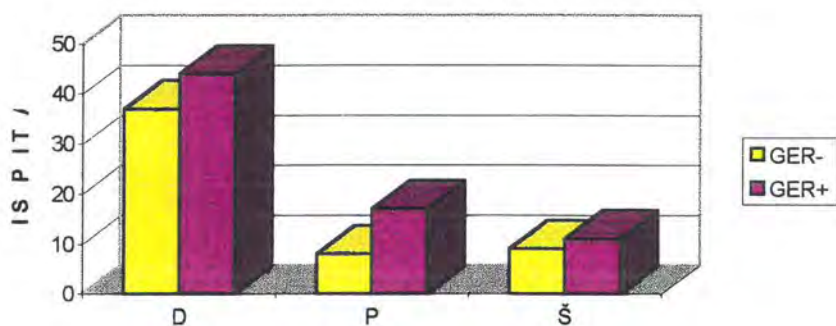
Promatrali smo i razlike između 24-satne, 3-satne, 12-satne i noćne pH-metrije s obzirom na dojenačku (D=81 ispitanika), predškolsku (P=25 ispitanika) i školsku dob (Š=20 ispitanika) (Tablica 25. i Grafikon 38. a. b. c. i d.). Statističku analizu učinili smo  $\chi^2$  testom uz Yatesovu korekciju. Najmanje razlike postoje između 24-satne i 12-satne pH-metrije u dojenačkoj dobi ( $\chi^2=0,10$ ,  $p=0,753$ ), dok su predškolska i školska djece isto zastupljena ( $\chi^2=0$ ,  $p=1,0$ ). Usporedbom 24-satne pH-metrije s 3 i 12-satnom pH-metrijom kao i usporedbom 3-satne s 12-satnom i noćnom pH- metrijom nismo našli statistički značajne razlike između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika u svim dobnim skupinama ( $p > 0,05$ ). U dojenačkoj i predškolskoj dobi postoje značajne razlike između 24-satne i noćne pH-metrije (D  $\chi^2=4,2$   $p=0,0403$ , P  $\chi^2=5,12$   $p=0,0237$ ), dok u školskoj dobi razlika nije značajna (Š  $\chi^2=1,64$   $p=0,2008$ ). Usporedbom 12-satne i noćne pH-metrije značajna razlika postoji samo u predškolskoj dobi ( $\chi^2=5,12$ ,  $p=0,0237$ ), dok u dojenačkoj i školskoj dobi razlike nisu značajne (D  $\chi^2=2,51$   $p=0,1133$ , Š  $\chi^2=2,53$   $p=0,1120$ ).

**Tablica 25. Usporedba GER- i GER+ ispitanika s obzirom na dob tijekom 24, 3, 12 i noćne pH.metrije**

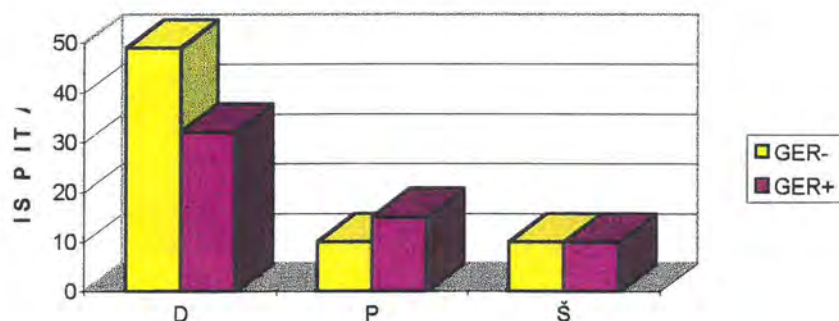
	24		3		12		NOĆNA	
	GER-	GER+	GER-	GER+	GER-	GER+	GER-	GER+
D	37	44	49	32	40	41	51	30
P	8	17	10	15	8	17	17	8
Š	9	11	10	10	8	12	14	6

D-Dojenčad, P-Predškolska, Š-Školska

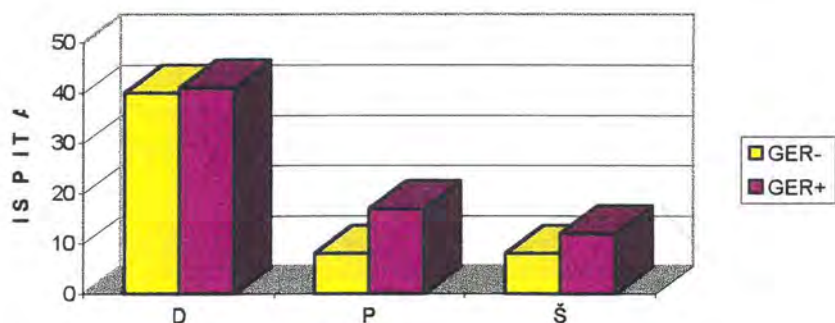
**Grafikon 38. Usporedba između 24, 3, 12 i noćne pH-metrije i dobi**  
**a. 24-satna pH-metrija**



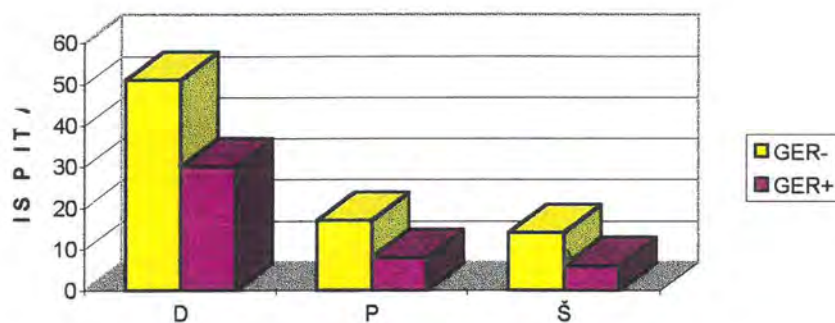
**b. 3-satna pH-metrija**



**c. 12-satna pH-metrija**



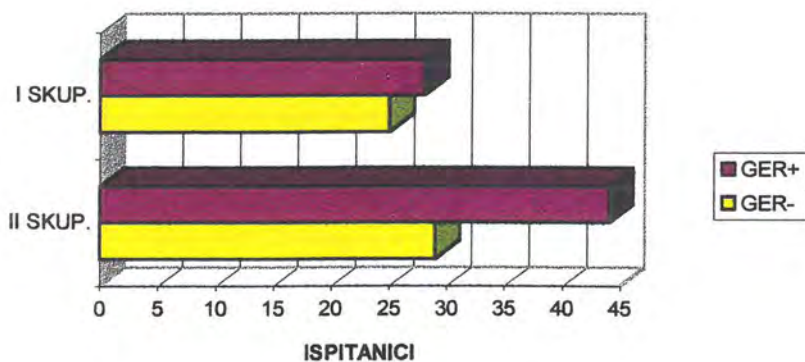
**d. noćna pH-metrija**



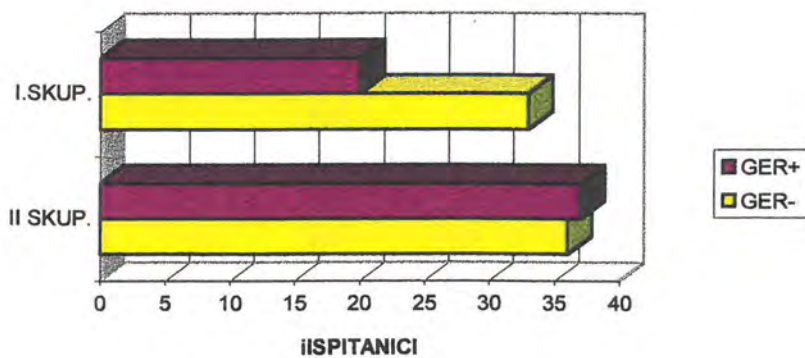
D-Dojenčad, P-Predškolska, Š-Školska

Analizirali smo i ispitanike skupine I. i II. u odnosu na 24-satnu, 3-satnu, 12-satnu i noćnu pH-metriju (Tablica 26. i Grafikon 39.a., b., c. i d.).

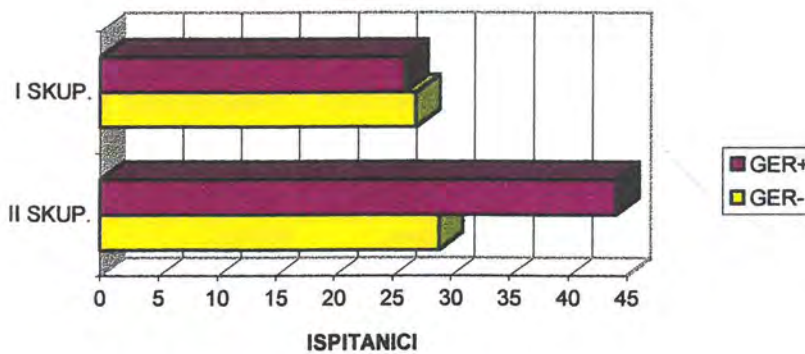
**Grafikon 39. 24, 3, 12 i noćna pH-metrija u I. i II. skupini**  
**a. 24-satna pH-metrija**



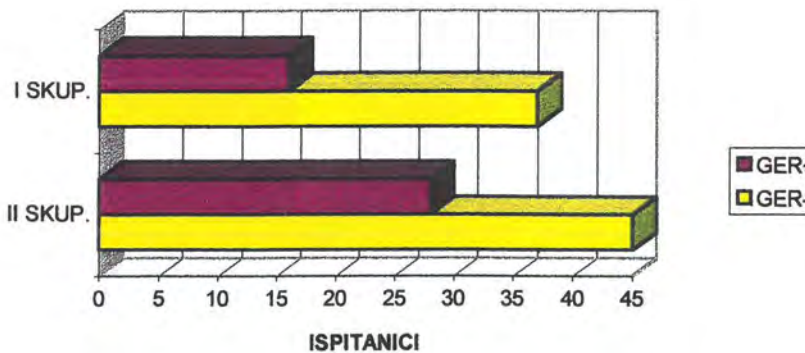
**b. 3-satna pH-metrija**



**c. 12-satna pH-metrija**



**d. noćna pH-metrija**



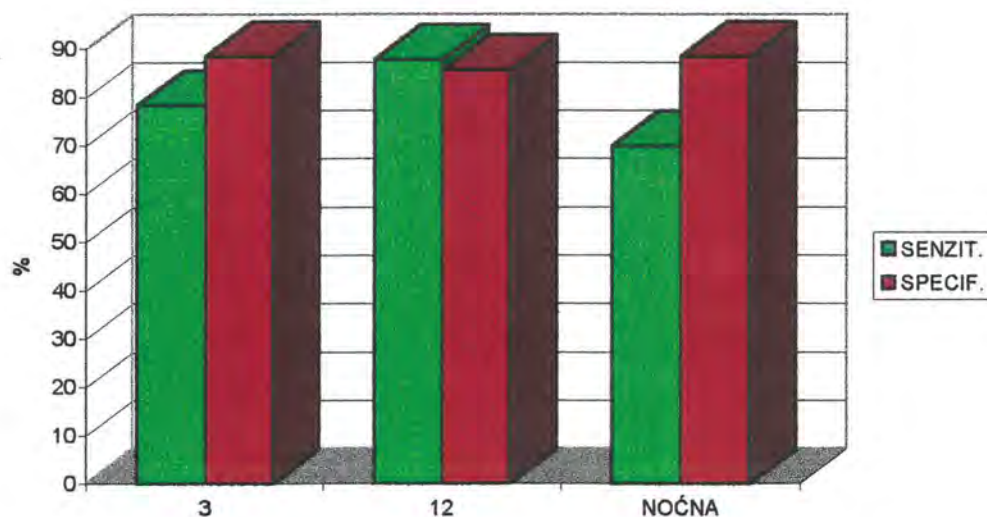
Usporedbom I. i II. skupine  $\chi^2$ -testom uz Yatesovu korekciju nisu opažene statistički značajne razlike GER- i GER+ ispitanika u odnosu na trajanje pH-metrije ( $p > 0,05$ ). U I. skupini usporedbom 24 i 12-satne s noćnom pH-metrijom nađena je statistički značajna razlika između GER- i GER+ ispitanika, odnosno tijekom noćne pH-metrije ima manji broj GER+ ispitanika ( $\chi^2=4,7$   $p=0,0301$ ). Između 3-satne i noćne pH-metrije također je nađena značajna razlika ( $\chi^2=5,44$   $p=0,0197$ ) dok između 24 i 12-satne s 3-satnom pH metrijom u I. skupini ispitanika nije nađena značajna razlika ( $\chi^2=1,87$   $p=0,1720$ ). U II. skupini ispitanika usporedbom 24-satne i noćne pH-metrije nađena je još statistički značajnija razlika ( $\chi^2=12,39$   $p=0,0004$ ). Između 12-satne i noćne pH-metrije također postoje značajne razlike ( $\chi^2=6,17$   $p=0,0130$ ) kao između 24 i 3-satne pH-metrije ( $\chi^2=4,29$   $p=0,0383$ ). Između 24 i 12-satne pH metrije kao i između 3 i 12-satne pH-metrije nije nađena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ).

**Tablica 26. Usporedba GER- i GER+ ispitanika tijekom 24, 3, 12 i noćne pH-metrije u I. i II. skupini**

	24		3		12		NOĆ	
	GER-	GER+	GER-	GER+	GER-	GER+	GER-	GER+
<b>I SKUP.</b>	25	28	33	20	25	28	37	16
<b>II SKUP.</b>	22	49	36	37	29	44	45	28

Analizirali smo senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih te točnost 3, 12 i noćne pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju (Tablica 27., Grafikon 40. i Grafikon 41.).

**Grafikon 40. Senzitivnost i specifičnost 3,12 i noćne pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju**



**Tablica 27. Senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih te točnost 3, 12 i noćne u odnosu na 24-satnu pH-metriju**

**Usporedba između 3 i 24-satne pH-metrije**

	N=126	D=81	P=25	Š=20	I=53	II=73
Senzitivnost	78,30%	74,58%	85%	84,62	70%	78,57%
Specifičnost	88,50%	90,24%	88,89%	81,82	96,15%	82,40%
Poz.prediktivnost	91%	91,67%	94,40%	84,62%	96,56%	88%
Neg.prediktivnost	72,97%	71,15%	72,72%	81,82%	67,57%	70%
Točnost	82,40%	81,00%	86,21%	83,33%	85,48%	80,02%
Stvarno pozitivni	72	44	17	11	28	44
Stvarno negativni	54	37	8	9	25	29
Lažno pozitivni	7	4	1	2	1	6
Lažno negativni	20	15	3	2	8	12

**Usporedba između 12 i 24-satne pH-metrije**

	N=126	D=81	P=25	Š=20	I=53	II=73
Senzitivnost	87,80%	89,90%	85%	84,62%	87,50%	88%
Specifičnost	85,71%	88,10%	80%	81,82%	92,54%	80,06%
Poz.prediktivnost	88,89%	89,90%	89,47%	84,62%	93,33%	86,63%
Neg.prediktivnost	84,44%	88,10%	72,73%	81,82%	86,21%	82,86%
Točnost	86,90%	89,01%	83,33%	83,33%	89,83%	84,88%
Stvarno pozitivni	72	44	17	11	28	44
Stvarno negativni	54	37	8	9	25	29
Lažno pozitivni	9	5	2	2	2	7
Lažno negativni	10	5	3	2	4	6

**Usporedba između noćne i 24-satne pH-metrije**

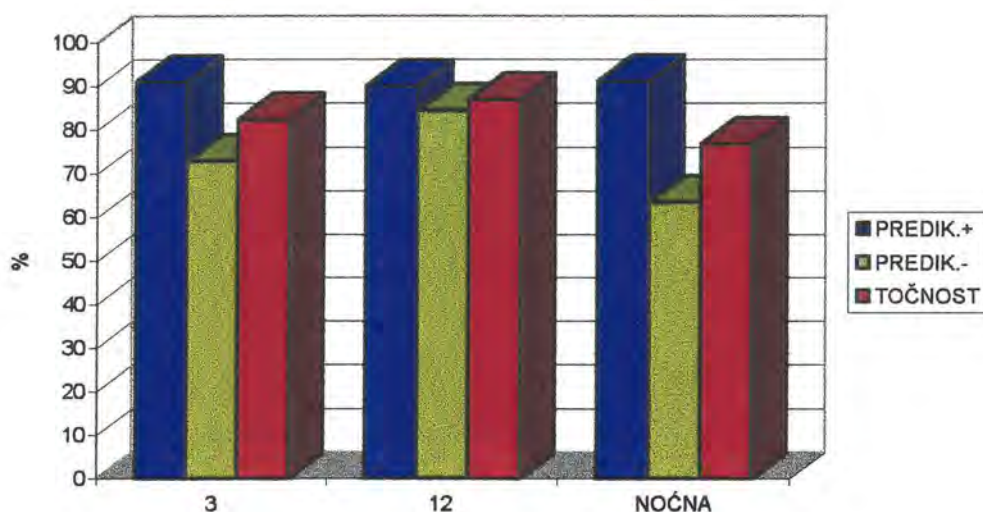
	N=126	D=81	P=25	Š=20	I=53	II=73
Senzitivnost	69,90%	70,97%	68%	68,75%	71,79%	68,75%
Specifičnost	88,53%	88,09%	88,89%	90%	96,15%	82,86%
Poz.prediktivnost	91,14%	89,80%	94,40%	91,67%	96,55%	88%
Neg.prediktivnost	63,52%	67,27%	50%	64,29%	69,44%	59,18%
Točnost	76,82%	77,88%	73,53%	76,92%	81,54%	73,74%
Stvarno pozitivni	72	44	17	11	28	44
Stvarno negativni	54	37	8	9	25	29
Lažno pozitivni	7	5	1	1	1	6
Lažno negativni	31	18	8	5	11	20

N-ukupan broj, D-dojenačka dob, P-predškolska dob, Š-školska dob

I. skupina-odsutna oboljenja dišnih putova, II. skupina- recidivne i/ili kronične bolesti dišnih putova

U odnosu na 24-satnu pH-metriju senzitivnost je najveća s 12-satnom, a naslabija s noćnom pH-metrijom. S obzirom na dob, senzitivnost je podjednako niska u noćnoj pH-metriji u svim dobnim skupinama. U bolesnika s oboljenjima dišnih putova nađena je viša senzitivnost u 3-satnoj pH-metriji a niža u noćnoj pH-metriji u usporedbi s bolesnicima bez oboljenja dišnih putova. Specifičnost je podjednaka u svim analiziranim razdobljima (Tablica 27. i Grafikon 40). U bolesnika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova nađena je niža specifičnost u svim promatranim razdobljima u usporedbi s bolesnicima bez respiratornih tegoba.

**Grafikon 41. Prediktivnost pozitivnih i negativnih kao i točnost 3, 12 i noćne u odnosu na 24-satnu pH-metriju**



Prediktivnost pozitivnih i negativnih kao i točnost 3, 12 i noćne pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju prikazana je na Tablici 27. i Grafikonu 41. Prediktivnost pozitivnih podjednaka je u svim vremenskim razdobljima pH-monitoringa, nešto je manja u 12-satnoj pH-metriji, osobito u djece školske dobi te u skupini ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova. U 12-satnoj pH-metriji nađeno je i najveći broj lažno pozitivnih nalaza. Prediktivnost negativnih kao i točnost je najniža u noćnoj (63,52%), nešto manja je u 3-satnoj pH-metriji (72,9%), dok u 12-satnoj pH-metriji nalazimo najmanji broj lažno negativnih nalaza. S obzirom na dob prediktivnost negativnih kao i točnost je najniža u predškolskoj dobi u noćnoj pH-metriji. Bolesnici s recidivnim i /ili kroničnim oboljenjima dišnih putova imaju nižu negativnu prediktivnost i točnost u noćnoj pH-metriji u odnosu na bolesnike bez simptomatologije sa strane dišnih putova.



### 7.3. Distalna i proksimalna pH-metrija

U 28 ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova učinjena je 24-satna pH-metrija s antimonskim elektrodama na dva nivoa: distalna (3-5 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka) i proksimalna (5 do 10 cm iznad ovisno o dobi). Ukupno je bilo 22 djece muškoga i 6 ženskoga spola. Prosječna dob iznosila je 33 mjeseci (medijan 14 mjeseci), raspona od 3 mjeseca do 10 godina.

**Tablica 28. Usporedba između distalne i proksimalne pH-metrije**

	Mean Dist	Mean Prox	t-value	p
N	112.0357	60.0357	2.77859	0.007495*
N>5	2.3214	1.0741	1.49087	0.141924
D	17.3214	8.6429	1.74346	0.086945
UV	111.1429	43.2857	2.65511	0.010397*
FV	7.4821	3.4214	2.55643	0.013420*
RI	5.9786	2.9929	3.04735	0.003569*
EC	0.7143	0.7571	-0.16350	0.870734
MED	5.8607	6.2000	-1.97874	0.052955
ARA	102.7929	47.3929	2.12933	0.037803*
ARAI	527.8786	221.8071	2.22377	0.030368*
OI	3.6643	1.9929	2.07615	0.042655*
SKOR	31.1107	16.7500	2.76961	0.007677*
PN	49.1429	26.7143	2.54504	0.013817*
PN>5	1.0000	0.1071	2.37686	0.021034*
PD	8.6786	3.2857	1.83807	0.071555
PUV	38.1071	13.8929	2.83116	0.006502*
PFV	9.6000	3.4071	2.85872	0.006032*
PRI	8.0893	3.8857	3.10564	0.003023*
PEC	0.6071	0.4571	0.85101	0.398519
PMED	5.7607	6.2929	-2.93539	0.004885*
PARA	33.0614	17.0393	1.93122	0.058712
PARAI	497.3143	260.8393	1.67206	0.100298
POI	4.8571	1.9429	3.28539	0.001792*

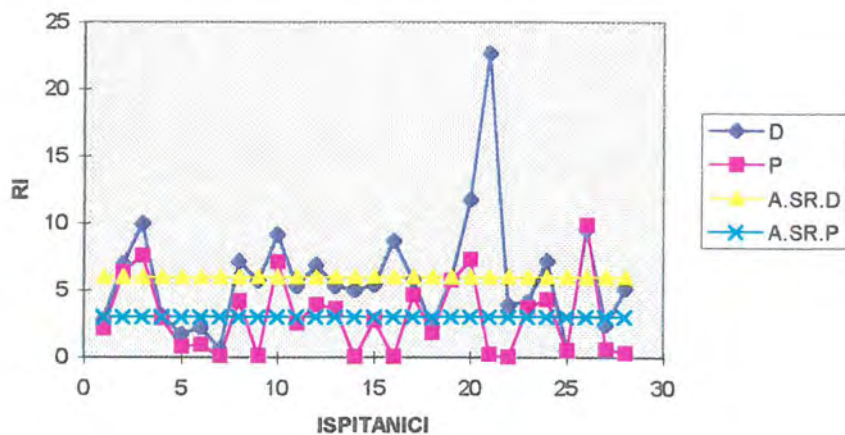
\*  $p < 0,05$

Legenda kao i Tablica 11.

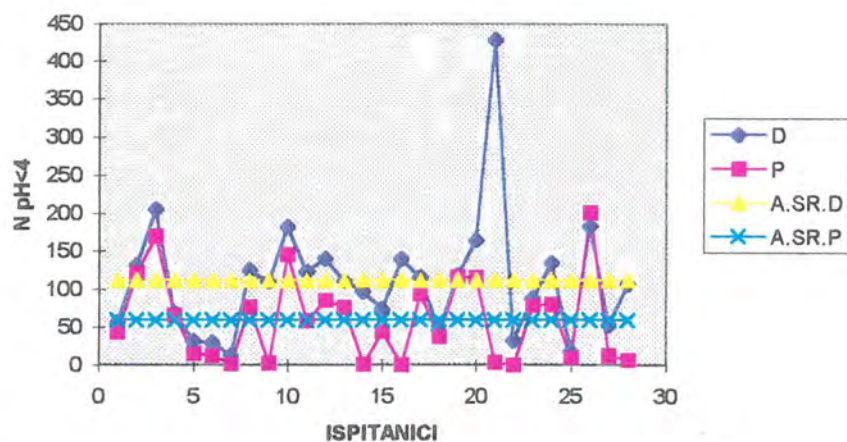
Na Grafikonu 42. i Tablici 28. prikazana je usporedba pojedinih parametara između distalne i proksimalne pH-metrije. Statistički značajna razlika između distalne i proksimalne pH metrije postoji između većine parametara izuzev broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduže refluksne epizode, čišćenja jednjaka i medijana pH jednjaka. Najznačajnija razlika postoji u ukupnom i postprandijalnom refluksnom indeksu te postprandijalnom oscilatornom indeksu.

Grafikon 42. Usporedba distalne i proksimalne pH-metrije (N = 28)

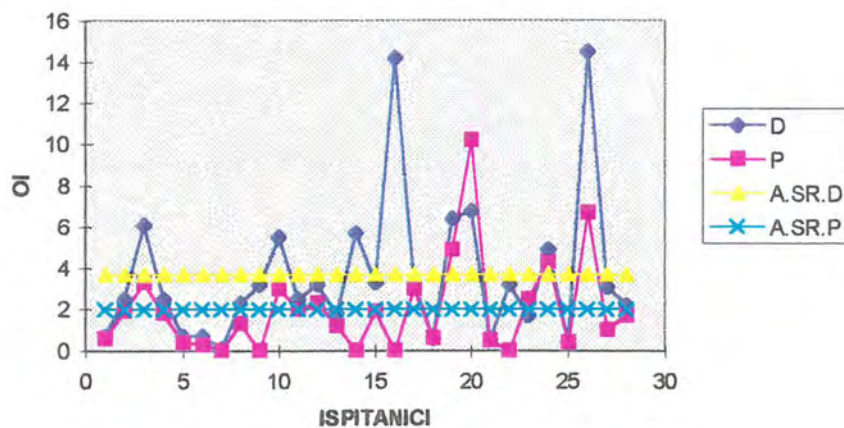
## a. Broj refleksnih epizoda (N pH&lt;4)



## b. Refluksni indeks (RI)



## c. Oscilatorni indeks (OI)



\*D-distalna pH-metrija, P-proksimalna pH-metrija, A.SR.-aritmetička sredina

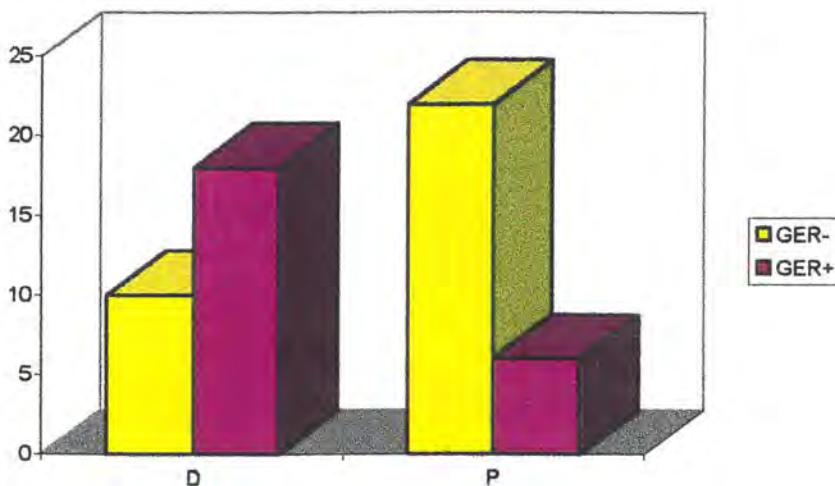
**Tablica 29. Senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih kao i točnost proksimalne u odnosu na distalnu pH-metriju**

Senzitivnost	47,40%
Specifičnost	90,90%
Pozitivna prediktivnost	94,70%
Negativna prediktivnost	50%
Točnost	77,60%
Stvarno pozitivni	18
Stvarno negativni	10
Lažno pozitivni	1
Lažno negativni	10

Iz Tablice 29. vidljivo je da proksimalna pH-metrija ima znatno manju senzitivnost, prediktivnost negativnih kao i točnost u odnosu na distalnu pH-metriju.

Grafikon 43. prikazuje odnos između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika između distalne i proksimalne pH-metrije. Vidljivo je da se distalnom pH-metrijom u znatno većem broju dokazao patološki GER u odnosu na proksimalnu pH-metriju (18 GER-pozitivnih nasuprot 6 GER-negativnih ispitanika).  $\chi^2$ -testom uz Yatesovu korekciju dokazano je da su ove razlike statistički značajne ( $\chi^2=8,82$   $p=0,0030$ ).

**Grafikon 43. Odnos između GER- i GER+ ispitanika između distalne i proksimalne pH-metrije**



\*D- distalna pH-metrija, P- proksimalna pH-metrija

#### 7.4. 24-satna pH-metrija prije i nakon liječenja cisapridom

Djelotvornost liječenja cisapridom analizirali smo u 13 bolesnika. Srednja dob iznosila je 46 mjeseci (od 2 mjeseca do 12 godina, medijan 14), petero djece bilo je dojenačke dobi, a po četvero u preškolskoj i školskoj dobi. Muške je bilo 9, a ženske djece 4. Reaktivni dišni putovi bili su razlog zbog kojeg je izvršena 24-satna pH-metrija u 9 bolesnika, a u preostalih četvero bolesnika 24-satna pH-metrija je učinjena zbog slijedećih uputnih dijagnoza: cistična fibroza, recidivne upale pluća, klinički manifestan GER (bljuckanje, povraćanje i nenapredovanje na težini) te zbog događaja očite životne ugroženosti (DOŽU). Od laboratorijskih nalaza ističemo normalne vrijednosti ukupnih imunoglobulina E (IgE) u 11 bolesnika, dok su u dva bolesnika s reaktivnim dišnim putovima IgE bili povišeni. Simptomatologija GER-a bila je prisutna u 5 bolesnika dok se u 7 bolesnika radilo o "nijemom" GER-u.

S obzirom na pH-metrijske kriterije, dijagnozu fiziološkog GER-a ( $RI < 5$ ) postavili smo u četvero djece, a u 9 bolesnika patološki GER ( $RI > 5$ ). Iako pH-metrijski kriteriji nisu zadovoljavali, mi smo ipak i u djece s fiziološkim refluksom odlučili uvesti antirefluksno liječenje (cisaprid) zbog sljedećih razloga:

- S.K. Žensko dojenče u dobi od dva mjeseca, postavljena dijagnoza cistične fibroze, bljucka, povraća, ne napreduje na težini usprkos supstitucije s enzimima gušterače. Od pH-metrijskih parametara izdvajamo: broj refluksnih epizoda 100, najduža 4, RI 4,3 OI 4,8 i Boich-Ochoa skor 16,6. Primjenom cisaprida uz enzime gušterače dojenče za mjesec dana dobiva 700 grama na težini (prethodna dva mjeseca je na porođajnoj težini), rjeđe bljucka, ne povraća. Na kontrolnoj pH metriji broj refluksnih epizoda 56, najduža 1 minutu, RI 2,4 OI 1, skor 8.
- K.A., Muško dojenče u dobi od 8 mjeseci, recidivne atake otežanoga disanja i hripanja koje se javljaju i do dva puta mjesečno, u više navrata hospitaliziran. Dobro napreduje na težini, povremeno bljucka, kloridi u znoju i IgE u granicama normale. Iako je RI bio ispod 5 (4,1) započeto je liječenje cisapridom. Nakon tri mjeseca atake otežanog disanja do IX mjesečno, rjeđe bljucka, ponovljena pH- metrija (Tablica 30.) te se uz cisaprid uvodi i ranitidin. U daljnjem tijeku smetnje iste, još u dva navarata ponovljena pH-metrija, napravljen i ezofagogram u kojem se nađe obilan gastroezofagealni refluks. Učini se fundoplikacija, postoperativni tijek uredan. Zasad, mjesec dana nakon operacije, dječak je bez smetnji.

**Tablica 30. Prva i kontrolne pH-metrije u dječaka s GER-om i slabim odgovorom na antirefluksno liječenje**

pH-metrija	I	II	III	IV
N	85	146	123	141
RI	4,1	7,1	5,3	6,9
OI	2,1	3	2,5	3,2
SKOR	17,1	44,4	22,2	38,3

Legenda kao i Tablica 11.

- Ž.D., muško dojenče u dobi od 5 mjeseci, od poroda 1-2X mjesečno učestali recidivi kašlja i hripanja, povremeno bljučka. Cl u znoju i IgE u granicama normale. Broj refluksnih epizoda 57, RI 2,8 OI 0,7, Boich-Ochoa skor 15,3. Započeto liječenje cisapridom, u tom razdoblju bez smetnji disanja.
- P.I., dječak u dobi 8 godina. Po porodu dijagnosticirana atrezija jednjaka s traheoezofagealnom fistulom, operiran. Od tada učestale infekcije dišnih putova, osobito recidivni laringitisi i bronhitisi i do 12X godišnje, te u više navrata upale pluća. Kloridi u znoju kao i IgE u granicama normale. Bronhoskopija: larinks uredan, u srednjoj trećini traheje sluznički nabor u obliku polumjeseca, dubok 1,5 cm, slijepog završetka, nalaz bronha uredan. Bronhografija i ezofagogram uredni. 24-satna pH metrija rađena s dvije antimonske elektrode, donja 4 cm iznad donjeg ezofagealnog sfinktera, gornja 10 cm iznad. Distalnom i proksimalnom pH- metrijom nalaz gotovo isti: broj refluksnih epizoda 88, najduža 38 minuta, RI 4,1 OI 1,7 te DeMesterov skor 25,3. Šest mjeseci pod cisapridom, bez ikakvih smetnji disanja.

Tablica 31. Usporedba 24-satne ph metrije prije i poslije liječenja cisapridom

Variable	Mean prije	Mean poslije	t-value	p
N	133.5385	98.3333	1.80030	0.083427
N>5	3.0769*	1.2000*	2.27431*	0.031437*
D	25.1538	12.3333	1.81777	0.080641
UV	117.4615	98.8667	0.44555	0.659611
FV	9.1846*	5.2867*	2.19199*	0.037531*
RI	6.8769*	4.9067*	2.12560*	0.043199*
EC	0.7846	0.6400	0.95491	0.348418
MED	5.7000*	6.1000*	-2.11119*	0.044525*
ARA	150.4692*	63.9800*	2.11889*	0.043812*
ARAI	733.8308	313.4733	1.88331	0.070891
OI	4.6846*	2.4867*	2.31962*	0.028480*
SKOR	38.6900	26.8714	1.67041	0.109006
PN	48.2846	45.8267	0.17899	0.859332
PN>5	1.3077*	0.2000*	2.75983*	0.010456*
PD	16.3077*	3.0667*	3.49854*	0.001703*
PUV	55.0000*	23.9333*	2.40968*	0.023342**
PFV	13.0308*	6.5000*	2.24377*	0.033584*
PRI	10.5692	8.6667	0.78683	0.438494
PEC	0.6462*	0.4200*	2.35046*	0.026614*
PMED	5.6154	5.9067	-1.47450	0.152354
PARA	58.2923	23.6533	1.92271	0.065536
PARAI	798.7923	382.9400	1.84526	0.076419
POI	5.7000	4.1867	0.85428	0.400751

Legenda ista kao i Tablica 11.

Vrijednosti parametara 24-satne pH-metrije prije i nakon liječenja cisapridom prikazane su na Tablici 31. i Grafikonu 44. Srednje vrijednosti svih parametara znatno su bolje nakon liječenja cisapridom. Statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) opažene su kod sljedećih parametara 24-satne pH metrije (ukupno i postprandijalno):

- broj epizoda dužih od 5 minuta
- frakcijsko vrijeme  $\text{pH} < 4$

Statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) opažene su kod sljedećih parametara ukupne pH metrije ali ne i u postprandijalnom razdoblju:

- refluksni indeks
- površina krivulje  $\text{pH} < 4$
- oscilatorni indeks
- medijan pH u jednjaku

Statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) opažene su samo u postprandijalnom razdoblju ali ne i tijekom ukupne pH metrije kod:

- najduže epizode  $\text{pH} < 4$
- ukupnog vremena  $\text{pH} < 4$
- čišćenja jednjaka.

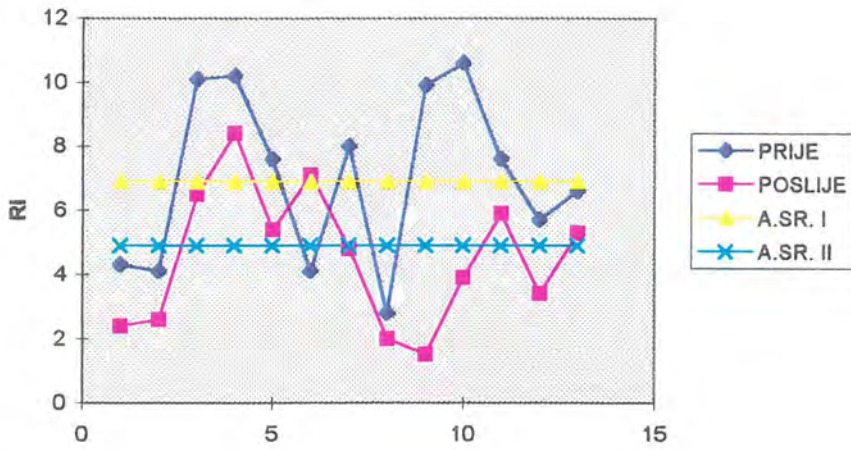
Broj refluksnih epizoda, indeks površine krivulje ispod 4, i skor nisu se statistički značajno mjenali prije i nakon liječenja cisapridom.

U 83 ispitanika primijenili smo cisaprid 4X 0,1 do 0,2 mg/kg po dozi kroz 3 do 6 mjeseci. Iz daljnjeg praćenja isključeno je 23 djece koja su nisu dolazila na kontrolu ili su kontrolirana u mjestu stanovanja. Efekt djelovanja cisaprida pratili smo u 60 bolesnika kliničkim praćenjem (nestanak simptomatologije bolesti, poboljšanje, neuspjeh liječenja), a u 13 bolesnika i kontrolnom pH-metrijom. Tri mjeseca po uvođenju cisaprida u 20 bolesnika u potpunosti je riješena simptomatologija osnovne bolesti (povraćanje, bljućkanje, kašalj i dr.), u 35 bolesnika je bitno smanjena simptomatologija, dok je u dvoje bolesnika zbog nedjelotvornosti uveden pored cisaprida i ranitidin. Nusdjelovanje cisaprida (mučnina, bolovi u truhu i/ili proljevaste stolice) opaženo je u troje ispitanika u kojih je unutar mjesec dana prekinuto liječenje. Znatno poboljšanje parametara pH metrije koreliralo je s potpunim nestankom simptoma bolesti, osobito bljućkanja, te noćnog kašlja i hripanja:

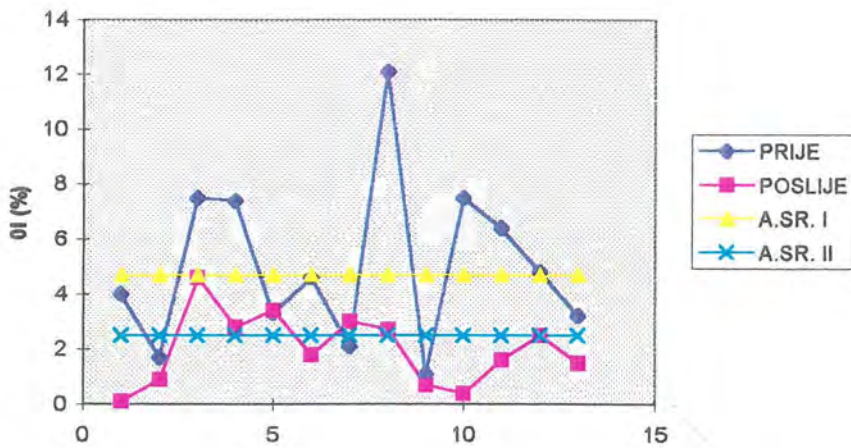
- B.J., djevojčica u dobi od 13 godina u koje je u dojenačkoj dobi biopsijom kože postavljena dijagnoza mastocitoze (Urticaria pigmentosa). Od osme godine života javljaju se atake otežanog disanja uz hripanje, posebice kod napora ili promjene okolne temperature. Zbog navedenih smetnji koje se javljaju 2-3 puta dnevno, djevojčica u više navrata inhalira salbutamol. Kod primitka fizikalni nalaz na plućima uredan, a na koži grudnog koša vide se tamnosmeđe makule veličine jedne kune, nema subjektivni osjećaj svrbeža. IgE i Cl u znoju u granicama normale. Otorinolaringološki pregled, rtg snimka pluća i spirometrija bez osobitosti. 24-satnom pH metrijom nađen znatan GER: broj ataka 148, tri duže od 5 minuta, najduža 23 minuta, RI 8,4 OI 11,7, DeMesterov skor 43,2. Analiziran je i pH želuca (medijan pH u želucu 3, posprandijalno 3,2). U liječenje uvedene inhalacije dinatrijevog kromoglikata uz cisaprid. Nakon tri mjeseca smetnje disanja rjeđe i lašeg intenziteta, rijetko inhalira salbutamol. Kontrolna pH-metrija u poboljšanju: broj ataka  $\text{pH} < 4$  103, jedna duža od 5 minuta, najduža 41, RI 5,1 OI 2,7 te De Mesterov skor 31,2.

Grafikon 44. 24-satna pH-metrija prije i nakon liječenja Cisapridom

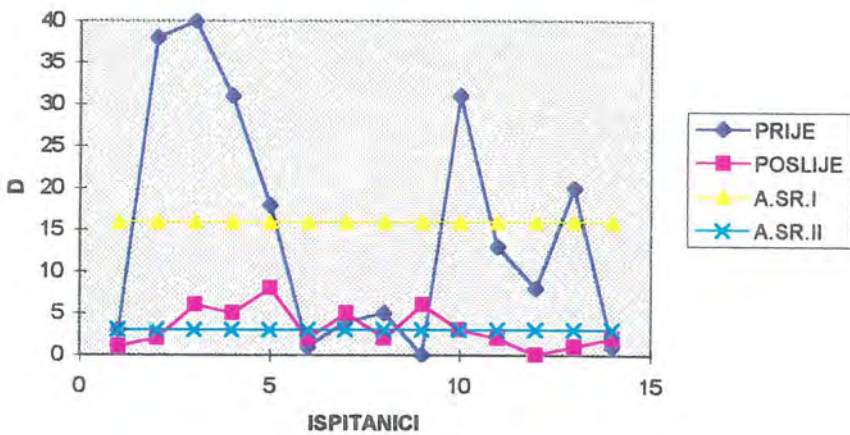
## a. Refluksni indeks



## b. Oscilatorni indeks



## c. Postprandijalna najduža refluksna epizoda

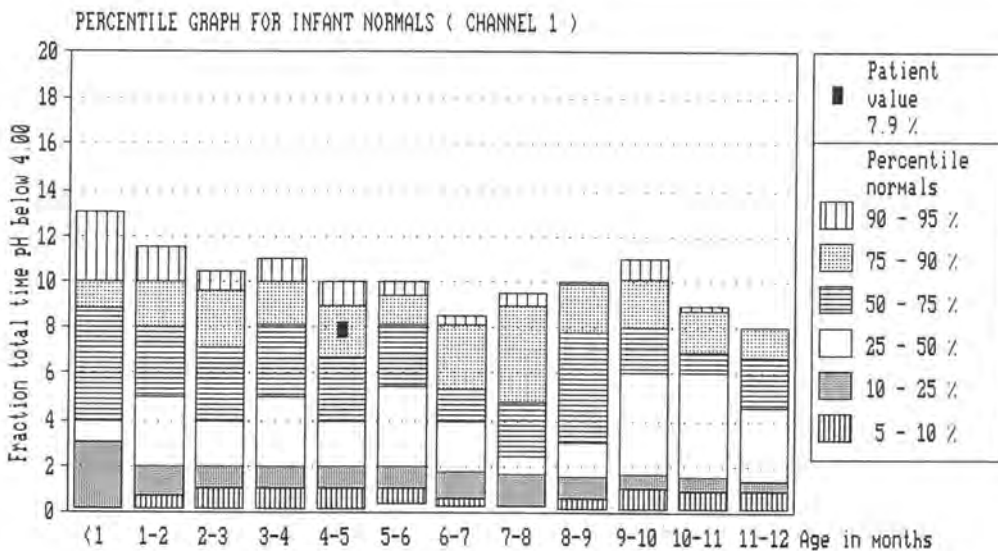


\*D-najduža epizoda( u minutama), A.SR. I i II(aritmetička sredina prije i poslije)

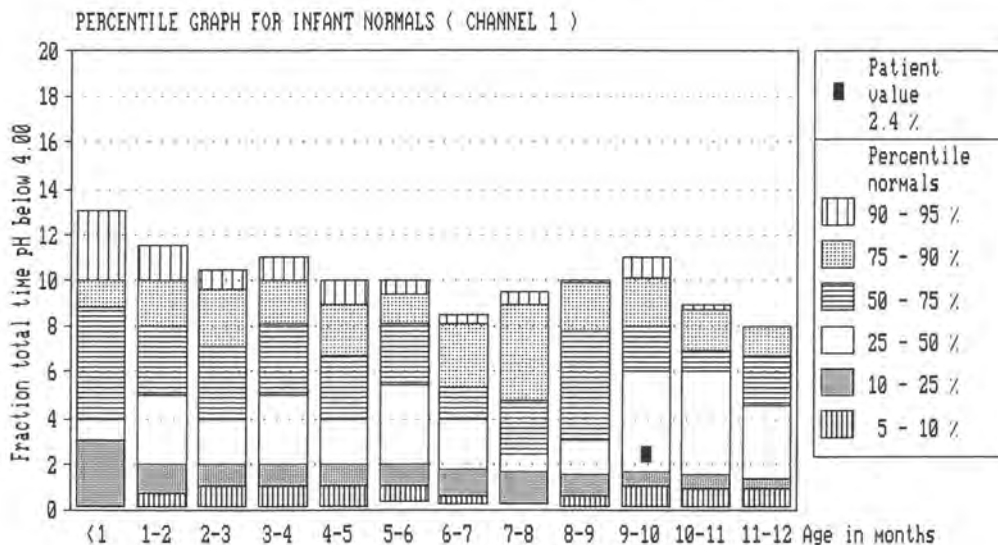
- S.A, dojenče u dobi od 3 mjeseca, zaprimljen na dojenački odjel zbog bljućkanja, povraćanja i nenapredovanja na težini. Učinjena 24-satna pH metrija, nađen znatan gastroezofagealni refluks (Prilog 19). Započeto liječenje cisapridom kroz 4 mjeseca kada je učinjena kontrolna pH metrija. Kod primitka dobro uhranjeno dojenče, ne bljućka niti ne povraća, svi parametri pH metrije ukazuju na fiziološki GER (Prilog 13.). Na Grafikonu 45. prikazano je frakcijsko vrijeme pH ispod 4 u odnosu na normalnu novorođenčad (bolesnik je u području između 70-90%). Na kontrolnoj pH metriji vrijednosti frakcijskog vremena znatno bolje. Ovaj efekt može se i pratiti usporedbom cirkadijalnog trenda frakcijskog vremena prije i nakon liječenja Cisapridom (Grafikon 46.).

**Grafikon 45. Frakcijsko vrijeme prije i nakon liječenja cisapridom**

**a. Prije liječenja**



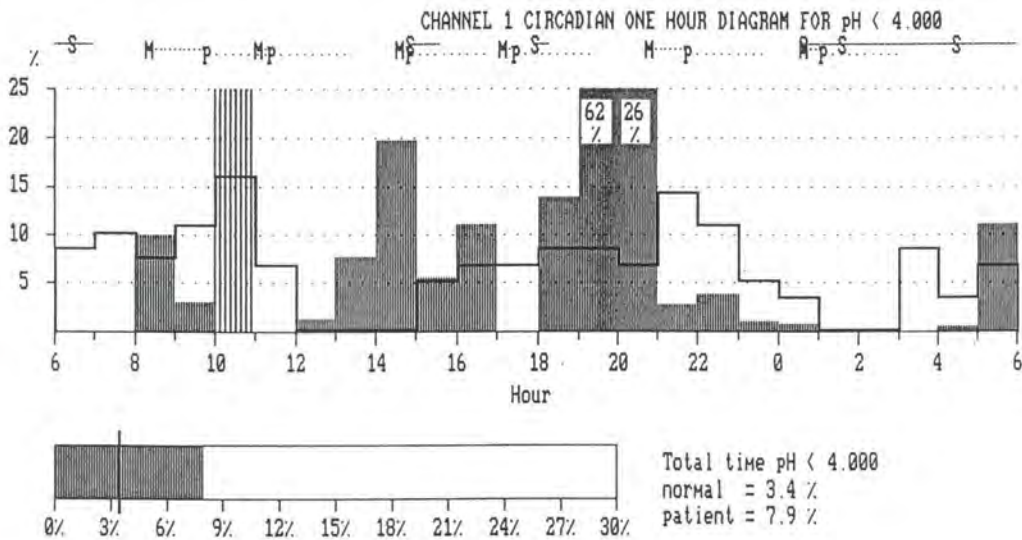
**b. Nakon liječenja cisapridom**



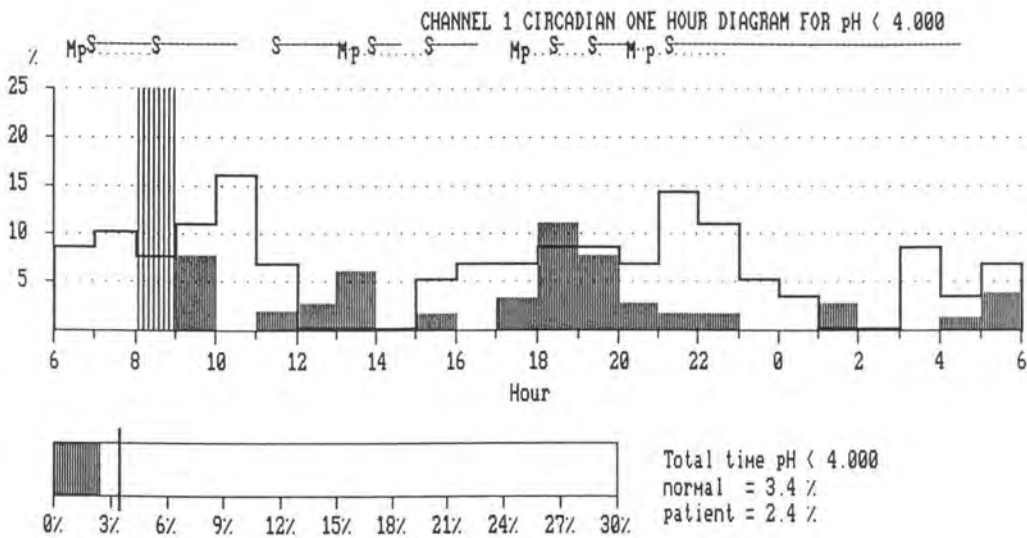


Grafikon 46. Cirkadijalni trend izloženosti kiselom sadržaju u jednjaku

a. Prije liječenja



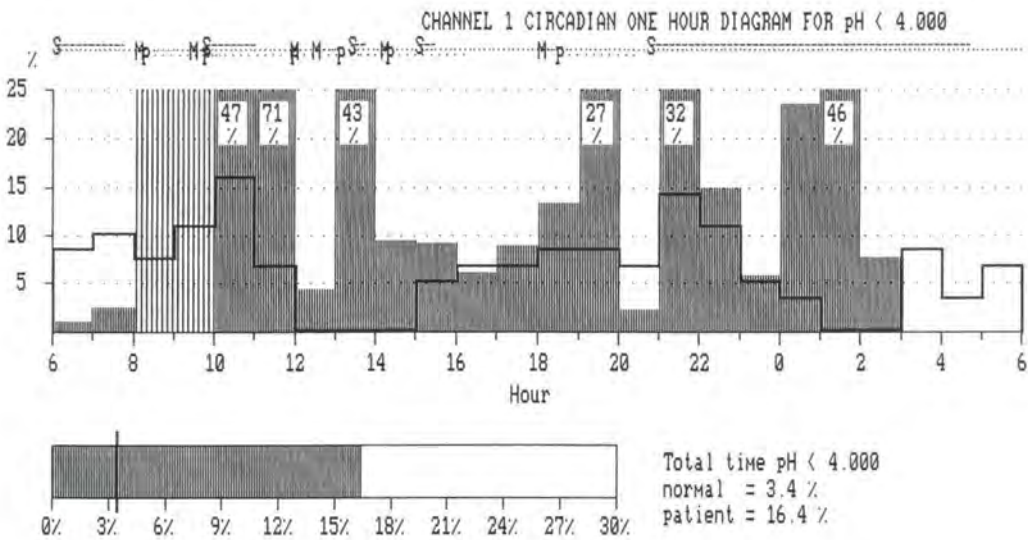
b. Nakon liječenja cisapridom



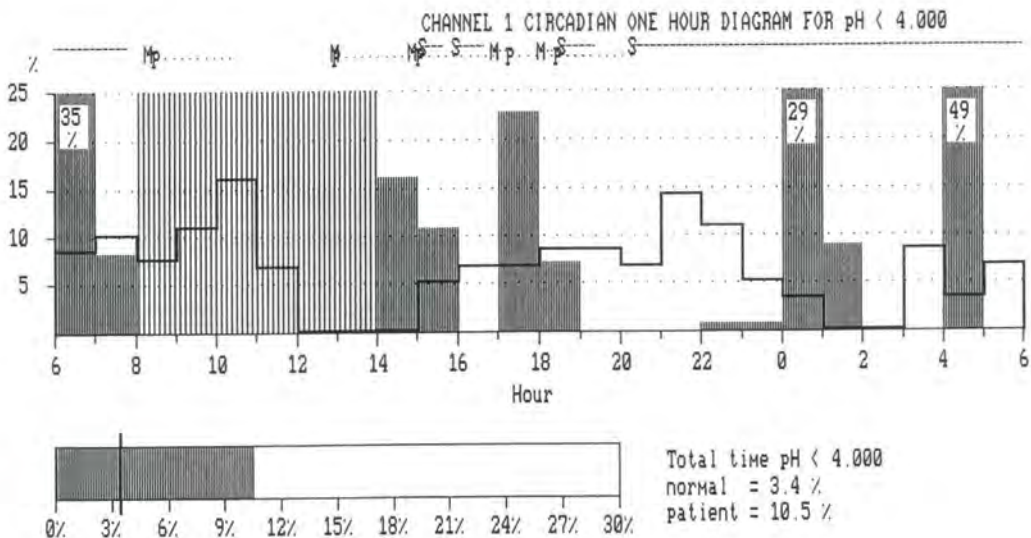
- Š.S., djevojčica u dobi od osam godina, učinjena pH metrijom radi učestalih noćnih ataka otežanog disanja i kašlja. Prethodna bronhološka obrada uredna (IgE, CI u znoju, bronhoskopija i bronhografija uredne). 24-satnom pH metrijom nađen znatan GER (broj ataka 195, 7 dužih od 5 minuta, najduža 22 minute, RI 10,1, OI 4,7). Tri mjeseca nakon liječenja cisapridom smetnje disanja znatno rjeđe i lakše, a nalaz 24-satne pH metrije znatno bolji (broj ataka 132, 4 duže od 5 minuta, najduža 16 minuta, RI 6,5 OI 7,5) (Grafikon 47).

Grafikon 47. Cirkadijalni trend izloženosti kiselom sadržaju u jednjaku

a. Prije liječenja



b. Nakon liječenja cisapridom



## 8. RASPRAVA

### 8.1. Uloga 24-satne pH-metrije u otkrivanju GER-a

Gastroezofagealni refluks može se definirati kao disfunkcija donjeg sfinktera jednjaka zbog čega dolazi do povremenog, nevoljnog i iznenadnog vraćanja želučanog sadržaja u jednjak. Spontano vraćanje želučanoga sadržaja u jednjak događa se kroz cijeli život i u zdravih osoba, ali ako se učestalo ponavlja to nije normalna već patološka pojava, koja se sve više drži uzročnikom brojnih patoloških stanja i oboljenja dječje i odrasle dobi<sup>1 5 38 116 226</sup>.

Zbog čega je u starije djece i odraslih simptomatologija znatnog GER-a različita u odnosu na dojenčad i mlađu djecu, nije u potpunosti razjašnjeno<sup>116 226</sup>. Najčešće su manifestacije GER-a u većeg djeteta kao i u odrasloj dobi bolovi u grudnom košu, gorušica, podrigivanje, kiseli okus u ustima, disfagija, noćne aspiracije, atake kašlja, anemija<sup>7 82 84 100-106</sup>. Znatno GER u preturne novorođenčadi može izazvati apnoične atake kao i aspiracijsku pneumoniju, ponekad i smrtnoga ishoda. Bljuckanje, povraćanje, plač i nemir nejasnoga razloga, te nenapredovanje u težini najčešća su obilježja simptomatskog GER-a u dobi dojenčeta i malog djeteta<sup>226-228</sup>. Danas se sve češće GER povezuje sa sindromom iznenadne dojenačke smrti (SIDS), dok je direktno odgovoran u 75% dojenčadi s događajem očite životne opasnosti (DOŽU)<sup>5 75-78 229</sup>. Oboljenja dišnih puteva uzrokovana GER-om znatno su češća u dječjoj nego u odrasloj dobi<sup>4 190-220</sup>. Care je pred četrdeset godina uočio da se spontani nestanak GER-a javlja u 60% djece s navršениh 18 mjeseci, dok se to rijetko događa u odraslih<sup>46</sup>. ?

Prevalencija znatnoga GER-a iznosi u zemljama Zapadne Evrope oko 8%<sup>8 10 42</sup>. Zbog nedosljednje terminologije, šarolike kliničke slike kao i različitih mogućnosti u postavljanju dijagnoze refluksne bolesti, stvarna prevalencija znatnoga GER-a još uvijek je nepoznata, iako smatramo da je daleko veća. Bolesnici s "nijemim refluksom" i s alkalnim GER-om u većini epidemioloških studija nisu pribrojeni. Nadalje, bolesnici s rijetkom i lakšom simptomatologijom imaju normalan život i rijetko traže medicinsku pomoć. Ne postoji jasan odnos između simptoma i stupnja GER-a, odnosno refluksnoga ezofagitisa, što dodatno stvara teškoće u evaluaciji incidencije GER-a. Sve donedavno smatralo se da je pH-metrija korisna metoda i u otkrivanju duodenogastričnog refluksa (alkalni refluks). Noviji radovi su dokazali da, premda je 24-satna pH-metrija "zlatan standard" u otkrivanju GER-a, ona služi samo za detekciju kiseloga ali ne mješanoga i alkalnoga GER-a<sup>14 230</sup>. Premda je alkalni GER rijedak u dječjoj dobi, tek otkrićem Bilitca moguće je adekvatno pribrojiti i bolesnike s GER-om koji nastaje regurgitacijom duodenogastričnoga sadržaja<sup>134</sup>.

U ovom istraživanju, od 137 ispitanika, 57% je imalo patološki GER. Razlog ovoj visokoj učestalosti znatnog GER-a u naših ispitanika je u tome što su to selekcionirani bolesnici koji su bili podvrgnuti 24-satnoj pH-metriji zbog simptomatološkog GER-a (bljuckanje, povraćanje, nenapredovanje na težini), odnosno bolesnici s respiratornim tegobama ili događajem očite životne ugroženosti (DOŽU). "Nijemi GER", odnosno patološki GER u bolesnika bez kliničke simptomatologije dokazali smo u 57% ispitanika. Circi i Dibins navode da 17% bolesnika u kojih je učinjena Nissenova fundoplikacija nikad nije povraćalo, što govori da "nijemi GER"

nije rijetka pojava<sup>231</sup>. U dječjoj dobi incidencija "nijemog GER-a" u bolesnika s kroničnim respiratornim tegobama iznosi između 46-63%<sup>191 232</sup>.

U našem istraživanju nismo našli znatne razlike između fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na spol. U odrasloj dobi muškarci u odnosu na žene znatno češće imaju reflusni ezofagitis (odnos 2:1 do 3:1), a Barretov je jednjak 10 puta češći u muškarca<sup>42</sup>. Ne navode se razlike u pojavi refluksne bolesti s obzirom na spol ni u dječjoj ni u odrasloj dobi. Također nismo našli bitne razlike između fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na dob, ali u predškolskoj, a posebice u školskoj dobi uočen je veći broj djece s višim stupnjem GER-a (RI>10).

Premda postoje brojna neslaganja o načinu nasljeđivanja, pojedini autori smatraju da se GER nasljeđuje autozomno dominantno s obzirom da se pojava GER-a opaža u većeg broja članova iste porodice<sup>47</sup>. U našem ispitivanju opažena je u 6 ispitanika s patološkim GER-om obiteljska povezanost. Dvoje dojenčadi bez kliničke simptomatologije imalo je patološki GER (starija braća umrla zbog sindroma iznenadne dojenačke smrti). U dvoje bolesnika sa simptomatskim patološkim GER-om, u više članova obitelji bili su prisutni neki od znakova simptomatskog GER-a (povraćanje, gorušica). 24-satnom pH-metrijom dokazan je patološki GER u brata i sestre s dugotrajnim povraćanjem i nenapredovanjem na težini. Iako su podaci o načinu nasljeđivanja kontrovezni, postoji daljnji interes u rasvjetljavanju obiteljske incidencije<sup>233 234 235</sup>. Smatramo da je teško ustanoviti nasljednu povezanost s obzirom na visoku incidenciju GER u općoj populaciji.

U pedijatrijskoj literaturi, posebice u dojenačko doba, nisu učinjena istraživanja o povezanosti povećanog intraabdominalnog pritiska (debljina, opstipacija) i GER-a. U odrasloj dobi uočeno je da povećani intraabdominalni pritisak pogoduje nastanku GER-a, te je opažena veća incidencija u gojaznih odraslih osoba kao i u trudnica<sup>14 42</sup>. U našem istraživanju od troje gojazne djece, u dvoje je dokazan patološki GER.

Još uvi jek postoje brojna neslaganja o patogenetskom mehanizmu GER-a<sup>226</sup>. Dugo se pretpostavljalo se da je osnovni uzrok nastanka GER-a niski ili odsutan tonus donjeg sfinktera jednjaka. On i dalje predstavlja važan čimbenik antirefluksne barijere i veći broj refluksnih epizoda nastaje kao posljedica njegovog odsustva ili sniženja. Zahvaljujući brojnim istraživanjima o patogenetskom mehanizmu GER-a kao i otkrićem sofisticiranih metoda dokazivanja GER-a pokazalo se da su takva razmišljanja previše jednostavna da bi rasvjetlila taj važan problem dječje i odrasle dobi. U današnje vrijeme smatra se da najveći broj refluksnih epizoda nastaje zbog prolazne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka neovisno o aktu gutanja. Brojni drugi čimbenici pogoduju nastanku GER-a poput povećanog intraželučanog tlaka, produženog pražnjenja želuca, djelovanja pojedinih hormona i čimbenika okoline (hrana, alkohol)<sup>34-41 48-59</sup>.

24-satna pH-metrija predstavlja "zlatni standard" u otkrivanju bolesnika s patološkim GER-om zbog izrazito visoke senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na druge dijagnostičke testove<sup>13 16 38 114</sup>. Senzitivnost se kreće od 87 do 93,3%, a specifičnost između 92,9 i 98%. Glavna prednost te metode je što se može učiniti u ambulantnih bolesnika (ne zahtijeva hospitalizaciju), provodi se tijekom fiziološke aktivnosti djeteta i što kvantificira stupanj GER-a ali ne i količinu refluksnog sadržaja. Usporedbom s ostalim testovima, 24-satnom pH-metrijom ne može se dokazati hijatalna hernija, strikture ili ostale anatomske abnormalnosti jednjaka, ezofagitis, te aspiracija u dišne puteve<sup>116</sup>.

U našem istraživanju u 20 ispitanika uspoređivali smo 24-satnu pH metriju s ezofagogramom. U 5 ispitanika s pH-metrijskim kriterijem fiziološkog GER-a (RI<5) ezofagogramom je nađen gastroezofagealni refluks. Od 15 ispitanika s pH-metrijskim

kriterijem patološkog GER-a ( $RI > 5$ ) u 10 ispitanika ezofagogramom je potvrđen GER, a u 5 ispitanika pretraga je bila negativna. Iako se radi o malom broju ispitanika te stoga rezultati nisu pouzdani, senzitivnost u našem ispitivanju iznosi 75% a specifičnost 50% što je približno slično rezultatima drugih autora<sup>88 236</sup>. Nedostaci te metode su nedovoljna standardizacija te znatno manja senzitivnost (85%) i specifičnost (40%) u odnosu na druge metode, osobito na 24-satnu pH-metriju<sup>236</sup>. Ako se primijeni manji volumen obroka s barijem, mogu se dobiti lažno negativni rezultat. Lažno pozitivni nalaz GER-a dobije se ako se primjenjuju provokativni postupci, ako dojenče nije dovoljno utopljeno ili plače te ako se barij pasira preko sonde. Pojedini autori navode i do 35% lažno pozitivnih rezultata, a lažno negativnih do 14%<sup>85</sup>. Glavni nedostatak te metode je znatna izloženost rentgenskom zračenju<sup>5 6 7 88 89 236</sup>. Smatramo da se ezofagogram ne smije koristiti u postavljanju dijagnoze i kvantificiranju GER-a s obzirom da se dinamika u jednjaku promatra kroz kratko razdoblje. Rezultati dobiveni ezofagogramom mogu biti totalno nevjerodostojni i zbunjujući te je moguće da se znatan GER ne dijagnosticira, a fiziološki GER označi patološkim<sup>38</sup>. Ezofagogram ima svoje mjesto u otkrivanju znatnih morfoloških promjena kao što su strikture jednjaka, hijatalna hernija, druge anomalije gastrointestinalnog trakta te evaluacija akta gutanja<sup>38 236</sup>.

Na Klinici za dječje bolesti KBC Rijeka tijekom retrospektivnog petogodišnjeg istraživanja (od 1.1. 1988. do 31.12. 1992.) ukupno je na osnovi ezofagograma (79,2%) ili kliničke simptomatologije u 77 djece postavljena dijagnoza GER-a.<sup>237</sup> Iako su rezultati ovog i našeg istraživanja slabo komparabilni zbog različite metodologije, u tom petogodišnjem ispitivanju prosječno je godišnje u 15 djece postavljena dijagnoza GER-a (bez razlikovanja fiziološkog i patološkog GER-a) a u našem istraživanju prosječno se godišnje u 26 djece postavlja dijagnoza patološkog GER-a. Vjerojatno je ovaj trend porasta u postavljanju dijagnoze GER-a uvjetovan primjenom 24-satne pH-metrije i u ispitanika bez znatne simptomatologije ("nijemi GER").

Samo u troje ispitanika sa znatnim GER-om dokazali smo hijatalnu herniju. S obzirom da smo u ispitivanju dijagnozu GER-a postavljali isključivo na osnovi 24-satne pH-metrije, a ezofagogramom nam je služio samo kao komplementarna metoda, vjerojatno bi broj ispitanika s hijatalnom hernijom bio veći da smo u svih ispitanika sa znatnim GER-om primijenili i ezofagogram. U starijoj je literaturi naziv hijatalna hernija bio gotovo sinonim za gastroezofagealni refluks<sup>1 46</sup>. Istraživanja donjeg sfinktera jednjaka kao i razumijevanja njegove funkcije umanjila su važnost hijatalne hernije u nastanku GER-a<sup>39 40</sup>. U djece uz hijatalnu herniju gotovo redovito nalazimo i GER, no GER može biti klinički znatan i bez hijatalne hernije. Incidencija hijatalne hernije znatno je viša u bolesnika s patološkim gastroezofagealnim refluksom u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Novija istraživanja ponovo su naglasila ulogu hijatalne hernije u nastanku GER-a. Naime, hijatalna hernija povezana je s brojnijim i dužim refluksnim epizodama kao i nastankom ezofagitisa<sup>41 238 239</sup>. Stewart i sur. navode da je od 95 djece s GER-om hijatalna hernija bila prisutna u 37 (39%) a odsutna u 58 (61%). 24-satnom pH-metrijom u bolesnika s hijatalnom hernijom nađeno je statistički znatno veći broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta što potvrđuje da je čišćenje jednjaka bitno slabije. Ezofagitis je dokazan češće u bolesnika s hijatalnom hernijom<sup>41</sup>. Mital i sur. smatraju da je češća pojava ezofagitisa u djece s GER-om i hijatalnom hernijom posljedica zarobljavanja refluksnog sadržaja u kilnoj vreći, te je stoga jednjak učestalo izložen štetnom sadržaju<sup>40</sup>. Većina autora drži da je u djece s pH-metrijskim kriterijima znatnog GER-a potrebno učiniti ezofagogram, endoskopiju i biopsiju. Ako se dokaže hijatalna hernija i ezofagitis, potrebno je agresivno medikamentozno liječenje, a u pojedinim

slučajevima i operativno liječenje<sup>41 239</sup>, iako sam nalaz hijatalne hernije s ili bez GER-a nije isključiva indikacija za operativni zahvat<sup>46</sup>.

Iako u ovom istraživanju nismo uspoređivali scintigrafiju s 24-satnom pH-metrijom, na osnovi zapažanja dosadašnjih istraživanja smatramo da scintigrafija ima svoje mjesto u otkrivanju djece s GER-om. U odnosu na 24-satnu pH-metriju scintigrafija ne ovisi o pH želučanog sadržaja te se njome može analizirati refluks čiji je pH viši od 4 kao kod postprandijalnog refluksa u dojenčeta, kod ahloridije, te kod duodenogastričnog refluksa. Pojedini autori navode njenu senzitivnost i specifičnost 86% do 92%<sup>38 90 240</sup>. Osnovni nedostaci scintigrafije su da se ne izvodi u fiziološkim uvjetima i slično kao i kod ezofagograma dinamika u jednjaku se promatra kroz kratko razdoblje tako da je moguće da se znatan GER ne dijagnosticira, a fiziološki označi patološkim<sup>38 108 109</sup>.

Premda još uvijek ne postoji definitivna standardizacija pH-monitoringa, u ovom istraživanju koristili smo preporuke europskog i sjevernoameričkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju i nutriciju (ESPEGAN i NASPGN)<sup>115 116</sup>. Većina autora se slaže da je najvažniji parametar pH-monitoringa u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a refluksni indeks (RI)<sup>115 116 241 242</sup>. Davies i Sandhu RI <5 označuju fiziološkim, a RI >5 patološkim. Isti autori RI od 5-10 smatraju blagim, RI 10-20 umjerenim, a RI >20 teškim GER-om<sup>38</sup>. Vandenplas i suradnici su na osnovi pH-monitoringa u 509 zdrave dojenčadi predložili da se u dojenačkoj dobi fiziološki GER označava ako je RI <10, a u djece nakon 12 mjeseci ako je RI <5<sup>127</sup>. Ukupan broj refluksnih epizoda, broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta kao i najduža refluksna epizoda također su važni parametri u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a. Svi ovi parametri evaluiraju isti problem, pad pH u jednjaku ispod 4, ali među njima RI je najznačajniji parametar koji nam služi u razlikovanju fiziološkog od patološkog GER-a<sup>241 242</sup>.

Tijekom 30-mjesečnog ispitivanja u 137 ispitanika u kojih je učinjena 24-satna pH-metrija, na osnovi kriterija Daviesa i Sandhu<sup>38</sup>, fiziološki GER-a dokazan je u 59 (43,1%) a patološki u 78 ispitanika (56,9%). Ako naše ispitanike podvrgnemo kriterijima Vandenplasa i sur., tada bi 89 ispitanika (65%) imalo fiziološki a 48 (35%) patološki GER. Smatramo da je RI <5 optimalna granica za razlikovanje fiziološkog od patološkog GER-a neovisno o dobi. U pojedinim ispitanika, gdje je RI bio i niži od 5, a klinička simptomatologija znatna, primjenom adekvatnog režima prehrane kao i uvođenjem prokinetika uspjeli smo riješiti simptomatologiju GER-a.

Iz Tablice 11. vidljivo je da je prosječni RI iznosio 6,2, broj refluksnih epizoda 110, broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta 3,2, dok je prosječno najduža refluksna epizoda trajala 22 minute. Prosječni medijan pH jednjaka bio je 5,7, kisela refluksna površina 128, skor 34 a prosječni oscilatorni indeks (OI) 4,1. Usporedbom parametara pH-metrije ispitanika s fiziološkim i patološkim GER-om nađene su znatne razlike u gotovo svim parametrima, osim u čišćenju jednjaka (EC) (Tablica 13.).

Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije kretao se od vrlo visokog stupnja do statistički neznčajnog (od 0,96 do 0,07) (Tablica 12. i Grafikoni 9., 10., 11., i 12.). Vrlo visok stupanj korelacije nađen je između refluksnog indeksa (RI) i broja refluksnih epizoda (0,96) te RI i skora (0,85). Vandeplas i sur. navode nešto niži stupanj korelacije između RI i broja refluksnih epizoda (0,68), dok je između RI i broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta nađen visoki stupanj korelacije (0,86) (u našem ispitivanju 0,64)<sup>243</sup>. Te su razlike vjerojatno uvjetovane odabirom ispitanika s obzirom da su Vandenplas i sur. analizu učinili u 509 zdravih dojenčeta, a mi u 137 ispitanika cjelokupne dječje dobi, a u kojih je u 78 (56,9%) dokazan patološki GER. Korelacija

između RI i OI u našem ispitivanju je prihvatljiva (0,68), dok korelacije između RI i čišćenja jednjaka nema (0,08). Vandenplas, Lepoudre i Helven navode u 173 zdrave dojenčadi sličnu korelaciju između RI i OI (0,75), dok za korelaciju između čišćenja jednjaka (EC) i ostalih parametara nema izvještaja vjerojatno zbog toga što je to novi parametar u softveru pH monitoringa<sup>126</sup>. Čišćenje jednjaka (EC) najbolje korelira s kiselim površinom (ARA) (0,8) te najdužom refluksnom epizodom (0,79). Vandenplas i sur. su pored oscilatornog indeksa uveli pedijatrijsku literaturu i površinu kisele krivulje (ARA) koja je već danas uključena u softver pH-monitoringa<sup>125</sup>. Korelacija između RI i ARA u našem ispitivanju (0,40) bila je približno slična kao i u njihovom ispitivanju (0,44). Usporedbom tog parametra (ARA) s endoskopskim nalazima u 112 dojenčadi sa simptomatskim ili "nijemim GER-om", Vandenplas i sur. zaključuju da površina kisele krivulje (ARA) 2000 ili veća upozorava na upalne promjene jednjaka (ezofagitis). Senzitivnost ovog parametra u dokazivanju ezofagitisa iznosi 93% a specifičnost 50%<sup>125</sup>. S obzirom na vrlo visoki stupanj korelacije površine kisele krivulje (ARA) s čišćenjem jednjaka (0,8)) i s najdužom refluksnom epizodom (0,82) smatramo da su potrebna dodatna istraživanja o evaluaciji ova dva parametra kao prediktora ezofagitisa.

Na osnovi kliničke prezentacije gastroezofagealni refluks je u dječjoj dobi klasificiran u tri skupine: funkcionalni (fiziološki), primarno patološki i sekundarni patološki GER<sup>5 67</sup>. Sekundarni patološki gastroezofagealni refluks označuje djecu s GER-om koji nastaje u svezi s nekom drugom podlježećom bolesti (Tablica 2.). U svrhu liječenja GER neophodno je razlučiti primarni patološki od sekundarnog patološkog GER-a jer se ponekad liječenjem osnovne bolesti rješava i simptomatologiju GER-a<sup>5</sup>. Od 78 ispitanika s patološkim GER-om, u 14 ispitanika (18%) dokazan je sekundarni patološki GER. Sekundarni patološki GER dokazan je u sljedećim bolestima: u 5 bolesnika s alergijom na kravljje mlijeko, u dvoje bolesnika koji su po porodu operirani zbog hipertrofične stenozе pilorusa, u dvoje bolesnika s kongenitalnom srčanom greškom, u dvoje bolesnika s vezokoureteralnim refluksom te u dvoje bolesnika s kožnim promjenama (Urticaria pigmentosa, Dysplasia hypohidrotica ectodermalis). Jedan bolesnik s recidivnim upalama pluća koji je po porodu operiran zbog atrezije jednjaka i traheozofagealne fistule imao je patološki GER.

U 9 dojenčadi alergija na proteine kravljeg mlijeka postavljena je na osnovi kliničke simptomatologije te pozitivne alergoimunološke obrade (Prick test, povišeni ukupni i specifični IgE). 24-satnom pH-metrijom u četvero bolesnika nađen je fiziološki, a u 5 patološki GER. Uz hipoalergijsku prehranu u sve djece nisu se više javljale alergijske manifestacije kao i ni simptomatologija GER-a. Izvještaji različitih autora potvrđuju da patološki GER može biti sekundaran zbog alergije na hranu i da je sveza između GER u alergije na proteine kravljeg mlijeka vrlo učestala u dojenačkoj dobi<sup>86 87 91 244 245</sup>. Cavataio i sur. su u 14 od 47 ispitanika s GER-om (30%) dokazali svezu između alergije na proteine kravljeg mlijeka i sekundarnoga patološkog GER-a<sup>244</sup>. Isti autori su dokazali statistički značajno više vrijednosti ukupnih i specifičnih IGE u bolesnika s alergijom na kravljje mlijeko i sekundarnim GER-om u odnosu na bolesnike s alergijom na proteine kravljeg mlijeka bez GER-a. Bolesnici s alergijom na proteine kravljeg mlijeka i sekundarnim GER-om imaju i tipičan pH metrijski nalaz: karakteriziran progresivnim sporim padom pH jednjaka između dvaju obroka<sup>244</sup>.

Sekundarni patološki GER češće se opisuje u djece s kongenitalnim srčanim greškama, oboljenjima bubrega te nakon operacija atrezije jednjaka, odnosno pilorostenozе. Premda je iz našeg ispitivanja zbog malog broja ispitanika teško izvući neke zaključke ili preporuke, slažemo se s drugim autorima da u ovim, kao i nekim drugim bolestima (Tablica 2.), treba aktivno tražiti GER s obzirom da antirefluksno

liječenje može bitno utjecati na osnovnu bolest, odnosno na kvalitetu života<sup>5 6 7</sup>. Posebno bismo izdvojili dvoje djece s kožnim oboljenjima (*Urticaria pigmentosa* i *Dysplasia hypohidrotica ectodermalis*) i sekundarnim patološkim GER-om jer kompjuteriziranim pretraživanjem datoteke (Medline) unatra deset godina nismo naišli na zapis o svezi ovih oboljenja i sekundarnog patološkog GER-a.

*Urticaria pigmentosa* je kožna forma mastocitoze sa sporadičnim javljanjem u dječjoj dobi i poboljšanjem tijekom adolescentnog doba<sup>246 247 248 249</sup>. U naše bolesnice bolest se pojavila u dojenačko doba u vidu pigmentiranih makula i papula svjetlo smeđe boje. Dijagnoza je tada postavljena na osnovi biopsije kože. Djevojčica nije imala sistemskih reakcija (difuzni eritem, svrbež, hipotenzija, proljev) koje nastaju oslobađanjem histamina<sup>247</sup>. Od osme godine života javljaju se atake otežanog disanja uz kašalj i hripanje, do 2x tjedno, osobito kod fizičkog napora a smiruju se tek uz inhalacije salbutamola. Laboratorijski nalazi su u granicama normale (kloridi u znoju normalni, Prick test na inhalatorne i nutritivne alergene negativan, ukupni i specifični IgE za dob u granicama normale). 24-satnom pH-metrijom nađen znatan GER (RI 8,4, broj refluksnih epizoda 148, OI 11,7). Medijan pH u želucu iznosio je 3, a postprandijalno 3,2. U liječenje uveden dinatrijev kromoglikat i cisaprid. Nakon tri mjeseca samo povremeno kod fizičkog napora javljaju se atake otežanog disanja (do 1x mjesečno), kontrolna 24-satna pH metrija znatno bolja (RI 5,1 broj refluksnih epizoda 103, OI 2,7). Povezanost između ova tri klinička entiteta može biti slučajna, ali također astmatične atake mogu biti posljedica otpuštanja histamina iz mastocita, dok se nastanak GER-a može povezati s hiperaciditetom želcuca.

*Dysplasia hypohidrotica ectodermalis* je rijetka kongenitalna bolest (nasljeđivanje spolno recesivno) u kojoj su ženska djeca nosioci gena a oboljevaju muška djeca.<sup>250 251</sup> Kliničke manifestacije ovise o zahvaćenosti pojedinih ektodermalnih struktura (promjene na zubima, noktima te suznim i lojnim žlijezdama). U našeg bolesnika gdje je dijagnoza hipohidrotične ektodermalne displazije postavljena na osnovi kliničke slike i biopsije kože, uočili smo udruženost ove bolesti s znatnim GER-om te upalom pluća i atelektazom. Pregledom pedijatrijske literature našli smo jedan izvještaj o povezanosti hipohidrotične ektodermalne displazije s recidivnim upala uha ali ne i s recidivnim upalama donjih dišnih putova<sup>252</sup>. Također smo našli jedan prikaz o svezi ove bolesti s kongenitalnom ahalazijom i postoperativnom stenozom jednjaka, ali ne i sa GER-om<sup>253</sup>. Mehanizam aspiracije želučanog sadržaja u pluća vjerojatno nije odgovoran u nastanku atelektaze i upale plućau našeg bolesnika s obzirom da je distalnom pH metrijom nađen znatan GER (broj refluksnih epizoda 140, RI 8,7) dok je proksimalna pH metrija bila uredna (niti jedna refluksna epizoda).

### 8.1.1. 24-satna pH metrija u ispitanika bez respiratornih tegoba

24-satnom pH-metrijom u ispitanika bez respiratornih tegoba, a prema kriterijima Daviesa i Sandhua<sup>38</sup>, fiziološki GER dokazali smo u 46,8% ispitanika, a patološki u 53,2%. Ako se primijene kriteriji Vandenplasa i sur.<sup>127</sup>, tada bi tri četvrtine ispitanika imali fiziološki GER (75,8%) a jedna četvrtina patološki (24,2%). Nisu nađene značajne statističke razlike s obzirom na spol i dob u pojavi fiziološkog i



patološkog GER-a. "Nijemi GER" dokazali smo u 55% ispitanika što je sukladno s navodima iz literature, ali za bolesnike s respiratornim tegobama<sup>191 232</sup>.

Korelacija između pojedinih parametara 24-satne pH-metrije u toj skupini ispitanika donekle se razlikuje sa korelacijom za sve ispitanike (Tablica 12. i 21.) Korelacija između RI s brojem refluksnih epizoda, skorom i oscilatornim indeksom viša je u toj skupini kao i korelacija između čišćenja jednjaka s najdužom refluksnom epizodom i kiselim površinom (ARA) (0,88). Ispitanici s fiziološkim u usporedbi s patološkim GER-om (Prilog 12.) imali su znatne razlike gotovo u svim parametrima pH metrije.

Fiziološki GER često se javlja tijekom prve godine života s početkom simptoma prije trećeg mjeseca života. Najčešće se manifestira s postprandijalnim slinjenjem i bljućkanjem, rjeđe povraćanjem, plačem ili nemirom<sup>226 228</sup>. Bljućkanje se može javiti i 20 do 30 puta dnevno, osobito u mlađeg dojenčeta. Učestalost bljućkanja obično se smanjuje u trećem i četvrtom trimestru, usporedo s uvođenjem krute hrane i zauzimanja uspravnog položaja.<sup>6 7 38</sup>. Kibel navodi da polovina dojenčadi u dobi od dva mjeseca bljućkaju dva i više puta dnevno, a u dobi od 12 mjeseci samo 1% dojenčadi<sup>255</sup>. Povraćanje se lako može zamijeniti s povraćanjem uslijed hipertrofične stenozе pilorusa. U hipertrofičnoj stenozі pilorusa u gotovo 100% slučajeva nalazimo sekundarni GER. Odnos između hipertrofične stenozе pilorusa i GER-a je nejasan, ali mora se biti oprezan u razlikovanju ovih oboljenja s obzirom da u pojedine dojenčadi ta stanja mogu biti udružena<sup>5 14 66</sup>. Povraćanje i bljućkanje može biti, osobito u dojenčadi, učestalo uz gubitak važnih hranjivih sastojaka s posljedičnim nenapredovanjem i gubitkom na težini. Ako dijete dobro napreduje, usprkos bljućkanju i povraćanju, nije potrebno učiniti značajniju laboratorijsku obradu niti primijeniti medikamentoznu terapiju. Pedijatar mora na osnovi iskustva biti siguran da su te manifestacije posljedice fiziološkog refluksa, a ne neke podliježeće bolesti ili anomalije koja se viđa u sekundarnom gastroezofagealnom refluksu<sup>5 6 7 38 226 227 233 256</sup>. Dojenčad za koju je postavljena dijagnoza fiziološkog GER-a može biti svrstana također u patološki GER ako simptomi spontano ne nestanu, ili ako se tijekom GER-a jave komplikacije. Care navodi da otprilike 5 do 15% djece s fiziološkim GER-om imaju i dalje simptomatologiju te prelaze u skupinu primarnoga patološkog GER-a.<sup>3 9 46</sup> Volumen hrane koji se svakog dana odbacuje povraćanjem može biti tolik da onemogućava normalni prirast na težini i visini. Takva dojenčad često ima kolike, izrazito je nemirna i plačljiva a daljnjim razvojem bolesti sve više ima averziju prema hrani<sup>5 228 257</sup>. Navedena simptomatologija primarnog patološkog GER-a u dojenačkoj dobi posljedica je ezofagitisa. U starije djece gorušćica i disfagija mogu biti vodeći simptomi primarnog patološkog GER-a, odnosno upalnih promjena jednjaka. U svim dobnim skupinama gubitak krvi zbog ezofagitisa može dovesti do značajne slabokrvnosti.

Od 42 ispitanika u većine djece pH-metrija bila je indicirana zbog bljućkanja i/ili povraćanja te nenapredovanja na težini (37 ispitanika), u troje zbog nejasnog nenapredovanja na težini te u dvoje djece školske dobi zbog gorušćice. 24-satnom pH-metrijom u 17 ispitanika dokazan je fiziološki (40%) a u 22 patološki GER (60%) (Prilog 13.b.). U sve djece s patološkim GER-om primijenili smo, kao i u 5 ispitanika s fiziološkim GER-om, ali sa znatnom simptomatologijom antirefluksno liječenje (povišeni položaj glave, češći i manji obroci, cisaprid)

Odnos između apnoičnih ataka, sindroma iznenadne dojenačke smrti (SIDS) kao i doživljaja očite životne ugroženosti (DOŽU) s GER-om nejasan je i kontroverzan<sup>37 77</sup>

SIDS je "iznenadna smrt dojenčeta koja ostaje neobjašnjena nakon detaljnog istraživanja slučaja, uključujući obavljanje cjelokupne autopsije, ispitivanja okolnosti smrti i pregleda kliničke povijesti"<sup>259</sup>. Patološka i histološka istraživanja u dojenčeta koja su umrla radi sindroma iznenadne dojenačke smrti (SIDS) ne upozoravaju na znatnu povezanost SIDS-a i GER-a<sup>75</sup>. U našem ispitivanju u dvoje djece čija su starija braća umrla od SIDS-a dokazali smo patološki GER. McFayden smatra da SIDS nije jedinstveno patofiziološko stanje i da različiti načini kojim GER utječe na respiratorni i kardiovaskularni sustav u pojedinog dojenčeta mogu izazvati SIDS. Iako dosadašnja istraživanja nisu u potpunosti razjasnila ulogu GER-a u nastanku SIDS-a, sveza između GER-a i DOŽU je očita, a DOŽU je jedan od mogućih čimbenika rizika u nastanku SIDS-a.

Događaj očite životne ugroženosti (DOŽU, engl. ALTE) je zgoda zastrašujuća za promatrača koju obilježava određena sveza apneje, klonulosti, bljedila ili cijanoze kože, gušenje ili zapreka disanja. U nekim se slučajevima promatrač plaši da je dojenče zamrlo. Ranije upotrebljavane izraze poput "izbjegnuta smrt u jaslicama" ili "izbjegnuta SIDS" treba napustiti jer daju naslutiti moguću pogrešnu, blisku svezu između te vrste napadaja i SIDS-a<sup>260</sup>. Both navodi da gotovo tri četvrtine djece s DOŽU imaju znatan, najčešće "nijemi GER"<sup>37</sup>. U pojedinim drugim ispitivanjima sveza između DOŽU i GER-a nađena je u 20 do 70% ispitanika<sup>261 262</sup>, a u našem istraživanju od 19 ispitanika s DOŽU, 11 (58%) je imalo fiziološki, a 9 (42%) patološki GER. Daljnja istraživanja pokazala su da se u dojenčadi s DOŽU, GER češće javlja tijekom budnog razdoblja, obično oko dva sata nakon obroka. Ako se GER u tih bolesnika dokaže tijekom spavanja, onda je češće u aktivnom snu, refluksne epizode su dužeg trajanja, praćene bradikardijom i sniženom arterijalnom saturacijom<sup>77 78</sup>.

U djece s primarnim patološkim GER-om moguć je i nastanak opistotonusa, tortikolisa i drugih nevoljnih isključenih položaja tijela - Sandifer-Sutcliffe sindrom<sup>72 263 264</sup>. Dabadie i sur. prikazali su dijete s tortikolisom i povraćanjem u kojeg je učinjena kompletna obrada s ciljem dokazivanja tumora mozga (CT), a radilo se o znatnom GER-u s endoskopskim znacima ezofagitisa<sup>263</sup>. Peršić, Križ i Beleznaž su prvi u nas prikazali dojenče s apnoičnim atakama, bradikardijom i opistotonusom. Ezofagogramom i scintigrafijom dokazali su obilan GER i postavili dijagnozu Sandiferova sindroma<sup>263</sup>. Od dvoje ispitanika u djevojčice s graničnim nalazom pH- metrije i patološkim EEG-om postavili smo samo sumnju na Sandiferov sindrom, a zbog osnovne bolesti primijenili antiepileptike. U dječaka smo na osnovi tipične kliničke slike i pH-metrijski znatnog GER-a postavili dijagnozu Sandiferova sindroma. Na primijenjeno liječenje cisapridom nije bilo kliničkog efekta. Tek kombinacijom cisaprida i ranitidina riješili smo u dječaka neugodnu simptomatologiju Sandiferova sindroma.

Studentovim t-testom nisu nađene znatne razlike u parametrima pH-metrije između ispitanika s klinički manifestnim GER-om i ispitanika s DOŽU (Prilog 12. i 13). Na sličnu usporedbu nismo naišli u pedijatrijskoj literaturi.

### *8.1.2. 24-satna pH-metrija u ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova*

Sveza između GER-a s recidivirajućim i/ili kroničnim oboljenjima dišnih putova u svjetskoj literaturi često je spominjana, dok je u nas takav pristup izrazito rijedak<sup>11 12 13 16 265</sup>. Unatoč brojnim istraživanjima pravi odnos između tih stanja često se ne može

dokazati. Još uvijek je nepoznato koliko često bolesnici s GER-om imaju i respiratorne poteškoće s obzirom da pojedini bolesnici sa simptomatskim GER-om i ne moraju imati znatne simptome sa strane dišnih puteva. Ponekad je udruženost GER-a i respiratornih manifestacija očita, ali znatno češće nedostaje klasična simptomatologija ("nijemi refluks"). Incidencija "nijemog GER"a u pojedinim istraživanjima se kreće između 46-63% a u našem istraživanju iznosila je 57%<sup>191 232</sup>. U pojedinog bolesnika teško je utvrditi je li GER glavni čimbenik u nastanku respiratornih simptoma ili je samo posljedica osnovne bolesti dišnih sustava. Iako je disfunkcija jednjaka česta u astmatičara kao i u drugih bolesnika s kroničnim respiratornim problemima, još uvijek postoje brojne nedoumice kako u dijagnosticiranju tako i u liječenju tih poremećaja. Stoga je neobično važno u svakog djeteta s nejasnom respiratornom simptomatologijom razmišljati i o GER-u, te aktivno tražiti GER u tih bolesnika, najbolje pomoću 24-satne pH-metrije koja predstavlja "zlatni standard" zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti<sup>14</sup>  
16-18 116 193-205

U pojedinim istraživanjima uzročna povezanost oboljenja dišnih putova i GER-a opisana je u frekvencijama od 25 do 90%<sup>191 220 266 267</sup>. Rezultati našeg istraživanja također potvrđuju visoku učestalost GER-a u bolesnika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnog sustava. Od 75 ispitanika, fiziološki GER (RI<5) dokazan je u 40%, a patološki (RI>5) u 60% ispitanika. Ako se primijene kriteriji Vandenplasa i sur.<sup>127</sup>, tada bi dvije trećine ispitanika imalo fiziološki, a jedna trećina patološki GER. Nismo našli statistički znatne razlike s obzirom na spol i dob između ispitanika s fiziološkim i patološkim GER-om.

GER je upleten u patogenezu mnogobrojnih bolesti dišnih putova, od kroničnih oboljenja gornjih dišnih putova (upala uha, ždrijela i grkljana) do recidivnih upala pluća, tvrdokorne astme, cistične fibroze i bronhopulmonalne displazije<sup>4 6 191</sup>. Udruženost GER-a i oboljenja dišnih puteva tumači se pomoću nekoliko mehanizama. Mehanizam aspiracije želučanog sadržaja u dišne puteve dominirao je sve do unatrag petnaestak godina kada se sve više prihvaća alternativno objašnjenje povezanosti GER-a i reaktivnosti dišnih puteva pomoću vagalnoga refleksnog mehanizma (refleksni bronhospazam, refleksni laringospazam, refleksna centralna apneja, refleksna bradikardija)<sup>15 188-197</sup>. Postoje i neki dodatni mehanizmi o svezi GER-a i oboljenja dišnih puteva poput poremećaja autonomnoga nervnog sistema te ujecaja alergije, hiperinflacije, respiratorne insuficijencije (hiperkapnija, hipoksija), fizioterapije, lijekova (osobito teofilina), kao i drugih nedovoljno rasvijetljenih čimbenika<sup>194 - 197</sup>. Zasada nema studije koja bi dokazala da i pasivno pušenje u djece s respiratornim tegobama dovodi do nastanka GER-a<sup>191</sup>, premda su Alaswad i Toubis dokazali da je pasivna izloženost cigaretnom dimu važan čimbenik u nastanku GER-a u dojenčadi s DOŽU<sup>267</sup>. U njihovu istraživanju dojenčad s DOŽU koja je pasivno bila izložena cigaretnom dimu imala su znatno promijenjene parametre pH-metrije, osobito viši refluksni indeks, kao i veći broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta.

Iz dekriptivne statistike za bolesnike s respiratornim tegobama (Tablica 16. i Prilog 15.) vidljivo je da između ispitanika s fiziološkim i patološkim GER-om postoje znatne razlike u gotovo svim parametrima pH-metrije izuzev čišćenja jednjaka. Korelacija između RI i ostalih parametara slična je kao i za cjelokupnu skupinu ispitanika, izuzev korelacije s oscilatornim indeksom (OI) koja je niža (0,59).

Iako u našem istraživanju nismo analizirali svezu između GER-a i recidivirajućih oboljenja gornjih dišnih putova, dvoje bolesnika s reaktivnim dišnim putevima i patološkim GER-om imalo je i recidivne upale grkljana, a jedan recidivirajuće upale uha (Tablica 18.). Primjenom pH-monitoringa na dva nivoa (elektroda u jednjaku i

hipofarinksu) postoji sve veći broj studija koje govore o znatnoj povezanosti GER-a i recidivirajućih upalnih bolesti gornjih dišnih putova<sup>70 71 200-202</sup>. U dobi djeteta između šest mjeseci i tri godine podjednako su učestale akutne infekcije gornjih dišnih putova i GER. S obzirom da refluksni sadržaj može u toj dobi doći do ždrijela i nosa, brojna istraživanja prepostavljaju da uvećani treći krajnik pogoduje nastanku GER-a zbog promjena endotorakalnog pritiska<sup>200</sup>. Pojedini izvještaji sve više pridaje značaj GER-u kao mogućem čimbeniku nastanka otalgije u djece<sup>200 204</sup>. Mehanizam nastanka akutne upale uha uzrokovan GER-om nije u potpunosti razjašnjen iako se predmjewa vagalni refleks iz donjeg jednjaka prema glosofaringealnom nervu, ili aspiracija želučanog sadržaja u ždrijelo s posljedičnom slabijom funkcijom Eustahijeve cijevi. Na aspiraciju upućuje i pojava karijesa i upale paranazalnih sinusa u pojedine djece s gastroezofagealnim refluksom<sup>70 205</sup>. Guil navodi da je u djece s perzistirajućim simptomima u vidu sinubronhitisa potrebno razmišljati i o GER-u, s obzirom da antirefluksno medikamentozno liječenje može u potpunosti riješiti simptomatologiju tog stanja<sup>205</sup>. U dojenačkoj se dobi refluksna aspiracija do nivoa grkljana ili refleksni laringospazam najčešće manifestira kao stridor i DOŽU, u dobi malog djeteta u vidu krup sindroma, a u odraslih promuklošću glasa koja je često popraćena gorušćicom. Stridor u djece najčešće nastaje zbog omekšanja grkljana i dušnika kao direktne posljedice aspiracije želučanoga sadržaja<sup>205 206</sup>. Waki i sur. smatraju da je u mlade djece s dvije ili više epizoda sindroma krupa potrebno učiniti dijagnostička ispitivanja u cilju traženja povezanosti tog sindroma i gastroezofagealnog refluksa<sup>201</sup>, dok Shaker i sur. preporučuju u odraslih s refluksnim laringitisom učiniti pH-metriju na tri nivoa (ždrijelo, proksimalni i distalni jednjak) jer je često povezan i s refluksnim faringitisom<sup>202</sup>.

Od 75 ispitanika s respiratornim tegobama, 58 ispitanika je imalo reaktivne dišne puteve, 9 recidivne upale pluća, a 8 ispitanika cističnu fibrozu. Analizom varijance parametara pH-metrije između ispitanika te tri podskupine, statistički značajna razlika nađena je samo u najdužoj refluksnoj epizodi (p 0,0236). U bolesnika s cističnom fibrozom najduža refluksna epizoda koja se češće javlja tijekom noći prosječno traje 55 minuta, u djece s recidivnim upalama pluća 26 minuta, a u djece s reaktivnim dišnim putovima 21 minutu. Između ostalih parametara pH-metrije postoje razlike, ali statistički nisu znatne. Srednje vrijednosti RI (od 6,4 do 6,9) kao i OI (od 4,1 do 4,3) gotovo su podjednake, dok je broj refluksnih epizoda, kao i broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta najveći u djece s recidivnim upalama pluća. U djece s cističnom fibrozom pored najduže refluksne epizode, najviše je i ukupno vrijeme pH<4 u jednjaku kao i area kisele površine. Nismo naišli na sličnu usporedbu parametara 24-satne pH-metrije u bolesnika s GER-om i različitim bolestima dišnih putova.

Od 58 ispitanika s *reaktivnim dišnim putovima (RDP)* 24 su imali fiziološki (41,4%), a 34 (58,6%) patološki GER. Nisu nađene statistički znatne razlike između fiziološkog i patološkoga GER-a s obzirom na spol i dob. Učestalost se patološkoga GER-a u naših bolesnika s reaktivnim dišnim putovima ne razlikuje od drugih istraživanja, gdje se navodi učestalost od 25 do 90%<sup>216-219</sup>. Eid i sur. navode u dojenčadi s perzistentnim hripanjem učestalost GER-a od 43 do 66%<sup>218</sup>. U djece i odraslih s bronhijalnom astmom učestalost GER-a još je i veća u odnosu na dojenačku dob<sup>219</sup>. Opće je zapažanje dosadašnjih istraživanja da su bolesnici s reaktivnim dišnim putevima heterogena grupa u kojoj bronhospazam može nastati kao reakcija na alergen, tijekom virusne infekcije dišnih puteva, izloženosti naporu ili zbog gastroezofagealnog refluksa<sup>116 191 205 216-220</sup>.

GER je znatno češći u astmatične djece s negativnom obiteljskom anamnezom o atopiji i s normalnim vrijednostima ukupnih i specifičnih imunoglobulina E, gdje se predmijeva da je GER primarni uzrok respiratornih teškoća, dok je u atopičara GER vjerojatno sekundaran<sup>217</sup>. U ovom istraživanju u 24 astmatične djece s fiziološkim GER-om, normalne vrijednosti IgE nađene su u 9, a povišene u 15 ispitanika. U 34 ispitanika s patološkim GER-om normalne vrijednosti su nađene u 25, a povišene u 9 ispitanika (Grafikon 22.).  $X^2$  testom uz Yatesovu korekciju nađeno je da su te razlike statistički značajne, odnosno da je u djece s reaktivnim dišnim putovima i normalnim vrijednostim IgE češća pojava patološkog GER-a ( $X^2=6,12$   $p=0,0134$ ). Hampton i sur. su također našli slične razlike u pojavi patološkog GER-a u dojenčadi s i bez pozitivne obiteljske anamneze o atopiji<sup>218</sup>. Oni smatraju da dojenčad s pozitivnom obiteljskom anamnezom u vidu atopijskih bolesti predstavljaju skupinu gdje su respiratorni simptomi determinirani nasljednim čimbenicima kao što je atopija ili bronhijalna hiperreaktivnost, dok ostala dojenčad predstavljaju skupinu u kojoj respiratorna simptomatologija vjerojatno uzrokovana GER-om. Za razliku od tog ispitivanja za kojeg nije nađena znatna razlika u stupnju GER-a između te dviju skupina, u našem ispitivanju djeca s patološkim GER-om i normalnim vrijednostima imunoglobulina E imaju znatniji GER.

Premda postoji veći broj tumačenja nastanka GER-a u astmatičara, odnosno nastanka astmatičnih ataka u bolesnika s GER-om, najčešće se razmatra mehanizam aspiracije refluksnog sadržaja u dišne puteve, odnosno refleksni bronhospazam. Brojna istraživanja dokazala su da obilna aspiracija želučanog sadržaja, rekurentna mikroaspiracija ili "nijema aspiracija" u pojedinim slučajevima može izazvati bronhospazam<sup>187 191</sup>. Češće prihvaćeni mehanizam nastanka reaktivnih dišnih puteva u djece s GER-om je refleksni bronhospazam. Prisustvo kiselog sadržaja u jednjaku dovodi do stimulacije receptora u sluznici jednjaka, osobito receptora osjetljivih na kiselinu, istezanje te termoreceptore s posljedičnim povišenjem otpora u dišnim putovima i nastanka refleksnog bronhospazma<sup>218</sup>. Oko 50% astmatičara, osobito onih s noćnim smetnjama, imaju i ezofagitis koji dodatno pogoduje kako nastanku GER-a tako i češćem javljanju astmatičnih ataka<sup>220</sup>. Primjena pojedinih antiastmatičnih lijekova, osobito teofilina, remeti antirefluksnu barijeru, te na taj način olakšava nastanak GER-a<sup>191</sup>.

Noćno hripanje ili kašalj, slab odgovor na uobičajenu antiastmatsku terapiju, negativna anamneza o atopiji, normalne vrijednosti ukupnih i specifičnih IgE, kao i rani početak bolesti, označavaju djecu koja vjerojatno imaju astmatične tegobe uzokovane GER-om<sup>258-265</sup>. Bez obzira je li GER primaran ili sekundaran, u djece s tvrdokornom astmom potrebno je učiniti dijagnostička ispitivanja u cilju otkrivanja GER-a. Antirefluksno liječenje (medikamentozno ili operativno) u većem broju astmatične djece dovodi do znatno rjeđe pojave astmatičnih ataka<sup>6 191 259-265</sup>.

U dvoje dojenčadi s bronhopulmonalnom displazijom i učestalim atakama otežanog disanja, hripanja i kašlja dokazan je patološki GER (broj refluksnih epizoda 110 i 320, po dvije duže od 5 minuta, RI 5,7 i 16,2). Porođajna težina kod oba bolesnika bila je izrazito niska (630 i 650 grama), a zbog sindroma respiratornih teškoća, provođeno je kontrolirano disanje (respirator) duže od mjesec dana. Tijekom cijelog dojenačkog razdoblja atake otežanog disanja javljale su se i do dva puta mjesečno a zbog znatnog intenziteta, većinom su zahtjevale bolničko liječenje. Po učinjenoj 24-satnoj pH-metriji preporučeno je povišeni položaj glavom i cisaprid. Sada su oba naša ispitanika u dobi od 18 mjeseci, atake otežanog disanja su rjeđe i slabijeg intenziteta. U jednog od naših ispitanika s bronhopulmonalnom displazijom proksimalnom i distalnom pH-metrijom nismo dokazali aspiraciju (RI 5,7 distalno, a proksimalno 0,1). Mehanizam

nastanka GER-a u ispitanika s bronhopulmonalnom displazijom nije razjašnjen premda se češće predmjeva aspiracija želučanog sadržaja nego refleksi bronhospazam<sup>214 266</sup>. Od 11 djece s bronhopulmonalnom displazijom i GER-om, Radford i sur. su u 6 dokazali u bronhoalveolarnom lavatu makrofage ispunjene lipidima što potvrđuje aspiraciju<sup>214</sup>. Rana dijagnostika GER-a pomoću 24-satne Ph-metrije u djece s BPD kao i rano uvođenje antirefluksne terapije, sprečava dodatna oštećenja pluća u tih bolesnika. Saye i sur. navode uspješnost liječenja cisapridom u 19 djece s GER-om i BPD u kojih je zabilježeno ne samo kliničko poboljšanje već i normalizacija pojedinih parametara 24-satne pH metrije, osobito refluksni indeks tijekom noćnih sati kao i broj refluksnih epizoda dužih od pet minuta<sup>213</sup>. U tvrdokornim slučajevima koji slabije reagiraju na prokinetike, nastavlja se liječenje antagonistima H<sub>2</sub> receptora ili omeprazolom. Ako se medikamentozno liječenje kroz 6 do 12 mjeseci pokaže neuspješnim, potrebno je učiniti operativni zahvat, po mogućnosti laparoskopsku fundoplikaciju.

Učestalost udruženosti GER-a i *recidivnih infekcija donjih dišnih putova* tek treba utvrditi s obzirom da postoji oskudna pedijatrijska literatura, pretežito na manjem broju ispitanika<sup>6 205</sup>. Sveza između GER-a i recidivnih upala pluća češća je u djece koja su prethodno operirana zbog atrezije jednjaka, u djece s neurološkim deficitom ili anomalijama koštanog sustava, u djece sa slabo kontroliranom slabošću srca te u djece s paralizom glasnica<sup>5 80 191 208</sup>. U našem istraživanju, od 9 ispitanika s recidivnim upalama pluća 3 su imala fiziološki, a 5 patološki GER. Patološki GER dokazan je u jednog dojenčeta s cerebralnom paralizom te u dječaka u kojeg je po porodu učinjen operativni zahvat zbog atrezije jednjaka s traheozofagealnom fistulom. Zasad nema definitivne metode kojom bi se dokazala mikroaspiracija želučanog sadržaja u pluća. Dijagnoza gastroezofagealnog refluksa i njegove udruženosti s recidivnim upalama pluća postavlja se na osnovi kliničke slike, pH- monitoringa, scintigrafije te nalaza makrofaga ispunjenih lipidima u bronhoalveolarnom lavatu<sup>210 211 214 267</sup>. U bolesnika s recidivnim upalama pluća i patološkim GER-om potrebno je što prije započeti s medikamentoznim antirefluksnim liječenjem (prokinetik+ antagonist H<sub>2</sub> receptora ili omeprazol), a u pojedinim slučajevima mora se učiniti fundoplikacija i gastrostomija da bi se spriječila malnutricija i aspiracijske upale pluća koje mogu dodatno kopromitirati osnovnu bolest. Chen i sur., analizirajući 21 dijete s recidivnim upalama pluća, navode da je u 14 djece antirefluksno liječenje (medikamentozno ili kirurško) dovelo u potpunosti do nestanka respiratornih tegoba<sup>207</sup>.

*Cistična fibroza (CF)* je genetska bolest s progresivnom bolesti pluća i malapsorpcijom zbog poremećene egzokrine funkcije gušterače<sup>194 215</sup>. Izvještaji različitih autora znatno se razlikuju u pogledu nastanka i učestalosti GER-a u bolesnika s cističnom fibrozom premda se većina slaže da je učestalost GER-a znatno veća u djece s cističnom fibrozom negoli u općoj populaciji<sup>193-197 278-282</sup>. Scot i sur. 1985. godine, analizirajući simptomatologiju GER-a u 68 djece u dobi iznad 5. godine s CF, navode u približno četvrtine bolesnika kliničke manifestacije GER-a (u 20,6% bolesnika regurgitaciju, a u 26,5% gorušćicu). U 8 bolesnika u kojih je učinjena 24-satna pH-metrija i i manometrija, nađen je znatan GER uz uredan tlak donjeg sfinktera<sup>193</sup>. Isti autori, analizirajući parametre 24-satne pH-metrije u bolesnika s CF i u kontrolnoj skupini, navode da se u bolesnika s CF tijekom noći javlja statistički znatno veći broj refluksnih epizoda kao i veći broj epizoda dužih od 5 minuta<sup>193</sup>. Vinocur i sur. su 1985. godine u 8 od 40 bolesnika (dob ispod dvije godine) s cističnom fibrozom i kliničkom simptomatologijom GER-a dokazali pomoću ezofagograma i/ili scintigrafijom znatan

GER<sup>279</sup>. Antirefluksnim liječenjem (u troje medikamentozna terapija, a u 5 Niseenova fundoplikacija) u sve djece došlo je do potpunog nestanka simptomatologije GER-a. Dab i Malfrot 1988. godine navode na osnovi 24-satne pH-metrije učestalost GER-a u 10 dojenčadi s CF od gotovo 100%. Kontrolna pH-metrija nakon liječenja cisapridom u sve djece bila je gotovo normalna, te stoga autori predlažu u sve dojenčadi s CF učiniti pH-monitoring radi ranog liječenja GER-a i sprečavanja dodatnog oštećenja pluća<sup>195</sup>. Isti autori navode 1991. godine u 26 djece s CF u dobi ispod 60 mjeseci incidenciju GER-a od 81%, a u 10 su bolesnika simptomi GER-a prethodili simptomatologiji CF<sup>196</sup>. Cucchiara i sur. su u 12 od 17 bolesnika (dob od 5 mjeseci do 16 godina) s CF 24-satnom pH-metrijom dokazali znatan GER<sup>197</sup>. Slične rezultate imaju i Gustafsson i sur. koji su 24-satnom pH-metrijom u 9 od 12 bolesnika s CF (dob uznađ 5 godina) dokazali znatan GER<sup>194</sup>. Smatramo da su različiti rezultati opisani u tim studijama dijelom posljedica razlike u izboru ispitanika (različita dob) a dijelom različite metodologije u postavljanju dijagnoze GER-a (klinička slika, ezofagogram, 24-satna pH-metrija). Bez obzira na te razlike između pojedinih studija, incidencija GER-a u bolesnika s CF znatno je viša nego u zdravoj populaciji.

U ovom istraživanju 24-satnom pH-metrijom je u 5 od 8 bolesnika s cističnom fibrozom dokazan patološki GER. Ako rezultate našeg istraživanja pribrojimo rezultatima sličnih istraživanja Cucchiara i sur., kao i Gustafssona i sur., onda približno 2/3 do 3/4 bolesnika s cističnom fibrozom ima znatan GER<sup>194 197</sup>. Klinička simptomatologija GER-a bila je prisutna u troje djece (povraćanje, gorušica). Troje djece s fiziološkim GER-om bilo je ispod treće godine života, dok je patološki GER dokazan u 5 školske djece s CF. Vidljivo je (Tablica 19.) da su gotovo svi parametri pH-metrije promijenjeni što je bolesnik s cističnom fibrozom stariji ali visoki stupanj pozitivne linearne povezanosti našio smo samo između dobi i broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta ( $r$  0,89). Za razliku od našeg ispitivanja pri kojem smo zaključili da što je dijete starije, to je značajniji i GER, Malfrot i Dab su u svom istraživanju<sup>196</sup> našli statistički značajnu negativnu korelaciju između dobi i znatnog GER-a, te zaključili da je znatni GER češća pojava u dojenčadi u odnosu na kasniju dječju dob, kada postoji tendencija nestanka GER-a u bolesnika s cističnom fibrozom. Gustafsson i sur. su našli statistički znatnu korelaciju između slabije ishranjenosti bolesnika s CF s poremećenom funkcijom pluća i jednjaka, te su zaključili da se simptomi i pH- metrijska obilježja znatnoga GER-a češće javljaju u bolesnika s jače poremećenom plućnom funkcijom<sup>194</sup>. Našim ispitivanjem potvrdili smo razmatranja Gustafssona i sur.<sup>194</sup> s obzirom da smo našli visoku korelaciju između dobi i nalaza bodipletizmografije (otpor  $r$  0,92, provodljivost  $r$  -0,93). Vjerojatni razlog nešto niže korelacije između dobi i spirometrijskih nalaza ( $r$  0,76) u malom je broju ispitanika.

Razlog visokoj incidenciji GER-a u djece s cističnom fibrozom nedovoljno je razjašnjen, premda postoje brojne hipoteze o svezi GER-a i CF<sup>194 196 197</sup>. Niski pritisak donjeg sfinktera jednjaka vjerojatno nije glavni čimbenik nastanka GER-a s obzirom da je u izvještajima Scota i sur., kao i Cucchiara i sur., u bolesnika s cističnom fibrozom i GER-om dokazan normalan pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera<sup>193 197</sup>. Cucchiara i sur. smatraju da je dominantni mehanizam nastanka GER-a u djece s cističnom fibrozom prolazna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka neovisna o aktu gutanja, iako okidači ove pojave nisu u potpunosti razjašnjeni<sup>197</sup>. Postoje i neki drugi čimbenici koji sami po sebi ili udruženi mogu izazvati GER: produženo je pražnjenje želuca zbog veće količine progutanog sputuma, kašalj, hiperinflacija, fizioterapija, primjena teofilina i dr.<sup>193 194</sup>

Dodatni mehanizam je i hiperaciditet koji se često viđa u djece s GER-om, kao i s egzokrinom insuficijencijom gušterače<sup>283-288</sup>. Johanson i sur. su u 66% bolesnika s patološkim GER-om, ali bez respiratornih tegoba, dokazali želučanu hipersekreciju. Nisu našli znatnu korelaciju između želučane hipersekrecije sa stupnjem ezofagitisa niti s ukupnim refluksnim vremenom tijekom 24-satne pH-metrije<sup>289</sup>. U naših 8 bolesnika srednji intragastrični medijan pH u želucu iznosio je 1,6 (od 1 do 3,2) dok Cuchiara i sur. u 32 bolesnika s GER-om ali koji nisu imali CF, navode srednji intragastrični medijan od 2,0 (od 1-4,0). U usporedbi s ranitidinom, omeprazol je u te djece doveo do znatnog povišenja intragastričnog medijana kao i drugih parametara pH-metrije<sup>171</sup>. Dokazali smo visoku negativnu korelaciju između dobi ispitanika i medijana pH želuca ( $r -0,92$ ), ali ne i između dobi i postprandijalnog medijana pH želuca ( $r 0,66$ ). Posprandijalni fiziološki porast intragastričnog pH opažen je u svih ispitanika osim u 18 godišnje djevojčice s CF, respiratornom insuficijencijom i najnižim intragastričnim medijanom od pH 1. Cox i sur. prepostavljaju da je želučana hipersekrecija koja je česta u djece s CF vjerojatno uzrokovana insuficijencijom pankreasa (stvaranje bikarbonata u pankreasu smanjeno) ali nisu našli korelaciju između želučanog hiperaciditeta i poremećene funkcije pluća kao ni između želučanog hiperaciditeta i steatoreje<sup>284</sup>. Slično kao i Cox i sur., nismo našli korelaciju između medijana pH želuca i funkcionalnih testova pluća vjerojatno zbog malog broja ispitanika. Barraclough i Taylor su slabije napredovanje u težini i statoreju u 14 od 16 djece s CF povezali sa slabijom resorpcijom enzima pankreasa zbog znatnog hiperaciditeta želuca i dvanaestnika. Primjenom omeprazola smanjen je hiperaciditet želuca i dvanaestnika s posljedičnom boljom resorpcijom enzima pankreasa, smanjenom steatorejom i napredovanjem na težini<sup>283</sup>. U djece s cističnom fibrozom moguć je nastanak respiratorne insuficijencije (hipoksija i hiperkapnija) koja dovodi do hiperaciditeta<sup>194</sup>. Slažemo se s izvještajima različitih autora da je hiperaciditet želuca u djece s CF jedan od važnijih čimbenika nastanka GER-a te su stoga potreba daljnja pH-metrijska istraživanja (pH jednjaka, želuca i dvanaestnika) u cilju razrješavanja pojedinih kontroverznih pretpostavki.

Smatramo da je zbog visoke učestalosti GER-a u djece s cističnom fibrozom potrebno što prije učiniti 24-satnu pH-metriju. Ako se dokaže znatan GER, primjena cisaprida i/ili kombinacije cisaprida s antagonistima  $H_2$  receptora te omeprazola pokazala se djelotvorna u rješavanju simptomatologije GER-a<sup>171 195 196 280 281 283 290</sup>. Ako je medikamentozna terapija nedjelotvorna, potrebno je što prije učiniti laparoskopsku fundoplikaciju.

### 8.1.3. Usporedba 24-satne pH-metrije u ispitanika s i bez respiratornih tegoba

Gastroezofagealni refluks se uobičajeno manifestira simptomima probavnog, neurološkog, i dišnog sustava. Andze i sur. su u osmogodišnjem razdoblju učinili 20-satnu pH-metriju u 1153 djece. U 500 djece (43,3%) pH-metrija bila je indicirana zbog respiratorne simptomatologije uključujući apneju, cijanozu i DOŽU (36%), tvrdokornu astmu (28%), recidivne upale pluća (13%), bronhiolitis (9%) i razne druge simptome kao što je povremena dispneja, kronični kašalj i stridor (12%). Osam bolesnika imalo je cističnu fibrozu (2%). Znatno GER dokazan je u 156 (31%) a umjereni u 159 ispitanika (31%)<sup>73</sup>. Barabino i sur. analizirali su 24-satnu pH-metriju u 161 ispitanika koje su podijelili u tri skupine. Od 61 ispitanika s gastrointestinalnim smetnjama u 45,9%



ispitanika dokazali su patološki GER, kao i u 50% od 61 ispitanika s oboljenjima dišnih putova. U trećoj skupini (30 ispitanika), koju su činili ispitanici s miješanom gastrointestinalnom i respiratornom simptomatologijom patološki GER dokazan je u 39% ispitanika<sup>291</sup>. Od 220 djece, u kojih je učinjena sonografija radi evaluacije GER-a, u 78% dokazan je GER<sup>292</sup>. U našem ispitivanju od ukupno 137 ispitanika patološki GER dokazan je u 56,9% ispitanika. Iako je u skupini djece s respiratornim tegobama patološki refluks dokazan u nešto većoj proporciji (60%) u odnosu na ispitanike bez respiratornih tegoba (53,2%) te razlike nisu statistički znatne (Grafikon 27.). Također nisu nađene znatne razlike s obzirom na stupanj GER-a između obje skupine, premda je RI>20 opažen samo u četvero bolesnika s respiratornim tegobama (Grafikon 28.). S obzirom na spol i dob nisu nađene znatne razlike u proporcijama fiziološkog i patološkog refluksa između ispitanika obje skupine (Grafikon 35., 36. i 37.). Pregledom pedijatrijske literature nismo naišli na slične usporedbe 24-satne pH-metrije s obzirom na stupanj GER-a, spol i dob između ispitanika s i bez respiratornih tegoba.

Patološki GER u bolesnika bez znatne simptomatologije ("nijemi GER") podjednako je bio zastupljen u bolesnika s i bez respiratorne simptomatologije (56%). Slične rezultate o incidenciji "nijemog GER-a" (od 46-63%) ali u bolesnika s respiratornim oboljenjima navode, Orenstein te Buts i sur.<sup>191 232</sup>.

Iako su gotovo svi parametri izuzev medijana pH jednjaka viši u bolesnika s respiratornim oboljenjima u odnosu na bolesnike bez respiratornih tegoba (Tablica 20.), statistički znatne razlike nađene su samo između frakcijskog vremena pH<4 (p 0,043) te između postprandijalnoga refluksnog indeksa (p 0,017) i postprandijalnog medijana pH jednjaka (p 0,011). Premda u pedijatrijskoj literaturi nismo naišli na slična ispitivanja, prepostavljamo da je u djece s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnog sustava jednjak postprandijalno više izložen štetnom refluksnom sadržaju kada je moguć i nastanak simptoma (kašalj, hripanje) ili oštećenja dišnih putova. Ova naša prepostavka podržava razmišljanja Ser Williama Oslera koji je pred više od 100 godina primijetio da astmatičari rjeđe imaju noćne atake ako večernji obrok pojedu popodne<sup>4</sup>. U dojenčadi se kao jednostavna preventivna mjera preporučuju češći, ali volumski manji obroci, premda to može doprinijeti češćem postprandijalnom refluksu. S obzirom na naše ispitivanje smatramo da na ovoj dijetalnoj mjeri ne treba inzistirati, osobito u bolesnika u kojih je dokazana sveza između GER-a i recidivnih oboljenja dišnih puteva.

Usporedbom Pearsonova koeficijenta korelacije parametara pH-metrije između ispitanika s i bez respiratornih tegoba nađen je podjednako visoki stupanj korelacije (Tablica 21. i 22.) između RI i broja refluksnih epizoda (0,94 i 0,99) te RI i skora (0,83 i 0,85). Vandenplas i sur. navode u 509 zdrave djece zadovoljavajuću korelaciju između RI i broja refluksnih epizoda (0,68), dok o korelaciji između RI i skora nema izvještaja<sup>243</sup>. Razlike su u korelaciji između našeg istraživanja i Vandenplasa i sur. vjerojatno uvjetovane odabirom bolesnika. Slažemo se s mišljenjem većine autora da je refluksni indeks (RI) najvažniji parametar pH-monitoringa u razlikovanju fiziološkog od patološkoga GER-a<sup>115 116 241 242</sup>, no s obzirom na naše rezultate, pored RI i skora, osobito nam pouzdano može poslužiti broj refluksnih epizoda u razlikovanju fiziološkog od patološkoga GER-a. U obje skupine ispitanika nema korelacije između RI i čišćenja jednjaka (EC) (-0,05 i -0,09). Visoki stupanj korelacije, ali samo u ispitanika bez respiratornih tegoba, nađen je između čišćenja jednjaka (EC) i najduže refluksne epizode (D) (0,88) te između čišćenja jednjaka i kisele refluksne površine (ARA) (0,88). Korelacija između istih parametara je u bolesnika s respiratornim tegobama znatno slabija (EC i D 0,69, EC i ARA 0,68). S obzirom na naše ispitivanje čišćenje jednjaka, najduža refluksna i kiselina refluksna površina mogu nam poslužiti kao prediktori

ezofagitisa u djece s GER-om, ali vjerojatno ne u bolesnika s recidivnim dišnim putovima.

Izvještaji različitih autora znatno se razlikuju u pogledu novog parametra u softveru pH-monitoringa-oscilatornog indeksa (OI). Dok Vandenplas i sur. prepostavljaju da povišeni oscilatorni indeks nije udružen s ezofagitisom, ali da može imati ulogu u nastanku astmatičnih ataka u djece s GER-om<sup>126</sup>, Watanabe i Catto-Smith analizirajući 559 pH-metrija u djece s GER-om, zaključuju da povišeni (OI) nije prediktor za nastanak ezofagitisa niti respiratorne simptomatologije<sup>127</sup>. Vandenplas i sur. navode visoku korelaciju između RI i OI u zdrave djece od 0,75<sup>126</sup>. Iz Grafikona 29. i 30., kao i iz Tablice 21. vidljivo je da je u djece s recidivnim bolestima dišnih putova u odnosu na djecu bez respiratornih tegoba korelacija između RI i OI znatno niža (0,59 nasuprot 0,79), što potvrđuje prepostavke Watanabe i Cato-Smitha<sup>127</sup>.

## 8.2. Usporedba između 24-satne pH-metrije u odnosu na 3-satnu, 12-satnu i noćnu

PH-monitoring je metoda izbora u otkrivanju GER-a u djece, iako samo trajanje pretrage predstavlja predmet kontroverznih ispitivanja<sup>292 293-300</sup>. 20 do 24-satna Ph-metrija je najsenzitivnija i najspecifičnija metoda otkrivanja GER-a ali zbog samog trajanja pretrage, što osobito u djece dovodi do produžene neugode (tranazalna sonda), kao i cijene koštanja 24-satne hospitalizacije, pokušava se utvrditi jeli i kraće trajanje pretrage jednako vrijedno u otkrivanju GER-a. Nadalje, u djece je česta pojava da zbog raznih razloga predviđena pretraga u trajanju od 24 sata traje znatno kraće (odvajanje sonde ili referentne elektrode zbog nemira ili neugode). Stoga se nameće pitanje može li i kraći pH-monitoring (3-12 sata) adekvatno doprinijeti postavljanju dijagnoze GER-a isto kao i produženi pH-monitoring (20 do 24 sata).

U našem ispitivanju usporedbom 24-satne pH-metrije s 3 i 12-satnom pH-metrijom, kao i usporedbom 3-satne s 12-satnom i noćnom pH-metrijom, nismo našli statistički znatne razlike između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $p > 0,05$ ) (Grafikon 37. i Tablica 23.). U 24 i 12-satnoj pH-metriji ima proporcionalno podjednak broj GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $X^2 = 0,02$ ,  $p = 0,8989$ ). Usporedbom 24-satne s noćnom pH-metrijom nađena je znatna razlika između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika ( $X^2 = 11,64$ ,  $p = 0,0006$ ). Sličan odnos nađen je i usporedbom 12-satne i noćne pH-metrije ( $X^2 = 10,01$ ,  $p = 0,0016$ ). S obzirom na dob razlike između različitog trajanja pH-monitoringa su iste kao za cijelu skupinu izuzev u školskoj dobi u kojoj nije opažena znatna razlika između 24-satne i noćne pH-metrije ( $X^2 = 1,64$   $p = 0,2001$ ) (Tablica 25. i Grafikon 38.a. b. c. i d.). Ako ove razlike nisu nastale zbog manjeg broja ispitanika, onda bi noćna pH-metrija mogla zamijeniti 24-satnu pH-metriju u toj dobi, ali ne u dojenačkoj i predškolskoj dobi. U bolesnika s i bez respiratornih tegoba razlike između različitog trajanja pH-monitoringa su slične kao za cijelu skupinu osim što je razlika u pojavi fiziološkog i patološkoga GER-a statistički značajnija u bolesnika s respiratornim oboljenjima ( $X^2 = 12,39$   $p = 0,0004$ ) u odnosu na bolesnika bez respiratornih tegoba ( $X^2 = 4,7$   $p = 0,0301$ ) (Tablica 26. i Grafikon 39. a. b. c. i d.). Iz ovog razmatranja kao i drugih sličnih ispitivanja<sup>291 294-298</sup> može se zaključiti što je pH monitoring duži, to je i pouzdaniji, odnosno da pri kraćim (3 sata) kao i noćnom pH-metrijom postoji opasnost da se veći broj bolesnika s patološkim GER-om odredi fiziološkim. Vandenplas i sur. navode da ako se učini samo noćni pH-monitoring, 25-50% djece s patološkim GERom može se krivo klasificirati i označiti normalnim.

Analizom varijance (ANOVA) između 3, 12-satne i noćne pH-metrije dokazali smo da se najveći broj refluksnih epizoda ( $p < 0,0001$ ) kao i znatno viši refluksni indeks ( $p < 0,0114$ ) opaža u 12-satnoj pH metrijii. Tijekom noći se statistički češće javljaju refluksne epizode duže od 5 minuta ( $p < 0,0001$ ), najduža refluksna epizoda ( $p < 0,0001$ ) dok je čišćenje jednjaka (EC) ( $p < 0,0001$ ) kao i vrijeme izloženosti jednjaka kiselom sadržaju (UV) ( $p < 0,0001$ ) produženo. Area kisele površine (ARA) je značajno viša u 12-satnoj i noćnoj pH-metriji u odnosu na 3-satnu pH-metriju ( $p < 0,0001$ ). Oscilatorni indeks nije se znatno razlikovao u tri promatrana razdoblja, jedino je u GER pozitivnih ispitanika bio znatno viši tijekom noćne pH-metrije ( $p < 0,0282$ ). Naši rezultati potvrđuju dosadašnja istraživanja o cirkadijalnoj pojavi GER-a u djece<sup>14 300-302</sup>. GER je češći tijekom dnevne aktivnosti, u budnom stanju djeteta te u postprandijalnom razdoblju (2 sata nakon jela) kada se pH-metrijom nađe najveći broj refluksnih epizoda, kao i viši refluksni indeks. Tijekom noći opaža se manji broj refluksnih epizoda, kao i niži refluksni indeks, ali su povišeni parametri koji upozoravaju na duži kontakt sluznice jednjaka s kiselim refluksnim sadržajem (broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduža refluksna epizoda, čišćenje jednjaka, i area kisele površine)<sup>14 301 302</sup>. Kruse-Andersen i sur., kao i Robertson i sur., dokazali su da bolesnici sa znatnim GER-om i Barrettovim jednjakom imaju tijekom noći u odnosu na dnevno razdoblje povećanu izloženost sluznice jednjaka kiselom sadržaju<sup>303 304</sup>. O ulozi povišenog oscilatornog indeksa tijekom noći u djece s patološkim GER-om nema izvještaja u literaturi iako o njegovoj važnosti kao prediktora ezofagitisa ili respiratorne simptomatologije u djece s GER-om postoje kontroverzna razmišljanja<sup>127 127</sup>.

Prvi izvještaji o kliničkoj upotrebi pH-monitoringa odnosili su se uglavnom na kraći pH-monitoring (Tutleov i Bernsteinov test). Tutleov test je nefiziološki i zahtijeva intraželučanu instalaciju kisele otopine uz provokacione postupke za podizanje intraželučanog pritiska, tako da se danas rijetko upotrebljava s obzirom da je opisan znatan broj lažno pozitivnih (4-20%) i lažno negativnih (do 40%) nalaza<sup>14 131</sup>.

Izvještaji različitih autora znatno se razlikuju u pogledu senzitivnosti i specifičnosti kraćeg pH-monitoringa u odnosu na 24-satnu pH-metriju. Ottignon i sur.<sup>296</sup>, kao i Reyes i sur.<sup>297</sup>, navode da 3-satna pH-metrija pruža slične rezultate kao i 12-satna noćna pH-metrija, ali je njena senzitivnost i specifičnost u otkrivanju GER-a niža. Oni su predložili da 3-satna postprandijalna pH metrija služi kao skrining test, a ako je negativna, potrebno je učiniti duži pH monitoring<sup>296 297</sup>. Fink i McMalum uspoređujući 3-satnu postprandijalnu pH-metriju s 12-satnom i 24-satnom pH-metrijom navode senzitivnost 3-satne pH metrije od 77%, a 96% specifičnost<sup>298</sup>, dok Schilter i sur. smatraju 3-satnu pH-metriju u odnosu na 12-satnu i 24-satnu pH-metriju najmanje vjerodostojnom (senzitivnost 47%, specifičnost 96%). Smatramo da su različiti rezultati vjerojatno posljedica različitog odabira ispitanika kao i različite metodologije. U našem ispitivanje senzitivnost 3-satne u odnosu na 24-satnu pH-metriju je iznosila 78%, specifičnost 89%, pozitivna prediktivnost 91%, negativna prediktivnost 73%, a točnost 82%. Senzitivnost u bolesnika bez respiratornih tegoba (70%) u usporedbi s bolesnicima s respiratornim oboljenjima (79%) je niža dok je specifičnost viša (96% nasuprot 82%). S obzirom na dob najniža senzitivnost je u dojenačkoj dobi (75%) u kojoj je i najveća specifičnost (90%) (Tablica 27. i Grafikon 41.)

Nedavno su Barabino i sur.<sup>291</sup> objavili da 6-satna u odnosu na 24-satnu pH-metriju, ima točnost od 79%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 77%, a negativnu prediktivnu vrijednost od 80%. Isti autori u dojenačkoj dobi navode nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost 6-satne pH-metrije u (50%) u odnosu na predškolsku (79%) i školsku dob (83%)<sup>291</sup>. U pojedinim ispitivanjima senzitivnost 12-satne pH-metrije

iznosila je 60, 78 i 94%, a specifičnost 80 do 100%<sup>293 294 298</sup>. Vandenplas i sur.<sup>295</sup> uspoređujući linearnu povezanost reflukalnog indeksa između 12 i 24-satne pH-metrije, navode visoki stupanj korelacije ( $r$  0,95). U našem ispitivanju senzitivnost 12-satne u odnosu na 24-satnu pH-metriju iznosila je 88%, specifičnost 86%, pozitivna prediktivnost 89%, negativna prediktivnost 84% te točnost 87% što je znatno bolje u usporedbi s 3-satnom i noćnom pH-metrijom (Tablica 27. i Grafikon 41.). U bolesnika s respiratornim tegobama u odnosu na bolesnika bez respiratornih tegoba specifičnost 12-satne pH-metrije je niža (80% nasuprot 93%), dok je senzitivnost podjednaka (88%).

Izvještaji različitih autora znatno se razlikuju u pogledu noćne pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju. Vandenplas navodi da se najveći broj reflukalnih epizoda javlja tijekom budnog stanja, osobito u rano popodne, u uspravnom položaju te postprandijalno, za razliku od noći kada se javlja manji broj reflukalnih epizoda, ali su dužeg trajanja<sup>14 301</sup>. Schilter i sur. navode podjednaku senzitivnost 12-satne dnevne i noćne pH-metrije (60%) dok je specifičnost noćne bila znatno viša (96%) u odnosu na 12-satnu dnevnu (80%)<sup>294</sup>. Iz naših je rezultata (Tablica 27. i Grafikon 41.) vidljivo da je usporedbom noćne s 24-satnom pH-metrijom nađena niža senzitivnost (70%), točnost (77%) i prediktivnost negativnih nalaza (64%). Specifičnost i prediktivnost pozitivnih nalaza podjednaka u svim promatranim razdobljima.

Zaključno, metoda izbora je 24-satna pH-metrija s obzirom da se u tom razdoblju analizira cjelodnevna i noćna aktivnost djeteta (budnost, san, prehrana, razdoblje nakon obroka, simptomatologija). Ako se odlučimo na kraće razdoblje pH-monitoringa, onda pH-monitoring treba trajati namanje 12 sati ("što duži, to bolji") s obzirom da je 12 satna pH-metrija zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti najbolja zamjena za 24-satnu pH-metriju.

### 8.3. Distalna i proksimalna pH-metrija

Premda je refleksni bronhospazam pretežito odgovoran za nastanak respiratorne simptomatologije u djece s GER-om, osobito u astmatičara, pojedini autori ne odbacuju ni aspiraciju kao mogući patogenetski mehanizam u djece s GER-om i recidivnim oboljenjima dišnih putova<sup>4 5 6 15 187 191</sup>. Aspiracija želučanog sadržaja u dišne puteve znatno je češća nego što se misli. Mendelson je 1942. godine prvi povezo aspiraciju želučanog sadržaja i nastanka astmatičnih tegoba<sup>15 187</sup>. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama dokazala su da ako se instilira malena količina kiseline u dišne puteve, nastaje bronhoopstrukcija, odnosno oštećenja sluznice dišnih putova<sup>188</sup>. Mikroaspiraciju je moguće potvrditi rentgenološkim ili scintigrafskim pretragama, prisustvom makrofaga ispunjenih lipidima u bronhoalveolarnom lavatu<sup>189 190</sup>, te pH-monitoringom s elektrodama na nekoliko razina (proksimalna i distalna pH-metrija)<sup>217 305 306</sup>. Tim je metodama dokazano da u pojedine djece s GER-om, mikroaspiracija želučanog sadržaja može dovesti do nastanka pneumonija, apscesa pluća, kao i drugih događaja očite životne opasnosti (DOŽU). Ako se mikroaspiracija učestalo javlja, mogu nastati granulomatozna pneumonija, kronični bronhitis ili plućna fibroza<sup>191</sup>. Nedavno su Hue i sur. objavili rezultate propektivnog ispitivanja istodobnim 6-satnim pH-monitoringom jednjaka i dušnika u 20 djece na respiratoru sa svrhom utvrđivanja incidencija GER-a u tih bolesnika. U 8 bolesnika je dokazan znatan GER, a u 4 bolesnika pH dušnika je bio ispod 4, što vjerojatno upućuje na aspiraciju kiselog reflukalnog sadržaja<sup>307</sup>.

Aspiracija refluksnog sadržaja može doseći i do ždrijela te dovesti do recidivnih/ili kroničnih upalnih promjena. Zahvaljujući primjeni pH monitoringa na dvije razine (elektroda u jednjaku i hipofarinksu) postoji sve veći broj studija koje govore o znatnoj povezanosti GER-a i upalnih bolesti gornjih dišnih putova<sup>70 71 200-202 306</sup>. Katz navodi hipofaringealni refluks (pH ispod 4) u 7 od 10 bolesnika s promuklim glasom, dok su Conley i sur. od 22 djece s recidivnim upalnim promjenama gornjih dišnih putova u 17 dokazali patološki GER<sup>203 306</sup>. Još uvijek postoje neslaganja koje vrijednosti pH upozoravaju na hipofaringealni refluks iako danas većina autora smatra da pH u ždrijelu ispod 4, a ne pH ispod 6, označava GER koji je dosegao gornje dišne puteve<sup>200 203 306</sup>.

Sondheimer i Haas ispitivali su 24-satnom pH-metrijom pH u jednjaku na tri različita mjesta (distalni, srednji i proksimalni jednjak). Statistički znatno više vrijednosti za gotovo sve parametre pH-metrije osim broja refluksnih epizoda nađene su u distalnom u odnosu na srednji, odnosno proksimalni dio jednjaka<sup>305</sup>. U troje djece s pneumonijom također su nađene znatne promjene distalne pH-metrije, ali ne i srednje i proksimalne pH-metrije, te prepostavljaju da je mehanizam aspiracije rjeđe odgovoran za nastanak respiratorne simptomatologije u djece s GER-om<sup>305</sup>. Gustafson i sur. su u 42 astmatičara uspoređivali distalnu s proksimalnom pH metrijom i zaključili da je vjerojatni patofiziološki mehanizam nastanka astmatičnih ataka u djece s GER-om reaktivni bronhospazam, a ne aspiracija s obzirom da su proksimalnom pH-metrijom rjeđe dokazali patološki GER<sup>217</sup>.

Slično ispitivanje učinili smo i mi u 28 ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova u kojih smo uspoređivali parametre distalne i proksimalne pH-metrije (Tablica 28. i Grafikon 42.). Vidljivo je da statistički znatne razlike između distalne i proksimalne pH-metrije postoje između većine parametara izuzev broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduže refluksne epizode, čišćenja jednjaka i medijana pH u jednjaku. Najznačajnije razlike opažene su između postprandijalnog refluksnog indeksa ( $p = 0,0018$ ), postprandijalno oscilatornog indeksa ( $p = 0,0018$ ), te refluksnog indeksa ( $p = 0,0036$ ). Proksimalna pH-metrija ima znatno manju senzitivnost (47%), negativnu prediktivnu vrijednost (50%) i točnost (78%) u odnosu na distalnu pH metriju dok su specifičnost (91%) i pozitivna prediktivna vrijednost (95%) visoke (Tablica 29.). Distalnom u odnosu na proksimalnu pH metrijom smo u znatno većem broju ispitanika dokazali patološki GER ( $X^2=8,82$   $p=0,0030$ ) (Grafikon 43.). Na slična ispitivanja nismo naišli u pedijatrijskoj literaturi tako da ne možemo uspoređivati naše rezultate.

Zaključak ovog razmatranja je da se s obzirom na velik broj lažno negativnih rezultata (36%), te nisku senzitivnost i točnost, proksimalnom se pH metrijom može veći broj djece s patološkim GER-om proglasiti zdravim. Naši rezultati također potvrđuju da je aspiracija želučanog sadržaja rjeđi patogenetski mehanizam respiratorne simptomatologije u djece s GER-om. Nadalje, potrebno je u sve djece dijaskopski potvrditi lokalizaciju elektrode (3 do 4 cm iznad donjeg ezofagealnog sfinktera) s obzirom da ukoliko je proksimalno postavljena mogući su lažno negativni rezultati. Danas se sve više smatra da je proksimalna pH metrija indicirana u otkrivanju GER-ali u djece s recidivnim upalama gornjih dišnih putova<sup>200-202 306</sup>.

#### 8.4. 24-satna pH-metrija prije i nakon liječenja cisapridom

Liječenje gastroezofagealnog refluksa mora biti usmjereno prema patofiziološkim mehanizmima a način i obim liječenja proporcionalan je stupnju refluksa odnosno razvrstavanju refluksa u funkcionalni (fiziološki) i patološki (primarni i sekundarni). Budući da većina bolesnika osobito u dječjoj dobi nema značajnijih komplikacija bolesti, oni mogu biti liječeni stupnjevito. Započinje se sa simptomatskim liječenjem (antirefluksni položaj djeteta, dijetalne mjere), a u slučaju neadekvatnog odgovora, primjenjuju se pojedinačna ili kombinacija antirefluksnih lijekova. U slučaju gdje nije moguće uspostaviti kontrolu bolesti medikamentoznim liječenjem, te ukoliko su komplikacije tvrdokorne ili po život opasne, pristupa se operativnom zahvat.<sup>6 67 136-138 151-186 227</sup>

Djelotvornost liječenja cisapridom analizirali smo u 60 bolesnika klinički praćenjem, a u 13 bolesnika promjenama parametara pH-metrije prije i nakon liječenja. Nakon tri mjeseca liječenja u 20 bolesnika u potpunosti je rješena simptomatologija GER-a odnosno osnovne bolesti (povraćanje, bljućkanje, kašalj i dr.), u 35 bolesnika je bitno smanjena simptomatologija, dok je u dvoje bolesnika zbog nedjelotvornosti uveden pored cisaprida i ranitidin. Slične rezultate navode Vandenplas i sur., kao i brojni drugi autori koji smatraju da je cisaprid prokinetik prvog izbora za liječenje GER-a u djece, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ezofagitisa<sup>148 308</sup>. Cisaprid je stimulator motiliteta gastrointestinalnog sustava, on ne stimulira samo mišićne kontrakcije već i poboljšavaju koordinaciju peristaltičkih valova i time olakšava prolaz hranjivih tvari kroz gastrointestinalni sustav<sup>148</sup>. U dnevnoj dozi od 0,8 mg/kg (podijeljena u 3-4 pojedinačnih doza prije jela i prije spavanja), poboljšava peristaltiku i pražnjenje želuca, povisuje tlak donjeg sfinktera jednjaka, smanjuje izloženost jednjaka refluksnom sadržaju i bitno reducira simptome uzrokovane GER-om<sup>155 156</sup>. U našem ispitivanju u troje bolesnika prekinuli smo liječenje cisapridom nakon mjesec dana zbog nuspojava (mučnina, bolovi u truhu i/ili proljevaste stolice). Nusdjelovanja cisaprida su minimalna i u većini ispitivanja njihova učestalost je u gotovo ista kao i kod placeba<sup>148</sup>. Opisana je prolazna dijareja, abdominalne kolike i rjeđe, smetnje ponašanja i tahikardija<sup>162.163</sup>. U dojenačkoj dobi opisani su pojedinačna nuzdjelovanja cisaprida poput torticolisa<sup>164</sup> te prolazna bradikardija s produženim QT intervalom<sup>309</sup>.

Usporedbom 24-satne pH-metrije u 13 bolesnika prije i tri mjeseca nakon liječenja cisapridom opažene su statistički znatne razlike u broju refluksnih epizoda dužih od 5 minuta (p 0,0314) te frakcijskog vremena pH<4 (p 0,0375) tijekom ukupne i postprandijalne pH-metrije (Tablica 31. i Grafikon 44.). Između refluksnog indeksa (p 0,0432), površine kisele krivulje ((p 0,0438), medijana pH jednjaka (p 0,0445) te oscilatornog indeksa (p 0,0285) opažene su statističke znatne razlike u 24-satnoj pH-metriji ali ne i postprandijalnom razdoblju. Između parametara pH-metrije u postprandijalnom razdoblju ali ne i parametara ukupne pH-metrije nađene su statistički značajne razlike u trajanju najduže refluksne epizode (p 0,0017), ukupnog vremena pH<4 u jednjaku (p 0,0233) te čišćenja jednjaka (p 0,0267). Broj refluksnih epizoda, indeks površine krivulje pH<4 kao i skor nisu se znatno mjenali prije i nakon liječenja cisapridom. Slične rezultate imaju i Saye i Forget koji su također našli statistički značajne razlike gotovo svih parametara 24-satne pH-metrije osim broja refluksnih epizoda prije i nakon liječenja cisapridom<sup>213</sup>.

U dojenčadi s nekompliranim gastroezofagealnim refluksom (bljuckanje, povraćanje) dijagnoza se postavlja isključivo na osnovi anamneze i fizikalnog pregleda, a liječenje se sastoji u prvom redu primjenom adekvatnog položaja, dijetalnih mjera i eventualno primjenom antacida. Položaj djeteta je jedan od najvažnijih faktora koji određuje incidenciju i trajanje refluksa. GER se znatno rjeđe javlja ako dojenče leži na trbuhu s povišenom glavom od 30 stupnjeva za razliku od položaja na leđima ili na boku<sup>139 141</sup>. Budući da je u položaju na trbuhu znatno veća incidencija sindroma iznenadne dojenčke smri (SIDS), Davies i Sandhu<sup>38</sup>, te Vandenplas i sur.<sup>227</sup> preporučaju povišeni položaj glave ali uz ležanje na leđima. Postoje kontroverzna mišljenja da li preporučiti češće ali volumski manje obroke (moguć postprandijalni GER), odnosno gušće obroke (produženo pražnjenje želuca)<sup>142-145</sup>.

U starije djece, kao i u odraslih sa simptomatologijom GER-a, treba izbjegavati začinjenu hranu, kavu, čaj, pepermint, kolu i ostala gazirana pića, ne jesti neposredno prije spavanja povećani obrok i ne nositi nepropusnu odjeću. Potrebno je reducirati višak tjelesne težine, izbjegavati pušenje (i pasivno), jači fizički napor, lijekove koji snizuju tlak donjeg sfinktera jednjaka (osobito teofilin)<sup>38 138</sup>.

Ako su opće mjere nedovoljne u rješavanju simptomatologije GER-a te ako je isključen sekundarni GER, prema konsenzusu NASPGNA-a<sup>116</sup> i ESPGAN-a<sup>37 91</sup> započinje se liječenjem cisapridom kroz 4-6 tjedana bez da se učini pH-metrija.

U slučaju da nakon 4-6 tjedana, usprkos adekvatnoj primjeni općih mjera i cisaprida, dojenče ili dijete i dalje ima tegobe za koje prepostavljamo da su uzrokovane GER-om, indicirana je 24-satna pH-metrija u cilju dokazivanja i kvantificiranja GER-a. Ako pH-metrijom ne dokažemo GER, potrebno je preispitati dijagnozu GER-a, odnosno isključiti moguće druge uzroke povraćanja ili drugih simptoma koji su nas naveli na u postavljanju dijagnoze GER-a (Tablica 2.). Ako smo pH metrijom dokazali znatan GER, daljnje liječenje i promjene liječenja ovisi o stupnju GER-a, odnosno prisustva ili odsustva komplikacija. U bolesnika gdje je pH metrijom dokazan blagi (RI 5-10%) ili umjereni (RI 10-20%) GER, nastavlja se liječenje s općim mjerama i cisapridom kroz tri mjeseca. U slučaju da se 24-satnom pH-metrijom dokaže znatan GER (RI >20%) dodaje se ranitidin (4-8 mg/dnevno u dvije doze) uz cisapride<sup>38</sup>. Cucchiara i sur. preporučuju znatno veće doze ranitidina (20 mg/kg/dnevno- ujutro i navečer). Davies i Sandhu<sup>38</sup> prije upotrebe antagonista H<sub>2</sub> receptora preporučuju učiniti ezofagoskopiju i biopsiju. U pojedinim slučajevima potrebno je učiniti ezofagogram da bi se isključila hijatalna hernija<sup>42 238 239</sup>, te Bilitec 2000<sup>133</sup> ili scintigrafiju radi dokazivanja alkalnog GER-a<sup>109 240</sup>.

U slučaju da nalaz ezofagoskopije ukazuje na blaži stupanj ezofagitisa (stupanj 1-3)) nastavlja se liječenje cisapridom i ranitidinom kroz 4-12 tjedana. Ako se dokaže ezofagitis višeg stupnja (ulceracije, striktura, Barrettov jednjak), u odraslih se nastavlja liječenje inhibitorima protonske pumpe (omeprazol i protoprazol)<sup>101 171-174 310</sup>. U nekoliko studija u odraslih osoba s refluksnim ezofagitisom, omeprazol primjenjen kroz godinu dana pokazao se znatno uspješniji od ranitidina u prevenciji recidiva striktura jednjaka, te u održavanju dugotrajnijih remisija refluksnog ezofagitisa<sup>171-174</sup>. Nuspojeve omeprazola su brojna: hipergastrinemija, hemolitička anemija, insuficijencija jetre, intersticijalni nefritis, malapsorpcija, angioedem i interrekcije s lijekovima (diazepam, warfarin i phentoin)<sup>175</sup>. Cucchiara i sur. uspoređujući djelovanje omeprazola s ranitidinom u djece s refraktornim ezofagitisom, navode da oba lijeka podjednako dovode do rješavanja simptomatologije i endoskopskih promjena u tvrdokornom ezofagitisu ali je omeprazol bio djelotvorniji u podizanju intragastričnog mediana pH<sup>171</sup>. Ovo potvrđuje uobičajeno vjerovanje da refrakternost GER-a pretežito nastaje zbog

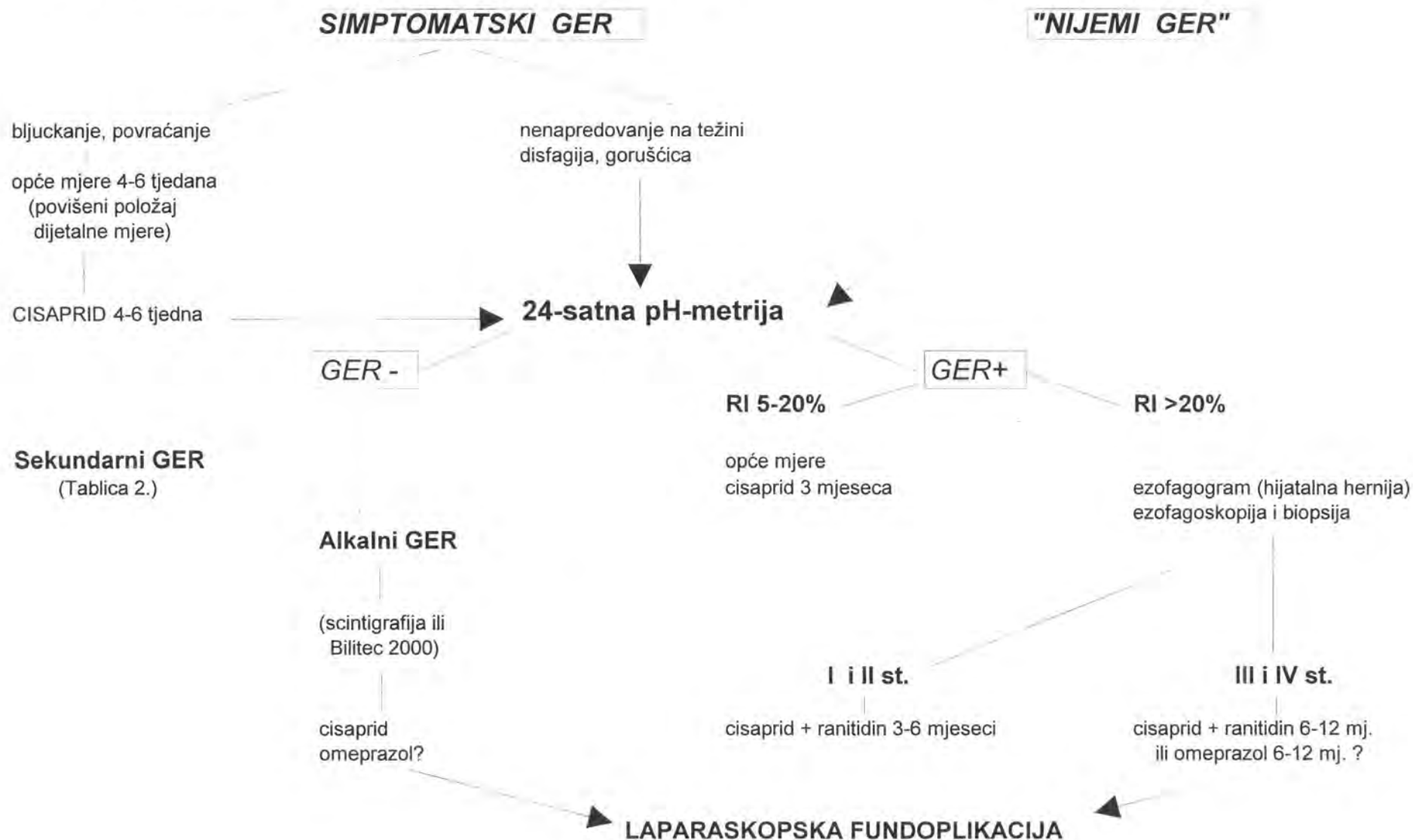
neadekvatne inhibicije stvaranja želučane kiseline. Šest mjeseci po prestanku liječenja, mjeseci u trećine djece ponovno se javlja simptomatologija kao i endoskopske promjene u vidu ezofagitisa. Vjerojatno će dugotrajnija primjena omeprazola za koju još nema dovoljno iskustava u djece, dovesti do sprečavanja komplikacija kao i smanjenju indikacija za operativni zahvat<sup>171</sup>. Optimalnu dozu omeprazola u djece tek treba utvrditi. Davies i Sandhu preporučuju dozu od 5 mg za djecu ispod 5 godina, 10 mg za djecu od 5-10 godina i 15 mg za djecu iznad 10 godina<sup>38</sup>.

Procjena odluke koje dijete s GER-om podvrći operativnom zahvatu ovisi ponajprije o težini bolesti, kao i o neadekvatnom odgovoru na primijenjeno medikamentozno liječenje<sup>179</sup>. Indikacije za operativni zahvat uključuju znatne anatomske poremećaje, neadekvatnu kontrolu simptomatologije GER-a lijekovima, te nemogućnost zaštite dišnih putova<sup>7 175 180 181</sup>. Prije nego što se dijete podvrgne operativnom zahvatu potrebno je učiniti 24-satnu pH metriju, ezofagoskopiju, manometriju kao i evaluaciju prethodnog medikamentoznog liječenja<sup>175</sup>. Zadnjih se nekoliko godina kao metoda kirurškog izbora u liječenju djece s GER-om primjenjuje laparaskopska Nissenova fundoplikacija<sup>175 185 186 311-313</sup>. U većine djece s GER-om, a osobito u djece gdje postoji sveza između GER-a i bolesti dišnih putova nakon operativnog zahvata dolazi do dramatičnog poboljšanja kako simptomatologije GER-a tako i osnovne bolesti.

Premda se preporuke različitih autora znatno razlikuju u pogledu otkrivanja i liječenja GER-a u dječjoj dobi, na osnovi ovog istraživanja kao i preporuka NASPGN-a<sup>116</sup> i ESPEGN-a<sup>91 115 227</sup> napravili smo prijedlog algoritma koji bi mogao poslužiti u pristupu djeci s GER-om, osobito u djece gdje postoji sveza između GER-a i oboljenja dišnih putova (Slika 5.).



Slika 5. Prijedlog algoritma za otkrivanje i liječenja GER-a u djece



## 9. ZAKLJUČAK

- 24-satnom pH-metrijom u 56,9% ispitanika dokazan je patološki gastroezofagealni refluks (GER). Nema bitne razlike u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na spol i dob. "Nijemi GER", odnosno patološki GER u bolesnika bez kliničke simptomatologije dokazan je u 56% ispitanika.
- Ezofagogram u odnosu na 24-satnu pH-metriju ima znatno manju senzitivnost (75%) i specifičnost (50%).
- Dok je na osnovi ezofagograma i kliničke slike u razdoblju od 1988. do 1992. prosječno godišnje u 15 djece bila postavljena dijagnoza GER-a (bez razlikovanja fiziološkog od patološkog GER-a), 24-satnom pH-metrijom se sada prosječno godišnje u 26 djece postavlja dijagnoza patološkog GER-a.
- Refluksni indeks (RI) značajno korelira sa svim parametrima 24-satne pH metrije osim sa čišćenjem jednjaka. Vrlo visok stupanj korelacije RI nađen je s brojem refluksnih epizoda, skorom i oscilatornim indeksom (OI). Stoga nam ti parametri pH-monitoringa služe za otkrivanje djece s patološkim GER-om, dok broj refluksnih epizoda dužih od 5 minuta kao i najduža refluksna epizoda koje pokazuju vrlo visok stupanj korelacije s čišćenjem jednjaka i arejom kisele površine, služe za postavljanje sumnje na oštećenje sluznice jednjaka (ezofagitis).
- Od 78 ispitanika s patološkim GER-om sekundarni patološki GER nađen je u 18% ispitanika. Od 9 ispitanika s alergijom na proteine kravljeg mlijeka, sekundarni patološki GER nađen je u 5 ispitanika.
- Posebno izdvajamo dvoje djece s dokazanim sekundarnim patološkim GER-om koji do sada nije opisivan u tim bolestima. To su *Urticaria pigmentosa* i *Dysplasia hypohydrotica ectodermalis*.
- Patološki GER dokazan je u 53,2% ispitanika bez respiratornih tegoba. Nema bitne razlike u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na spol i dob. Nije nađena razlika u parametrima pH monitoringa između djece sa simptomatskim GER-om i djecom s doživljajem očite životne ugroženosti (DOŽU).
- U 75 ispitanika s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova patološki GER nađen je u 60% ispitanika. Nema bitne razlike u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a s obzirom na spol i dob. Analizom varijance između parametara pH-monitoringa u djece s reaktivnim dišnim putovima, u djece s recidivnim upalama pluća te u djece s cističnom fibrozom nisu nađene statistički značajne razlike izuzev najduže refluksne epizode koja se statistički češće opaža tijekom noći u djece s cističnom fibrozom.

- 58,6% djece s reaktivnim dišnim putovima imalo je patološki GER. Češća je pojava patološkoga GER-a u djece s reaktivnim dišnim putovima i normalnim vrijednostima IgE u odnosu na djecu s povišenim vrijednostima IgE. Zbog toga je potrebno učiniti 24-satnu pH-metriju u sve djece sa simptomatologijom reaktivnih dišnih putova i normalnim vrijednostima imunoglobulina E.
- U djece s cističnom fibrozom nađen je vrlo visok stupanj pozitivne korelacije između dobi i broja refluksnih epizoda dužih od 5 minuta. Između dobi i medijana pH želuca kao i između dobi i poremećene funkcije pluća postoji visok stupanj negativne korelacije što potvrđuje da hiperaciditet uz GER u tih bolesnika utječe na pogoršanje respiratorne funkcije.
- Nisu nađene značajne razlike u pojavi fiziološkoga i patološkoga GER-a između ispitanika s i bez respiratornih tegoba. Nema bitne razlike s obzirom na spol i dob u pojavi fiziološkog i patološkog GER-a između ispitanika obje skupine.
- Iako su gotovo svi parametri 24-satne pH-metrije viši u skupine bolesnika s respiratornim tegobama, statističke znatne razlike nađene su samo između frakcijskog vremena  $\text{pH} < 4$  i postprandijalnog RI.
- U djece bez respiratornih tegoba nađena je znatnija korelacija između refluksnog i oscilatornog indeksa u odnosu na djecu s recidivnim i/ili kroničnim bolestima dišnih putova. Neopravdana je prepostavka da je povišeni oscilatorni indeks, parametar pH-monitoringa, važan isključivo za djecu s respiratornim tegobama.
- 12-satnom pH-metrijom se u usporedbi s 24-satnom pH-metrijom otkriva proporcionalno podjednak broj ispitanika s patološkim GER-om, dok se 3-satnom i noćnom pH-metrijom otkriva znatno manji broj ispitanika s patološkim GER-om. Senzitivnost je najviša u 12-satnoj pH-metriji dok je specifičnost visoka za sva promatrana razdoblja.
- Premda noćna pH-metrija ima najslabiju senzitivnost i specifičnost, potrebno ju je učiniti s obzirom da se statistički značajno tijekom noći javlja najveći broj refluksnih epizoda dužih od pet minuta kao i najduže epizode. Također, ukupno vrijeme izloženosti jednjaka kiselom sadržaju, čišćenje jednjaka kao i area kisele površine, koji su povišeni tijekom noći, pokazuju da je u tom razdoblju najčešće moguće nastanak oštećenja sluznice jednjaka. To opravdava trajanje pH-monitoringa kroz 20 do 24 sata. Ako kraćim pH-monitoringom želimo otkriti djecu s patološkim GER-om, onda se odlučujemo za 12-satnu pH-metriju, ali nećemo dobiti uvid u parametre pH-metrije koji upozoravaju na oštećenje sluznice jednjaka.

- Proksimalna pH-metrija ima znatno manju senzitivnost, negativnu prediktivnu vrijednost i točnost u odnosu na distalnu pH-metriju. Statistički najveće razlike između distalne i proksimalne pH metrije postoje u ukupnom i postprandijalnom refleksnom indeksu, broju refleksnih epizoda, ukupnom vremenu  $\text{pH}<4$  jednjaka, frakcijskog vremena  $\text{pH}<4$  u jednjaku, kisele površine, u oscilatornom indeksu te skor. Broj refleksnih epizoda dužih od 5 minuta, najduža refleksna epizoda, čišćenje jednjaka te median pH jednjaka ne pokazuju značajne razlike između distalne i proksimalne pH-metrije. Stoga se pri svakoj pH-metriji mora dijaskopski odrediti položaj vrška elektrode (3-4 cm iznad donjeg sfinktera jednjaka) da ne bism dobili lažno negativne rezultate ako je vršak elektrode proksimalnije položen. Proksimalna i distalna pH-metrija je pogodna u djece s GER-om, u koje je patofiziološki mehanizam aspiracija te u djece s recidivnim bolestima gornjih dišnih putova..
- Cisaprid je vrlo djelotvoran prokinetik kako u rješavanju simptomatologije GER-a tako i u poboljšanju parametara pH-metrije. Usporedbom pojedinih parametara pH metrije prije i nakon liječenja nađena je znatna djelotvornost cisaprida u smanjivanju broja refleksnih epizoda dužih od 5 minuta, frakcijskog vremena  $\text{pH}<4$ , refleksnog i oscilatornog indeksa, medijana pH u jednjaka kao i i površine krivulje  $\text{pH}<4$ . Iako je primjenom cisaprida smanjen broj refleksnih epizoda, ovo poboljšanje statistički nije značajno. Nusdjelovanje cisaprida u vidu mučnine, bolova u trbuhu i vodenastih stolica uočeno je 6% bolesnika.

## 10. LITERATURA:

1. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981; 98: 859-70.
2. Hillemeir AC. Gastroesophageal reflux. Diagnostic and therapeutic approaches. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 197-212.
3. Carre IJ. Management of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1985; 60: 71-5.
4. Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: A review. *Ann Allergy* 1989; 62: 158-63.
5. Sondheimer J. Gastroesophageal reflux in children. Clinical presentation and diagnostic evaluation. *Gastrointestinal Endoscopy Clin North Am* 1994; 4: 55-74.
6. Glassman M, Goerge D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 71-98.
7. Foglia RP. Esophageal disease in the pediatric age group. *Chest Surgery Clin North Am* 1994; 4: 785-808.
8. Heading RC. Epidemiology of oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; Supl 168. 24: 33-37.
9. Care IJ. Disorders of the oropharynx and esophagus. In Anderson CM, et al., eds *Pediatric Gastroenterology*. Oxford; Blackwell, 1975; 33-79.
10. Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 28-33.
11. Reiner-Banovac Ž, Persoglia -Petrac A, Verona E i Pavleković K. Bronhopulmonalne komplikacije u djece s gastroezofagealnim refluksom. *ArH.ZZMD* 1984-Supl. 363.
12. Peršić M, Ahel V, Šaina G, Leković A. Recidivirajući obstruktivni bronhitis u djece uzrokovani gastroezofagealnim refluksom. *Medicina* 1988; 24: 21-5.
13. Rožmanić V, Ahel V, Peršić M, Franulović J. Correlation between gastroesophageal reflux and cystic fibrosis in children. *Pediatr Croat* 1995; 39: 128-8.
14. Vandenplas Y. Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children. Wiley. 1992.
15. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
16. Kolaček S, Grgurić J, Percl M. Kontinuirani 24-satni monitoring u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa u djece. *Pediatr Croat* 1993; Suppl. 1. 37: 37: 28.

17. Castaglione F, Embde C, Armstrong D, Bauerfeind P, Schnider C, Stacher G, Blum AL. Oesophageal pH. Metry: Should meals be standardized? *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 350-4.
18. Varkony A. The importance and clinical characteristics of gastro-oesophageal reflux in infants and young children. *Pediatr Croat* 1995; 39: 99-101.
19. More KL. *The Developing Human*. 3.<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 1982;
20. Herbst JJ. Development of suck and swallow. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:S 131-5.
21. Kelly EK, Newell SJ. Gastric ontogeny: clinical implications. *Arch Dis Child* 1994;71: 136-41.
22. Križan Z. Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. 1989; iz. Školska knjiga-Zagreb.; str.55-7.
23. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Osnovi histologije* 1995; iz. Školska knjiga Zagreb, p 283-312.
24. Sondheimer JM. Upper esophageal sfincter and pharyngoesophageal motor function of infant with gastresophageal reflux. *Gastroenterology* 1983; 85: 302-5.
25. Winship DH. Upper esophageal sphincter: does it care about reflux? *Gastroenterology* 1983; 85: 470-2.
26. Biancani P, et al. Lower esophageal sphincter mechanics: anatomic and physiologic relationships of the esophagogastric junction of the cat. *Gastroenterology* 1982; 82: 468-73.
27. Milla RJ, ed. *Disorders of gastrointestinal motility*. New York: Wiley 1988.
28. Berne RM, Levy MN. Kretnje u probavnom sustavu. U *Fiziologija* 1993, Medicinska knjiga-Zagreb, str. 649-672.
29. Helm JF, et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 68-74.
30. Helm JF, et al. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 1393-7.
31. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate: esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965; 35: 689-95.
32. Boix-Ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophagus. *J Pediatr Surg* 1976;11: 749-56.
33. Cohen S. Developmental characteristics of lower esophageal sphincter function: a possible mechanism for infantile chhalasia. *Gastroenterology* 1974; 67: 252-8.
34. Byrne WJ, et al. Body position and esophageal sphincter presure in infants. *Am J Dis Child* 1982; 136: 523-5.

35. Siegel M. Gastric emptying time in premature and compromised infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2(Supl 1) 1983; : S 136-40.
36. Siegel M, et al. Effect of fat and carbohydrates composition on the gastric emptying of isocaloric feeding in premature infants. *Gastroenterology* 1985; 89: 785-90.
37. Both IV. Silent gastro-esophageal reflux: how much do we miss? *Arch Dis Child* 1992;67:1225-7.
38. Davies AEM, Sandhu BK. Diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux. 1995; 73: 82-6
39. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; 100: 596-605.
40. Mital RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130-5.
41. Stewart RJ, Johnston BT, Boston VE, Dodge J. Role of hiatal hernia in delaying acid clearance. *Arch Dis Child* 1993; 68: 662-4.
42. Wienbeck M, Barnet J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 156): 8-13.
43. Carteret E, Renard P, Zhiefin G, Blaison D, Pasqual JC, Zeitoun P. The incidence of erosive esophagitis in 20,598 hospital patients. *Gastroenterology* 1989; 96:74-7.
44. Koelz HR, Blum AL. Swiss esophagitis study group: cardinal symptoms of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 1498-1502.
45. Stoker DL, Williams JG, Leicester RG, Colin-Jones DG. Oesophagitis-a five year review. *GUT* 1988; 29, A 1450-55.
46. Care IJ. The natural history of the partial thoracic stomach ("hiatal hernia") in children. *Arch Dis Child* 1959;; 34; 344-53.
47. Boisseu D, et al. Formes familiales de reflux gastro-oesophagien. *Ann Pediatr* 1990; 37: 221-5.
48. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA and Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109:601-10
49. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256-67.
50. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dods WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29:1020-8.

51. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LMA, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108: 593-9.
52. Cucchiara S, Bortoloti M, Minela R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:86-2.
53. Janssens J, Sifrim D. Spontaneous transient lower esophageal sphincter relaxations: A target for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1995; 1703-5
54. Omari TI, Miki K, Fraser R, Davidson G, Haslam R, Goldsworthy W, Bakewell M, Kawahara H, and Dent J. Esophageal body and lower esophageal sphincter function in healthy premature infants. *Gastroenterology* 1995; 109:1757-64.
55. Vantrappen G and Janssens J. Pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; Suppl 165,24: 7-12.
56. Janssens J and Vantrappen G. Pathophysiology of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; Suppl 156, 24: 15-19.
57. Mittal RA, Holloway R and Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterology* 1995; 109: 1547-54.
58. Bordman LA, Karnes WE. Ambulatory recording of lower esophageal sphincter pressure: Adding the missing link. *Gastroenterology* 1995; 108: 189-91.
59. Dods WJ, Hogan WJ, Helm JF, Dent J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1981; 81: 376-94.
60. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastroesophageal refluxate. *Gut* 1991; 32: 1093-9.
61. Sing S, Bradley LA, Richter JE. Determinations of oesophageal "alkaline" pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux. *Gut* 1993; 34:309-16.
62. Vaezi MF, Singh S and Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1897-1907.
63. Attwood SEA, Ball CS, Barlow AP, Jenkinson L, Norris TL, Watson A. Role of intragastric and intraoesophageal alkalization in the genesis of complications in Barrett's columnar lined lower esophagus. *Gut* 1993; 34:11-15.
64. Attwood SEA. New advances in the understanding of Barrett's esophagus. *Surg Ann* 1993; 25: 151-75.
65. Roviralta Astoul E. Association de stenose hypertrophique du pylore et d'ectopie gastrique partielle. *Arch Malad App Dig* 1950; 39: 1103-8.



66. Takeuchi S, Tamate S, Nakahira M, Kadowaki H. Esophagitis in infants with hypertrophic pyloric stenosis: a source of hematemesis. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 59-62.
67. Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18: 315-30.
68. Sondheimer JM. Clearance of spontaneous gastroesophageal reflux in awake and sleeping infants: Role of swallowing and esophageal peristalsis. *Gastroenterology* 1989; 97: 821-6.
69. Sondheimer JM, Haase GM. Simultaneous pH recording from multiple esophageal sites in children with gastroesophageal reflux and controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 46-51.
70. Taylor G, Taylor S, Abrams R, et al. Dental erosion associated with asymptomatic gastroesophageal reflux. *J Dent Child* 1992, May-June 182-5.
71. Jacob P, Kahrilas PJ, et al. Proximal esophageal pH metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 305-10.
72. Gorrotxategi P, Reguilon MJ, Arana J, Gaztanga R, Elorza C. Gastroesophageal reflux with the Sandifer syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5: 203-5.
73. Andze GO, Brandt ML, St.Vil D, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: The values of pH monitoring. *J Ped Surg* 1991; 26: 295-300
74. Pode G, Bokay J, Kelemen J, Parral Z. Gastroesophageal reflux and obstructive lung diseases in children. *Europ Resp J* 1996; Suppl. 23 9:p. 27 s
75. MacFayden UM. Regurgitation and sudden infant death syndrome. *Acta Paeditr Suppl* 1993;389: 98-101
76. Meštrović J. Sindrom iznenadne smrti dojenčeta i događaj očite životne ugroženosti. *Paediatr Croat* 1996; Suppl.2. 40: 57-62.
77. Halpern LM, Joley SG, Tunell WP, Johnson DG, Sterling CG. The mean duration of gastroesophageal reflux during sleep as an indicator of respiratory symptoms from gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 686-90.
78. See CC, Newman IJ, Berezin S, et al. Gastroesophageal reflux induced hypoxaemia in infants with apparent life threatening events. *Am J Dis Child* 1989; 143: 951-4.
79. Abrahams P, Burkitt BFE. Hiatus hernia and gastroesophageal reflux in children and adolescent with cerebral palsy. *Australian Paeditric Journal* 1970; 6: 41-6.
80. Sondheimer JM, Moris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr* 1979; 97: 710-4.
81. Bilić A, Matek Z, Kolevska-Kaniški T, Čirko S, Babić Ž, Bakula V, Šunić M. Chest pain of esophageal origin. *Croat J Gastroenterol Hepatol* 1993; 2: 91-7.

82. Glasman MS, Medon MS, Berezin HE, et al. Spectrum of esophageal disorders in children with chest pain. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 663-7.
83. Staiano A, del Giudice E, Romano A, et al. Upper gastrointestinal tract motility in children with progresive muscular dystrophy. *J Pediatr* 1991; 121: 720-4.
84. Van der Meer SB, Forget PP, Kuijten RH and Arends JW. Gastresophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1992; 81: 137-40.
85. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-esophageal reflux in irritable bowel sindrome. *Gut* 1986; 27: 1127-31.
86. Heiner DC. Respiratory disease and food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53: 896-900.
87. Forget PP, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur Pediatr* 1985;144: 298-300.
88. Sondheimer JM. Gastroesophageal reflux. Update on pathogenesis and diagnosis. *PCNA* 1988;35: 101-16
89. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: Value of barium studies compered with 24-hr pH monitoring. *AJR* 1994; 162: 621-7
90. Dent J. Oesophageal manometry. in. Read NW. *Gastrointestinal motility: Which test?* 1989; Wrihson Biomedical Publising Ltd. p. 27-39
91. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al. A proposition for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: a report from working group on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 704-11.
92. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al. Reflux oesophagitis in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 413-22.
93. Caulfield M, Wyllie R, Sivak MV, et al. Upper gastrointestinal tract endoscopy in the pediatric patient. *J Pediatr* 1989; 115: 339-345
94. Petersen H, Hohannessen T, Sandvik AK, Kleveland PM, Brenna E, Waldum H, Dybdhal JD. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophagealreflux symtoms. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 921-6
95. Black D, Haggit R, Orenstein S, et al. Esophagitis in infants: morfometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14
96. Spoulou V, Melville C, Young M, Mila P, Newman C, Morgan G . Hypogammaglobulinaemia secondary to reflux oesophagitis. *Arch D Child* 1995; 72: 245-6.
97. Ganatra JV, Bostwick HE, Medow MS, Beneck Dand Berezin S. Candida esophagitis in a child with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:330-3.

98. Lopez-Dupla M, Sanz PM, Garcia VP, Ortega EV, Uriol PL, Khamashta MA, Aguado AG. Clinical, endoscopic, immunologic, and therapeutic aspects of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV-infected patients: a survey of cases. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1771-6
99. Savary M, Miller G. The esophagus- Handbook and atlas of endoscopy. Gassman AG. Switzerland 1978; 135-142
100. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903-12.
101. Gunasekaran TS, Hassal E. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993; 123: 148-54.
102. Vandenplas Y. Reflux esophagitis: Biopsy or not?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:326-7.
103. Hassall E. Macroscopic versus microscopic diagnosis of reflux esophagitis. Erosions or eosinophils. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 321-5.
104. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children. *J Pediatr* 1983; 103: 215-8.
105. Pope CE. It is necessary to perform a biopsy in erosive esophagitis. In: Giuli RM, Tygat GNJ, DeMeester TR, Galmiche JP. The esophageal mucosa. Amsterdam-Elsevier Press 1994: 303-8.
106. Hassall E, Dimmick JE, Magee JF. Adenocarcinoma in childhood Barrett's esophagus: case documentation and the need for surveillance in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 282-8.
107. DiGiorgio CJ, Orenstein SR, Shalaby TM, Mahoney TM, Wisniewski SR, Becich MJ. Quantitative computer-assisted image analysis of suction biopsy in pediatric gastroesophageal reflux. *Pediatric Pathology* 1994;14: 653-64.
108. Ivančević D, Poropat M, Dodig D. Nuklearna-medicinska dijagnostika u djece. u. Gjurić G, Sabol D. *Pedijatrija danas*: 92. 1993; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, str. 46-59.
109. Votava-Raić A, Ugarković B, Goluža I, Tješić-Drinković D, Raić F. Značenje scintigrafske pretrage u otkrivanju gastroezofagealnog refluksa. *Pediatr Croat* 1993; Suppl. 1. 37: 29-9.
110. Naik DR and Moore DJ. Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux. *Arch Dis child* 1984;59: 366-379.
111. Rosset NE, Flexner J. A method for the continuous recording of gastric pH in situ. *Ann Intern Med* 1943; 18: 193-201.
112. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1969;56: 912-4.
113. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-32.

114. DeMeester TR. Prolonged oesophageal pH monitoring. In: *Gastrointestinal motility: Which test ed. NW Read. 1989; Wrightson Biomedical Publishing Ltd, p. 41-51.*
115. Vandeplass Y, Belli D, Boige N, et al. A standardized protocol for the methodology of oesophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux. (ESPGAN society statement). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 467-1.
116. Colletti RB, Christie DI, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 253-62.
117. Mattox HE, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990; 89: 345-56.
118. Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. *Pediatr Rev.* 1992; 13: 174-82.: 87-90.
119. Sutphen JL and Dillard VL. Effect of feeding volume on early postcibal gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol* 1988; 7: 185-8.
120. Cinquetti M, Zoppi G. La pH-metria intraesofagea in eta pediatrica: tecnica ed indicazioni. *Ped Med Chir* 1994; 16: 433-9.
121. Strobel CT, et al. Correlation of oesophageal lengths in children with height: application of the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94: 81-4.
122. Caldwell MTP, Lawlor P, Byrne PJ, Wals TN and Hennessy TPJ. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *B J Surg* 1995; 82: 657-660.
123. Vandeplass Y et al. Gastroesophageal reflux, measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for SIDS-risk. *Pediatrics* 1991; 88: 834-40.
124. Emde C, et al. Technical aspects of intraluminal pH metry in man: current status and recommendations. *Gut* 1987; 28: 1177-88.
125. Vandeplass Y, et al. "Area under pH 4": advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 34-9.
126. Vandeplass Y, et al. Dependability of oesophageal pH monitoring data in infants on cut-off limits: the oscillatory index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 304-9.
127. Watanabe Y, Catto-Smith AG. The clinical significance of a prolonged stable pH around 4.0 in 24-h pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 50-7.
128. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; Suppl 1, 8: 52-8.
129. Boix-Ochoa J. Pediatric aspects of 24-hour pH monitoring. in *Esophageal disorders: Pathophysiology and therapy.* ed. TR DeMeester and DB Skinner, Raven Press, NY, 1985.

130. Johansson KE, Boeryd B, Fransson SG, Tibbling L. Oesophageal reflux tests, manometry, endoscopy, biopsy, and radiology in health subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 399-406.
131. Euler AR, Ament ME. Detection of gastroesophageal reflux in the pediatric age patients by esophageal intraluminal pH probe measurement (Tuttle test). *Pediatrics* 1977; 60: 65-70.
132. Bechi P, Paucciani, Baldini F, Cosi F, Mazzanti R, Castagnii A, Pesseri A, Boscherini S. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1297-1306.
133. Vaezi MF, LaCamer RG, Richter JE. Bilitec 2000 ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. Studies on its validation and limitations. *Am J Physiol* 1994; 30: 1050-6.
134. Stoker DL, Williams JG: Alkaline reflux oesophagitis. *Gut* 1991; 32: 1090-2.
135. Ravelli AM, Milla PJ. Detection of gastroesophageal reflux by electrical impedance tomography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 205-13.
136. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux in children. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1995; 213: 31-8.
137. Cucchiara A, Staiano A, DiLorenzo C, et al. Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *J Pediatr* 1986; 108: 907-10.
138. Ljubičić N, Roić D, Bilić A. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Croat J Gastroenterol Hepatol* 1992; 1: 145-50.
139. Orenstein SR, Whittington PF. Positioning for prevention of infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1983; 103: 534-7.
140. Orenstein SR. Effects on behaviour state of prone versus seated positioning for infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1990; 85: 765-7.
141. Orenstein SR. The infant seat as a treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* 1983; 309: 709-13.
142. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi A, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 419-23.
143. Orenstein SR, Magil HL, Brooks P. Thickening of infant feeding for the therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110: 181-5.
144. Bailey DJ, Andres JM, Danek GD, Pineiro-Carrero VM. Lack of efficacy of thickened feeding as a treatment for gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110: 187-90.
145. Orenstein SR, Shalaby T, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants *J Pediatr* 1992; 121: 913-5.
146. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 15: 297-301.

147. Koelz HR. Treatment of reflux esophagitis with H<sub>2</sub>-blockers, antacids and prokinetic drugs. *Scand J Gastroenterol* 1989; Suppl 156, 24: 24-36.
148. Cucchiara S. Cisapride therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 259-69.
149. Hyman PE. Gastroesophageal reflux. One reason why baby won't eat. *J Pediatr* 1994; Suppl. 125:103-9.
150. Tytgat GNJ. Drug therapy of reflux oesophagitis: An update. *Scand J Gastroenterol* 1989; Suppl 168, 24: 28-49.
151. Bines JE, Quinlan JE, Treves S, et al. Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 400-5.
152. Di Lorenzo C, Flores AF, Tomomasa T, Hyman PE. Effect of erythromycin on antroduodenal motility in children with functional gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1399-404.
153. Reynolds JC, Putnam PE. Prokinetic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 567-96.
154. Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, Bierman RH. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 488-500.
155. Cucchiara S, Staiano A, Boccieri A, et al. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31: 21-5.
156. Vandeplass Y, de Roye C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 44-7.
157. Janssens G, Melis K, Vaerenberg M. Long term use of cisapride (prepulsid) in premature infants <34 weeks gestational age (Letter). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 420-2.
158. Mundo F, Feregrino H, Fernandez J, Teramoto O, Abad P. Clinical evaluation of gastroesophageal reflux in children: a double blind study of cisapride vs. Metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1222-5.
159. Saye ZN, Forget P. Effect of cisapride on gastroesophageal in children with chronic bronchopulmonary disease: a double blind cross-over pH-monitoring study. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 8-12.
160. Malfroot A, Vandeplass Y, Verlinden M, Piepsz A, Dab I. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 08-13.
161. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Adama Lami C, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 7: 65-70.

162. Olson S, Edwards IR. Tachycardia during cisapride treatment. *Br Med J* 1992; 305: 748-9.
163. Humphrey PA. Tachycardia during cisapride treatment(Leter). *Br Med J* 1992; 305:1019.
164. Dieckman K, Maurage C, Rolland JC, ET AL. Torticollis as a side effect of cisapride treatment in an infant. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 336-8.
165. Kelly DA. Do h<sub>2</sub> receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 270-6.
166. Cucchiara S, Gobi-Casal L, Balli F, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: An Italian multicentric study. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 150-6.
167. Arguelles-Martin S, Gonzolo-Fernandez F, Gentles M. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux oesophagitis in children. *Am J Med* 1989; 86: 73-6.
168. Lambert J, Mobassaleh M, Grand RJ. Efficacy of cimetidine for gastric acid suppression in pediatric patients. *J Pediatric* 1992; 120: 474-8.
169. Liley JR, Hitch DC, Javed NB. Cimetidine cholestatic jaundice in children *J Surg Res* 1978; 24: 383-7.
170. Galbraith RA, Michonovicz J. The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 1989; 321: 269-74.
171. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 655-9.
172. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. *Gastroenterology* 1994; 107: 1312-18.
173. Hallerback B, Unge P, Carling L, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1305-11.
174. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, ET AL. Omeprazole versus H<sub>2</sub> receptor antagonists in treating patient with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 907-15.
175. Anvari M, Allen C, Borm A. Laparoscopic Nissen fundoplication is a satisfactory alternative to long -term omeprazole therapy. *B J Surg* 1995; 82: 938-42.
176. Simon B, Dammann HG, Muller P. Sucralfate in the treatment of reflux esophagitis in adults: An update. *Scand J Gastroenterol* 1989;Suppl 156, 24: 37-41
177. Ros E, Pujol A, Bordas JM, Grande L. Efficacy of sucralfate in refractory reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;Suppl 156, 24: 49-55
178. Arguelles-Martin F, Gonzales-Fernandes F, Gentles MG. Sucralfate in the tretament of reflux esophagitis in children. *Scand J Gastroenterol* 1989;Suppl 156, 24: 43-47.

179. Sewert R, Feussner H. Surgical considerations for antireflux therapy. *Scand J Gastroenterol* 1989; Suppl 168, 24: 50-9
180. Richter JE (editorial). Surgery for reflux disease: reflections of a gastroenterologist. *N Engl J Med* 1992; 326: 825-7.
181. Larrain A, Carrasco Em Galleguillos F, Sepulveda R, Pope C. Medical and surgical treatment of nonallergenic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99: 1330-5.
182. Volla G, Stangeland L, Soreide JA, Jansen CW, Svanes K. Long term results after Nissen fundoplication and Belsey Mark IV operation in patients with reflux oesophagitis and stricture. *Eur J Surg* 1992; 158: 357-69.
183. Bliss D, Hirschl R, Oldham K, et al. Efficacy of anterior gastric fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1071-5.
184. Kauer WK, Peters JF, DeMeester TR, Heibucher J, Ireland AP, Bremner CG. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:141-7.
185. McAnena OJ, Willson PD, Evans DF, Kadirkamanathan SS, Mannur KR, Wingate DL. Physiological and symptomatic outcome after laparoscopic gastric fundoplication. *Br J Surg* 1995; 82: 795-7.
186. Loyd DM, Roberston GS, Jonstone JM. Laparoscopic Nissen fundoplication in children. *Surg Endoscop* 1995; 9: 781-5.
187. Fonkalsrud EW, Ament E. Gastroesophageal reflux in childhood. *Curr Probl Surg* 1996; 33: 1-70.
188. Ribarić Lj, Batistić B, Harada Y, Morio M. Morphologic changes of the tracheal mucous membrane of experimental animals after gastric juice instillation. *Acta Fac Med Flum* 1990; 15: 1-6.
189. Byrne WI. Reflux and related phenomena. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 283-5.
190. Kurlandsky LE, Vaandrager V, Davy CI, Stockinger FS. Lipid pneumonia in association with gastroesophageal reflux. *Pediatric Pulmonology* 1992; 13: 184-8.
191. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112: 847-58.
192. Bray GW. Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. *Practitioner* 1934; 133: 368-79.
193. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985; 106: 223-7.
194. Gustafsson PM, Fransson SG, Kjelman NIM, Tibbling L. Gastro-oesophageal reflux and severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 449-56.



195. Dab I, Malfroot A. Gastroesophageal reflux: A primary defect in cystic fibrosis? *Scand J Gastroenterol* 1988, Suppl 143, 23: 125-31.
196. Malfroot A, Dab I. New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1339-45.
197. Cucchiara S, Santamaria F, Andreaoti MR, Minela R, Ercolini P, Oggero V, de Ritis G. Mechanism of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 617-22.
198. Nibali SC, Famulari C, Pustorino S, Magazza G. Gastroesophageal reflux and asthma medication. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 663-4.
199. Ekstrom T, Tibbling L. Can mild bronchospasm reduce gastroesophageal reflux? *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 52-5.
200. Contencin P, Maurage C, Ployet M, Seid A, Sinaasappel M. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; Suppl. 32: 135-44.
201. Waki Ey, Madgy DN, Belenky WM, Gower VC. The incidence of gastroesophageal reflux in recurrent croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 223-32.
202. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohil R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1575-82.
203. Katz PO. The otolaryngologic and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 38-40.
204. Gibson WS, Cochran W. Otolgia in infants and children-a manifestations of gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28: 213-8.
205. Guill MF. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *J Asthma* 1995; 32: 173-89.
206. Prescott CAJ. Factors that influence successful decannulation after surgery for laryngo-tracheal stenosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30: 183-8.
207. Chen PH, Chang MH, Hsu SC. Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 16-22.
208. Olafsdotir E. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease in infants and children: treatment with cisapride. *Scand J Gastroenterol, Suppl.* 1995; 211: 32-4.
209. Nakazato Y, Landing BH, Wells TR. Abnormal Auerbach plexus in the esophagus and stomach of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 831-7.
210. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophages as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 576-81.

- 211.Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 86-9.
- 212.O Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia: unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Resp. Dis* 1985; 132: 694-709.
- 213.Saye Z, Forget PP.Effect of cisapride on esophageal pH monitoring in children with reflux-associated bronchopulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 327-32.
- 214.Radford PJ, Stilwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest* 1995; 107: 185-8.
- 215.FitzSimons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
- 216.Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling I. Oesophageal function and symptoms in moderate and severe asthma. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 729-36.
- 217.Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling I. Bronchial asthma and acid reflux into distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1255-8.
- 218.Hampton FJ, MacFadyen, Beardsmore CS, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and respiratory function in infants with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1991; 66: 848-53.
- 219.Eid NS, Shepherd RW, Thomson MA. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatric pulmonology* 1994; 18: 39-44.
- 220.Cinqueti M, Boer LA, Cracco G, Zoppi G. Reflusso gastroesophageo ed asma bronchiale: quadri pH-metrici in bambini non allergici. *Ped Med Chir* 1993; 15: 565-568.
- 221.Baer M, Markku M, Nurminen J, Turjanmaa V, Pukander J, Vesikari T. Esophagitis and findings of long-term esophageal pH recording in children with repeated lower respiratory tract symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 187-90.
- 222.The Synetics liberty system. *Digitraper Mk III users' manual*. Synetics medical AB1993; p-1-41.
- 223.The Synetics liberty system. *EsopHogram software reference manual*. Synetics medical AB1993; p.1-145.
- 224.Healy MJR. Multiple regression (1). *Arch Dis Child* 1995; 73: 177-81.
- 225.Rainer RO, Geisinger KR. Beyond sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 541-2.
- 226.Herbst JJ (editorial). Gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 163-164.
- 227.Vandenplas Y, Belli D, Benhamou PH et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation on infants: a reappraisal. *Acta Paediatr* 1996; 85: 531-4.

228. Heine RG, Jaquier A, Lubitz L, Cameron DJS, Cato-Smith AG. Role of gastro-oesophageal reflux in infant irritability. *Arch Dis Child* 1995; 73: 121-5.
229. Sacre L and Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 28-33.
230. Mattioli S, Felice V, Pastina M, Pilotti V, D'Ovidio F, Bacchi ML. Duodenogastric and non acid gastro-oesophageal reflux in patients with reflux oesophagitis. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 360-6.
231. Curci M, Dibbins A. Gastroesophageal reflux in children: an untreated disease. *Am J Surg* 1982; 143: 413-6.
232. Buts JP, et al. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 396-400.
233. Mila PJ. Reflux vomiting. *Arch Dis Child* 1990; 65: 996-9.
234. Iacono G, et al. Different clinical presentation of gastroesophageal reflux in twins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 142-6.
235. Schulze-Delrieu K, Anuras S. Chronic esophagitis in two sisters. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1101-4.
236. Ott DJ. Gastroesophageal reflux: What is the role of barium studies. *AJR* 1994; 162: 627-9.
237. Turina D. Učestalost i simptomatologija gastroezofagealnog refluksa u djece. Diplomski rad. Medicinski fakultet u Rijeci 1993; 1-33.
238. Yewet TC and Siegel M. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 340-5.
239. Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK, Kleveland PM, Brenna E, Waldum H, Dybdahl JD. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 921-6.
240. Fernandez FG et al. Gastroesophageal scintigraphy: A useful screening test for GE reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 217-9.
241. Vandenplas Y, et al. Do esophageal pH monitoring data depend on recording equipment and probes? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 322-6.
242. Vandenplas Y, et al. A comparative study between glass and antimony electrodes for continuous oesophageal pH monitoring. *Gut* 1991; 32: 708-12.
243. Vandenplas Y and Sacre-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 220-4.
244. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 51-6.

245. Iacono G, Carrocio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy in infants: prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 37: 822-7.
246. Bateman HE, Shroff V, Centeno LV, Bielory L. Systemic mastocytosis: a diagnostic challenge. *An Allergy* 1995; 74: 379-86.
247. Azana JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: A review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 102-6.
248. Kolde G, Sunderkotter C, Luger TA. Treatment of urticaria pigmentosa using interferon alpha. *B J Dermatol* 1995; 133: 91-4.
249. Ofidani A, Cellini A, Simoneti O, Bossi G. Urticaria pigmentosa in monozygotic twins. *Arch Dermatol* 1994; 130: 935-6.
250. Kupietzky A, Houpt M. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Quintessence Int* 1995; 26: 285-91.
251. Bartstzra HL, Hulsmans RF, Steijlen PM, Ruige M, de Die Smulders CE. Mosaic expression of hypohidrotic ectodermal dysplasia in an isolated affected female child. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1421-4.
252. Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasia: a clinical classification and causal review. *Am J Med Gen* 1994; 53: 153-62.
253. Pileta PA, Calza AM, Masouye I, Harms M, Saurat JH. Hypohidrotic ectodermal dysplasia with recurrent otitis and sebaceous gland hypertrophy of the face. *Dermatology* 1995; 191: 355-8.
254. Shimohashi S, Furukawa M, Yamaguchi H, Hashimoto T, Umeda F, Nawata H. Ectodermal dysplasia in siblings with true keloids, stenosis of esophagus after operation for congenital achalasia and renovascular hypertension due to stenosis of renal artery. *Inter Med* 1995; 34: 406-9.
255. Kibel MA. in: Gellis SS, ed. Gastroesophageal reflux. Report of the seventy-sixth conference on pediatric research. Columbus, OH: Ross laboratories, 1979; 39-42.
256. Orenstein SR, Shalaby TS, Cohn JF. Gastroesophageal symptoms in 100 normals: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 333-3.
257. Vandenplas Y, dePont S, Devreker T, Peeters S, Hauser A, Goossens A, Becker U. Gastroesophageal reflux (GER) as a cause for excessive crying in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 3: 333-3.
258. Menon AP, Schelf GL, Thach BT. The vomiting apnea connection. *J Pediatr* 1985; 106: 625-9.
259. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.

260. Consensus statement. National Institutes of Health Consensus Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring. *Pediatrics* 1987; 79: 292-9.
261. Newman LJ, et al. Patterns of gastroesophageal reflux (GER) in patients with apparent life-threatening events. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1989; 8: 157-60.
262. Sondheimer JM, Hoddes E. Electroencephalogram patterns during sleep reflux in infants. *Gastroenterology* 1991; 8: 1501-6.
263. Debadie A, Roussey M, Treguier C, Defawe G, Babut JM. Torticolis in children: do not forget the Sandifer syndrome. *Ann Pediatr Pris* 1990; 37: 51-3.
264. Peršić M, Križ M, Beleznaý O. Syndroma Sandifer. Zbornik radova, XI stručno znanstveni sastanak pedijatará Hrvatske, Šibenik 1982; str. 507-11.
265. Rožmanić V, Ahel, Franulović J, Peršić M. 24-satna pH-metrija u otkrivanju gastroezofagelnog refluksa u djece s kroničnim bolestima dišnog sustava. *Paediatr Croat* 1996; Suppl. 1. 40: 63-3.
266. Euler AR, et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1979; 63: 47-51.
267. Hoyoux CL, et al. Chronic bronchopulmonary diseases and gastroesophageal reflux. *Pediatr Pulmonol* 1986; 1: 149-53.
268. Alaswad B, Toubas PL. Passive tobacco exposure and gastroesophageal reflux (GER) in infants/children with apparent life threatening event (ALTE). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 333-3.
269. Tucci F, et al. Gastroesophageal reflux and respiratory pathology. *Pediatr Med Chir* 1993; 15: 11-5.
270. Herve P, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux in chronic asthma. *Rev Mal Resp* 1993; 10: 527-30.
271. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vieruci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 265-70.
272. Hatch RT, Carpenter GB, Smith LJ. Treatment option in the child with a chronic cough. *Drugs* 1993; 45: 367-73.
273. Wright RA, Sagatelian MA, Simons ME, McClave SA, Roy TM. Exercise-induced asthma. Is gastroesophageal reflux a factor? *Dig Dis Sci* 1996; 41: 921-6.
274. Mello CJ, Irvin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosis its cause. *Arch Inter Med* 1996; 156: 997-1103.
275. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101: 596-605.

276. Kerwin ME, Osborne M, Eicher PS. Effect of position and support on oral-motor skills of a child with bronchopulmonary dysplasia. *Clin Pediatr Phila* 1994; 33: 8-13.
277. Moran JB, Block SM, Lyerly AD, Brooks E, Dillard RG. Lipid-laden alveolar macrophage and lactose assay as markers of aspiration in neonates with lung disease. *J Pediatr* 1988; 112: 643-5.
278. Bending DW, Selheimer DK, Wagner ML, Ferry GP, Harrison GM. Complication of gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1982; 100: 536-40.
279. Vinocur CD, Marmon L, Schidlow DV, Weintraub WH. Gastroesophageal reflux in the infant with cystic fibrosis. *Am J Surg* 1985; 149: 182-6.
280. Santamaria F, Oggero V, Raia V, Salvatore D, Vitoria L, de Ritis G. Cisapride and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 539-43.
281. Hassall E, Israeal DM, Davidson AG, Wong LT. Barrett's esophagus in children with cystic fibrosis: not a coincidental association. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1934-8.
282. Prinsen JE, Thomas M. Cisapride in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; i: 512-3.
283. Barraclough M and Taylor CJ. Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 45-50.
284. Cox KL, Insenberg NJ, Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 559-65.
285. Younberg CA, Berardi RR, Howatt WF, et al. Comparison of gastrointestinal pH in cystic fibrosis and healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 472-80.
286. Robinson PJ, Smith AL, Sly PD. Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1299-304.
287. Armstrong D, Emde C, Blum AL. Twentyfour-hour intragastric pH-metry studies: easy to do but difficult to analyse. *European Journal of Gastroenterology* 1989; 1: 167-74.
288. Merki HS, Witzel L, Walt RP, ET AL. Day-to-day variation of 24-hour intragastric acidity. *Gastroenterology* 1988; 94: 887-91.
289. Johansson K-E, Ask P, Boery B, Fransson S-G, Tibbling L. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 837-47.
290. Scorza A, Conti Nibali S, Sfrelazzas C, Saitta G, Tedeschi A. Ranitidine in children with peptic ulcer and patients with pancreatic cystic fibrosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 179-82.
291. Barabino A, Constantini M, Ciccone MO, Pesce F, Parodi B, Gati R. Reliability of short-term esophageal pH monitoring versus 24-hour study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21.

292. Westra SJ, Derx HH, Taminiou JA. Symptomatic gastroesophageal reflux: diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 58-64.
293. Friesen CA, Holder TM, Ashcraft KW, Hodge C, Roberts CC. Abbreviated esophageal pH monitoring as an indication for fundoplication in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 775-7.
294. Schilter B, Le Colutre C, Belli DC. Gastro-oesophageal reflux in children: comparison of different durations, positions and sleep-awake periods of pH monitoring in the same patient. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 880-3.
295. Vandenplas Y, Casteels A, Naert M, Derde MP, Blecker U. Abbreviated oesophageal pH monitoring in infants. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 80-3.
296. Ottignon Y, et al. Comparaison de trois methodes d'enregistrement du pH oesophagien dans le diagnostic du reflux gastro-oesphagien acide. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 609-15.
297. Reyes HM, ET AL. Diagnostic accuracy of a 3-hour continuous intraluminal pH monitoring of the lower esophagus in the evaluation of gastro-esophageal reflux in infancy. *J Pediatr Surg* 1982, 17. 626-31.
298. Fink SM, McCallum RW. The role of prolonged esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *JAMA* 1984; 252. 1160-4.
299. Jolley SY, Tunel WP, Carson JA, Smith EI, Grunow J. The accuracy of abbreviated esophageal pH monitoring in children. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 848-54.
300. Cucchiara S, Staiano A, Gobio-Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31: 129-33.
301. Vandenplas Y, De Wolf D, Denyer M, Sacre L. Incidence of gastroesophageal reflux in sleep, awakw, fasted and postcibal periods in asymptomatic an symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 117-80.
302. Dreizzen E, Escourrou P, Odievre M, Guilleminault C, Gaultier C. Esophageal reflux in symptomatic and asymptomatic infants: postprandial and circadian variations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 316-21.
303. Kruse-Andersen S, et al. Acid gastro-oesophageal reflux and oesophageal pressure activity during postprandial and nocturnal periods. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 926-30.
304. Robertson D, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-7.
305. Sondheimer JM and Hasse GM. Simultaneous pH recording from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 46-51.
306. Conley SF, Werlin SL, Beste DJ. Proximal pH-metry for diagnosis of upper airway complications of gastroesophageal reflux. *J Otolaryngol* 1995; 24: 295-8.

- 307.Hue V, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH monitoring during mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1996; 75: 46-50.
- 308.Vandenplas Y, decRoy C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 44-7.
- 309.Levin MB, Bryant RM, Fenrich AL, Grifka RG. Cisapride-induced long QT interval. *J Pediatr* 1996; 128: 279-81.
- 310.Bader JP, Delchier JC. Clinical efficacy of pantoprazole compared with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; Suppl 1, 8: 47-52.
- 311.Naunheim KS, Landreneau RJ, Andrus CH, Ferson PF, Zachary PE, Keenan RJ. Laparoscopic fundoplication: a nature extension for the thoracic surgeon. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1062-5.
- 312.Davenport M. ABC of general surgery in children. Surgically correctable vomiting in infancy. *BMJ* 1996; 27: 236-9.
- 313.Snow LL, Weinstein LS, Hannon JK. Laparoscopic reconstruction of gastroesophageal anatomy for the treatment of reflux disease. *Surg Endosc* 1995; 9: 781-5.



## 11. POPIS SLIKA, TABLICA, GRAFIKONA I PRILOGA

### 11.1. Popis slika

- Slika 1. Savary-Millerova klasifikacija stupnjeva refluksnog ezofagitisa
- Slika 2. Histološke značajke refluksnog ezofagitisa
- Slika 3. Lokalizacija antomonske elektrode
- Slika 4. Digitraper Mk III
- Slika 5. Prijedlog algoritma za otkrivanje i liječenje GER-a u djece

### 11.2. Popis tablica

- Tablica 1. Simptomatologija GER-a
- Tablica 2. Uzroci sekundarnoga patološkog refluksa
- Tablica 3. Dijagnostički testovi u djece s gastroezofagealnim refluksom
- Tablica 4. Savary- Milerova klasifikacija stupnjevanja refluksnog ezofagitisa
- Tablica 5. Dijagnostički testovi za otkrivanje gastroezofagealnog refluksa
- Tablica 6. Odnos između RI, stupnja GER-a i liječenja
- Tablica 7. Parametri pH-metrije u 509 zdrave dojenčadi
- Tablica 8. Kriteriji dijagnoze za funkcionalni GER
- Tablica 9. Liječenje djece s gastroezofagealnim refluksom
- Tablica 10. Odnos između GER-a i bolesti dišnog sustava
- Tablica 11. Deskriptivna statistika parametara pH metrije
- Tablica 12. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH metrije
- Tablica 13. Deskriptivna statistika za GER-negativne ispitanike
- Tablica 14. Deskriptivna statistika za GER-pozitivne ispitanike
- Tablica 15. Deskriptivna statistika za I. skupinu
- Tablica 16. Deskriptivna statistika za II. Skupinu
- Tablica 17. Uputne dijagnoze i rezultati pHmetrije
- Tablica 18. Druge bolesti u djece s RDP
- Tablica 19. Ispitanici s cističnom fibrozom
- Tablica 20. Usporedba između I. i II. skupine
- Tablica 21. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije u I. skupini
- Tablica 22. Pearsonov koeficijent korelacije između parametara pH-metrije u II. skupini
- Tablica 23. Usporedba GER- i GER+ ispitanika u 24, 3, 12 i noćnoj pH-metriji
- Tablica 24. Deskriptivna statistika parametara pH-metrije u 24, 3, 12 i noćnoj pH-metriji
- Tablica 25. Usporedba GER- i GER+ ispitanika s obzirom na dob tijekom 24, 3 i 12 noćne pH-metrije
- Tablica 26. Usporedba GER- i GER+ ispitanika tijekom 24, 3 12 i noćne pH-metrije u I. i II. skupini
- Tablica 27. Senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih te točnost 3, 12 i noćne u odnosu na 24-satnu pH-metriju
- Tablica 28. Usporedba između distalne i proksimalne Ph-metrije
- Tablica 29. Senzitivnost, specifičnost, prediktivnost pozitivnih i negativnih te točnost proksimalne u odnosu na distalnu pH-metriju
- Tablica 30. Prva i kontrolne pH-metrije u dječaka s GER-om i slabim odgovorom na antirefluksno liječenje
- Tablica 31. Usporedba parametara pH metrije prije i nakon liječenja cisapridom

### 11. 3. Popis grafikona

- Grafikon 1. Odnos između muške i ženske djece
- Grafikon 2. Podjela ispitanika u odnosu na dob
- Grafikon 3. Uputne dijagnoze u I.skupini ispitanika
- Grafikon 4. Uputne dijagnoze u II. skupini ispitanika
- Grafikon 5. Refluksna epizoda
- Grafikon 6. Area pH krivulje ispod pH 4
- Grafikon 7. Cirkardijalni grafički prikaz  $\text{pH} < 4$  u jednaku
- Grafikon 8. Normalne vrijednosti frakcijskog vremena  $\text{pH} < 4$  u dojenčadi
- Grafikon 9. Korelacija između RI i OI
- Grafikon 10. Korelacija između RI i EC
- Grafikon 11. Korelacija između najduže refluksne epizode (D) i čišćenja jednaka (EC)
- Grafikon 12. Korelacija između EC i ARA
- Grafikon 13. Odnos između GER- i GER+ ispitanika
- Grafikon 14. Podjela GER pozitivnih ispitanika i.skupine
- Grafikon 15. Odnos između dobi i GER-a
- Grafikon 16. Podjela ispitanika s obzirom na RI
- Grafikon 17. Uputne dijagnoze i rezultati pH-metrije
- Grafikon 18. 24.satna pH-metrija u dječaka sa Sandiferovim sindromom
- Grafikon 19. Podjela ispitanika II. skupine u odnosu na RI
- Grafikon 20. Uputne dijagnoze i rezultati pH-metrije
- Grafikon 21. Dob u GER-negativnih i GER-pozitivnih u djece s RDP
- Grafikon 22. IgE u GER-negativnih i GER-pozitivnih u djece s RDP
- Grafikon 23. pH-metrija u djeteta s hipohidrotičnom ektodermalnom displazijom
- Grafikon 24. Frakcijsko vrijeme  $\text{pH} < 4$  u bolesnika s CF (dob 3 godina)
- Grafikon 25. Frakcijsko vrijeme  $\text{pH} < 4$  u bolesnika s CD (dob 8 godina)
- Grafikon 26. Frakcijsko vrijeme  $\text{pH} < 4$  u bolesnika s CF (dob 18 godina)
- Grafikon 27. Odnos između GER-negativnih i GER-pozitivnih ispitanika
- Grafikon 28. Usporedba I. i II.skupine s obzirom na RI
- Grafikon 29. Korelacija između RI i OI u I. skupini
- Grafikon 30. Korelacija između RI i OI u II. skupini
- Grafikon 31. Klinička prezentacija GER-a u obje skupine
- Grafikon 32. GER- i GER+ ispitanici s kliničkom simptomatologijom
- Grafikon 33. GER- i GER+ ispitanici bez kliničke simptomatologije
- Grafikon 34. GER- i GER+ ispitanici dojenačke dobi
- Grafikon 35. GER- i GER+ ispitanici predškolske dobi
- Grafikon 36. GER- i GER+ ispitanici školske dobi
- Grafikon 37. Usporedba GER- i GER+ u 24, 3, 12 i noćnoj pH-metriji
- Grafikon 38. Usporedba GER- i GER+ ispitanika s obzirom na dob tijekom 24, 3 i 12 noćne pH-metrije
- Grafikon 39. Usporedba GER- i GER+ ispitanika tijekom 24, 3 12 i noćne pH-metrije u I. i II. skupini
- Grafikon 40. Senzitivnost i specifičnost 3,12 i noćne pH-metrije u odnosu na 24-satnu pH-metriju
- Grafikon 41. Prediktivnost pozitivnih i negativnih kao i točnost 3, 12 i noćne u odnosu na 24-satnu pH metriju
- Grafikon 42. Usporedba distalne i proksimalne pH metrije
- Grafikon 43. Odnos između GER- i GER+ ispitanika između distalne i proksimalne pH metrije
- Grafikon.44. 24-satna pH metrija prije i nakon liječenja Cisapridom
- Grafikon 45. Frakcijsko vrijeme prije i nakon liječenja cisapridom

- Grafikon 46. Cirkadijalni trend izloženost kiselom sadržaju u jednjaku prije i nakon cisaprida  
 Grafikon 47. Cirkadijalni trend izloženost kiselom sadržaju u jednjaku prije i nakon cisaprida

#### 11.4. Popis priloga

- Prilog 1. Dnevnik aktivnosti djeteta  
 Prilog 2. Esophogram summary report  
 Prilog 3. Esophogram report  
 Prilog 4. Esophogram % time report  
 Prilog 5. Esophogram frequency report  
 Prilog 6. % time graphs  
 Prilog 7. Episodes graphs  
 Prilog 8. Score graphs  
 Prilog 9. Proximalna (a) i distalna (b) pH-metrija  
 Prilog 10. Proximalna (a) i distalna (b) pH-metrija  
 Prilog 11. pH-metrija jednjaka (a) i želuca (b)  
 Prilog 12. Deskriptivna statistika za ispitanike I. skupine  
 Prilog 13. Deskriptivna statistika za ispitanike s DOŽU (a) i simptomatskim refluksum (b)  
 Prilog 14. Usporedba parametara pH-metrije t-testom između ispitanika s DOŽU i simptomatskim GER-om  
 Prilog 15. Deskriptivna statistika za ispitanike II. skupine  
 Prilog 16. Deskriptivna statistika za ispitanike s reaktivnim dišnim putevima (a.), pneumonijama (b.) i cističnom fibrozom (c.)  
 Prilog 17. 24-satna pH-metrija u djevojčice s CF i znatnim GER-om  
 Prilog 18. Deskriptivna statistika GER-negativnih ispitanika ( $RI > 5$ )  
 Prilog 19. Deskriptivna statistika GER-pozitivnih ispitanika ( $RI > 5$ )

## POPIS KRATICA

<i>GER</i>	<i>gastroezofagealni refluks</i>
<i>GOR</i>	<i>engl. gastrooesophageal reflux</i>
<i>GORD</i>	<i>engl. gastrooesophageal reflux disease</i>
<i>SIDS</i>	<i>sindrom iznenadne dojenačke smrti</i>
<i>SIDS</i>	<i>engl. sudden infants death syndrome</i>
<i>DOŽU</i>	<i>dogadjaj očite životne ugroženosti</i>
<i>ALTE</i>	<i>engl. apparent life-threatening event</i>
<i>RDP</i>	<i>reaktivni dišni putevi</i>
<i>CF</i>	<i>cistična fibroza</i>
<i>NASPGN</i>	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>
<i>ESPGAN</i>	<i>European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>
<i>N</i>	<i>Broj refluksnih epizoda</i>
<i>N&gt;5</i>	<i>Broj refluksnih epizoda dužih od 5</i>
<i>D</i>	<i>Najduža refluksna epizoda</i>
<i>UV</i>	<i>Ukupno vrijeme pH ispod 4.00</i>
<i>FV</i>	<i>Frakcijsko vrijeme pH ispod 4.00</i>
<i>RI</i>	<i>Refluksni indeks</i>
<i>EC</i>	<i>Čišćenje jednjaka (Oesophageal clearance)</i>
<i>MED</i>	<i>Median pH vrijednosti u jednjaku</i>
<i>ARA</i>	<i>Kisela refluksna površina</i>
<i>ARAI</i>	<i>Indeks kisele refluksne površine</i>
<i>OI</i>	<i>Oscilatorni indeks</i>
<i>SKOR</i>	<i>Ukupni skor</i>



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 2.

Date : 13.04.94

Patient ID# :1751/94  
Physician :Dr.Vojko Rozmanic A calibration was found  
Assistant :sestre III odjela  
Referring Physician :Dr.Vladimir Ahel

Comments : Po porodu atrezija ezofagusa s traheoezofagealnom fistulom, operiran. Od dojenačkog doba recidivne pneumonije, bronhoskopija i bronhografija uredne. Nema kliničkih znakova GER-a.

Signature : .....

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	cough
Duration (HH:MM)		19:45	08:15	11:30	01:00	05:23	00:04
Number of reflux episodes (#)		106	91	15	3	63	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		4	3	1	0	1	0
Longest reflux episode (min)		14	14	9	2	13	0
Total time pH below 4.00 (min)		100	85	15	2	50	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		8.5	17.2	2.2	3.9	15.6	0.0
Reflux Index (refl/hour)		5.9	13.3	1.3	3.1	13.8	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		0.9	0.8	1.0	0.8	0.7	0.0
Maximum pH value (pH)		7.8	7.5	7.8	7.4	7.5	4.8
Minimum pH value (pH)		1.0	1.5	1.0	3.2	1.5	4.4
Symptom Index (%)		100.0	100.0	25.0	25.0	75.0	0.0
Mean pH Value (pH)		5.8	5.4	6.1	6.0	5.4	4.6
Median pH value (pH)		6.0	5.6	6.2	6.1	5.5	4.6
Acid Reflux Area (pH*min)		87.0	59.6	27.3	1.1	38.8	0.0
Acid Reflux Area Index (mpH/5)		440.4	722.9	237.7	115.0	720.4	0.0
Oscillatory Index (%)		4.6	10.1	0.6	1.0	8.8	0.0

Numerical scoring on acid refluxes	Scoring Value	Normal values for scoring purp	
		Average	Standard Deviation
Number of reflux episodes (refl/24 Hours)	9.6	19.00	12.76
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (refl/24 Hours)	4.4	0.84	1.18
Longest reflux episode (minutes)	1.9	6.74	7.85
Fraction time pH below 4.00 Total (%)	6.1	1.51	1.36
Fraction time pH below 4.00 Uprght (%)	7.4	2.34	2.34
Fraction time pH below 4.00 Supine (%)	2.6	0.63	1.00

Total score = 31.9 DeMeester normals: < 14.72 (95th percentile)

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

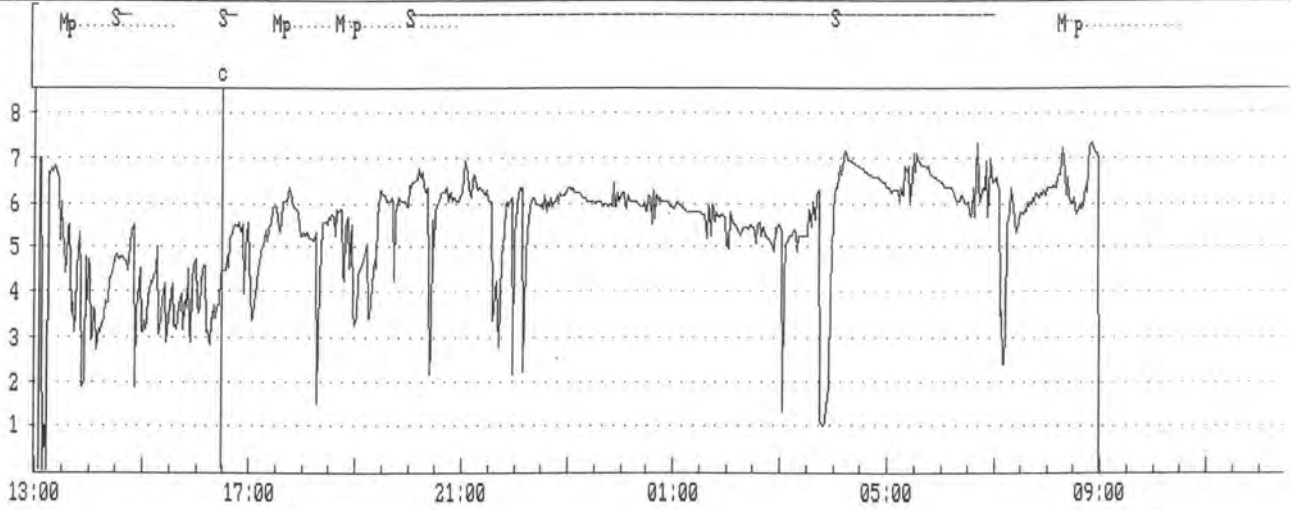
Prilog 2. (nastavak)

Date : 13.04.94

Channel 1 = pH ( pH )

Supine = S ----- Meal = M ----- PostP = P -----

cough = c crying = c regur = r vomit = v wheezy = w ChPain = C



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 3.

Date : 13.04.94

Patient ID# :1751/94  
Physician :Dr.Vojko Rozmanic A calibration was found  
Assistant :sestre III odjela  
Referring Physician :Dr.Vladimir Ahel

Comments : Po porodu atrezija ezofagusa s traheoezofagealnom fistulom, operiran. Od dojenačkog doba recidivne pneumonije, bronhoskopija i bronhografija uredne. Nema kliničkih znakova GER-a.

Signature : .....

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	cough
Duration (HH:MM)		19:45	08:15	11:30	01:00	05:23	00:04
Number of reflux episodes (#)		106	91	15	3	63	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		4	3	1	0	1	0
Longest reflux episode (min)		14	14	9	2	13	0
Total time pH below 4.00 (min)		100	85	15	2	50	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		8.5	17.2	2.2	3.9	15.6	0.0
Reflux Index (refl/hour)		5.9	13.3	1.3	3.1	13.8	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		0.9	0.8	1.0	0.8	0.7	0.0
Maximum pH value (pH)		7.8	7.5	7.8	7.4	7.5	4.8
Minimum pH value (pH)		1.0	1.5	1.0	3.2	1.5	4.4
Symptom Index (%)		100.0	100.0	25.0	25.0	75.0	0.0
Mean pH Value (pH)		5.8	5.4	6.1	6.0	5.4	4.6
Median pH value (pH)		6.0	5.6	6.2	6.1	5.5	4.6
Acid Reflux Area (pH*min)		87.0	59.6	27.3	1.1	38.8	0.0
Acid Reflux Area Index (mpH/6)		440.4	722.9	237.7	115.0	720.4	0.0
Oscillatory Index (%)		4.6	10.1	0.6	1.0	8.8	0.0



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 3. (nastavak)

Date : 13.04.94

The first 100 acid reflux episodes occurred at (length in min, min pH value):

13:41 (0.1 3.5)	13:41 (2.3 3.6)	13:43 (0.2 3.1)	13:44 (1.5 3.1)	13:45 (0.1 4.0)
13:46 (0.1 4.0)	13:54 (1.5 1.8)	13:58 (0.1 3.8)	13:58 (0.1 3.8)	13:58 (0.1 4.0)
14:03 (0.2 3.0)	14:03 (0.5 3.2)	14:04 (0.8 3.0)	14:05 (0.2 3.9)	14:05 (0.3 3.6)
14:06 (0.1 3.9)	14:06 (0.1 3.7)	14:06 (0.3 3.6)	14:07 (0.1 4.0)	14:07 (0.1 3.6)
14:07 (0.3 3.6)	14:09 (0.1 3.0)	14:09 (0.3 3.2)	14:10 (12.9 2.7)	14:23 (0.1 3.8)
14:52 (0.7 1.8)	14:53 (0.5 3.5)	14:54 (0.3 3.6)	14:54 (0.1 4.0)	14:56 (0.1 4.0)
14:56 (0.1 4.0)	14:56 (0.1 3.8)	15:00 (3.2 3.1)	15:03 (0.2 3.8)	15:03 (1.6 3.1)
15:05 (0.3 3.3)	15:06 (0.3 3.8)	15:06 (0.2 4.0)	15:07 (0.1 4.0)	15:09 (0.1 3.9)
15:09 (0.1 4.0)	15:18 (4.0 3.0)	15:22 (0.4 3.8)	15:23 (0.2 4.0)	15:23 (0.2 4.0)
15:24 (0.1 4.0)	15:24 (0.1 4.0)	15:24 (0.5 3.9)	15:28 (2.8 2.9)	15:30 (0.3 3.7)
15:31 (0.7 3.8)	15:32 (0.1 4.0)	15:32 (0.4 4.0)	15:33 (0.1 3.9)	15:37 (0.1 3.2)
15:37 (6.1 3.1)	15:43 (0.1 4.0)	15:44 (0.1 4.0)	15:44 (0.1 3.9)	15:44 (0.1 3.9)
15:45 (0.2 3.1)	15:46 (4.0 3.7)	15:50 (0.1 3.6)	15:54 (0.7 2.9)	16:02 (0.2 3.8)
16:02 (0.1 3.9)	16:02 (0.1 4.0)	16:03 (0.1 3.5)	16:03 (0.1 3.6)	16:04 (0.1 4.0)
16:04 (0.4 3.6)	16:13 (13.6 2.8)	16:27 (0.2 3.9)	16:27 (0.4 3.7)	16:55 (0.2 3.9)
17:02 (3.1 3.3)	17:05 (2.0 3.8)	17:07 (0.3 4.0)	17:07 (0.1 4.0)	18:18 (0.6 1.5)
18:57 (0.1 3.6)	18:57 (0.1 3.6)	18:58 (4.5 3.2)	19:15 (3.3 3.4)	19:18 (0.2 3.9)
19:19 (0.1 3.9)	20:24 (0.7 2.2)	20:25 (0.1 4.0)	21:35 (2.0 3.3)	21:37 (0.2 3.9)
21:38 (0.1 3.8)	21:38 (0.5 3.6)	21:42 (0.1 3.8)	21:42 (1.5 2.8)	21:59 (0.3 2.2)
21:59 (0.1 4.0)	22:11 (0.6 2.2)	03:04 (0.1 1.3)	03:04 (0.1 4.0)	03:46 (8.9 1.0)

Numerical scoring on acid refluxes	Scoring Value	Normal values for scoring purpose	
		Average	Standard Deviation
Number of reflux episodes (refl/24 Hours)	9.6	19.00	12.76
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (refl/24 Hours)	4.4	0.84	1.18
Longest reflux episode (minutes)	1.9	6.74	7.85
Fraction time pH below 4.00 Total (%)	6.1	1.51	1.36
Fraction time pH below 4.00 Uprght (%)	7.4	2.34	2.34
Fraction time pH below 4.00 Supine (%)	2.6	0.63	1.00

Total score = 31.9 DeMeester normals: < 14.72 (95th percentile)

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 3. (nastavak)

Date : 13.04.94

ALKALINE SHIFT		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	cough
Duration (HH:MM)		19:45	08:15	11:30	01:00	05:23	00:04
Number of reflux episodes (#)		0	0	0	0	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		0	0	0	0	0	0
Longest reflux episode (min)		0	0	0	0	0	0
Total time pH above 8.00 (min)		0	0	0	0	0	0
Fraction time pH above 8.00 (%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum pH value (pH)		7.8	7.5	7.8	7.4	7.5	4.8
Minimum pH value (pH)		1.0	1.5	1.0	3.2	1.5	4.4
Symptom Index (%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)		5.8	5.4	6.1	6.0	5.4	4.6
Median pH value (pH)		6.0	5.6	6.2	6.1	5.5	4.6
Alkaline Reflux Area (pH*min)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Alk. Reflux Area Index (mpH/5)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Oscillatory Index (%)		4.6	10.1	0.6	1.0	8.8	0.0

No alkaline episodes recorded!

There are no events

PERIODS :

Start	End	Type	cough
13:13	08:58	Total	16:30
14:30	14:45	Supine	
16:30	16:45	Supine	
20:00	04:00	Supine	
04:00	07:00	Supine	
13:30	13:40	Meal	
17:30	17:40	Meal	
18:40	19:00	Meal	
08:15	08:35	Meal	

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

**Prilog 3. (nastavak)**

Date : 13.04.94

PATIENT ANALYSIS SYSTEM CONSTANTS :

Channel 1 quantity pH                      unit pH

Channel

1

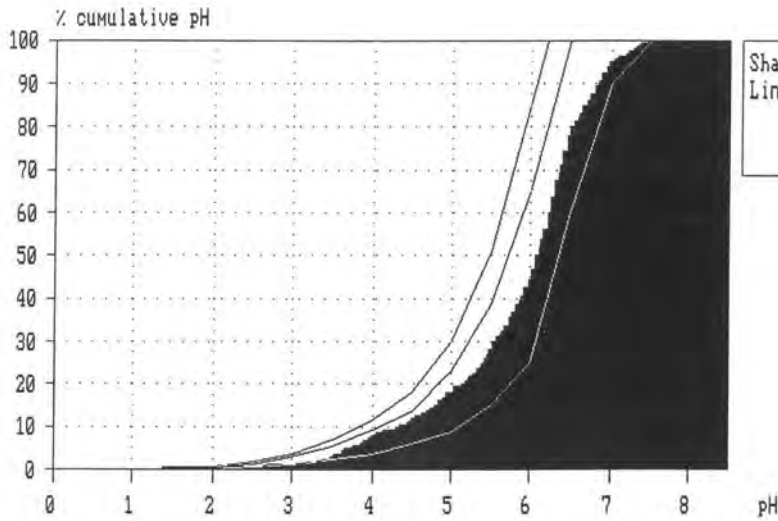
Acid reflux defined as pH below or equal :	4.0000
A new acid reflux can not be registered until pH has been above :	4.0000
Alkaline shift defined as pH above :	8.0000
A new alkaline shift can not be registered until pH has been below :	7.0000
Number of reflux episodes longer than x min, x =	5.0
Disregard refluxes shorter than x seconds, x =	0
Low temperature correction factor :	0,2000
High temperature correction factor :	0,3000
Low range for Oscillatory Index :	3.75
High range for Oscillatory Index :	4.25

Postprandial time in minutes : 120

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 4.

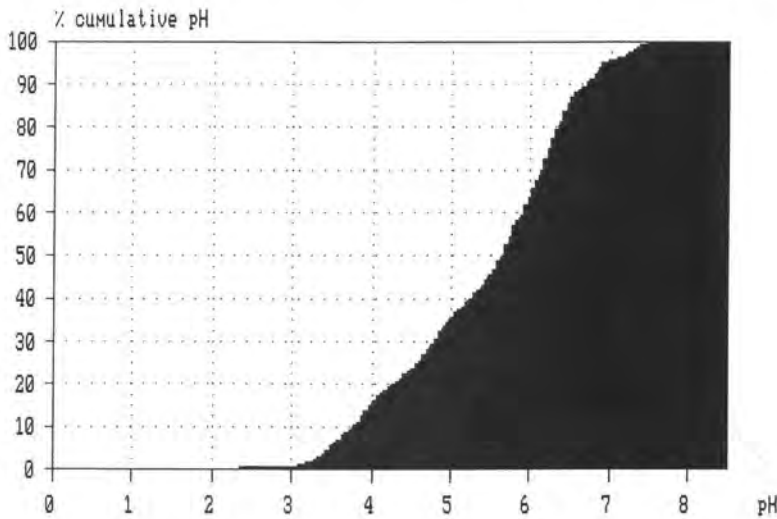
Date : 13.04.94



Shaded: Patient  
Lines : Normal  
2 S.Dev.  
3 S.Dev.

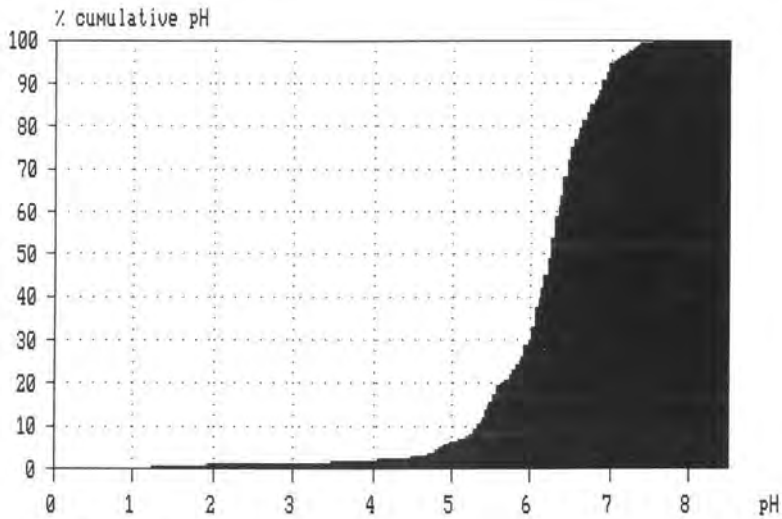
Channel number : 1  
Period name : Total  
Period length : 19:45  
Kaye value : 29.4

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.7
2 - 3	0.4
3 - 4	7.3
4 - 5	10.6
5 - 6	31.0
6 - 7	45.3
7 - 8	4.6



Channel number : 1  
Period name : Upright  
Period length : 08:15  
Kaye value : 54.9

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.2
2 - 3	0.7
3 - 4	16.4
4 - 5	19.4
5 - 6	30.8
6 - 7	28.3
7 - 8	4.3



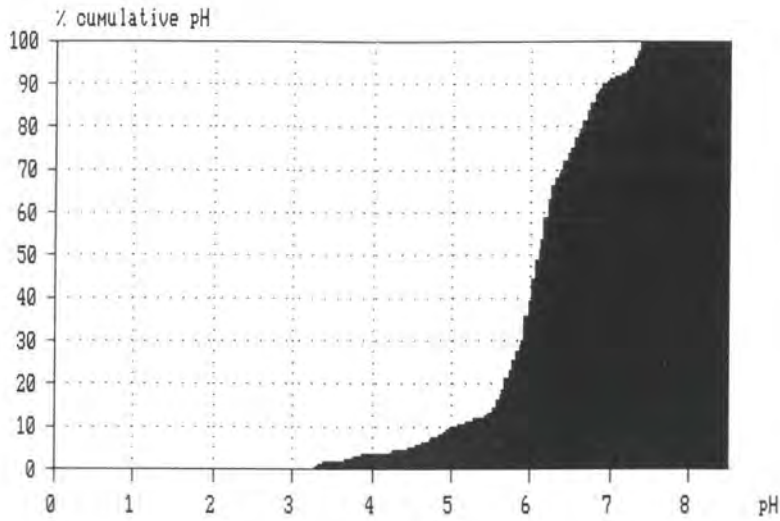
Channel number : 1  
Period name : Supine  
Period length : 11:30  
Kaye value : 11.1

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	1.1
2 - 3	0.2
3 - 4	0.9
4 - 5	4.3
5 - 6	31.1
6 - 7	57.5
7 - 8	4.8

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

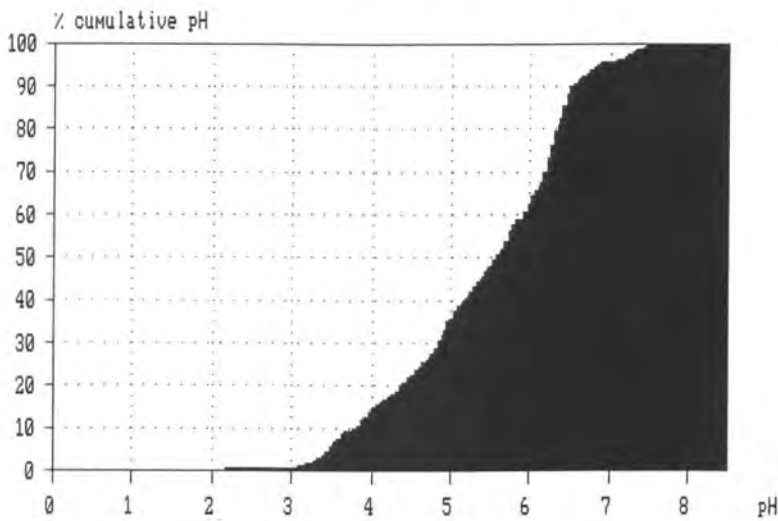
Prilog 4. (nastavak)

Date : 13.04.94



Channel number : 1  
 Period name : Meal  
 Period length : 01:00  
 Kaye value : 14.0

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.0
2 - 3	0.0
3 - 4	3.9
4 - 5	6.2
5 - 6	38.4
6 - 7	43.1
7 - 8	8.3



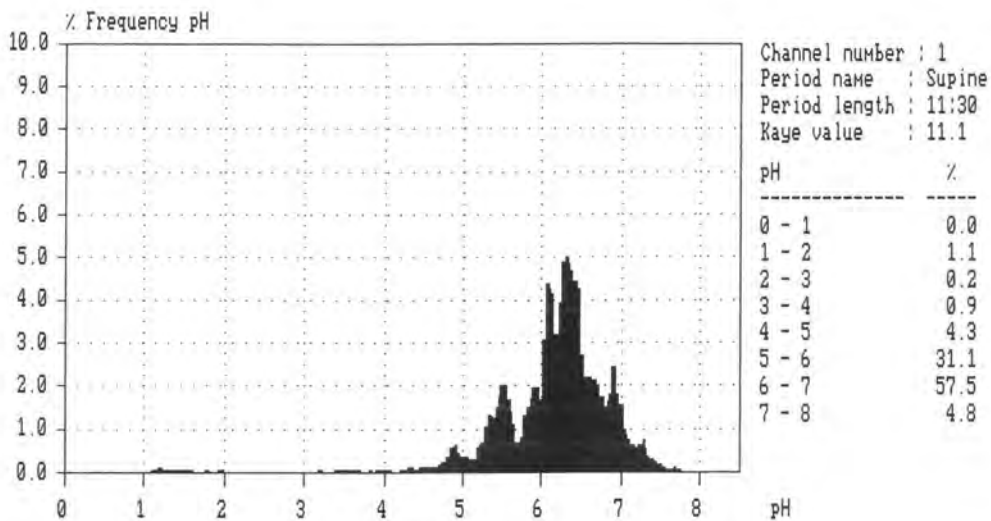
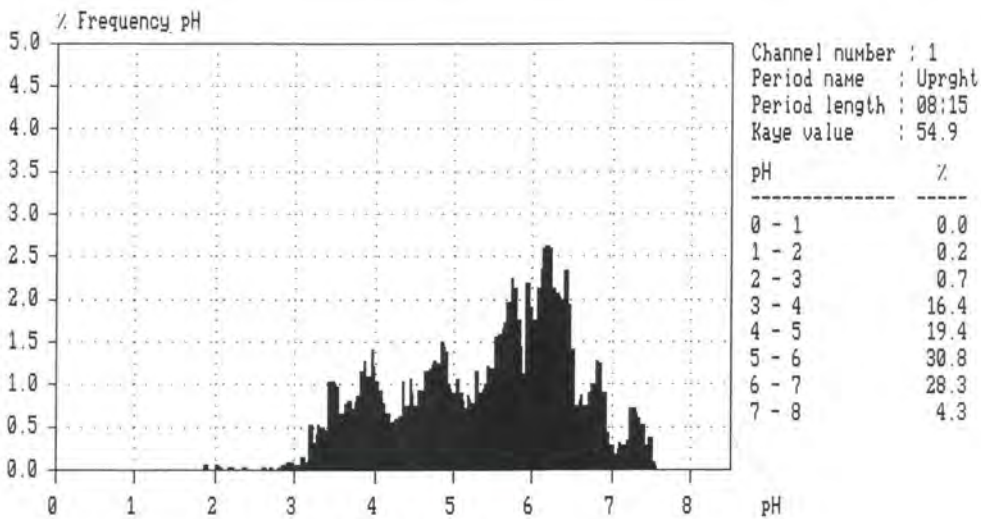
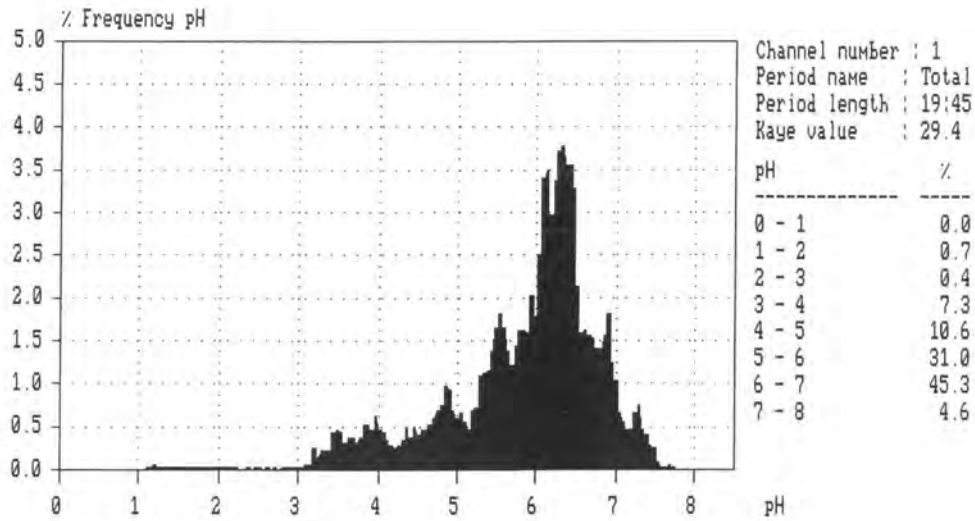
Channel number : 1  
 Period name : PostP  
 Period length : 05:23  
 Kaye value : 54.4

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.3
2 - 3	0.6
3 - 4	14.7
4 - 5	21.9
5 - 6	28.2
6 - 7	30.2
7 - 8	4.1

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 5.

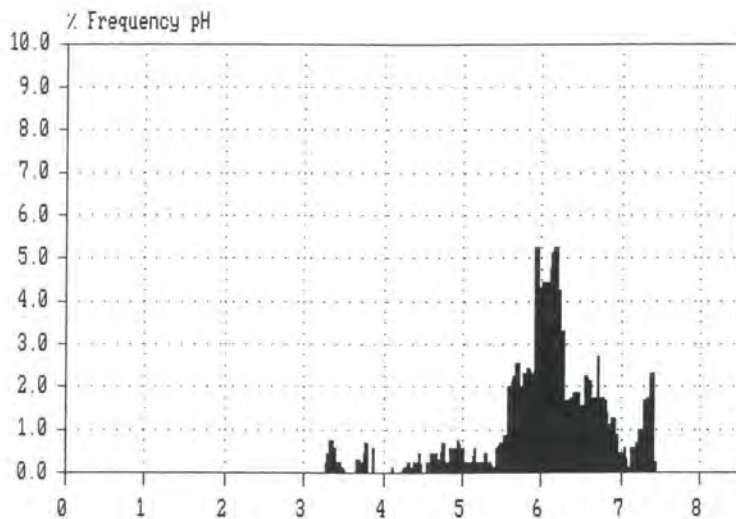
Date : 13.04.94



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

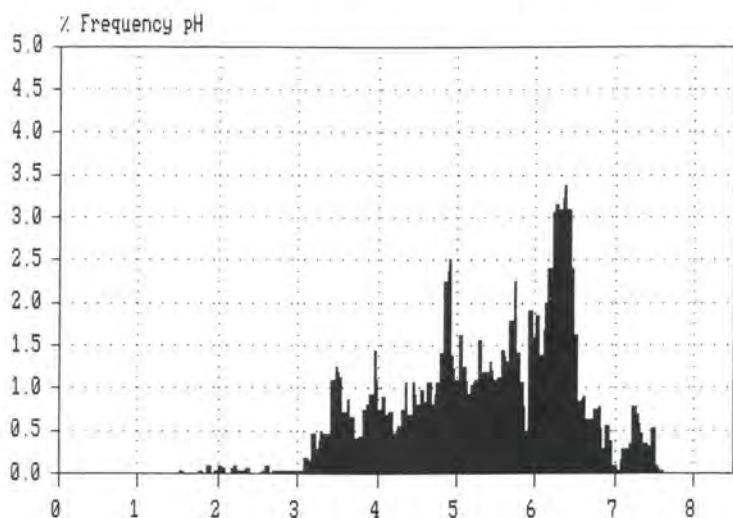
Date : 13.04.94

Prilog 5. (nastavak)



Channel number : 1  
Period name : Meal  
Period length : 01:00  
Kaye value : 14.0

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.0
2 - 3	0.0
3 - 4	3.9
4 - 5	6.2
5 - 6	38.4
6 - 7	43.1
7 - 8	8.3



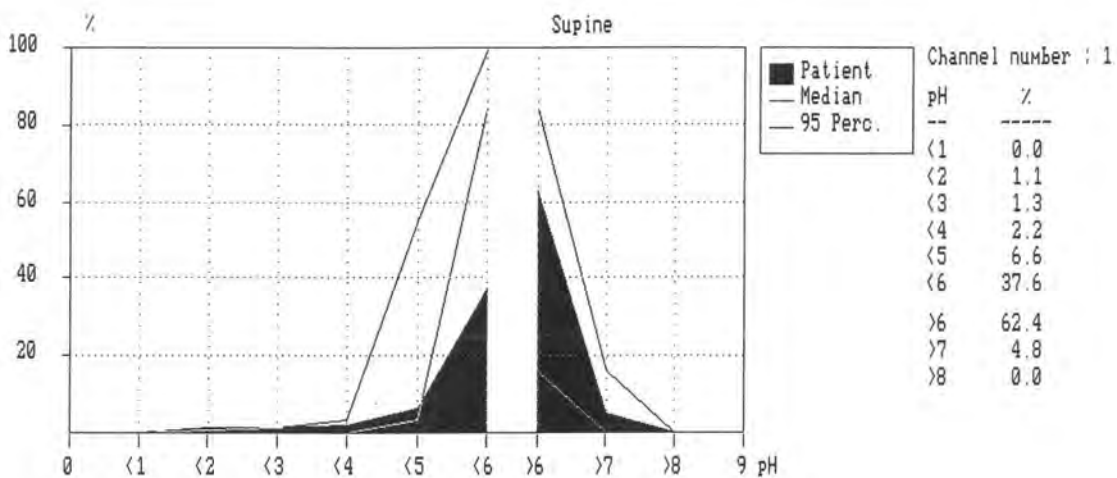
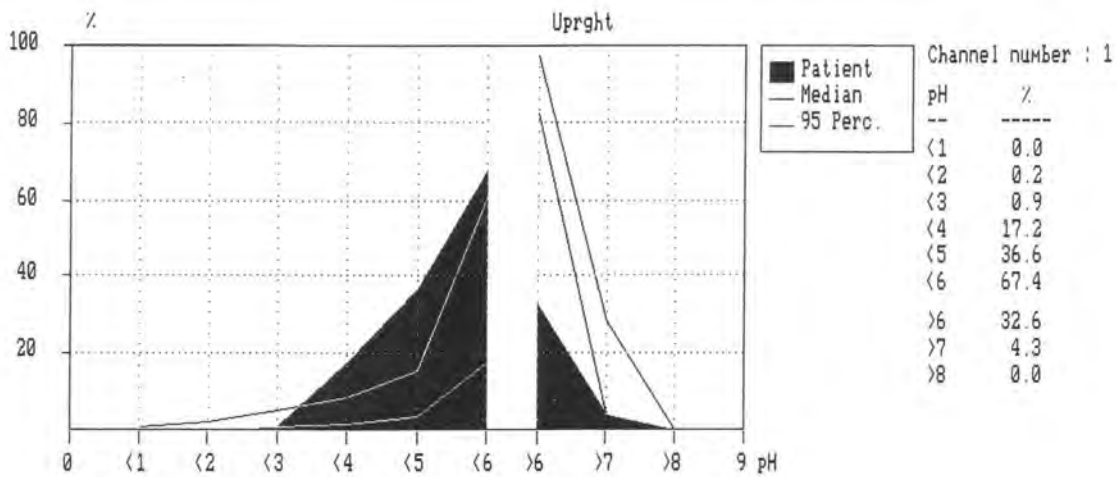
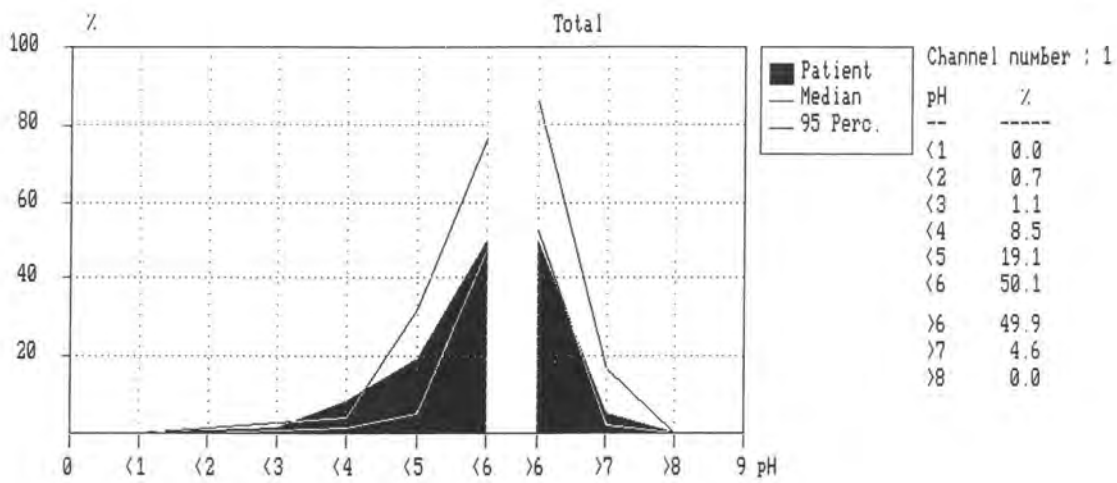
Channel number : 1  
Period name : PostP  
Period length : 05:23  
Kaye value : 54.4

pH	%
0 - 1	0.0
1 - 2	0.3
2 - 3	0.6
3 - 4	14.7
4 - 5	21.9
5 - 6	28.2
6 - 7	30.2
7 - 8	4.1

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 6.

Date : 13.04.94

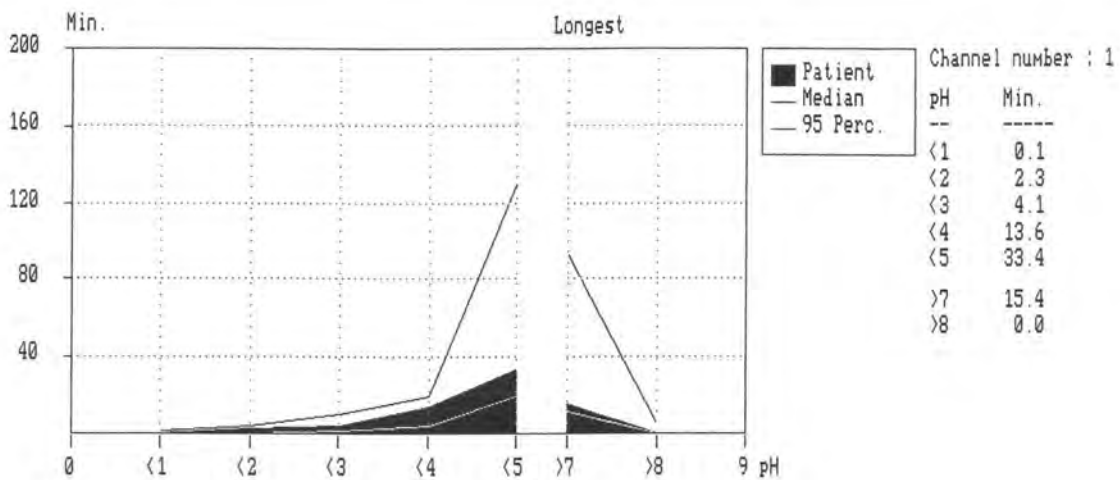
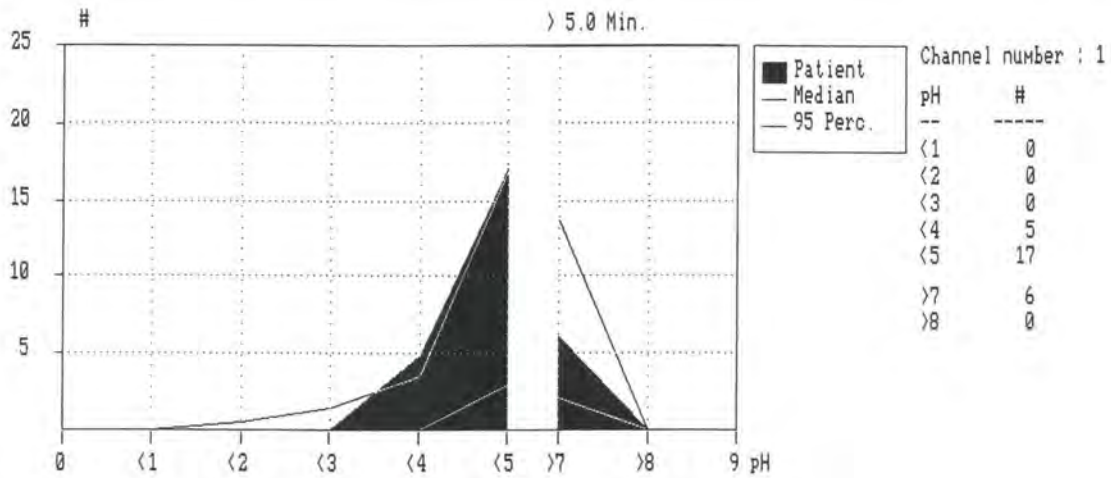
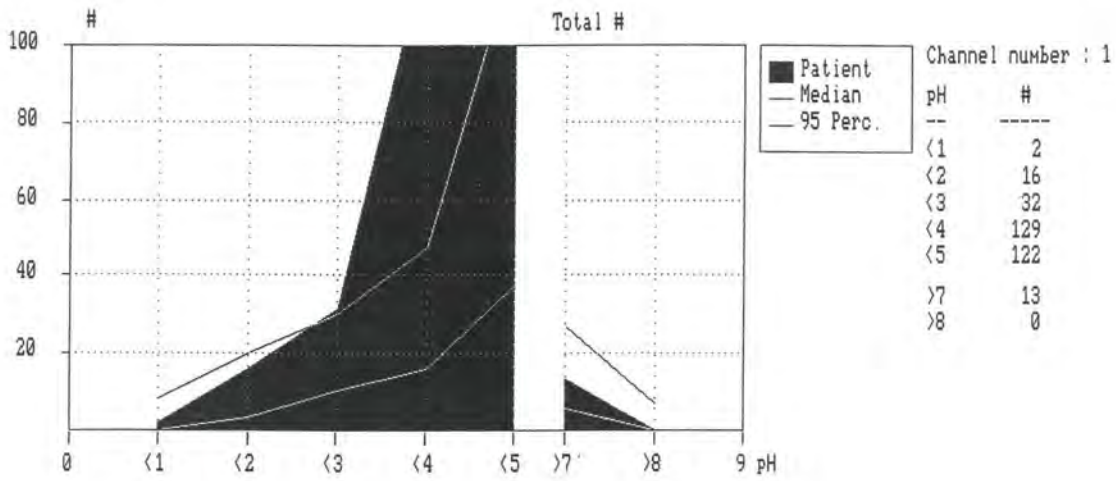




KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 7.

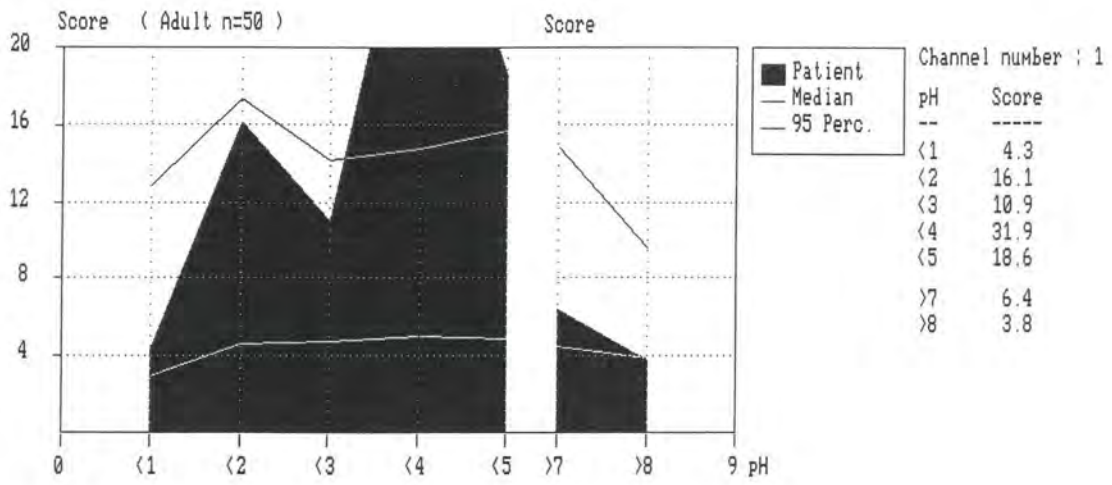
Date : 13.04.94



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 8.

Date : 13.04.94



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

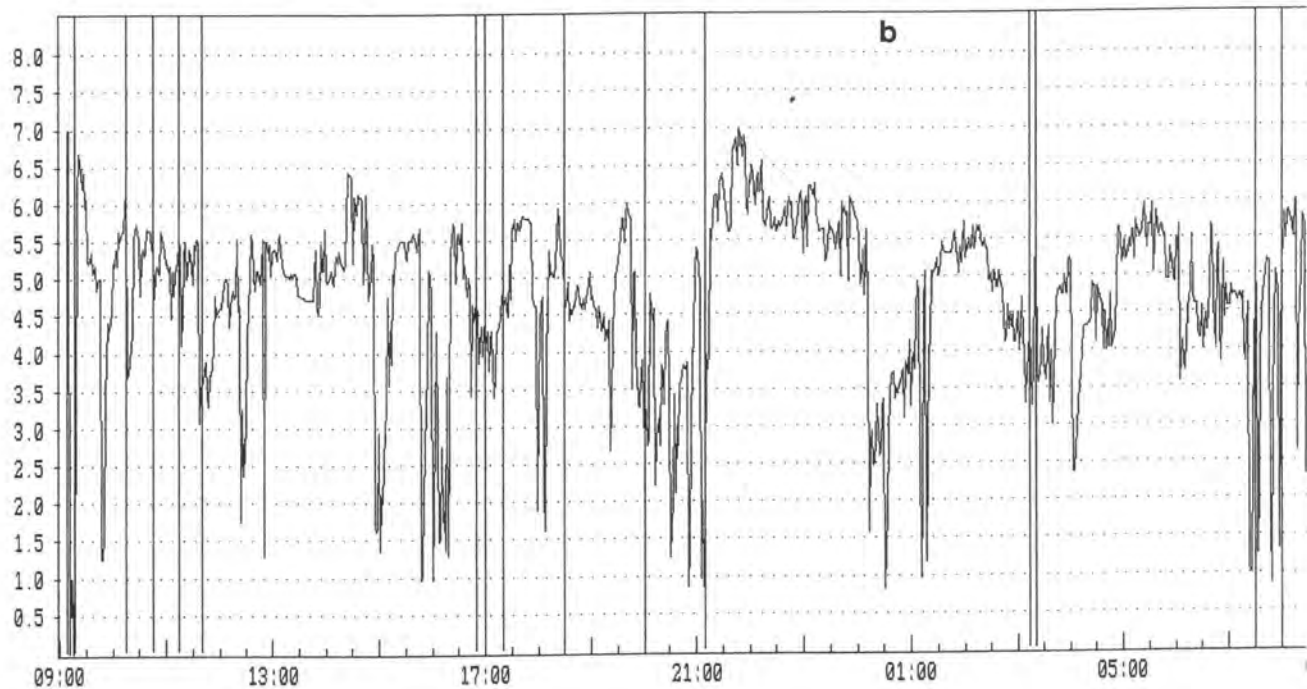
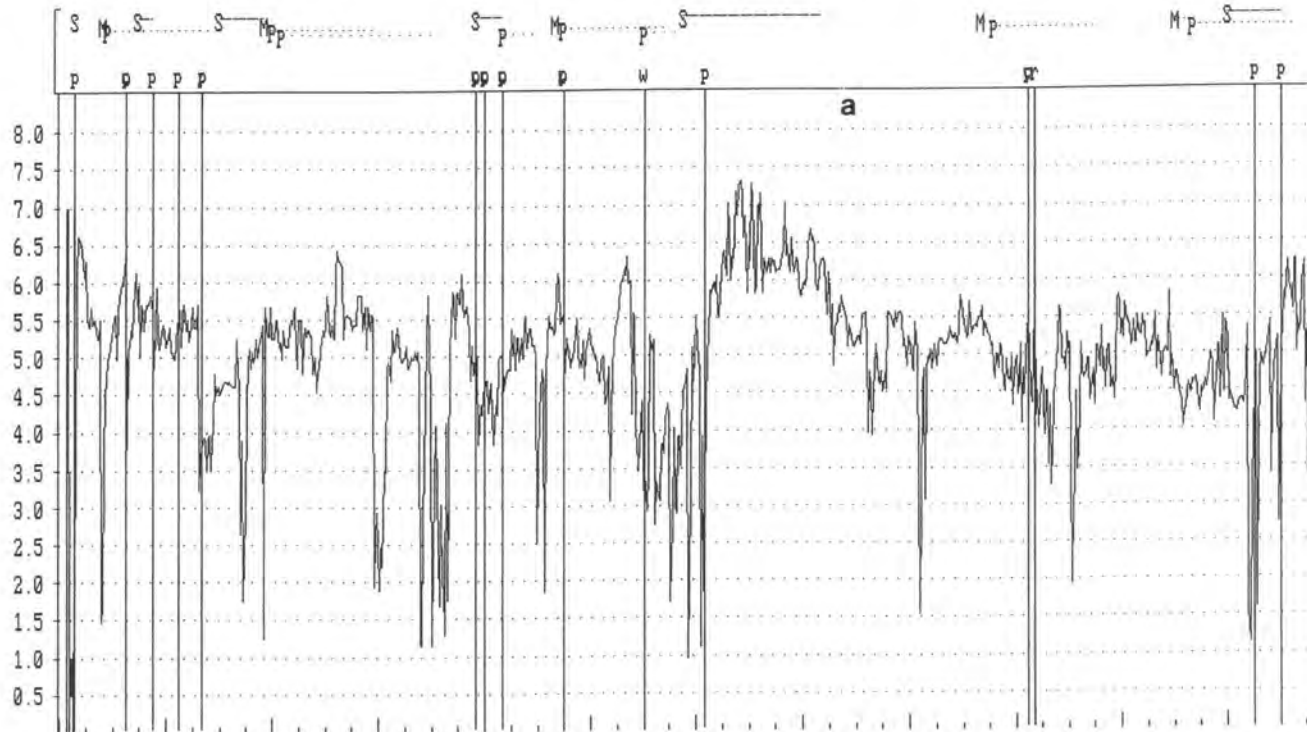
Date : 08.03.96

**Prilog 9. PROXIMALNA (a) I DISTALNA (b) pH-METRIJA**  
(grafički prikaz refluksnih epizoda)

Channel 1 = pH ( pH )

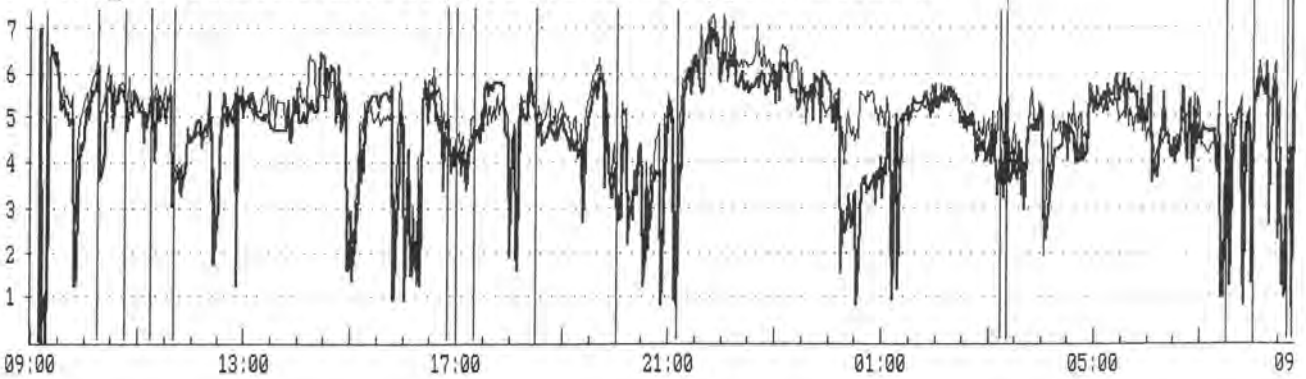
Channel 2 = pH ( pH )

Supine = S ----- Meal = M ----- PostP = P ----- Prone = P -----  
pla~ = p cough = c regur = r vomit = v wheezy = w crying = c



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

8 Prilog. 10. PROKSIMALNA (a) I DISTALNA (b) pH-METRIJA



a) ACID REFLUX ( CHANNEL 1 )		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	plac	cough	regur	vomj
Duration	(HH:MM)	23:38	14:05	05:13	04:20	01:00	10:00	00:58	00:20	00:16	00:11
Number of reflux episodes	( # )	171	87	39	47	6	67	25	0	9	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes	( # )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Longest reflux episode	(min)	4	4	3	3	2	3	2	0	1	0
Total time pH below 4.00	(min)	75	30	15	30	3	27	7	0	2	0
Fraction time pH below 4.00	( % )	5.3	3.6	4.7	11.5	4.2	4.5	11.8	0.0	14.2	0
Reflux Index	(refl/hour)	7.6	6.4	7.9	12.3	6.3	7.0	29.4	0.0	38.6	0
Esophageal Clearance	(min/refl)	0.4	0.3	0.4	0.6	0.4	0.4	0.2	0.0	0.2	0
Maximum pH value	(pH)	7.8	7.8	7.7	7.3	7.2	7.8	7.7	6.7	6.9	5
Minimum pH value	(pH)	1.0	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1	1.2	4.2	1.1	5
Symptom Index	( % )	100.0	100.0	83.3	66.7	60.0	100.0	33.3	0.0	50.0	0
Mean pH Value	(pH)	5.5	5.5	5.7	5.2	5.4	5.4	5.3	5.6	5.0	5
Median pH value	(pH)	5.5	5.5	5.7	5.4	5.6	5.5	5.5	5.6	5.2	5
Acid Reflux Area	(pH*min)	80.8	35.1	14.7	31.0	3.5	25.4	6.9	0.0	3.4	0
Acid Reflux Area Index	(mpH/6)	341.9	249.2	281.6	715.9	351.5	253.7	713.1	0.0	1261.4	0
Oscillatory Index	( % )	3.3	2.4	2.3	7.2	1.3	4.1	8.9	0.3	11.3	0

b) ACID REFLUX ( CHANNEL 2 )		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	plac	cough	regur	vomj
Duration	(HH:MM)	23:38	14:05	05:13	04:20	01:00	10:00	00:58	00:20	00:16	00:11
Number of reflux episodes	( # )	206	120	58	33	6	80	17	1	10	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes	( # )	5	3	0	2	0	2	0	0	0	0
Longest reflux episode	(min)	24	24	3	7	4	7	4	0	1	0
Total time pH below 4.00	(min)	179	104	28	47	5	62	10	0	4	0
Fraction time pH below 4.00	( % )	12.6	12.3	8.9	18.0	7.8	10.3	18.0	0.7	26.7	6
Reflux Index	(refl/hour)	10.0	9.7	12.2	9.3	6.5	8.9	21.3	3.0	50.0	30
Esophageal Clearance	(min/refl)	0.8	0.8	0.4	1.2	0.7	0.7	0.5	0.1	0.3	0
Maximum pH value	(pH)	7.7	7.2	7.7	6.5	6.9	7.0	7.4	6.8	6.0	4
Minimum pH value	(pH)	0.8	0.8	0.9	1.0	1.2	0.9	0.9	4.0	0.8	3
Symptom Index	( % )	100.0	100.0	83.3	66.7	60.0	100.0	46.7	20.0	75.0	100
Mean pH Value	(pH)	5.2	5.1	5.4	5.0	5.3	5.1	4.9	5.2	4.6	4
Median pH value	(pH)	5.4	5.4	5.6	5.4	5.6	5.2	4.9	5.1	4.8	4
Acid Reflux Area	(pH*min)	190.8	105.4	36.0	49.5	8.7	66.1	12.3	0.0	3.6	0
Acid Reflux Area Index	(mpH/6)	807.4	748.4	689.4	1141.3	870.0	660.6	1269.5	1.9	1355.9	60
Oscillatory Index	( % )	6.1	6.4	5.3	5.8	2.1	6.7	7.9	3.7	17.1	33

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 11. PH-METRIJA JEDNJAKA (a) I ŽELUCA (b)

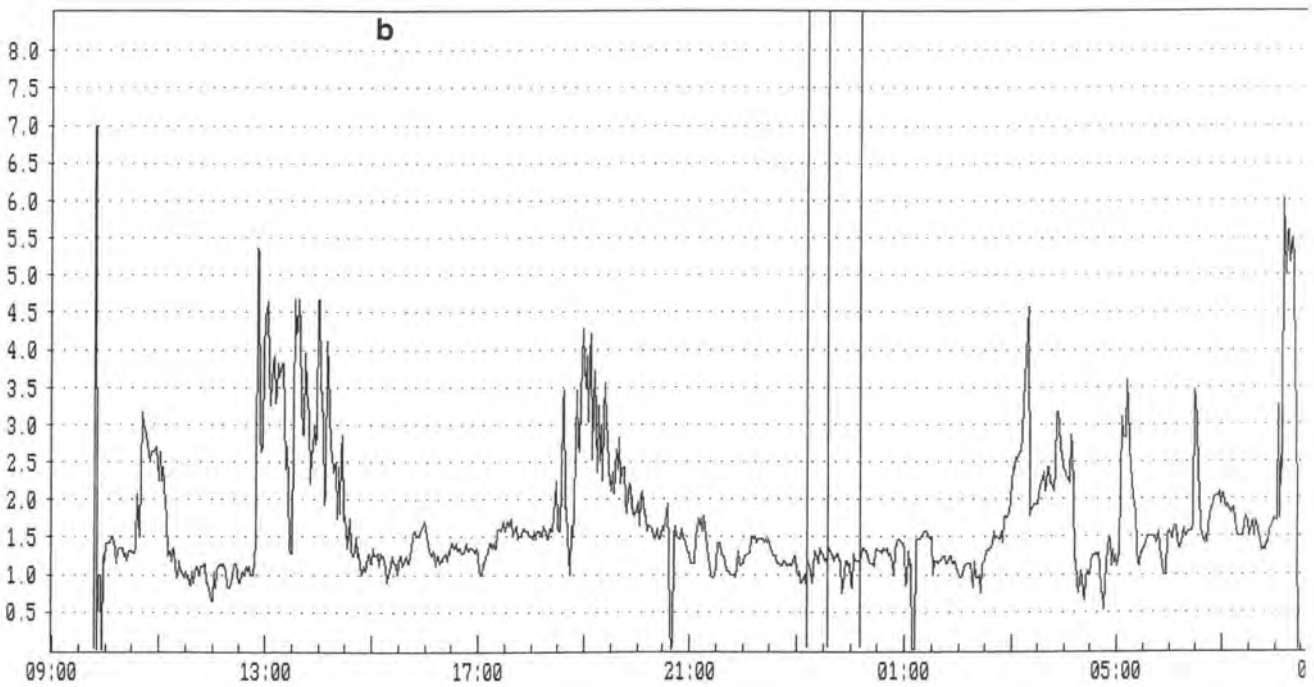
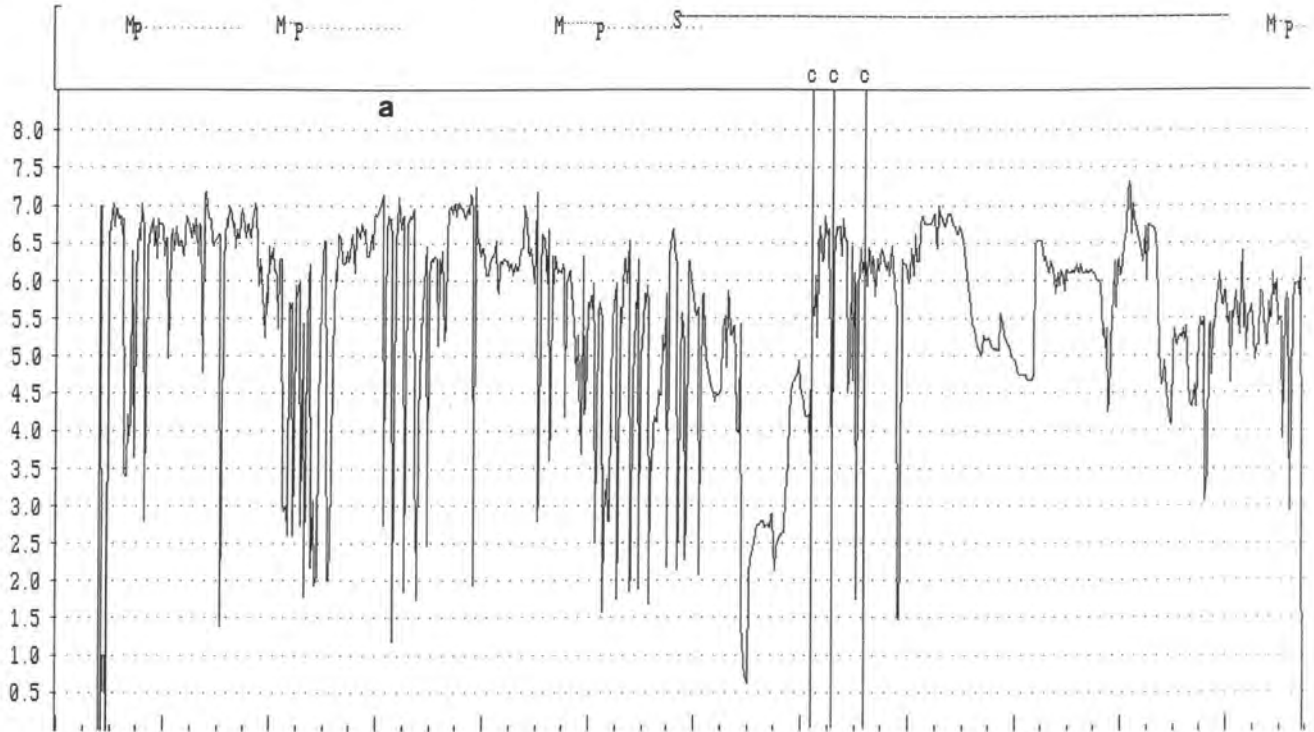
Date : 10.05.94

Channel 1 = pH ( pH )

Channel 2 = pH ( pH )

Supine = S ----- Meal = M ----- PostP = P -----

cough = c crying = c regur = r vomit = v wheezy = w HrtBrn = H



## Prilog 12 Deskriptivna statistika za ispitanike I. skupine

### a. GER-negativni ispitanici (N=29)

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	35.5517	34.0000	0.0000	87.0000	21.1112
N>5	0.4483	0.0000	0.0000	3.0000	0.7831
D	4.6897	3.0000	0.0000	18.0000	4.6144
UV	21.0690	19.0000	0.0000	55.0000	15.7115
FV	1.6310	1.5000	0.0000	4.5000	1.2669
RI	1.6552	1.6000	0.0000	3.9000	0.9865
EC	0.5379	0.6000	0.0000	1.1000	0.2896
MED	5.9172	5.9000	5.1000	7.1000	0.3883
ARA	25.3172	22.8000	0.0000	93.2000	22.4710
ARAI	112.3069	85.2000	0.0000	453.9000	107.6617
OI	1.5034	1.2000	0.0000	5.1000	1.1676
SKOR	9.1483	7.9000	0.5000	20.0000	5.7034
PN	11.4138	7.0000	0.0000	47.0000	10.7985
PN>5	0.1379	0.0000	0.0000	2.0000	0.4411
PD	2.1034	1.0000	0.0000	11.0000	2.9197
PUV	6.6207	3.0000	0.0000	37.0000	8.9339
PFV	1.1379	0.5000	0.0000	4.6000	1.4095
PRI	1.2345	0.9000	0.0000	3.2000	1.0584
PEC	0.4172	0.3000	0.0000	1.3000	0.3799
PMED	5.6310	5.8000	0.0000	7.1000	1.1483
PARA	7.4724	3.4000	0.0000	83.8000	15.5599
PARAI	98.7241	35.7000	0.0000	800.6000	198.5394
POI	0.9724	.6000	0.0000	3.7000	1.0389

### b. GER-pozitivni ispitanici (N=33)

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	153.3030	148.0000	34.0000	394.000	76.059
N>5	5.0303	4.0000	0.0000	16.000	4.035
D	29.6364	19.0000	3.0000	164.000	35.622
UV	138.4545	110.0000	38.0000	494.000	101.970
FV	10.7606	7.9000	2.9000	34.300	7.776
RI	8.1879	6.7000	5.1000	19.500	3.681
EC	0.9333	0.7000	0.3000	4.400	0.841
MED	5.3667	5.2000	4.9000	6.600	0.411
ARA	185.5485	105.2000	12.0000	1379.000	257.026
ARAI	905.8667	502.2000	192.3000	7449.000	1323.038
OI	5.9970	5.8000	0.3000	17.000	3.403
SKOR	48.8387	41.5000	20.9000	118.000	24.537
PN	61.9394	50.0000	13.0000	191.000	46.487
PN>5	1.8788	1.0000	0.0000	9.000	2.408
PD	18.1515	7.0000	1.0000	119.000	25.911
PUV	61.1515	40.0000	6.0000	226.000	59.547
PFV	11.1879	6.5000	1.0000	49.400	12.049
PRI	8.2394	6.1000	1.5000	56.400	9.673
PEC	1.0061	0.6000	0.2000	5.600	1.199
PMED	5.3303	5.3000	4.0000	6.500	0.465
PARA	80.5788	31.1000	0.0000	761.000	139.186
PARAI	898.1182	379.1000	0.0000	8140.000	1534.297
POI	5.3394	4.0000	0.1000	18.500	4.192

\*Legenda kao i Tablica 11

**Prilog 13. DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA ISPITANIKE S DOŽU (a) I  
SIMPTOMATSKIM REFLUKSOM (b)**

**a. DOŽU**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	101.6818	76.0000	0.000000	394.000	94.6484
N>5	2.7271	1.0000	0.000000	10.000	3.3228
D	14.8636	6.5000	0.000000	77.000	18.7268
UV	77.0455	48.0000	0.000000	255.000	76.4208
FV	5.8045	3.8500	0.000000	18.200	5.5197
RI	5.2591	4.5000	0.000000	19.500	4.7797
EC	0.6864	0.6500	0.000000	2.400	0.4814
MED	5.7227	5.6500	5.000000	7.100	0.5855
ARA	88.8091	51.2500	0.000000	461.900	110.6488
ARAI	401.3818	244.9000	0.000000	1972.700	471.5567
OI	4.3318	3.1500	0.000000	17.000	4.2533
SKOR	27.9364	21.5000	0.500000	88.800	24.6217
PN	38.8636	22.0000	0.000000	191.000	47.3903
PN>5	0.9091	0.0000	0.000000	5.000	1.5708
PD	7.1364	3.0000	0.000000	32.000	9.6377
PUV	29.3636	16.0000	0.000000	168.000	40.6993
PFV	5.0273	2.8000	0.000000	29.200	6.6661
PRI	4.5227	2.3500	0.000000	21.100	5.3942
PEC	0.6364	0.5500	0.000000	2.300	0.5141
PMED	5.6682	5.6500	4.700000	7.100	0.5760
PARA	31.6591	15.5500	0.000000	196.700	46.9652
PARAI	317.0773	170.5500	0.000000	2056.100	465.6784
POI	3.1318	1.5500	0.000000	14.200	3.6712

**b) Simptomatski GER**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	98.5526	81.5000	7.000000	319.000	76.849
N>5	2.8947	1.5000	0.000000	16.000	4.112
D	18.5263	8.5000	1.000000	164.000	33.568
UV	86.6842	49.5000	2.000000	494.000	106.997
FV	6.5632	4.1500	0.200000	34.300	8.102
RI	5.0474	5.1000	0.300000	18.000	4.156
EC	0.7421	0.6000	0.200000	4.400	0.749
MED	5.5816	5.6000	4.900000	6.500	0.424
ARA	126.1447	58.0500	1.800000	1379.000	246.100
ARAI	592.4421	260.6500	9.500000	7449.000	1270.101
OI	3.6447	2.6500	0.300000	10.000	2.999
SKOR	30.6500	23.5000	1.800000	118.000	28.353
PN	38.7105	25.5000	0.000000	171.000	41.591
PN>5	1.1316	0.0000	0.000000	9.000	2.208
PD	11.6842	3.0000	0.000000	119.000	24.005
PUV	37.7368	16.0000	0.000000	226.000	56.677
PFV	6.5605	3.1000	0.000000	49.400	10.816
PRI	5.1658	2.9500	0.000000	56.400	9.236
EC	0.6658	0.4500	0.000000	4.500	0.833
PMED	5.3526	5.5000	0.000000	6.300	0.995
PARA	53.3500	8.5500	0.000000	761.000	132.232
PARAI	593.6684	100.6000	0.000000	8140.000	1433.175
POI	3.3684	1.9500	0.000000	18.500	4.035

Legenda kao i Tablica 11.

**Prilog 14. USPOREDBA PARAMETARA pH-METRIJE IZMEĐU  
ISPITANIKA S DOŽU I SIMPTOMATSKIM REFLUKSOM**

Variable	Mean DOŽU	Mean SIMPT.GER	t-value	p
N	101.6818	98.5526	0.139499	0.889539
N>5	2.7727	2.8947	-0.118499	0.906121
D	14.8636	18.5263	-0.470104	0.640044
UV	77.0455	86.6842	-0.370744	0.712179
FV	5.8045	6.5632	-0.389299	0.698481
RI	5.2591	5.0474	0.799498	0.857820
EC	0.6864	0.7421	-0.312950	0.755441
MED	5.7227	5.5816	1.078738	0.285170
ARA	88.8091	126.1447	-0.671534	0.504546
ARAI	401.3818	592.4421	0.677042	0.501071
OI	4.3318	3.6447	0.731668	0.467317
SKOR	27.9364	30.6500	-0.374310	0.709539
PN	38.8636	38.7105	0.013055	0.989629
PN>5	0.9091	1.1316	-0.415101	0.679599
PD	7.1364	11.6842	-0.847504	0.400198
PUV	29.3636	37.7368	-0.607268	0.546043
PFV	5.0273	6.5605	-0.600897	0.550250
PRI	4.5227	5.1658	-0.297828	0.766899
PEC	0.6364	0.6658	-0.149768	0.881468
PMED	5.6682	5.3526	1.358796	0.179472
PARA	31.6591	53.3500	-0.740572	0.461941
PARAI	317.0773	593.6684	-0.876078	0.384602
POI	3.1318	3.3684	-0.226047	0.821959

Legenda kao i Tablica 11.



## Prilog 15. Deskriptivna statistika za ispitanike II skupine

### a. GER negativni ispitanici (N=30)

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	52.0000	53.0000	13.0000	100.000	23.3445
N>5	1.2000	1.0000	0.0000	5.000	1.3746
D	13.8000	6.5000	1.0000	53.000	16.4073
UV	45.6667	35.5000	3.0000	162.000	36.6412
FV	3.4833	2.7500	0.3000	11.700	2.6230
RI	2.5567	2.5000	0.5000	4.400	1.1072
EC	0.7800	0.7000	0.2000	2.000	0.4421
MED	6.1600	6.1500	5.4000	7.200	0.4256
ARA	59.1367	34.2500	2.7000	363.200	73.3231
ARAI	270.0400	155.9000	14.3000	1603.700	319.2214
OI	1.6600	1.4000	0.1000	4.800	1.1404
SKOR	17.7536	14.8500	3.7000	63.300	12.1949
PN	20.9000	14.0000	0.0000	71.000	19.3468
PN>5	.3333	0.0000	0.0000	4.000	0.8841
PD	5.6667	2.0000	0.0000	52.000	11.7747
PUV	16.3667	7.0000	0.0000	92.000	24.0624
PFV	4.1967	2.2500	0.0000	31.800	6.7588
PRI	3.3767	2.6500	0.0000	12.900	2.8509
PEC	0.5600	0.5000	0.0000	2.700	0.5062
PMED	6.1900	6.2000	5.4000	7.000	0.4971
PARA	24.8200	4.7500	0.0000	347.900	64.3630
PARAI	325.8200	108.5000	0.0000	3277.100	690.3258
POI	1.5500	1.1500	0.0000	4.300	1.3112

### b. GER-pozitivni ispitanici (N=45)

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	164.1778	131.0000	60.0000	429.000	85.160
N>5	4.6667	4.0000	0.0000	17.000	3.742
D	32.4000	20.0000	3.0000	210.000	36.022
UV	156.3556	132.0000	35.0000	379.000	96.397
FV	13.0089	10.0000	2.6000	33.100	8.221
RI	9.8622	7.2000	5.1000	47.400	7.354
EC	0.8711	0.7000	0.3000	2.400	0.521
MED	5.5311	5.4000	4.7000	7.100	0.486
ARA	198.0778	134.6000	29.6000	1057.000	189.358
ARAI	999.2644	637.6000	136.2000	5644.000	1006.490
OI	5.9844	5.2000	0.5000	14.900	3.515
SKOR	52.6927	46.4000	21.6000	109.600	24.345
PN	63.1111	55.0000	6.0000	185.000	38.019
PN>5	1.5556	1.0000	0.0000	9.000	2.006
PD	13.8000	7.0000	1.0000	96.000	18.047
PUV	74.2222	41.0000	4.0000	1154.000	169.879
PFV	12.3711	10.3000	0.8000	34.600	9.226
PRI	11.2289	9.5000	0.9000	35.800	7.653
PEC	0.7156	0.6000	0.2000	3.200	0.547
PMED	5.5222	5.5000	4.4000	6.900	0.498
PARA	60.1444	37.1000	5.2000	482.200	79.086
PARAI	910.2962	575.1000	48.0000	6387.000	1089.442
POI	6.2911	5.5000	0.3000	18.000	3.596

Legenda kao i Tablica 11.

**Prilog 16. Deskriptivna statistika za ispitanike s reaktivnim dišnim putevima (a.), pneumonijama (b.) i cističnom fibrozom (c.)**

**a) Ispitanici s reaktivnim dišnim putevima**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	St.Dev.
N	116.6727	107.0000	13.00000	429.000	82.761
N>5	3.3091	2.0000	0.00000	17.000	3.574
D	21.4364	14.0000	1.00000	96.000	22.012
UV	109.6182	82.0000	3.00000	379.000	93.700
FV	8.8636	6.3000	0.30000	33.100	7.867
RI	6.4164	5.6000	0.50000	22.700	4.764
EC	0.8182	0.7000	0.20000	2.400	0.462
MED	5.7182	5.7000	4.70000	7.200	0.533
ARA	139.6036	91.3000	2.70000	1057.000	169.218
ARAI	682.5036	427.4000	14.30000	5644.000	883.854
OI	4.2618	3.1000	0.10000	14.900	3.612
SKOR	36.8255	31.9000	3.70000	97.200	24.689
PN	47.2364	47.0000	0.00000	185.000	38.659
PN>5	1.1455	0.0000	0.00000	9.000	1.967
PD	10.3091	4.0000	0.00000	96.000	16.540
PUV	57.4909	25.0000	0.00000	1154.000	156.564
PFV	8.2473	5.5000	0.00000	34.600	8.586
PRI	7.3382	5.8000	0.00000	24.600	6.156
PEC	0.6109	0.5000	0.00000	2.000	0.402
PMED	5.7600	5.7000	4.40000	7.000	0.611
PARA	50.3182	23.0000	0.00000	482.200	85.618
PARAI	661.6987	285.6000	0.00000	6387.000	1067.192
POI	4.3745	3.6000	0.00000	18.000	3.914

**b. Ispitanici s recidivnim upalama pluća**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	128.5714	106.0000	32.00000	237.000	73.3663
N>5	4.1429	4.0000	0.00000	11.000	3.5790
D	26.1429	19.0000	5.00000	52.000	16.7275
UV	111.1429	100.0000	20.00000	203.000	60.9957
FV	8.9857	8.5000	1.60000	19.600	5.7270
RI	6.9000	5.9000	1.50000	12.900	4.3062
EC	0.8714	0.8000	0.40000	2.000	0.5345
MED	6.0143	6.0000	5.00000	7.100	0.6256
ARA	103.2714	87.0000	15.20000	222.500	66.1158
ARAI	489.1571	440.4000	72.10000	960.400	305.2043
OI	4.3429	4.0000	0.90000	11.200	3.3950
SKOR	44.3286	34.6000	12.10000	83.000	25.0134
PN	50.5714	51.0000	11.00000	135.000	42.3039
PN>5	0.8571	1.0000	0.00000	2.000	0.6901
PD	17.4286	10.0000	1.00000	52.000	19.6880
PUV	41.0000	44.0000	5.00000	86.000	29.1090
PFV	13.2429	12.1000	0.80000	31.800	10.5494
PRI	10.5286	9.7000	1.90000	25.500	8.0413
PEC	0.8857	0.7000	0.30000	2.700	0.8295
PMED	5.7571	5.7000	5.40000	6.300	0.3359
PARA	36.8571	35.9000	4.40000	96.100	30.9787
PARAI	719.8714	595.6000	54.90000	2135.000	697.9518
POI	4.5571	4.0000	1.50000	8.800	2.9580

Legenda kao i Tablica 11.

**Prilog 16. Deskriptivna statistika za ispitanike s reaktivnim dišnim putevima (a.),  
pneumonijama (b.) i cističnom fibrozom (c.) (nastavak)**

**c. Ispitanici s cističnom fibrozom**

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	125.0000	85.0000	41.0000	394.000	122.0901
N>5	3.0000	2.0000	0.0000	11.000	3.7417
D	55.0000	38.0000	4.0000	210.000	71.1571
UV	146.1429	101.0000	30.0000	372.000	150.5373
FV	10.6429	7.5000	2.2000	27.200	10.6964
RI	6.8143	4.3000	1.9000	23.800	7.6702
EC	0.9714	0.7000	0.3000	2.100	0.5964
MED	6.0000	6.3000	5.1000	6.600	0.5888
ARA	188.1571	93.3000	28.8000	573.500	220.5418
ARAI	815.4143	442.3000	139.1000	2398.100	930.3294
OI	4.0571	1.9000	1.1000	9.100	3.5374
SKOR	45.9714	32.5000	11.5000	109.600	41.9951
PN	47.8571	35.0000	5.0000	132.000	42.6475
PN>5	0.5714	0.0000	0.0000	2.000	0.7868
PD	9.7143	3.0000	1.0000	48.000	17.0070
PUV	32.4286	18.0000	1.0000	96.000	32.9740
PFV	8.5714	4.4000	0.5000	26.700	9.4332
PRI	8.1857	5.2000	1.2000	30.000	9.8038
PEC	0.8286	0.5000	0.3000	3.200	1.0563
PMED	6.0857	6.2000	5.2000	6.600	0.5551
PARA	38.3000	22.7000	0.6000	102.200	39.8954
PARAI	601.9143	229.6000	15.5000	1699.900	683.4781
POI	3.1143	2.7000	0.6000	7.600	2.3710

Legenda kao i Tablica 11.

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 17. 24-SATNA PH METRIJA U DJEVOJČICE ( 18 GODINA) S CF

Date : 26.04.94

Patient ID# :  
Physician :Dr.Rozmanic A calibration was found  
Assistant :majka  
Referring Physician :Dr.Ahel

Comments : Od 18 mj. postavljena dg. CF. Od tada recidivni  
bronhitis, slabije napredovanje, bronhiektazija.  
VC i FEV ispod 19% Prima inzulin zbog dijabetesa.  
Prima ranital zbog simptomatskog GBR-a.

Signature : .....

ACID REFLUX ( CHANNEL 1 )	Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	ChPain
Duration (HH:MM)	22:47	10:02	12:45	01:10	06:00	00:08
Number of reflux episodes (#)	394	177	218	12	132	1
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	11	1	10	1	2	0
Longest reflux episode (min)	38	6	38	6	6	0
Total time pH below 4.00 (min)	372	108	264	11	96	0
Fraction time pH below 4.00 (%)	27.2	18.0	34.5	15.0	26.7	0.8
Reflux Index (refl/hour)	23.8	21.5	26.1	12.2	30.0	7.5
Esophageal Clearance (min/refl)	0.7	0.5	0.8	0.7	0.5	0.1
Maximum pH value (pH)	7.2	7.2	6.8	6.6	6.7	6.9
Minimum pH value (pH)	0.3	0.5	0.3	0.6	0.5	4.0
Symptom Index (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	50.0
Mean pH Value (pH)	4.8	5.2	4.5	5.2	4.8	5.5
Median pH value (pH)	5.1	5.5	4.7	5.6	5.2	5.1
Acid Reflux Area (pH*min)	428.6	120.7	307.8	9.0	102.0	0.0
Acid Reflux Area Index (mpH/6)	1881.1	1203.5	2414.3	775.3	1699.9	1.2
Oscillatory Index (%)	9.1	7.1	10.6	6.3	7.6	3.3

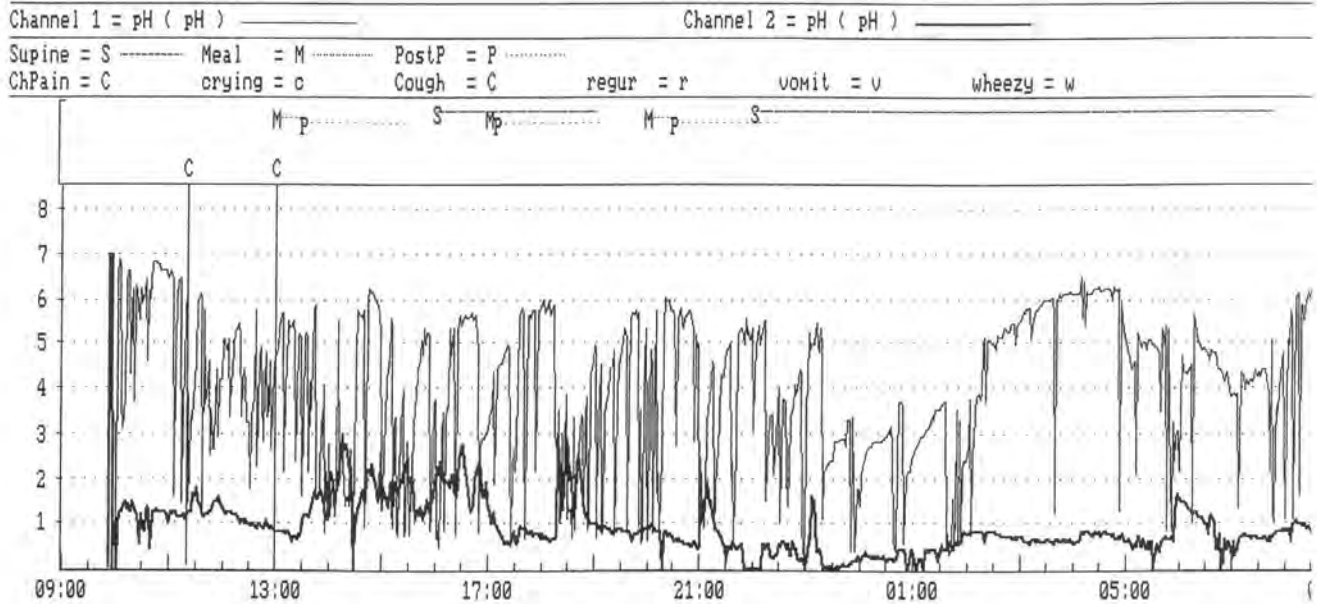
Numerical scoring on acid refluxes	Scoring Value	Normal values for scoring purp	
		Average	Standard Deviation
Number of reflux episodes (refl/24 Hours)	32.0	19.00	12.76
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (refl/24 Hours)	10.1	0.84	1.18
Longest reflux episode (minutes)	5.0	6.74	7.85
Fraction time pH below 4.00 Total (%)	19.9	1.51	1.36
Fraction time pH below 4.00 Uprght (%)	7.7	2.34	2.34
Fraction time pH below 4.00 Supine (%)	34.9	0.63	1.00

Total score = 109.6 DeMeester normals: < 14.72 (95th percentile)

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

**Prilog. 17. (nastavak)**

Date : 26.04.94\*



ACID REFLUX ( CHANNEL 2 )		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	ChPain
Duration	(HH:MM)	22:47	10:02	12:45	01:10	06:00	00:08
Number of reflux episodes	( # )	8	10	2	3	10	2
Number of reflux episodes							
longer than 5.0 minutes	( # )	2	4	2	3	4	0
Longest reflux episode	(min)	1116	244	585	30	120	4
Total time pH below 4.00	(min)	1365	500	765	70	358	8
Fraction time pH below 4.00	( % )	99.8	99.6	100.0	100.0	99.4	100.0
Reflux Index	(refl/hour)	240.0	300.0	0.0	0.0	300.0	0.0
Esophageal Clearance	(min/refl)	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0
Maximum pH value	(pH)	5.6	5.6	3.5	2.6	5.6	1.8
Minimum pH value	(pH)	---	---	---	0.6	---	0.8
Symptom Index	( % )	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Mean pH Value	(pH)	1.1	1.4	0.9	1.0	1.5	1.1
Median pH value	(pH)	0.9	1.2	0.8	0.9	1.1	1.0
Acid Reflux Area	(pH*min)	3921.5	1576.0	2345.6	210.6	893.3	23.1
Acid Reflux Area Index	(mpH/6)	17212.3	15707.3	18396.6	18055.2	14889.1	17299.2
Oscillatory Index	( % )	0.2	0.4	0.0	0.0	0.3	0.0

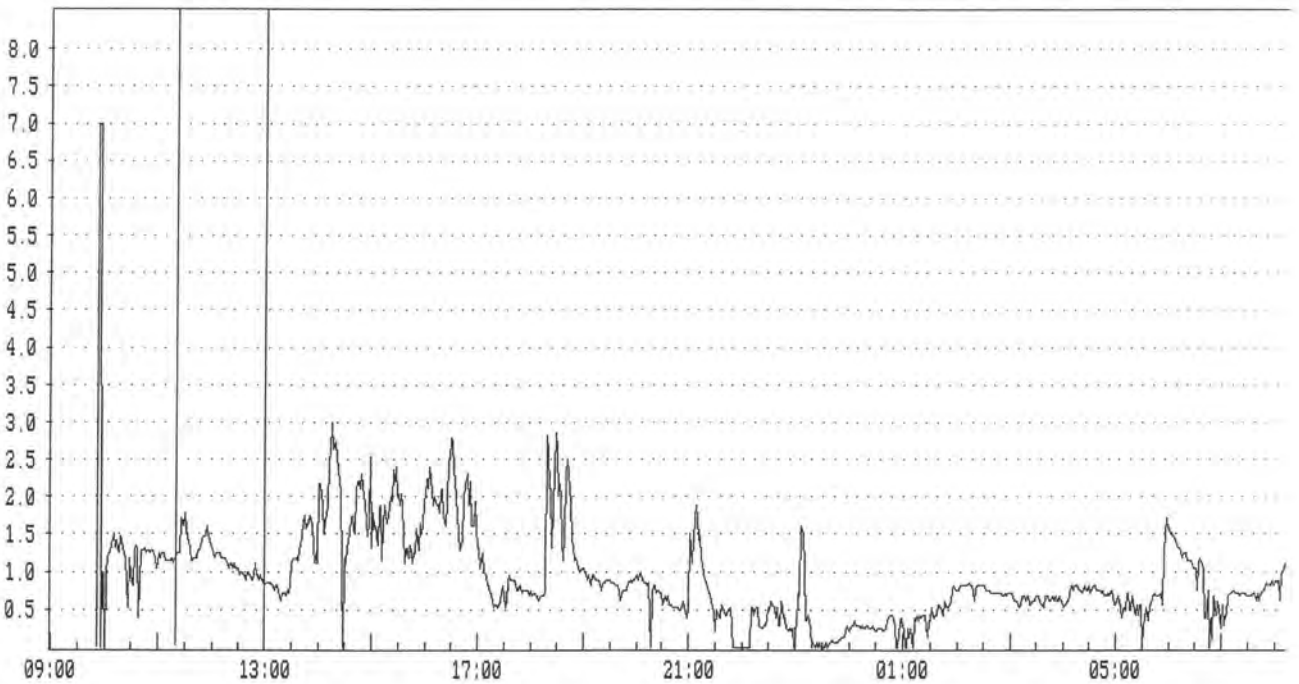
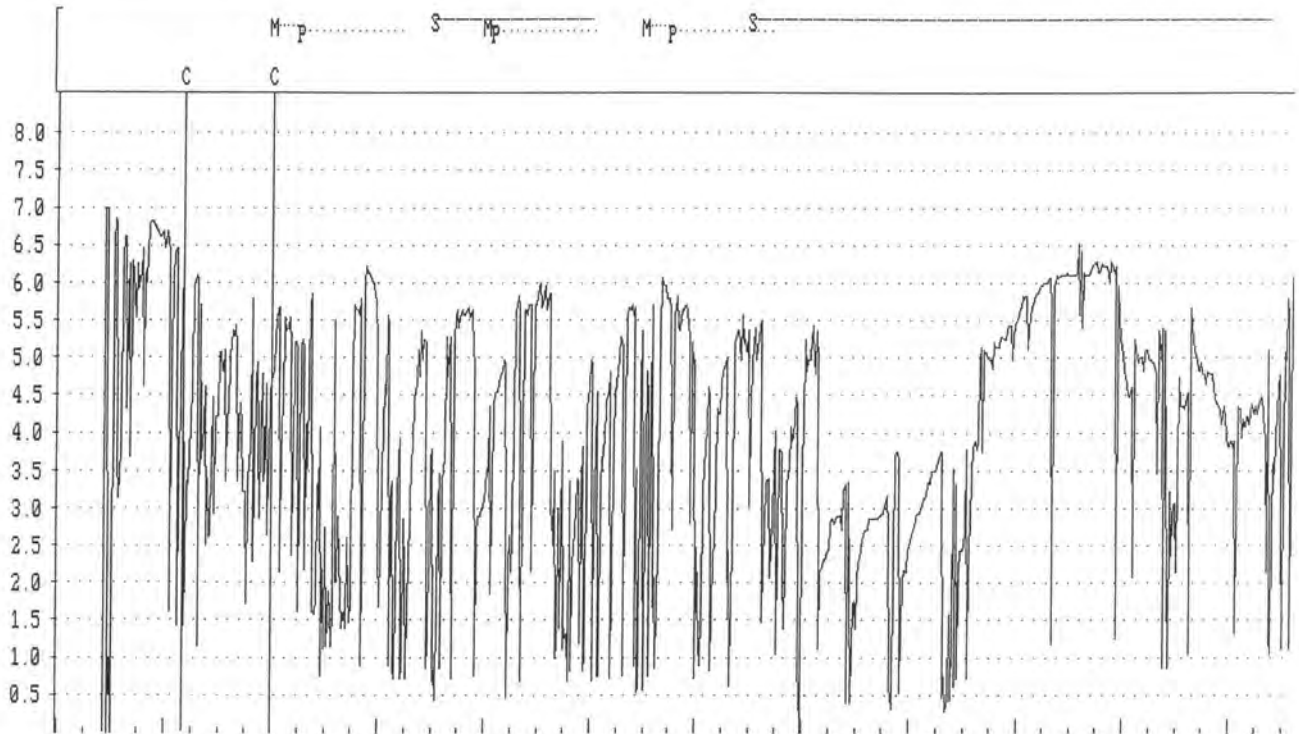
Prilog. 17. (nastavak)

Date : 26.04.94

Channel 1 = pH ( pH )

Channel 2 = pH ( pH )

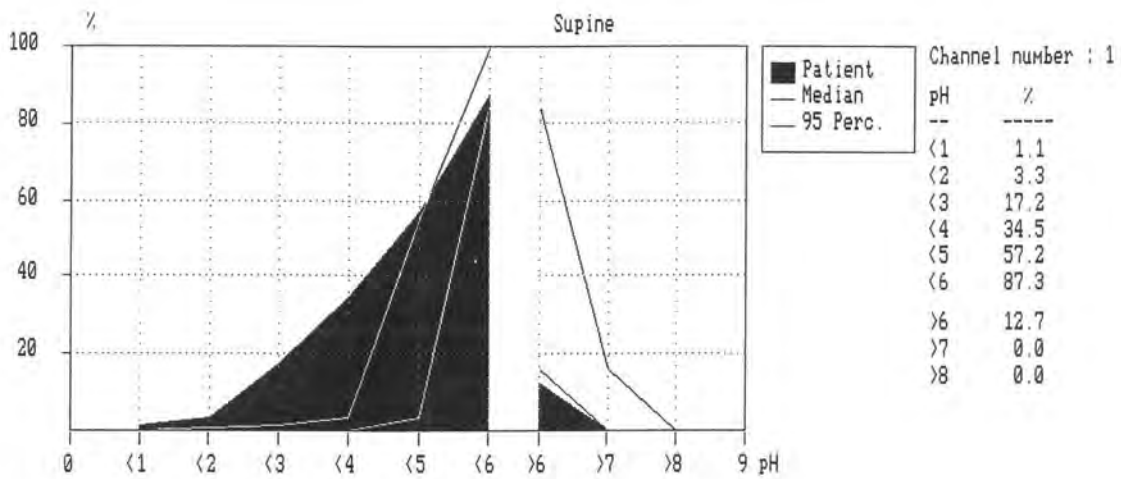
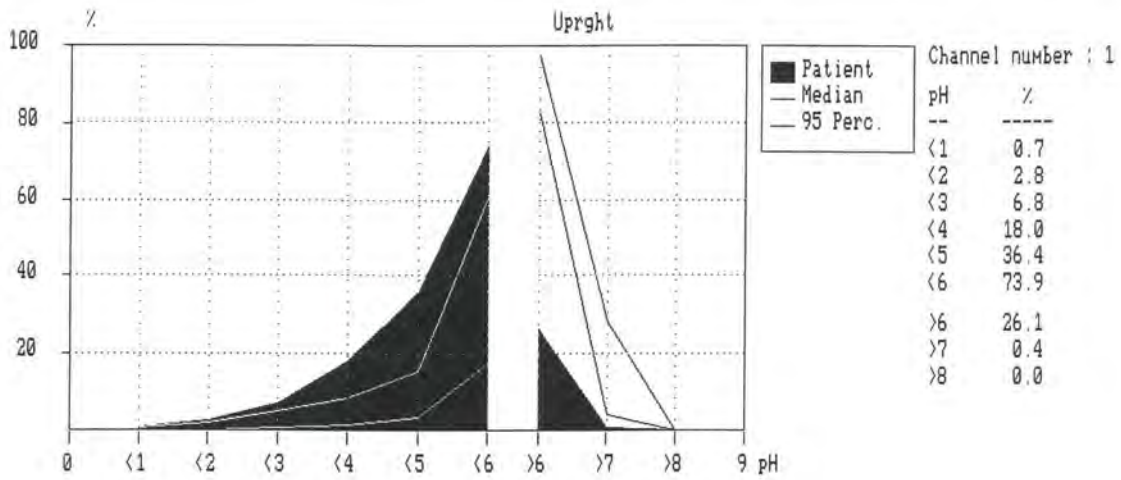
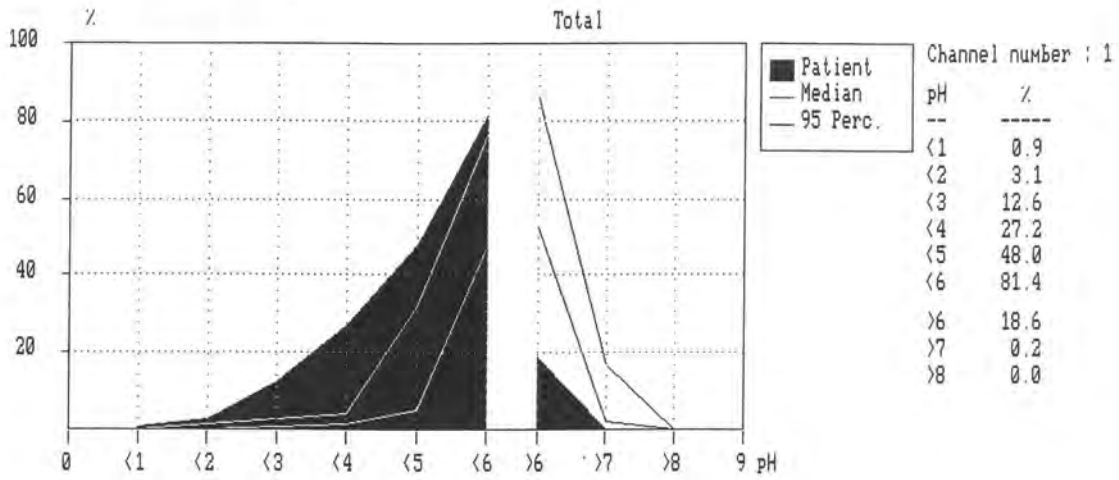
Supine = S ----- Meal = M ----- PostP = P -----  
ChPain = C crying = c Cough = C regur = r vomit = v wheezy = w



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog. 17. (nastavak)

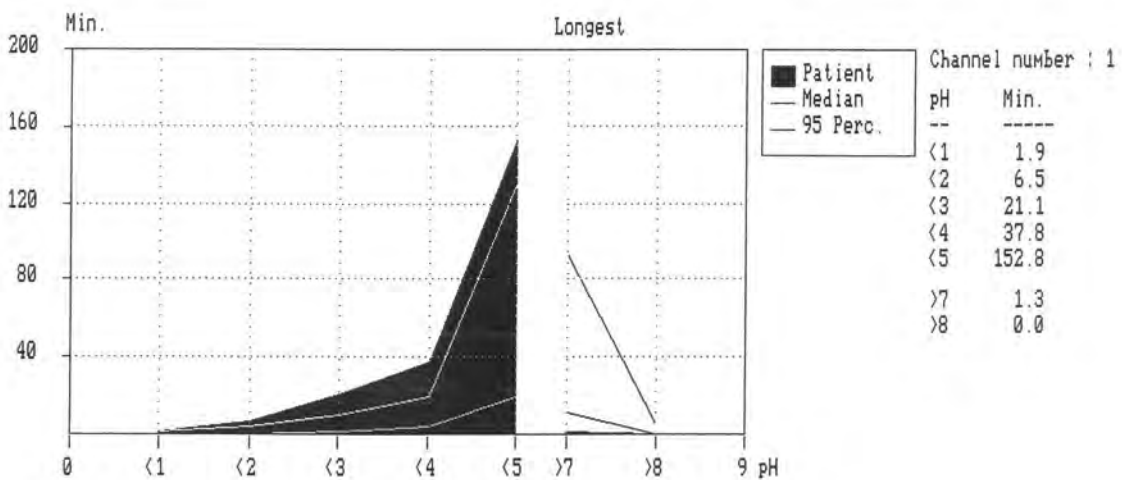
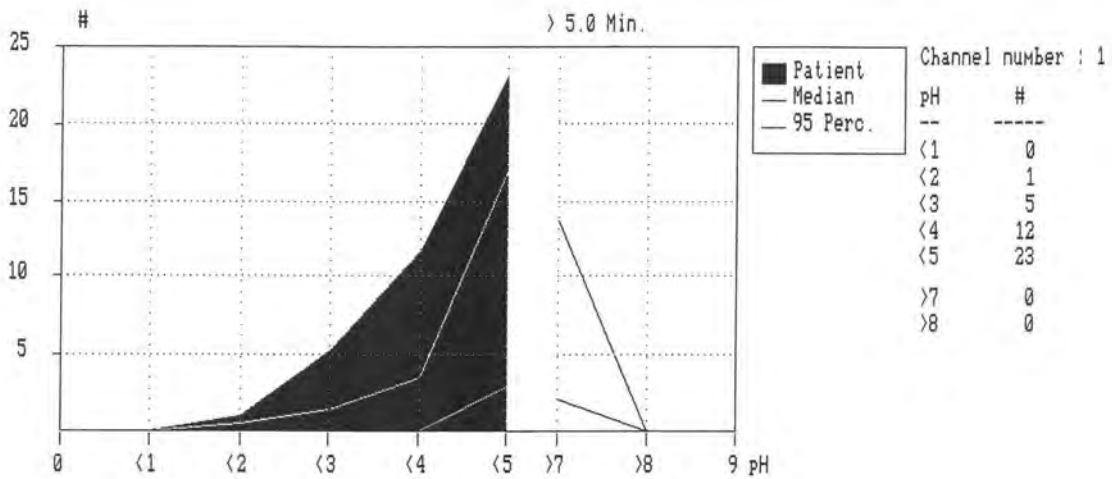
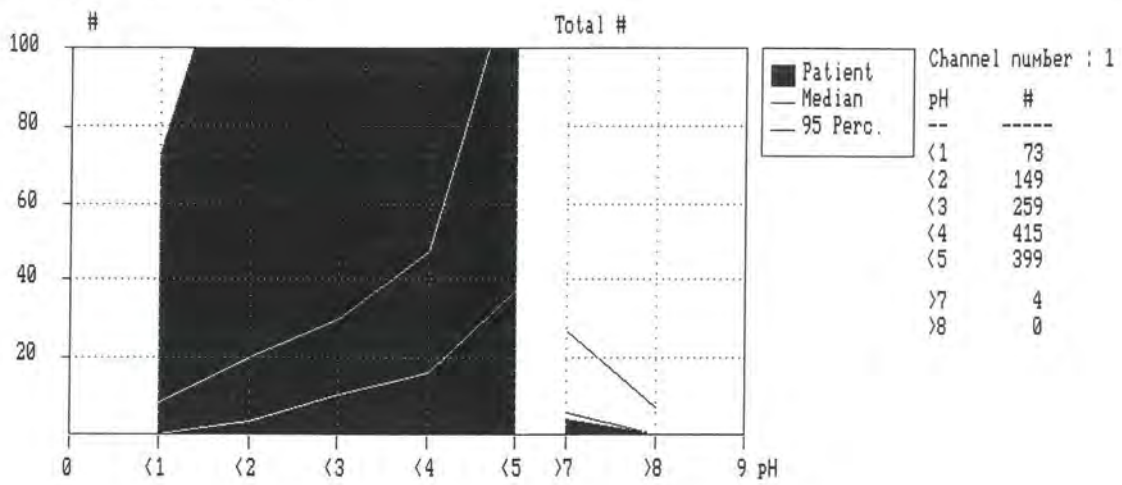
Date : 26.04.94



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Date : 26.04.94

Prilog. 17. (nastavak)

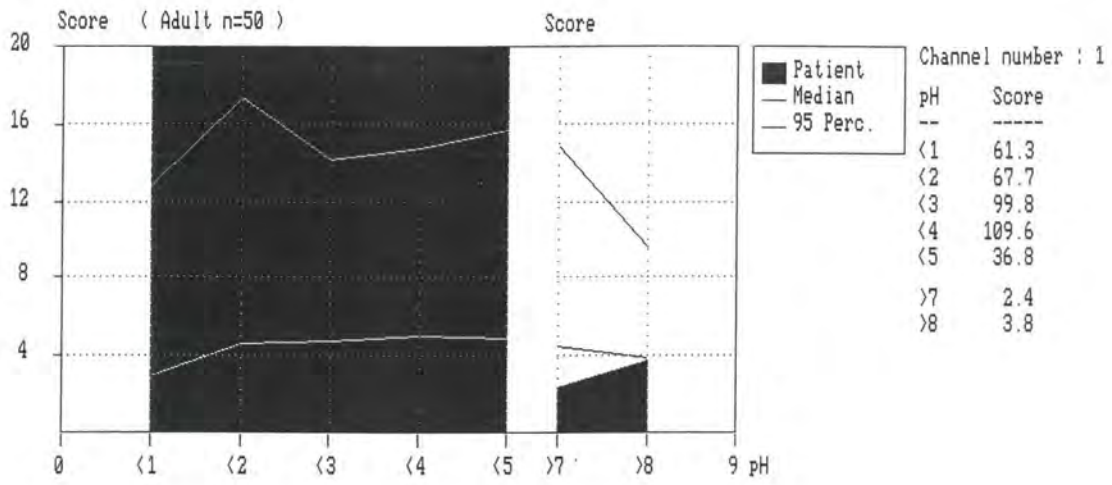




KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Date : 26.04.94

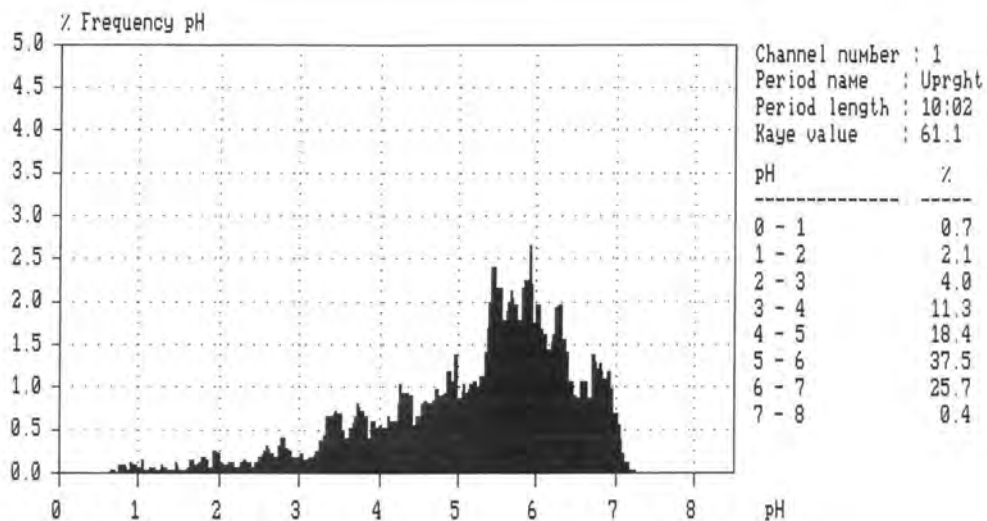
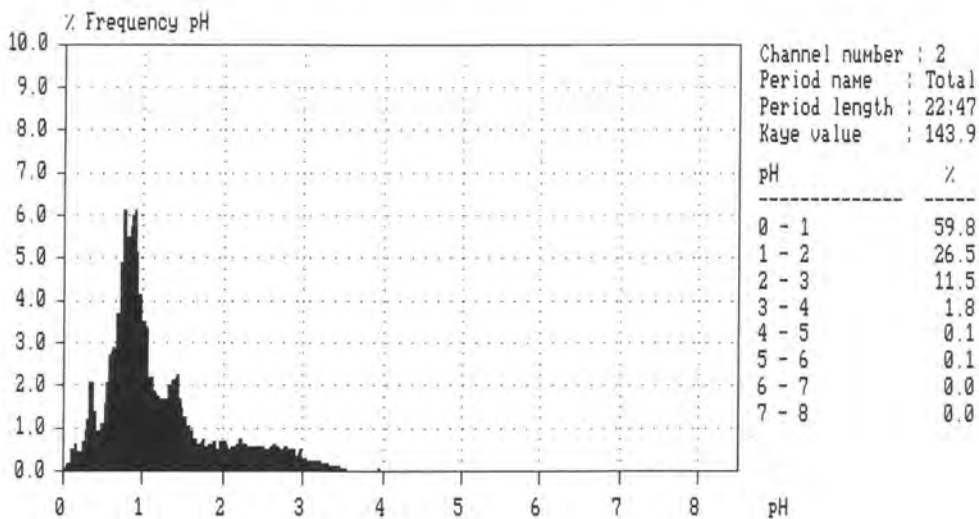
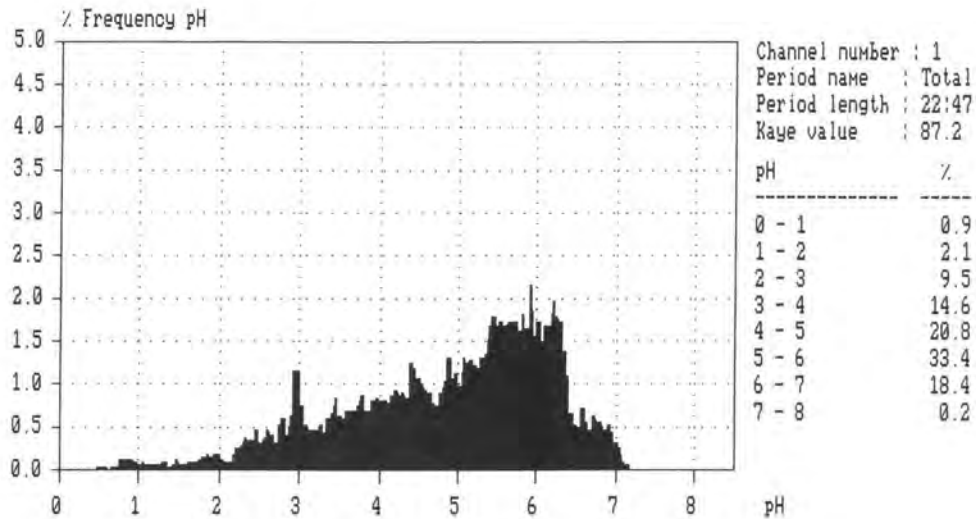
Prilog. 17. (nastavak)



KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Date : 26.04.94

Prilog. 17. (nastavak)

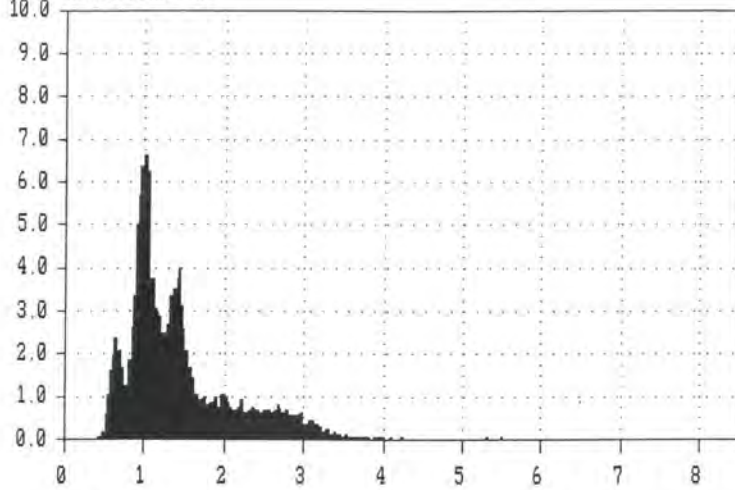


KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog. 17. (nastavak)

Date : 26.04.94

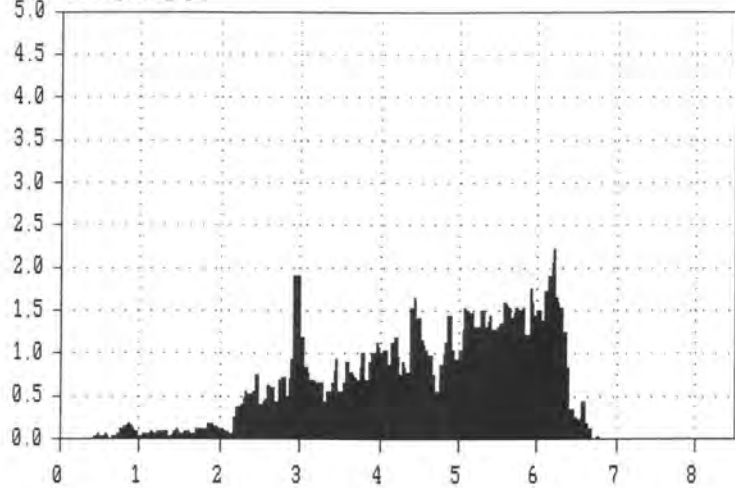
% Frequency pH



Channel number : 2  
Period name : Upright  
Period length : 10:02  
Kaye value : 219.0

pH	%
0 - 1	39.9
1 - 2	42.5
2 - 3	14.5
3 - 4	2.7
4 - 5	0.2
5 - 6	0.2
6 - 7	0.0
7 - 8	0.0

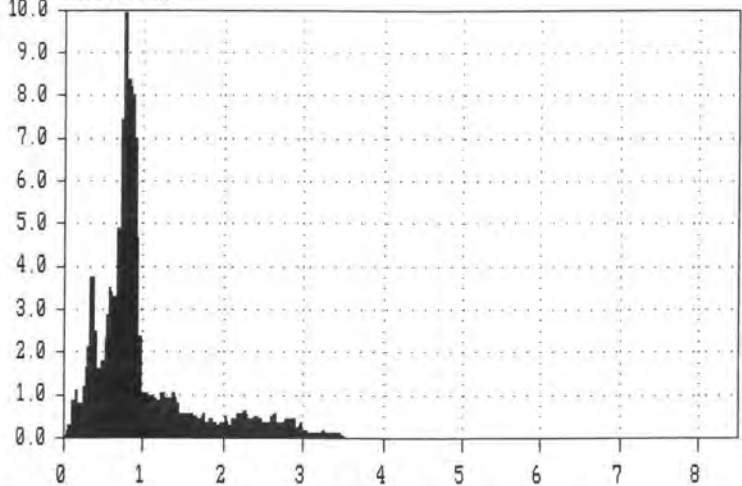
% Frequency pH



Channel number : 1  
Period name : Supine  
Period length : 12:45  
Kaye value : 107.8

pH	%
0 - 1	1.1
1 - 2	2.2
2 - 3	13.9
3 - 4	17.3
4 - 5	22.7
5 - 6	30.1
6 - 7	12.7
7 - 8	0.0

% Frequency pH



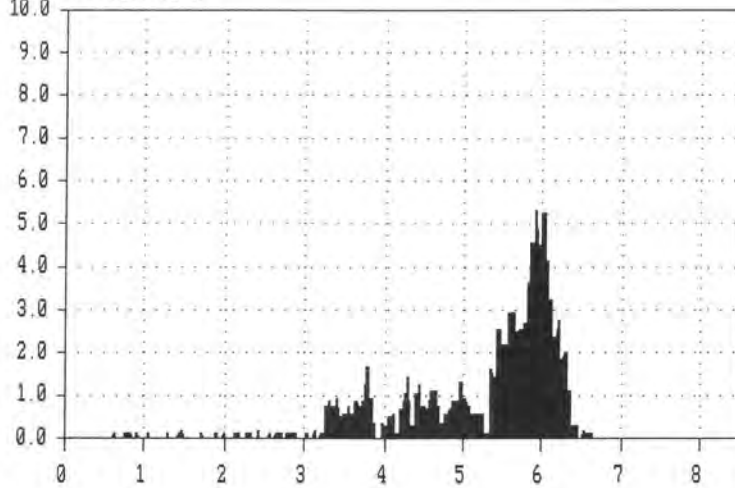
Channel number : 2  
Period name : Supine  
Period length : 12:45  
Kaye value : 84.8

pH	%
0 - 1	75.5
1 - 2	13.8
2 - 3	9.1
3 - 4	1.1
4 - 5	0.0
5 - 6	0.0
6 - 7	0.0
7 - 8	0.0

Prilog. 17. (nastavak)

Date : 26.04.94

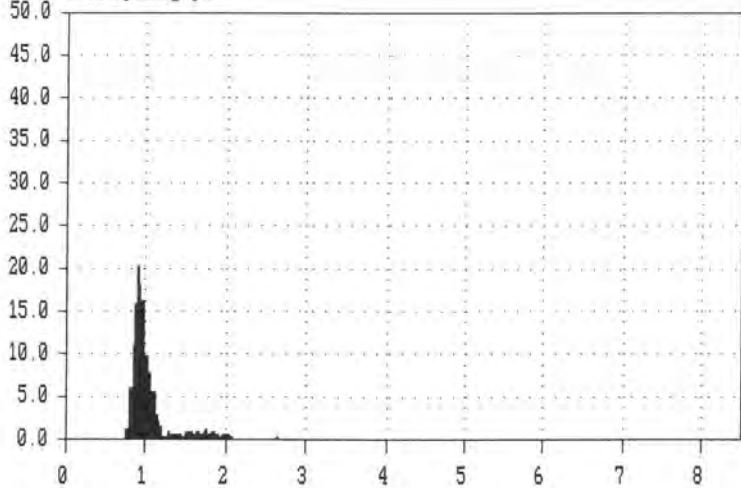
% Frequency pH



Channel number : 1  
Period name : Meal  
Period length : 01:10  
Kaye value : 49.0

pH	%
0 - 1	0.5
1 - 2	0.7
2 - 3	1.2
3 - 4	12.7
4 - 5	17.2
5 - 6	53.3
6 - 7	14.4
7 - 8	0.0

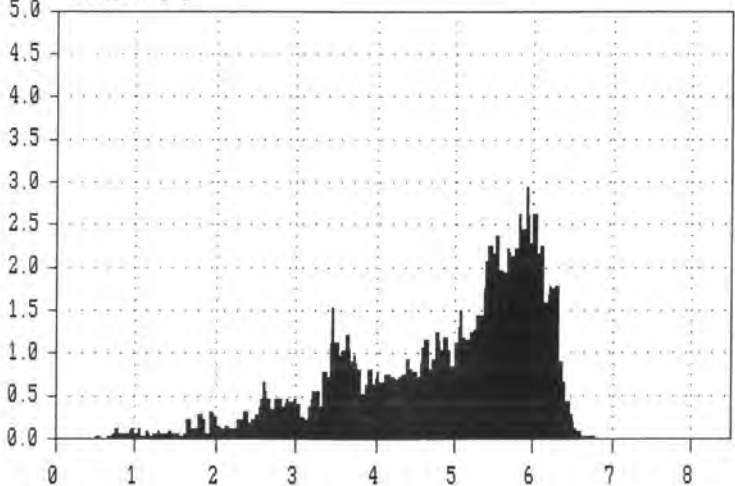
% Frequency pH



Channel number : 2  
Period name : Meal  
Period length : 01:10  
Kaye value : 90.5

pH	%
0 - 1	77.2
1 - 2	22.2
2 - 3	0.6
3 - 4	0.0
4 - 5	0.0
5 - 6	0.0
6 - 7	0.0
7 - 8	0.0

% Frequency pH



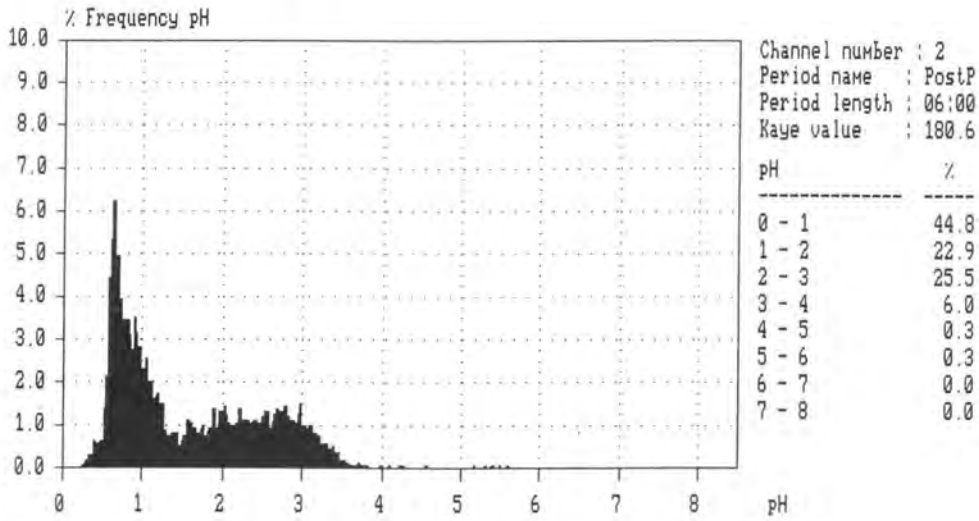
Channel number : 1  
Period name : PostP  
Period length : 06:00  
Kaye value : 83.6

pH	%
0 - 1	0.7
1 - 2	2.5
2 - 3	7.0
3 - 4	16.4
4 - 5	19.5
5 - 6	42.1
6 - 7	11.7
7 - 8	0.0

KLINIKA ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

Prilog 17. (nastavak)

Date : 26.04.94



## Prilog 18. Dekriptivna statistika GER-negativnih ispitanika (RI>5)

### 24-satna pH metrija (N=54)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	46.8679	42.0000	7.0000	100.0000	23.5846
N>5	0.8846	0.0000	0.0000	11.0000	1.1825
D	9.8679	5.0000	0.0000	51.0000	13.5775
UV	35.5094	26.0000	1.0000	162.0000	34.1719
FV	2.6811	2.1000	0.1000	12.1000	2.5515
RI	2.2132	2.1000	0.3000	4.4000	1.1089
EC	0.6698	0.6000	0.2000	2.0000	0.4130
MED	6.0264	6.0000	5.1000	7.4000	0.4266
ARA	39.8585	28.8000	1.2000	222.5000	44.1954
ARAI	185.6981	139.1000	5.5000	960.4000	197.6570
OI	1.6642	1.4000	0.1000	5.1000	1.1788
SKOR	14.6192	12.0500	1.8000	63.3000	12.1449

### 3-satna pH metrija (N=69)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	6.3857	6.0000	0.0000	72.0000	8.9155
N>5	0.1304	0.0000	0.0000	2.0000	0.3801
D	2.1143	1.0000	0.0000	13.0000	2.7795
UV	4.7000	3.0000	0.0000	53.0000	7.4549
FV	2.5886	1.4000	0.0000	29.3000	4.1251
RI	1.8914	2.0000	0.0000	5.0000	1.4218
EC	0.6500	0.4000	0.0000	5.3000	0.8812
MED	6.0786	6.1000	4.7000	7.4000	0.6043
ARA	4.7743	2.6000	0.0000	43.2000	7.3513
ARAI	158.1131	86.3500	0.0000	1439.9000	244.7172
OI	1.6243	0.8000	0.0000	19.6000	3.0574
SKOR	11.3967	8.0000	0.0000	95.8000	14.5274

### 12-satna pH metrija (N=56)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	22.6964	21.0000	2.0000	46.0000	12.0180
N>5	0.4821	0.0000	0.0000	5.0000	1.4012
D	3.1964	2.0000	0.0000	16.0000	2.8247
UV	13.7500	11.0000	0.0000	64.0000	11.6794
FV	2.2786	1.7000	0.0000	9.4000	1.8994
RI	2.3411	2.2500	0.2000	4.9000	1.3099
EC	0.5411	0.5000	0.1000	1.7000	0.3056
MED	5.9786	5.9500	5.0000	7.4000	0.5380
ARA	14.8429	9.2000	3.0000	73.0000	14.4864
ARAI	147.6107	93.4000	3.6000	687.3000	141.2903
OI	1.6018	1.1000	0.0000	8.0000	1.4511
SKOR	11.4208	9.8000	1.1000	33.0000	7.5112

### Noćna pH metrija (N=82)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	18.9634	15.5000	0.0000	100.0000	15.9795
N>5	0.6098	0.0000	0.0000	4.0000	0.9193
D	8.5000	3.0000	0.0000	51.0000	12.1261
UV	19.6220	12.5000	0.0000	126.0000	22.6272
FV	3.4280	2.3500	0.0000	23.3000	3.9936
RI	1.9610	1.6000	0.0000	4.9000	1.4647
EC	1.1537	0.6500	0.0000	6.9000	1.4485
MED	5.8341	5.8000	4.2000	7.4000	0.7569
ARA	24.7890	12.5000	0.0000	316.4000	42.1254
ARAI	258.9280	135.8500	0.0000	3515.6000	452.9407
OI	1.9024	1.3000	0.0000	11.0000	2.1663
SKOR	15.2971	14.2000	0.0000	49.3000	12.3308

## Prilog 19. Deskriptivna statistika GER pozitivnih ispitanikca (RI>5)

### 24-satna pH metrija (N=72)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	162.9863	146.0000	20.0000	429.000	78.3063
N>5	4.3973	3.0000	0.0000	17.000	3.6045
D	26.1370	19.0000	3.0000	210.000	29.8535
UV	136.9863	110.0000	35.0000	456.000	86.7742
FV	11.0096	9.0000	2.6000	33.000	7.0723
RI	9.2425	7.5000	5.1000	47.400	6.1101
EC	0.7616	0.7000	0.3000	2.200	0.4182
MED	5.4712	5.4000	4.7000	6.900	0.4195
ARA	148.7027	118.3000	29.6000	580.300	116.2743
ARAI	720.5932	525.5000	136.2000	2531.900	586.4474
OI	6.3685	5.8000	1.7000	17.000	3.3773
SKOR	48.2778	42.8500	16.2000	109.600	21.5719

### 3-satna pH metrija (N=57)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	32.8750	27.0000	2.0000	167.000	23.329
N>5	0.6964	0.0000	0.0000	5.000	1.220
D	9.1429	4.0000	0.0000	77.000	14.716
UV	26.4821	16.0000	2.0000	135.000	27.818
FV	14.4786	9.2500	1.1000	74.800	14.844
RI	12.7321	9.6000	5.2000	64.200	9.288
EC	0.6464	0.5000	0.1000	5.600	0.735
MED	5.5071	5.6500	4.5000	6.900	0.683
ARA	29.2125	15.0500	4.3000	178.900	36.472
ARAI	945.9554	502.0000	135.1000	5802.600	1183.281
OI	7.1143	6.1500	1.6000	34.600	5.832
SKOR	56.5478	42.1000	16.7000	199.700	39.184

### 12-satna pH metrija (N=70)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	104.6857	93.5000	43.0000	371.000	56.1975
N>5	2.2000	2.0000	0.0000	10.000	2.4352
D	14.1000	7.0000	2.0000	77.000	16.9971
UV	74.6000	60.5000	16.0000	303.000	50.7436
FV	12.4714	10.7000	2.5000	44.800	8.1524
RI	11.9986	10.5500	5.1000	48.800	6.9084
EC	0.6557	0.6000	0.2000	3.100	0.4282
MED	5.4857	5.4000	4.7000	6.800	0.4876
ARA	78.9900	54.4500	14.1000	270.900	62.3508
ARAI	771.6571	565.1000	38.8000	2563.600	593.0757
OI	6.8914	6.4000	1.5000	18.800	3.8564
SKOR	56.3077	48.8000	16.5000	126.800	27.7531

### Noćna pH metrija (N =44)

Varijable	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
N	83.5000	71.0000	39.0000	329.000	49.269
N>5	3.0238	2.5000	0.0000	16.000	2.807
D	25.5476	17.0000	2.0000	210.000	33.176
UV	82.6667	65.0000	13.0000	334.000	70.181
FV	14.7905	11.5000	2.0000	61.800	13.165
RI	10.9643	8.6000	5.1000	35.800	6.713
EC	0.8167	0.7000	0.2000	2.500	0.535
MED	5.1952	5.0500	4.4000	6.600	0.587
ARA	91.4476	64.1500	15.4000	557.200	99.085
ARAI	982.8167	657.6000	159.5000	6190.700	1106.233
OI	9.5333	7.8500	1.5000	35.900	6.528
SKOR	57.2513	47.8000	16.5000	153.800	31.570

## ŽIVOTOPIS

Rođen sam 6. svibnja 1950. godine u Kostreni. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u Rijeci. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisao sam 1969. godine te sam na istom diplomirao u siječnju 1975. godine. Po reguliranju vojne obaveze obavio sam obavezni pripravnički staž nakon kojeg sam uspješno položio stručni ispit.

1977. godine primljen sam u Dom zdravlja Kočevje na radno mjesto liječnika opće prakse, a nakon dva mjeseca u Dječju bolnicu za alergijske bolesti u Velom Lošinj. Nakon što sam dvije godine proveo kao liječnik sekundarac na dječjem odjelu. 1979. godine započinjem specijalistički staž iz pedijatrije u Klinici za dječje bolesti KBC Rijeka gdje sam u travnju 1983. godine i položio specijalistički ispit. U rujnu 1983. godine primljen sam u KBC Rijeka na mjesto odjelnog liječnika Jedinice intenzivne terapije Klinike za dječje bolesti. Od 1984. godine sudjelujem u radu pedijatrijske kardiološke ambulante obzirom da sam iste godine završio tečaj iz ehokardiografije. Iste godine započinjem s neurosonografskim pregledima novorođenčadi i dojenčadi..

Od 1981. do 1983. godine pohađao sam postdiplomsku nastavu iz zaštite majke i djece na Medicinskim fakultetu Sveučilišta u Zagrebu gdje sam 1985. godine obranio magistarski rad "Epidemiološki pokazatelji otrovanja u dječjoj populaciji primorsko-goranske regije". Do sada sam publicirao 72 znanstvenih i stručnih radova, dva poglavlja u knjizi i dva u znanstvenoj monografiji. U više navrata aktivno sam sudjelovao sa znanstveno stručnim radovima na međunarodnim, nacionalnim te drugim skupovima.

Od 1983. godine sudjelujem u dodiplomskoj nastavi za više medicinske sestre, liječnike i stomatologe te u postdiplomskoj nastavi iz Medicine razvojne dobi i Turističke i tropske medicine. Kao pozvani predavač sudjelovao sam s dva predavanja na prvom tečaju trajnoj usavršavanja liječnika iz područja Kliničke toksikologije u pedijatriji na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 1988. godine aktivno sudjelujem u znanstveno istraživačkom projektu o djeci ometenoj u razvoju.

1992. godine znanstveno vijeće Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci izabralo me u znanstvenog asistenta, a 1995. godine odlukom Ministarstva za zdravstvo postao sam primarijus.

Aktivno sudjelujem u radu Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog pedijatrijskog društva- ogranak Rijeka. Od 1990. do 1993. godine obavljao sam funkciju zamjenika glavnog urednika časopisa HLZ Rijeka "Medicina". U Hrvatskom pedijatrijskom društvu-ogranak Rijeka bio sam četiri godine blagajnik, a sada sam tajnik ogranka. 1993. godine u rujnu bio sam tajnik organizacionog odbora I kongresa Hrvatskog pedijatrijskog društva. Od 1991. godine tajnik sam i ultrazvučne sekcije HLZ Rijeka, a 1993. godine izabran sam za dopresjednika Hrvatskog društva za dječje pulmologiju. 1993. godine za dosadašnji rad u Hrvatskom liječničkom zboru skupština HLZ dodijelila mi je povelju HLZ.

Od 1980. godine aktivni sam igrač u nogometnom klubu liječnika iz Rijeke- "Medicinar". Tijekom proteklih godina osvojili smo u dva navrata treće mjesto na svetskom prvenstvu doktora u nogometu, 1993. godine osvojili smo evropsko prvenstvo a 1994. i 1996. godine i svjetsko prvenstvo. Na izborima za lokalnu samoupravu izabran sam 1992. godine za vijećnika općine Kostrene, a od 1995. obnašam funkciju pročelnika za zdravstvo i socijalnu skrb u poglavarstvu općine Kostrene.