Praca na stopień doktora nauk medycznych

Z Katedry i Kliniki Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani GUMed w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Wojciech Skrzypczak

Zapalne i nowotworowe zmiany błony śluzowej krtani w chorobie refluksowej

Promotor: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Gdańsk 2010

Podziękowania

Składam najserdeczniejsze podziękowania Mojemu Promotorowi panu prof. dr hab. med. Czesławowi Stankiewiczowi z Katedry i Kliniki Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani GUMed w Gdańsku za cenną pomoc, cierpliwość oraz poświęcony czas w trakcie pisania tej pracy.

Wyrażam serdeczne podziękowania pani dr med. Marii Janiak oraz pani Ewie Kozaczek z Kliniki Gastroenterologii GUMed za udzieloną niezbędną pomoc, bez której realizacja niniejszej pracy nie byłaby możliwa.

Spis treści:

1.Wstęp.....4

1a. Epidemiologia i czynniki ryzyka choroby refluksowej.....4

1b. Podział i klasyfikacja GERD.....6

1c. Patofizjologia GERD.....7

1d. Diagnostyka GERD.....11

1e. Wpływ czynników drażniących na błonę śluzową krtani.....15

1f. Refluks krtaniowo-gardłowy.....17

1g. Epidemiologia i symptomatologia LPR.....17

1h. Patofizjologia LPR.....22

2. Cele pracy.....26

3. Materiał i metoda.....27

3a. Materiał.....27

3b. Metoda.....27

3b1. Kwalifikacja chorych gastrologicznych do badań laryngologicznych.....27

3b2. Kwalifikacja chorych laryngologicznych do diagnostyki gastrologicznej.....29

4. Wyniki.....32

4a. Analiza laryngologiczna badanego materiału.....34

4b. Analiza gastrologiczna badanego materiału.....46

4c. Analiza wybranych parametrów laryngologicznych i gastrologicznych.....51

5. Omówienie.....58

6. Wnioski.....69

7. Streszczenie.....70

8. Summary.....75

9. Piśmiennictwo.....79

10. Przykładowe obrazy krtani 97

11. Wykaz używanych skrótów.....100

1. Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to schorzenie, które rozwija się na skutek wstecznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku i wywołuje kłopotliwe objawy i/lub powikłania [1]. Definicja ta została przyjęta przez międzynarodowy zespół badawczy na konferencji w Montrealu i jest obecnie powszechnie obowiązująca (tzw. Konsensus z Montrealu). Kłopotliwe objawy, które zostały wyróżnione w tej definicji zostały określone przez pacjentów jako takie, które występują przynajmniej 1 raz w tygodniu i mają wpływ na jakość ich życia. Powikłania mogą powodować trwały uszczerbek na zdrowiu a nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Choroba ta jest jednostką interdyscyplinarną, gdyż ze względu na występowanie innych pozaprzełykowych objawów i powikłań znajduje się w sferze zainteresowań pediatrów, otolaryngologów, foniatrów, chirurgów, pulmonologów czy stomatologów.

Jest to choroba cywilizacyjna [2] a przez niektórych nazywana jest „chorobą nowego millenium" [3] i diagnozowana jest zwykle u mieszkańców krajów uprzemysłowionych. Opracowania epidemiologiczne na temat częstości występowania GERD przyjmują jako kryterium rozpoznawcze występowanie co najmniej raz w tygodniu epizodu zgagi i/lub regurgitacji [4]. GERD rozpoznaje się najczęściej w Stanach Zjednoczonych A. P. i w krajach Europy Zachodniej, gdzie dotyka 10-20% populacji [1, 4, 5]. Wśród krajów europejskich GERD występuje najczęściej w północnej części Europy Zachodniej, głównie w Szwecji i w Wielkiej Brytanii [5].

1a. Epidemiologia i czynniki ryzyka choroby refluksowej

Częstość występowania i nasilenie objawów GERD, u obu płci jest podobne, z niewielką przewagą płci męskiej [6]. Wpływ wieku na nasilenie obja-

wów GERD nie został do końca potwierdzony. Większość autorów odrzuca hipotezę, według której wraz z wiekiem objawy GERD nasilają się [7, 8]. Wśród osób cierpiących na GERD są kobiety ciężarne [9], u których zgaga, jako główny objaw występuje u 40-85% [10]. Ponadto niektóre zawody predysponują do występowania GERD. Dotyczy to na przykład śpiewaków operowych. Prowadzone są badania, które zmierzają do uznania choroby refluksowej za chorobę zawodową w tej grupie społecznej [11, 12]. Jak podaje Cammarota, objawy choroby refluksowej mogą ulec nasileniu u piosenkarzy podczas występów [13].

Znaczący wpływ na ryzyko wystąpienia GERD ma otyłość [14], co w późniejszym okresie może prowadzić do rozwoju przełyku Barretta i gruczolakoraka przełyku [15]. Wzrost indeksu masy ciała (BMI) powyżej 25 oraz powiększenie obwodu pasa statystycznie znamiennie podwyższa to ryzyko [16, 17]. Istotny wpływ na indukcję choroby refluksowej lub zaostrzenie jej objawów ma styl życia oraz dieta [18]. Znaczenie mają: picie alkoholu, palenie papierosów, spożywanie czekolady, kawy, pokarmów bogato tłuszczowych [19-23].

Istnieją dowody na to, iż na rozwój GERD mogą mieć wpływ czynniki genetyczne. Oparte są na porównaniu występowania GERD wśród bliźniąt mono- i dwuzygotycznych. Jak podaje Szwedzki Rejestr Bliźniąt, u 31% z nich występowanie GERD obarczone jest czynnikiem genetycznym, a według danych przytoczonych przez Brytyjski Rejestr Bliźniąt liczba ta wynosi 43% [24, 25]. Nowoczesne techniki mapowania genów pozwoliły określić jedynie *locus* dla ciężkiej postaci choroby refluksowej występującej u dzieci (GERD 1) znajdujące się w chromosomie 13 [26].

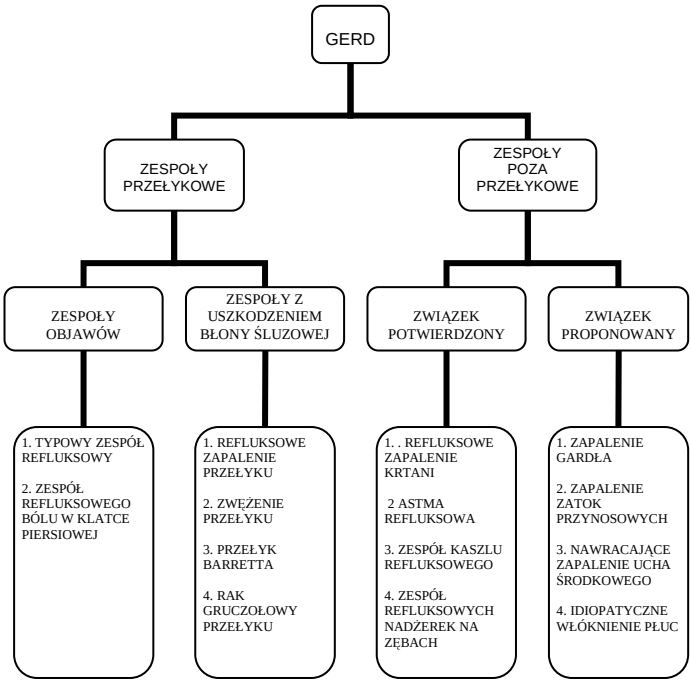
Innym czynnikiem, który ma wpływ na przebieg GERD jest zakażenie *Helicobacter pylori* (Hp). Jest to pałeczka Gram (-), którą można zarazić się drogą

pokarmową już w dzieciństwie. Jest odpowiedzialna między innymi za zmiany zapalne błony śluzowej żołądka mogące indukować chorobę wrzodową a także raka żołądka i chłoniaka z tkanki limfatycznej błony śluzowej żołądka [27]. Wiele prac pokazuje, że kolonizacja błony śluzowej żołądka przez Hp może pełnić funkcję agresywną lub obronną [28-31]. Zakażenie w części przedodźwiernikowej powoduje na drodze mechanizmów wytwarzanie gastryny i wraz z zaburzeniem opróżnienia żołądkowego prowadzi do nadmiernego wydzielania kwasu [27]. Mechanizm „ochronnego" działania Hp wynika z wywoływania specyficznego typu zapalenia żołądka *pangastritis* prowadzącego do hipochlorhydrii.

1b. Podział i klasyfikacja GERD

Konsensus z Montrealu uaktualnił i usystematyzował symptomatologię GERD oraz jej związek z innymi zaburzeniami tworząc tzw. definicję globalną GERD (*global definition of GERD*). Według niej choroba refluksowa może manifestować się jako zespoły przełykowe i pozaprzełykowe. Wśród zespołów przełykowych wyróżnia się zespoły objawów oraz zespoły manifestujące się uszkodzeniem błony śluzowej przełyku. Do zespołu objawów zalicza się zespół refluksowy z typowymi objawami, na przykład zgaga lub refluksowy ból w klatce piersiowej. Dzięki diagnostyce opartej na badaniu endoskopowym i badaniu histologicznym możliwe było wyróżnienie zespołu z uszkodzeniem błony śluzowej przełyku. Wyróżnia się w nim: refluksowe zapalenie przełyku, refluksowe zwężenie przełyku, przełyk Barretta oraz gruczolakoraka przełyku. Zespół pozaprzełykowy podzielono na grupę chorób o udowodnionym związku z GERD oraz na grupę, w której związek z GERD jest prawdopodobny. Do grupy o udowodnionym związku z GERD należą: refluksowe zapalenie krtani, astma refluksowa, zespół kaszlu re-

fluksowego i zespół refluksowych nadżerek zębów. Z kolei wśród chorób o prawdopodobnym związku z GERD należą: zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, nawracające zapalenia ucha środkowego i idiopatyczne włóknienie płuc. Schemat globalnej definicji GERD przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Globalna definicja GERD

1c. Patofizjologia GERD

Patomechanizm choroby refluksowej jest złożony. Podstawowym mechanizmem antyrefluksowym jest stałe, toniczne, spoczynkowe napięcie dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES), które waha się od 10 do 30 mm Hg i jest większe od ciśnienia panującego w świetle żołądka. LES położony jest w połączeniu żołądkowo-przełykowym. Ma on długość około 4 cm [32]. Dystalne 2 cm LES otoczone są przez odnogi przepony, które także stanowią ba-

rierę antyrefluksową. W tym miejscu LES przechodzi przez rozwór przełykowy przepony do jamy brzusznej. Miejsce to odpowiada dolnemu zwężeniu przełyku. Już w 1956 r. Code i wsp. zwrócili uwagę na istnienie strefy podwyższonego ciśnienia (*high-pressure zone* – HPZ) w świetle połączenia dystalnej części przełyku z wpustem, która może być barierą dla wstecznego zarzucania treści żołądkowej [33]. W 1958 r. Ingelfinger stwierdził, że skurcz odnóg przepony także może stanowić dodatkowy czynnik przeciwodpływowy [34]. Jednak mimo istnienia struktur w obszarze dystalnej części przełyku odpowiadających za podwyższone ciśnienie, na temat jednolitej anatomicznie struktury odpowiadającej za mechanizm antyrefluksowy istnieje wiele kontrowersji. Wynikają one z faktu, że brak jest precyzyjnej korelacji pomiędzy obszarem HPZ a skoordynowanymi zmianami ciśnienia podczas badań *in vivo* a także brak jednolitej odpowiedzi farmakologicznej wyżej wymienionych struktur [34]. Związane jest to z trudnościami jakie sprawiają pomiary w oddzielnych częściach tworzących obszar HPZ. Dodatkową trudnością są także dynamiczne zmiany struktur dolnej części przełyku podczas oddychania lub stresu [35]. Obecne badania podejmują debatę nad tym czy obszar połączenia przełykowo-żołądkowego, w tym LES, jest strukturą anatomiczną czy tylko fizjologiczną strefą HPZ będącą mięśniem czynnościowym [36]. Jedna z hipotez przyjmuje, że zwieracz w obszarze połączenia przełykowo-żołądkowego składa się z trzech odrębnych części, z których każda jest kontrolowana przez inny mechanizm neurofizjologiczny. Ich czynność może być skoordynowana lub też mogą pracować oddzielnie i w innym czasie wspólnie utrzymując barierę antyrefluksową zapobiegającą cofaniu się treści żołądkowej [37]. Części wspomnianego zwieracza tworzą dwa elementy mięśniówki gładkiej zlokalizowane wewnątrz ściany połączenia przełykowo-żołądkowego: proksymalnie położony fizjo-

logiczny LES oraz dystalnie położony zespół mięśniówki żołądka. Trzecią komponentę stanowi zwieracz odnóg przepony, który złożony jest z położonych zewnętrznie od przełyku mięśni poprzecznie prążkowanych [37]. Zapewnia on dodatkowy mechanizm protekcyjny wzmacniając napięcie spoczynkowe LES w czasie epizodów wzrostu ciśnienia śródbrzusznego, do których dochodzi podczas wdechu, pochylania się, kichania czy kaszlu [37].

Utrzymanie stałego napięcia spoczynkowego LES, będącego nadrzędnym czynnikiem antyrefluksowym może być modyfikowane przez wiele czynników. Motylina, gastryna, beta-blokery i neurotransmitery alfa-adrenergiczne zwiększają napięcie LES wzmacniając blokadę antyrefluksową. Somatostatyna, sekretyna, cholecystokinina, glukagon, progesteron i estrogeny działają rozkurczowo na LES osłabiając barierę antyrefluksową [38]. Istnieje także wiele substancji w diecie a także leków, które poprzez zmniejszenie napięcia LES mogą przyczyniać się do rozwoju GERD. Należą do nich: kofeina, alkohol, coca-cola, mięta, wyroby tytoniowe oraz blokery kanału wapniowego, beta-mimetyki, nitraty, pigułki antykoncepcyjne (progesteron) i atropina [39]. LES ulega rozkurczowi także w odpowiedzi na perystaltykę przełykową umożliwiając pasaż śliny, płynów i pokarmów do żołądka. Po spożyciu pokarmu dochodzi do krótkich (mniej niż 10 sekund), przejściowych i samoistnych rozkurczów LES (*transient LES relaxations* – TLESRs) [6, 38]. Jest to zjawisko fizjologiczne powstające jako odpowiedź na poposiłkowe rozciągnięcie proksymalnej części żołądka a także wskutek drażnienia w gardle wału Passavanta podczas aktu połykania. Według Parkmanna, do epizodów TLESRs dochodzi na drodze odruchu wazo-wagalnego [40]. Fizjologicznie TLESRs utrzymuje się od 1 do 3 godzin po spożyciu pokarmu [41]. Umożliwia ono „odpowietrzanie” żołądka i usuwanie nagromadzonych gazów w żołądku w kierunku

przełyku (odbijanie). Z tego powodu u osób zdrowych po posiłku dochodzi także do ekspozycji przełyku na treść żołądkową. Jest traktowane jako zjawisko fizjologiczne, dopóki nie wywołuje kłopotliwych objawów czy powikłań. Nie dochodzi do nich ze względu na istnienie dodatkowych mechanizmów chroniących przełyk przed treścią żołądkową. Należy do nich między innymi zjawisko klirensu przełykowego (*esophageal acid clearence* –EAC), który szybko spłukuje treść żołądkową. Dodatkowym czynnikiem działającym ochronnie na przełyk jest także jego obrona tkankowa. Błona śluzowa przełyku wytwarza bogaty w dwuwęglany śluz, który tworząc na powierzchni przełyku żel wzbogacony w glikoproteiny pochodzące z gruczołów ślinowych stanowi barierę ochronną. W skład obrony tkankowej przełyku wchodzą także połączenia międzykomórkowe oraz głębsze warstwy ściany przełyku [42]. Wśród innych czynników przeciwefluksowych znajdują się mechanizmy anatomiczne: więzadło żołądkowo-przeponowe Laimera oraz tzw. kąt przełykowo-żołądkowy Hisa. Kąt Hisa wyznacza się pomiędzy prostą będącą przedłużeniem ściany przełyku a styczną poprowadzoną do zarysu sklepienia żołądka. Za prawidłową wartość przyjmuje się wartości pomiędzy 70 a 100° i określa się go jako zbliżony do prostego. Wszystkie wartości powyżej wymienionych mogą sprzyjać wstecznemu cofaniu się treści żołądkowej. U zdrowych osób mniej niż 50% epizodów refluksu podczas TLESRs jest związane z pH < 4 [43].

Jednym z głównych czynników patogenetycznych we wczesnym etapie GERD są wspomniane powyżej, niezwiązane z połykaniem epizody TLESRs [5, 6, 27, 44]. Liczba tych epizodów u chorych z GERD może być taka sama jak u osób zdrowych. Wśród osób z GERD jednak prawie wszystkie epizody TLESRs są związane z zarzucaniem treści żołądkowej o pH < 4 [45]. Dysfunkcja dodatkowych elementów tworzących barierę antyrefluksową wywołuje dłuższą ekspo-

zycję przełyku na działanie treści żołądkowej [6]. Doniesienia, których przedmiotem badań byli pacjenci z GERD ujawniają zaburzenia motoryki przełyku i dysfunkcje perystaltyki u 25% pacjentów z łagodnym i u 50% pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku [46]. Ponadto 5 do 10% epizodów refluksu podczas TLESRs indukowanych jest drażnieniem tylnej ściany gardła podczas przełykania związanych jest z zaburzeniami motoryki przełyku [6]. Do innych czynników związanych z zaburzeniem motoryki należy zaburzenie opróżniania żołądkowego. Może być ono pochodzenie neurogennego jak to ma miejsce w cukrzycy [47]. Cukrzyca podobnie jak otyłość uważana jest za czynnik ryzyka występowania GERD [48].

Do innych czynników mogących przyczyniać się do rozwoju choroby refluksowej należy przepuklina wślizgowa rozworu przełykowego przepony [42]. Zaburza ona stosunki anatomiczne bariery antyrefluksowej. Powoduje, że fragment proksymalnej części żołądka znajduje się w klatce piersiowej. U osób z tym typem przepukliny notuje się większą ilość TLESRs, ponadto obecność fragmentu żołądka w klatce piersiowej sprzyja dodatkowo zarzucaniu treści w kierunku przełyku [49]. W patomechanizmie GERD nie należy zapominać także o roli zwiększonego ciśnienia śródbrzusznego, które indukuje chorobę refluksową. Dzieje się tak również w ciąży (działanie progesteronu), u osób otyłych i podczas spożywania napojów gazowanych [39].

1d. Diagnostyka GERD

Diagnostyka GERD opiera się głównie na pomiarze odczynu pH przełyku. Powszechnie stosowaną w tym celu metodą jest 24-godzinna pH-metria przełykowa. Jej czułość i swoistość ocenia się na 90% [50]. Przedłużony pomiar pH w przełyku został opisany pierwszy raz pod koniec lat 60-tych ubiegłego stulecia

przez Spencera [51], a następnie został znacznie udoskonalony przez de Meestera i wsp., którzy podali normy fizjologiczne pH oraz wartości i wskaźniki służące do interpretacji wyników [52, 53]. Obecnie 24-godzinna pH-metria przełykowa jest metodą oceny ilościowej ekspozycji błony śluzowej przełyku na kwas, dostarczającą informacji na temat ekspozycji dystalnej części przełyku na odmienny w odczynie pH sok żołądkowy [54]. Metoda stosowana jest ambulatoryjnie i polega na wprowadzeniu przez nos do przełyku sondy pomiarowej, na której umieszczony jest czujnik lub kilka czujników, które odbierają informacje na temat wartości pH w wybranych okolicach anatomicznych. Za miarodajną wartość, pozwalającą na stwierdzenie kwaśnego refluksu przyjmuje się spadek pH poniżej 4 z uwzględnieniem czasu ekspozycji błony śluzowej przełyku na tą wartość. Wartości pH pomiędzy 4 a 5 uważane są za niemiarodajne dla potwierdzenia kwaśnego refluksu. Ponadto w całodobowym badaniu pH-metrycznym bierze się jeszcze inne wartości pochodne jak: całkowitą liczbę refluksów, liczbę refluksów dłuższych niż 5 minut, czas trwania najdłuższego epizodu refluksowego, całkowity czas pH poniżej 4, czas pH poniżej 4 w pozycji stojącej i leżącej oraz wypadkową, tzw. wskaźnik DeMeestera. Wymienione wartości i ich normy pokazuje tabela 1.

Tabela I. Parametry pH-metryczne stosowane w diagnostyce GERD

Parametr rejestrowany w pH-metrii	norma
Całkowita liczba refluksów	17
Liczba refluksów dłuższych niż 5 minut	5
Czas trwania najdłuższego epizodu refluksu	22
Całkowity czas pH poniżej 4 [%]	4,45
Czas pH poniżej 4 w pozycji stojącej [%]	6,9
Czas pH poniżej 4 w pozycji leżącej [%]	3,45
Wskaźnik DeMeestera	14,72

Wskazaniem do całodobowego badania pH-metrycznego przełyku jest podejrzenie pozaprzełykowych postaci GERD, objawy GERD bez zmian w badaniu gastroskopowym, oporna na leczenie postać GERD, planowane antyrefluksowe leczenie operacyjne (fundoplikacja). Wadą pH-metrii jest mała czułość w wykrywaniu innych niż kwaśny postaci refluksu, na przykład refluksu alkalicznego (żółciowego).

Oprócz badania pH-metrycznego w diagnostyce GERD stosuje się także impedancje i badanie manometryczne przełyku. Impedancja polega na pomiarze zmian oporności przełyku przy użyciu szeregu elektrod umieszczonych na sondzie wewnątrz przełyku. Zmiana oporności przełyku pod wpływem zarzucania treści żołądkowej, a także gazów umożliwia dokładniejszą niż sama pH-metria ocenę i rejestrację epizodów refluksu kwaśnego jak i niekwaśnych [55]. Badanie manometryczne polega na pomiarze ciśnień w przełyku.

Innym badaniem powszechnie stosowanym w diagnostyce choroby refluksowej przełyku jest gastroskopia. Jej swoistość oceniana jest na 90-95% a czułość na 50% [55, 56]. Dzięki gastroskopii możliwa jest ocena zmian zapalnych w przełyku spowodowanych GERD oraz powikłań tej choroby. Najbardziej znaną skalą stosowaną do oceny zmian zapalnych przełyku jest klasyfikacja Los Angeles [57]. Wyróżnia się w niej 4 stopnie nasilenia zmian zapalnych w przełyku

Tabela II. Klasyfikacja Los Angeles (LA) refluksowego zapalenia przełyku

LA A	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej nie przekraczający 5 cm
LA B	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej przekraczający 5 cm i nie zajmujący odległości pomiędzy dwoma sąsiednimi fałdami przełykowymi
LA C	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący odległość pomiędzy dwoma (lub więcej) fałdami przełyku ale nie przekraczający 75% obwodu przełyku
LA D	Ubytek błony śluzowej przekraczający co najmniej 75% obwodu przełyku

Obecnie rutynowo stosowana gastroskopia nie zawsze pozwala na dostrzeżenie dyskretnych zmian błony śluzowej przełyku, stąd też coraz częściej wprowadza się gastroskopię wysokiej rozdzielczości, gdzie przy użyciu soczewek możliwe jest powiększenie obrazu błony śluzowej do 200 razy (gastroskopia NBI *narrow band imaging*) [59]. Badanie endoskopowe umożliwia pobranie materiału tkankowego z miejsc „podejrzanych" do badania mikroskopowego – ESEM *(endoscopically suspected esophageal metaplasia*). ESEM to rozpoznanie, które sugeruje obecność przemiany metaplastycznej błony śluzowej przełyku [1]. Przełyk Barretta (BE) jest to postać GERD, którą cechuje metaplazja jelitowa dystalnej części przełyku. W jej wyniku nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowacieją-

cy zastępowany jest występującym w błonie śluzowej żołądka lub jelit nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym i gruczołowym (intestinalizacja) [5, 60, 61]. Jest to mechanizm adaptacyjny błony śluzowej przełyku na skutek drażnienia przez sok żołądkowy. BE jest powikłaniem nadżerkowego zapalenia przełyku związanego z GERD i stanem przedrakowym, gdzie w kolejnym etapie może dochodzić do dysplazji nabłonka metaplastycznego a następnie do rozwoju raka gruczołowego przełyku [62].

Istnieje także grupa pacjentów (około 60%) z postacią GERD bez zmian endoskopowych (NERD – *non erosive reflux disease*). U tej grupy chorych szczególnie ważne są badania histologiczne w poszukiwaniu mikroskopowych wykładników odczynowego zapalenia przełyku [6].

Ze względu na stosunkowo częste występowanie w populacji krajów zachodnich, GERD jest bardzo kosztowną chorobą pochłaniającą dużą część wydatków na diagnostykę i leczenie. Jak podaje Shaheen i wsp., roczny bezpośredni i pośredni koszt wydatków w Stanach Zjednoczonych A. P. związanych z leczeniem GERD szacowany jest na ponad 14 bilionów dolarów, z czego 60% wydawane jest na leczenie farmakologiczne [63].

1e. Wpływ czynników drażniących na błonę śluzową krtani

Błona śluzowa krtani jest stosunkowo delikatną strukturą w porównaniu do błony śluzowej przełyku. Wiele czynników drażniących w znaczący sposób przyczynia się do jej podrażnienia i szybszych przemian histologicznych wewnątrz nabłonka. Do najczęstszych należą: dym tytoniowy, wysokoprocentowy alkohol, azbest, zakażenie wirusem HPV 16 i 18 oraz sok żołądkowy. Błona slu-

zowa krtani, posiadając znacznie słabiej rozwinięte mechanizmy obronne niż przełyk, nie jest w stanie zneutralizować uszkadzającego działania czynników drażniących. Początkowo działanie to prowadzi do przemiany jednego nabłonka w drugi: metaplazji płaskonabłonkowej, gdzie nabłonek typu oddechowego zastępowany jest przez nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący a w miejscach gdzie występuje nabłonek płaski – w nabłonek płaski rogowaciejący. Ponadto czynniki drażniące mogą powodować rozrost nabłonka (hiperplazję), który zwykle jest nieregularny przybierając kształt palczastych wypustek wgłąb błony śluzowej (akantoza) i jego nadmierne rogowacenie (hiperkeratoza). Wtedy to dochodzi do przemiany nabłonka paraepidermoidalnego w nabłonek rogowaciejący. W krtani pojawiają się ogniska białych rogowaciejących plam (leukoplakia) [64].

W kolejnym etapie dochodzi do nieprawidłowego dojrzewania komórek nabłonka z tworzeniem komórek nieprawidłowych (atypowych). Pojawia się dysplazja, która może objąć częściowo lub całkowicie warstwę nabłonkową błony śluzowej krtani. Makroskopowo odpowiadać ona może leukoplakii lub rzadziej występującym erytroplakii i erytroleukoplakii. Skrajnie wyrażona postać dysplazji, gdzie komórki atypowe zajmują całą warstwę nabłonkową, jest już formą neoplazji przybierającą postać raka w miejscu. Rak ograniczony do warstwy błony śluzowej jest rakiem przedinwazyjnym (lub nieinwazyjnym). Dalszy rozrost nieprawidłowych komórek wewnątrz nabłonka powoduje w pewnym momencie przekroczenie błony podstawnej i rozpoczyna proces naciekania.

1f. Refluks krtaniowo-gardłowy

Refluks krtaniowo-gardłowy (LPR) to zjawisko patologiczne powstające na skutek wstecznego zarzucania treści żołądkowej do górnych dróg oddechowych powodujące uszkodzenie błony śluzowej [65-67]. Coffin jako zwrócił uwagę na potencjalny związek pomiędzy nadkwaśnością a górnymi drogami oddechowymi opisując w 1903 roku wpływ kwaśnego odbijania na występowanie „nieżytu zanosowego" (*post nasal catarrh*) [68]. Po tej publikacji przez wiele lat nie ukazywały się prace poświęcone temu tematowi. Dopiero w 1968 roku Cherry i Margulies donieśli o trzech przypadkach owrzodzenia kontaktowego krtani u pacjentów z GERD [69]. W tym samym roku Delahunty pierwszy raz opisuje przypadek ziarniniaka krtani [70] a Ohman w 1978 roku przy użyciu 24-godzinnej pH-metrii rozpoznaje GERD u 74% badanych pacjentów z ziarniniakiem krtani [71]. Mimo iż LPR, podobnie jak GERD, wynika z nieprawidłowego wstecznego cofania się treści żołądkowej, ze względu na inną symptomatologię oraz patofizjologię traktowany jest jako oddzielna jednostka chorobowa [72].

1g. Epidemiologia i symptomatologia LPR

Jak podaje Reulbach, ponad 35% dorosłych zgłasza objawy przemawiające za LPR [73]. W innym badaniu stwierdzono refluks krtaniowo-gardłowy u 30% zdrowych i u 63% chorych z objawami sugerującymi LPR przy użyciu 24-godzinnej pH-metrii [74]. Według Jacoba, połowa chorych z objawami laryngologicznymi lub ze zmianami laryngoskopowymi doświadcza ekspozycji na kwas w proksymalnej części przełyku [75]. Ocenia się, że 4–10% pacjentów laryngologicznych ma objawy związane z GERD [76-79].

Jak podaje Wong, LPR jest prawdopodobnie najczęstszą manifestacją GERD [68]. Symptomatologia LPR jest bardzo bogata. Najczęściej zgłaszanymi

objawami są: chrypka (zwłaszcza poranna) i przedłużony czas porannej „rozgrzewki” głosu (większy niż 25 min.), kaszel zwłaszcza po posiłku lub poranny, uczucie obecności ciała obcego w gardle, odchrząkiwanie, dysfagia, obecność gęstego śluzu w górnych drogach oddechowych i w gardle, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból gardła, cuchnienie z ust, kserostomia [80]. Inne objawy, które mogą także towarzyszyć chorym z LPR to: duszność i kłopoty z oddychaniem zwłaszcza w nocy, skurcz głośni, odbijanie i regurgitacje, obłożony język, astma i zapalenia dolnych dróg oddechowych, nadżerki na zębach, wysiękowe zapalenie ucha środkowego czy przerost elementów pierścienia Waldeyera [46, 80].

Typowe objawy GERD u chorych z LPR są rzadkie. Według Ossakowa, jedynie 6% pacjentów z LPR ma zgagę w porównaniu z 89% pacjentów z GERD [81]. Jak podaje Koufman, częstość występowania objawów LPR przedstawia się następująco: dysfonia lub chrypka 71%, kaszel 51%, uczucie ciała obcego w gardle 47%, odchrząkiwanie 42% i dysfagia 35% [78, 82]. Co ważne, objawy LPR bardziej niż typowe objawy GERD korelują z występowaniem gruczolakoraka przełyku [83].

LPR może manifestować się laryngoskopowo w różny sposób. Nie określono do tej pory patognomonicznego obrazu krtani dla LPR. Wśród zmian stwierdzanych w badaniu krtani obserwuje się: zapalenie tylnego odcinka krtani, owrzodzenie kontaktowe, zwężenie podgłośniowe (*pseudosulcus*), rozlany obrzęk i zaczerwienienie krtani, zwężenie kieszonek Morgagniego, guzki głosowe oraz raka krtani [67, 78, 80, 84-87]. Do najczęściej stwierdzanych należy zaczerwienienie i obrzęk tylnego odcinka krtani, ograniczonego głównie do nalewek. Dodatkowo towarzyszyć mu może pogrubienie i zmatowienie okolicy międzynalew-

kowej [88, 89]. Zmiany w tylnym odcinku krtani określane są jako zapalenie tylnego odcinka krtani (*laryngitis posterior* – LP). Pierwszy raz terminu tego użyli w 1984 roku Kambic i Radsel [90]. LP opisano także w przebiegu glistnicy, gdzie cykl rozwojowy tego obleńca obejmuje także krtań i indukuje objawy LPR [91]. Pogrubienie i zmatowienie, okolicy międzynalewkowej niekiedy z rogowaceniem nazywane jest pachydermią. Może być zacznie nasilone i obejmować duży obszar krtani [92]. Jak podaje Koufman, obrzęk nalewek obserwowany jest częściej niż zaczerwienienie. Obrzęk tylnego odcinka stwierdził on u 89% pacjentów a zaczerwienienie u 87%, ponadto tkankę ziarninową u 19% a owrzodzenie kontaktowe u 2% [77]. Zmiany w tylnym odcinku krtani najlepiej korelują z LPR, gdyż istnieje związek anatomiczny polegający na sąsiedztwie tylnego odcinka krtani z ustami przełyku. Celem oceny stopnia zaawansowania zmian występujących w krtani w przebiegu refluksu Belafsky i wsp. opracowali skalę, której wyniki korelują z obecnością LPR [93]. Jest to skala RFS (*reflux finding score*), której wynik większy od 7 przemawia za LPR. Zwraca ona uwagę na występowanie zmian w tylnym odcinku krtani, gęstego śluzu, tkanki ziarninowej czy zwężenia kieszonek Morgagniego. Podobnie dla oceny symptomów LPR została opracowana skala RSI: *reflux symptom index* [94]. Uwzględnia ona między innymi obecność chrypki, kaszlu, zaburzeń połykania i uczucia ciała obcego w gardle. Skala RSI w połączeniu z RFS używana jest do oceny stopnia nasilenia refluksu krtaniowo-gardłowego. Połączenie wielu objawów wynikających z LPR wraz ze zmianami laryngoskopowymi wydaje się celowe, gdyż daje ono kompleksowy obraz LPR. Zmiany związane z drażnieniem błony śluzowej mogą obejmować głębsze struktury tkankowe krtani. Jak podaje Olson, przewlekłe podrażnieniowe zapalenie błony śluzowej krtani związane z LPR może obejmować stawy pierścienno-

nalewkowe powodując ich zapalenie, co może mieć wpływ na zmianę emisji głosu i prowadzić do dysfonii hiperfunkcjonalnej (*muscle tension dysphonia* – MTD) [97]. Według Koufmana, u 70% chorych z dysfonią spowodowaną zmianami strukturalnymi fałdów głosowych jak na przykład chorobą wysiękową przestrzeni Reinkego, wykazano LPR [79]. Wynika to z nadmiernego podrażnienia i uszkodzenia błony śluzowej fałdów głosowych, co czyni je bardziej podatne na fonotraumę ale może być także mechanizmem obronnym fałdów głosowych na drażniące działanie kwasu [80]. W przypadku obrzęku Reinkego nie zostało dokładnie potwierdzone, czy jest on wtórny do LPR czy też może LPR jest tylko kofaktorem, wśród innych czynników drażniących, jak na przykład dym tytoniowy [80].

Związek ziarniniaków fałdów głosowych z LPR został potwierdzony [80]. Rozwijają się one z powodu przewlekłego drażnienia lub na skutek urazu, najczęściej pointubacyjnego. Dużemu ziarniniakowi po jednej stronie towarzyszy często owrzodzenie kontaktowe po stronie przeciwnej. Ich miejsce powstawania wykazuje także ścisły związek z LPR, najczęściej jest to okolica wyrostka głosowego nalewki, czyli tylny odcinek krtani. Wiele przypadków ziarniniaka cofa się pod wpływem terapii antyrefluksowej [98, 99].

Na związek choroby refluksowej z rozwojem raka w górnym odcinku drogi oddechowo-pokarmowej jako pierwsi zwrócili uwagę Gabriel i Jones w 1960 roku [100]. W 1976 roku Glanz i Kleinsasser wysunęli hipotezę, że przewlekłe zapalenie wtórne do podrażnienia spowodowanego refluksem może być czynnikiem prowadzącym do złośliwej transformacji błony śluzowej krtani [101]. Później związek ten został potwierdzony w innych doniesieniach [102-104]. Olson wykazał, że refluks może być kofaktorem w rozwoju raka krtani włączając w to młodych chorych niepalących i niepijących [105]. Nie jest także zaskoczeniem

duży odsetek GERD/LPR u pijących i palących pacjentów z rakiem krtani. Alkohol i dym tytoniowy, jak wspomniano wcześniej, mogą być czynnikami zmniejszającymi napięcie LES i torują drogę do wystąpienia refluksu. Nie jest jednak do końca poznany patomechanizm w jaki sposób refluks miałby wpływać na rozwój raka krtani. Przypuszcza się, że chodzi o podłoże immunologiczne związane z niedoborem odpowiedzi zależnej od komórek T [106]. W badaniach przeprowadzonych przez El Serag ryzyko rozwoju raka krtani jak i gardła wzrasta wraz z obecnością choroby refluksowej [107].

Zmiany histopatologiczne w LPR nie są charakterystyczne. Mogą one odpowiadać wspomnianym powyżej, na przykład rakowi płaskonabłonkowemu lub polipowi. Stwierdzono obecność większego w porównaniu z grupą kontrolną nacieku limfocytarnego w błonie śluzowej [108]. Ponadto u chorych z LPR występuje rozrost warstwy nabłonkowej, szczególnie warstwy ziarnistej z zaznaczonym rogowaceniem.

Oprócz zmian laryngoskopowych u pacjentów z LPR mogą pojawiać się zmiany endoskopowe w przełyku, jednak są one rzadkie [68]. Jak podaje Wiener i wsp, wśród 61,5% pacjentów z chrypką i zapaleniem krtani oraz potwierdzonym pH-metrycznie refluksem jedynie 28% miało zmiany endoskopowe przełyku [109]. Havas i wsp. obserwowali lekkie i średnionasilone zapalenie przełyku u chorych z LPR, odpowiednio u 33% i 6%, podczas gdy wśród pacjentów z GERD występowało ono w 48–79% [110, 111].

1h. Patofizjologia LPR

Do podrażnienia górnych dróg oddechowych, w tym krtani dochodzi przy udziale dwóch mechanizmów. Bezpośrednio, na skutek podrażnienia i następczego uszkodzenia błony śluzowej krtani przez sok żołądkowy i zawarte w nim substancje drażniące jak pepsyna czy kwas solny, oraz pośrednio, na drodze odruchowej. Odruch ten realizowany jest za pośrednictwem nerwu błędnego, gdzie podrażnienie przez sok żołądkowy dystalnej części przełyku prowadzi do kaszlu, odchrząkiwania czy skurczu oskrzeli [78]. Na drodze pośredniej odbywa się także mechanizm skurczu głośni występujący w przebiegu LPR. Podrażnienie chemoreceptorów znajdujących się w nagłośni i reagujących na spadek pH poniżej 2,5 powoduje odruchowy skórcz głośni (laryngospazm; *ictus laryngis*) [112]. Jak podaje Loughlin, realizacja tego odruchu zależna jest od prawidłowego funkcjonowania nerwu krtaniowego górnego [113].

Błona śluzowa krtani jest szczególnie podatna na uszkodzenie. Jest ona mniej odporna na działanie treści żołądkowej niż błona śluzowa przełyku oraz nie ma rozwiniętych mechanizmów obronnych jak przełyk. Nie jest ona spłukiwana przez ślinę i przez to nie ma możliwości neutralizacji kwaśnej treści żołądkowej [68]. Z tego względu krótkie ekspozycje przełyku na sok żołądkowy nie są w stanie jeszcze wywołać podrażnienia jego błony śluzowej jednak są w stanie wywołać podrażnienie błony śluzowej krtani czy gardła [114]. Jak podaje Koufman, pepsyna jest bardziej drażniąca dla błony śluzowej krtani niż kwas solny a ciężkie uszkodzenie następuje zwykle w kwaśnym pH (pH 2-4) [78]. Pepsyna może być obecna w błonie śluzowej krtani u chorych z LPR nawet po epizodach refluksu pozostając w nieaktywnej postaci. Jak wykazał Johnson i wsp, jest ona wychwytywana przez komórki nabłonka krtani przez receptorowo-zależny proces endocytozy [115]. Zwykle ulega aktywacji, gdy pH spadnie do poziomu kwaśnego, czyli

przy kolejnym epizodzie refluksu [116]. Uszkodzenie błony śluzowej przez treść żołądkową widoczne jest często jako powiększenie przestrzeni międzykomórkowych [117]. Może być to związane z trawieniem przez pepsynę międzykomórkowych połączeń białkowych (*gap-junction*). Co ciekawe, gruczoły śluzowo-surowicze błony śluzowej krtani zawierają enzym taki jak komórki okładzinowe żołądka zdolne produkować kwas – pompę protonową (H/K-adenozynotrójfosfataza), więc kwaśne środowisko uczynniające pepsynę może być zapewnione przez gruczoły błony śluzowej krtani [118]. Badania z ostatnich lat nad mechanizmami protekcyjnymi nabłonka krtani pokazują, że jednym z czynników mogących mieć duże znaczenie jest izoenzym typu III anhydrazy węglanowej (CA III) [114]. Katalizuje ona proces odwracalnej hydratacji dwutlenku węgla a produktem reakcji są między innymi jony wodorowęglanowe alkalizujące środowisko. Wykazano, że u chorych z LPR ilość CA III spada w przednim odcinku krtani przy jednoczesnym wzroście w tylnym spoidle [119]. Wysunięto hipotezę, że właśnie duża koncentracja CA III w tylnym spoidle krtani może zapobiegać rozwojowi raka, gdyż, jak powszechnie wiadomo, rak w tylnym odcinku krtani rozwija się bardzo rzadko [114]. Znaczącą rolę w patogenezie LPR odgrywa górny zwieracz przełyku (upper esophageal sphincter – UES). Fizjologicznie pozostaje on zamknięty a jego napięcie spoczynkowe wynosi 100 mmHg [80]. Znajduje się on pomiędzy mięśniem zwieraczem dolnym gardła a chrząstką pierścieniowatą. Prawidłowe napięcie spoczynkowe warunkuje blokadę górnych dróg oddechowych przed działaniem treści żołądkowej.

Oprócz prawidłowego działania zwieraczy przełyku niezwykle istotne znaczenie w patogenezie LPR ma prawidłowa motoryka przełyku. Jak podaje Belafsky, kęs pokarmowy nie osiągając żołądka może wstecznie cofać się z proksy-

malnej części przełyku do krtani. Związane jest to z zaburzeniem oczyszczania przełykowego spowodowanego nieprawidłową perystaltyką [120]. Zatrzymanie kęsa pokarmowego związane jest z istnieniem w przełyku strefy o zmniejszonej perystaltyce. Odpowiada ona anatomicznie strefie przejściowej, gdzie błona mięśniowa składa się zarówno z komórek gładkich jak i poprzecznie prążkowanych. Prawidłowo zajmuje ona około 20% przełyku i położona jest na wysokości łuku aorty. Zaburzenia w różnicy ciśnień występujące nad i pod wymienioną strefą mogą powodować zaleganie pokarmu w tej okolicy i przyczynić się do wstecznego cofania się treści. Ponadto do regurgitacji w tym obszarze może dochodzić dodatkowo na skutek udzielonego tętnienia aorty przy jednoczesnym otwarciu UES [120].

LPR, mimo że jest konsekwencją GERD, stanowi odrębną jednostkę chorobową. Jest tak dlatego, iż istnieje wiele różnic pomiędzy tymi dwoma chorobami. Poza odmienną symptomatologią, patofizjologią i dysproporcją w częstości występowania zmian gastroskopowych należy wspomnieć, że u chorych z LPR do epizodów refluksu dochodzi najczęściej w pozycji stojącej, w ciągu dnia a u chorych z GERD głównie na leżąco oraz w nocy [121]. Ponadto chorzy z GERD doświadczają przedłużonej ekspozycji na kwas, podczas gdy w przypadku LPR są to tylko epizody a ponadto mniejsza ilość kwasu jest w stanie wywołać objawy LPR niż GERD [78]. Ze względu na wciąż aktualny temat i dość niewielką liczbę doniesień naukowych w polskim piśmiennictwie (tab. III) i marginalne traktowanie problemu zmian w krtani w GERD podjąłem się próby oceny i zbadania zmian występujących w krtani w przebiegu choroby refluksowej.

Tabela III. Polskie publikacje na temat refluksu krtaniowo-gardłowego.

	Autor	Liczba chorych	Rok publikacji	Zagadnienie
1.	Niedzielska G. i wsp. [122]	11	2000	Ocena foniatryczna dzieci z GERD
2.	Romanowski M i wsp. [123]	-	2001	Praca poglądowa
3.	Małecka-Panas E. [124]	-	2001	Praca poglądowa
4.	Janiak M i wsp. [125]	28	2002	Diagnostyka refluksowego zaplenia krtani
5.	Markowska R i wsp. [126]	100	2003	Symptomatologia refluksowego zapalenia górnych dróg oddechowych
6.	Wierzbicka M i wsp.[127]	9	2003	Symptomatologia i i diagnostyka LPR
7.	Zalesska-Kręcicka M. i wsp. [128]	45	2003	Wpływ leczenia przeciwrefluksowego na stan głosu
8.	Kłopocka M i wsp. [129]	17	2004	Ocena leczenia przewlekłego zapalenie krtani lekami p-refluksowymi
9.	Chmielik M i wsp. [130]	16	2004	Związek GERD ze zwężeniem podgłośniowym u dzieci
10.	Maniecka-Aleksandrowicz B, i wsp. [3]	270	2004	Próba klasyfikacji zmian morfologicznych w krtani w przebiegu GERD
11.	Semeniuk J i wsp. [131]	290	2004	Refluks krtaniowo-gardłowy u niemowląt i małych dzieci
12.	Janiak M. [132]	22	2004	Ocena leczenia LPR lekami antyrefluksowymi
13.	Gęsicki T i wsp. [133]	32	2005	Leczenie LPR u dzieci
14.	Czerwionka-Szaflarska M i wsp. [134]	-	2006	Praca poglądowa
15.	Skrodzka D i wsp [135]	40	2006	Symptomatologia I diagnostyka LPR
16.	Sinkiewicz A i wsp. [136]	-	2006	Opis przypadku
17.	Kosmowska A. i wsp [137]	143	2007	Symptomatologia LPR u dzieci

2. Cele pracy

1. Jakościowa i ilościowa ocena zmian morfologicznych w krtani w przebiegu choroby refluksowej.

2. Ocena związku pomiędzy stopniem zmian w przełyku w badaniach gastroskopowym i pH-metrycznym a ciężkością zmian i nasileniem objawów w krtani.

3. Materiał i metoda

3a. Materiał

Materiał stanowiło 62 chorych poddanych analizie prospektywnej. Na badaną grupę składało się 51 chorych, pacjentów Poradni Gastroenterologii GUMed z potwierdzoną chorobą refluksową i objawami sugerującymi zmiany w krtani oraz 11 chorych, pacjentów Kliniki Otolaryngologii GUMed ze zmianami w krtani i podejrzeniem choroby refluksowej Materiał zbierano w okresie 2 lat: od kwietnia 2008 do kwietnia 2010 roku.

3b. Metoda

3b1. Kwalifikacja chorych gastrologicznych do badań laryngologicznych

Kryterium włączenia chorych z Przyklinicznej Poradni Gastrologicznej do dalszych badań było potwierdzenie GERD na podstawie badania gastroskopowego i/lub w przypadku braku zmian w gastroskopii na podstawie cech refluksu kwaśnego w badaniu pH-metrycznym zgodnie ze standardami diagnostycznymi przyjętymi przez Klinikę Gastroenterologii GUMed na podstawie wytycznych zaproponowanych przez Konsensus z Montrealu [1]. Z badań wykluczono chorych: po 80 roku życia, po leczeniu operacyjnym choroby refluksowej (fundoplikacja), z innymi niż GERD chorobami gastrologicznymi oraz chorych niewyrażających zgody na dalsze badania diagnostyczne potwierdzające LPR. W każdej kwalifikacji chorego uczestniczył specjalista gastrolog (dr med. M. Janiak). U każdego chorego przeprowadzano pełny wywiad ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu gastrologicznego oraz badanie internistyczne. Dane z wywiadu pozwoliły na uzy-

skanie informacji na temat symptomatologii choroby refluksowej, intensywności i czasu trwania objawów.

Badanie gastroskopowe wykonywano zgodnie z przyjętymi standardami.. Zmiany endoskopowe w przełyku oceniano makroskopowo na podstawie 4-stopniowej skali Los Angeles określającej stopień nasilenia nadżerkowego zapalenia przełyku [57]. Ponadto w rozpoznaniach wyróżniano endoskopowe podejrzenie metaplazji jelitowej Barretta (ESEM) oraz zmiany błony śluzowej odpowiadające przełykowi Barretta. Następnie zbierano dokładny wywiad laryngologiczny oraz oceniano stopnie nasilenia objawów refluksu wg skali RSI zaproponowanej przez Belafsky'ego [94].

Po zebraniu wywiadu chory poddany był badaniu laryngologicznemu. Wykonywano je przy użyciu wideolaryngoskopu lub endoskopu giętkiego. Wyniki badania krtani były archiwizowane w postaci zapisu komputerowego celem późniejszego odtworzenia i dokładnej analizy. Do oceny stopnia nasilenia zmian w krtani stosowano skalę RFS opracowaną przez Belafsky'ego [93]. Rozpoznanie choroby stawiano ponadto na podstawie całościowego obrazu krtani. Rozpoznania te klasyfikowano jako: przewlekłe proste zapalenie krtani, zapalenie tylnego odcinka krtani, choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego, ziarniniak krtani, leukoplakia i rak krtani.

Dane z wywiadu i z badania chorych gromadzone były w bazie danych, która posłużyła później do opracowań statystycznych.

3b2. Kwalifikacja chorych laryngologicznych do diagnostyki gastrologicznej

Chorzy z Kliniki Otolaryngologii GUMed włączani byli do dalszej diagnostyki na podstawie przeprowadzanego wywiadu, specjalnie skonstruowanej na potrzebę tej pracy ankiety (takiej samej jak w przypadku pacjentów gastrologicznych). W skład tej ankiety wchodziła także skala objawów refluksu Belafsky'ego (RSI). Dodatkowo kwalifikacji dokonywano na podstawie oceny zmian endoskopowych krtani, którą wykonywano według tych samych procedur jak w przypadku pacjentów gastrologicznych.

Każdy chory hospitalizowany w Klinice ORL poddany był leczeniu operacyjnemu. Leczenie to polegało w każdym przypadku na wykonaniu mikrolarygoskopii w znieczuleniu ogólnym przy użyciu zestawu Kleinsassera.

Na rycinach 2 i 3 przedstawiono skale RSI i RFS. Obie skale są przyjęte i stosowane w celu diagnostyki LPR [94, 93].

Reflux Symptom Index

0 – brak objawów 5 – bardzo nasilone objawy

1. Chrypka lub problemy z głosem	0 1 2 3 4 5
2. Odchrząkiwanie	0 1 2 3 4 5
3. Gęsty śluz w gardle, spływanie wydzieliny	0 1 2 3 4 5
4. Trudności w przełykaniu (pokarm, płyny, tabletki)	0 1 2 3 4 5
5. Kaszel po jedzeniu lub w pozycji leżącej	0 1 2 3 4 5
6. Trudności z oddychaniem, napady duszności	0 1 2 3 4 5
7. Kłopotliwy, dokuczliwy kaszel	0 1 2 3 4 5
8. Wrażenie przeszkody, ciała obcego w gardle	0 1 2 3 4 5
9. Zgaga, ból w klatce piersiowej, niestrawność, kwaśne odbijanie	0 1 2 3 4 5

łącznie ..... RSI > 13 = LPRD

Rycina 2. Skala RSI

Reflux Finding Score

1. Obrzęk podgłośni	0 = nieobecny 2 = obecny	
2. Zwężenie kieszonek krtaniowych	2 = częściowe 4 = całkowite	
3. Zaczerwienienie / przekrwienie śluzówki	2 = tylko nalewek 4 = rozlane	
4. Obrzęk fałdów głosowych	1 = łagodny 2 = średniego stopnia 3 = znacznie nasilony 4 = polipowaty	
5. Rozlany obrzęk śluzówki krtani	1 = łagodny 2 = średniego stopnia 3 = zacznie nasilony 4 = zamykający	
6. Przerost śluzówki spoidła tylnego	1 = łagodny 2 = średniego stopnia 3 = zacznie nasilony 4 = zamykający	
7. Ziarniniaki / tkanka ziarninowa	0 = nieobecne 2 = obecne	
8. Gęsta wydzielina śluzowa	0 = nieobecna 2 = obecna	
łącznie	.....	RFS > 7 = LPRD

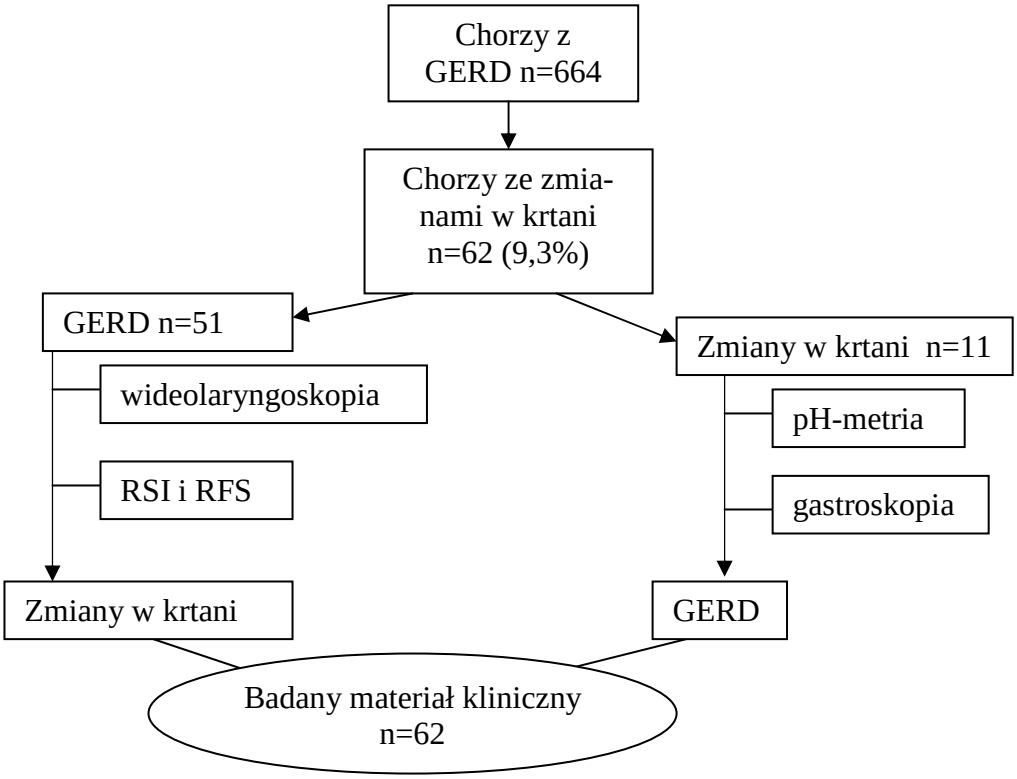
Rycina 3. Skala RFS

W przypadku obu grup za kryterium włączenia przyjmowano wynik RSI większy od 13, oraz wynik RFS większy od 7.

4. Wyniki badań

W badanym materiale było 31 mężczyzn i 31 kobiet. Średni wiek pacjentów wynosił 50,1 lat, średnia wieku dla mężczyzn wyniosła 46,7 lat (odchylenie standardowe 17,9), dla kobiet – 53,4 lat (odchylenie standardowe 12,8). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniego wieku kobiet i mężczyzn (test t-Studenta, p=0,1; wartość t=1,68; w teście równości wariancji p=0,08). Na 664 chorych z rozpoznaniem GERD zmiany w krtani rozpoznano u 62, co stanowi 9,3%. U wszystkich 62 chorych ze zmianami w krtani wykonano pH-metrię i gastroskopię oraz wideolaryngoskopię.

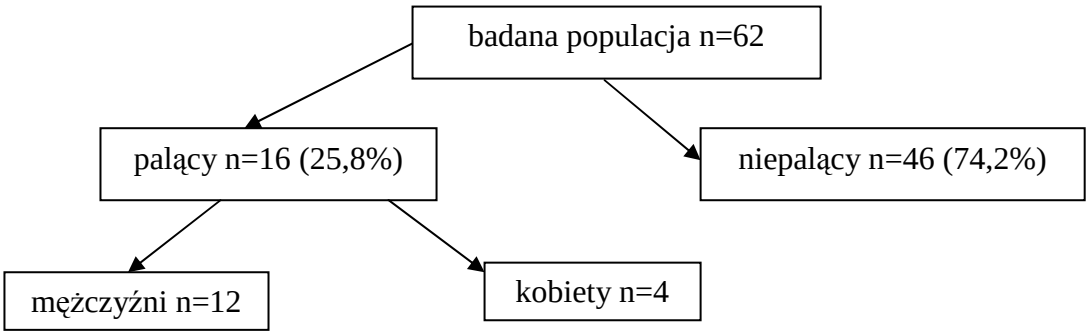
Zmiany w krtani u 51 chorych z pierwotnym GERD rozpoznano na podstawie wywiadu, wideolaryngoskopii oraz oceny RSI i RFS. U 11 chorych, u których pierwotnie stwierdzono zmiany w krtani, wykonano pH-metrię i gastroskopię, które pozwoliły na ustalenie rozpoznania choroby refluksowej. Powyższe dane przedstawiono na rycinie 4.



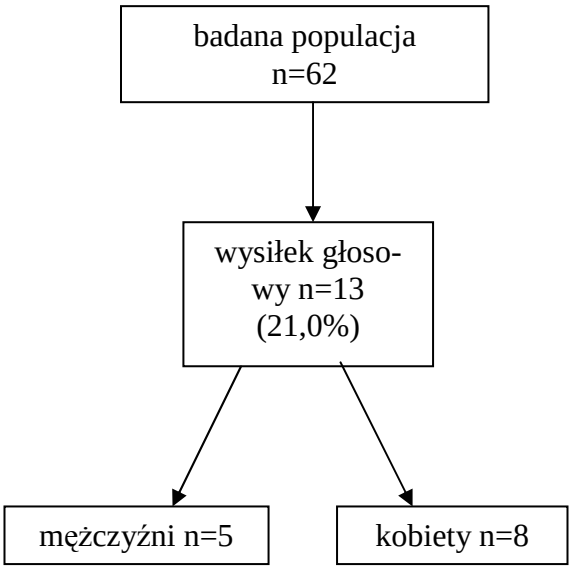
Rycina 4. Charakterystyka badanego materiału klinicznego

Wśród 62 chorych, u 29 chorobę refluksową potwierdzono zarówno gastroskopią jak i pH-metrią. U pozostałych 33 chorobę refluksową rozpoznano na podstawie tylko gastroskopii (8 chorych) lub tylko pH-metrii (25 chorych).

W badanej populacji było 16 osób palących (25,8%): 12 mężczyzn i 4 kobiety. Osób nadużywających głos było 13, co stanowi 21,0% wszystkich chorych, w tym 5 mężczyzn i 8 kobiet. Powyższe dane zestawiono na rycinach 5 i 6.



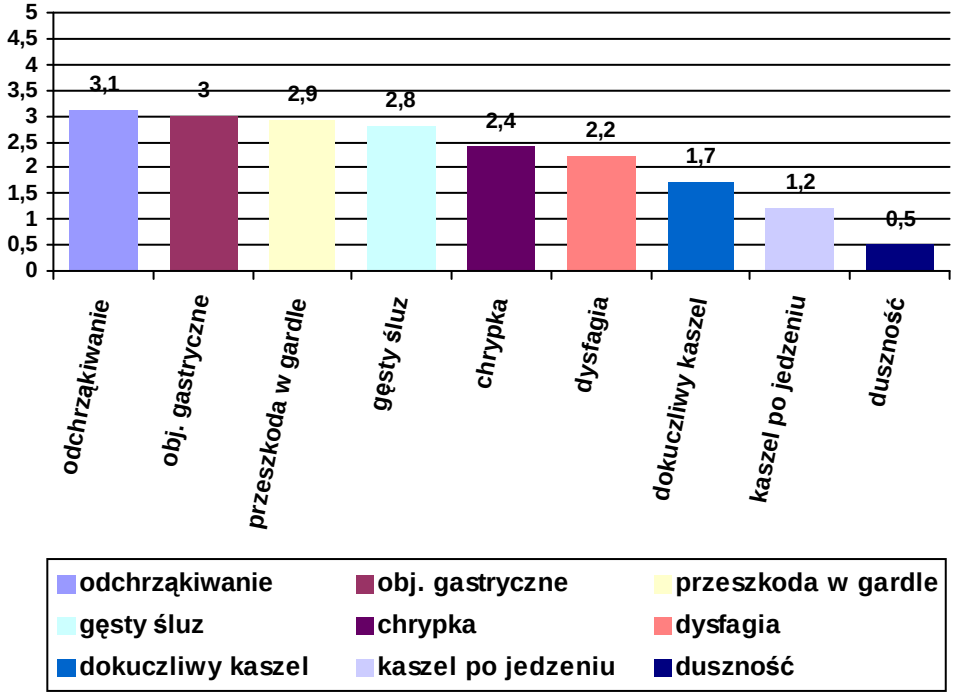
Rycina 5. Palenie papierosów w badanym materiale



Rycina 6. Nadmierny wysiłek głosowy w badanym materiale

4a. Analiza laryngologiczna badanego materiału

Rycina 7 przedstawia skalę RSI u badanych pacjentów.



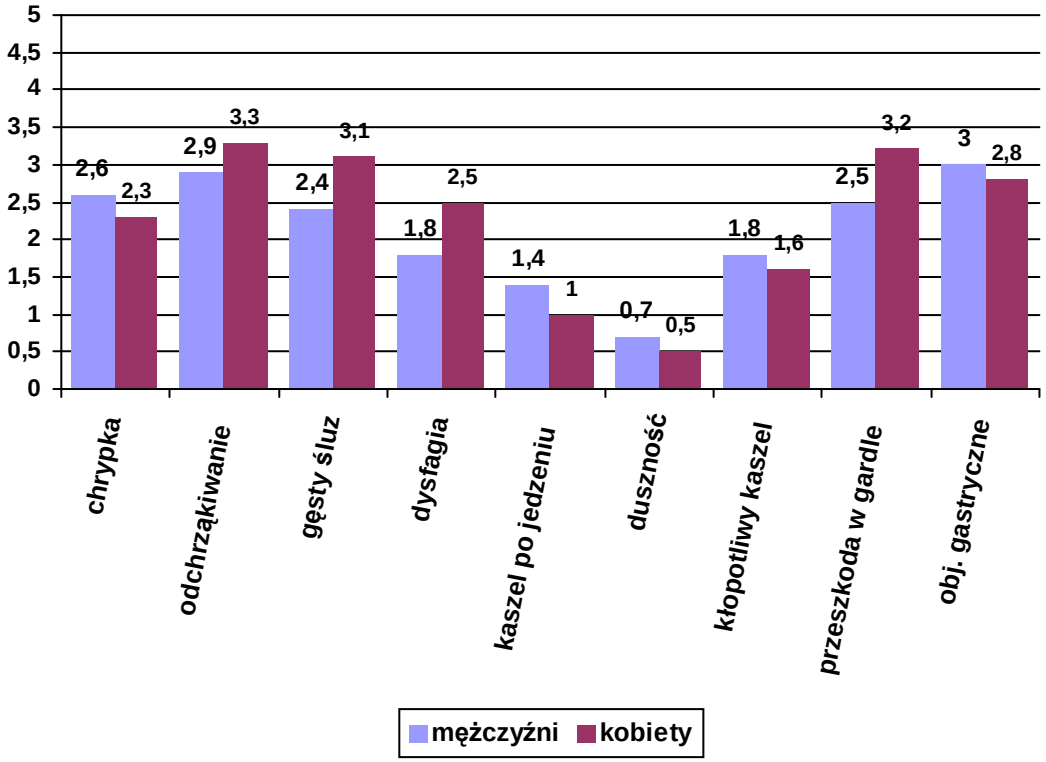
Rycina 7. Stopień nasilenia objawów w badanej populacji na podstawie skali RSI

Analizę skali RSI oparto na uśrednionych wynikach oceny danego objawu dokonanej przez pacjentów. Objawem o największym nasileniu było odchrząkiwanie (3,1/5*). Drugie co do częstości były objawy gastryczne (3/5), na 3 miejscu – uczucie ciała obcego w gardle (2,9/5) a następnie w kolejności malejącej: gęsty śluz w gardle (2,8/5), chrypka (2,4/5), dysfagia (2,2/5), dokuczliwy kaszel (1,7/5), kaszel po jedzeniu (1,2/5). Objawem o najmniejszym nasileniu była duszność (0,5/5).

Wśród mężczyzn objawami o największym nasileniu były objawy gastryczne (3/5) oraz odchrząkiwanie (2,9/5). W dalszej kolejności były to: chrypka (2,6/5), przeszkoda w gardle (2,5/5), gęsty śluz (2,4/5), dysfagia i kłopotliwy kaszel (1,8/5). Objawy o najmniejszym nasileniu to: kaszel po jedzeniu (1,4/5) i duszność (0,7/5). U kobiet dominowało odchrząkiwanie (3,3/5), przeszkoda

* na podstawie 5-cio stopniowej skali RSI, gdzie 0= brak objawów, 5= objawy bardzo nasilone (maksymalnie nasilone)

w gardle (3,2/5) i gęsty śluz (3,1/5). Mniejsze nasilenie miały: objawy gastryczne (2,8/5), dysfagia (2,5/5), chrypka (2,3/5) a w dalszej kolejności kłopotliwy kaszel (1,6/5), kaszel po jedzeniu (1/5) i duszność (0,5/5). W obu grupach objawem o najmniejszym nasileniu była duszność i kłopoty z oddychaniem. Powyższe dane przedstawiono na rycinie 8.



Rycina 8 Stopień nasilenia objawów u mężczyzn i kobiet na podstawie skali RSI

Powyższe dane, będące analizą skali RSI, z podziałem na mężczyzn i kobiety, zestawiono w tabeli IV. Przedstawiono w niej chorych z uwzględnieniem nasilenia poszczególnych objawów wymienionych w skali RSI.

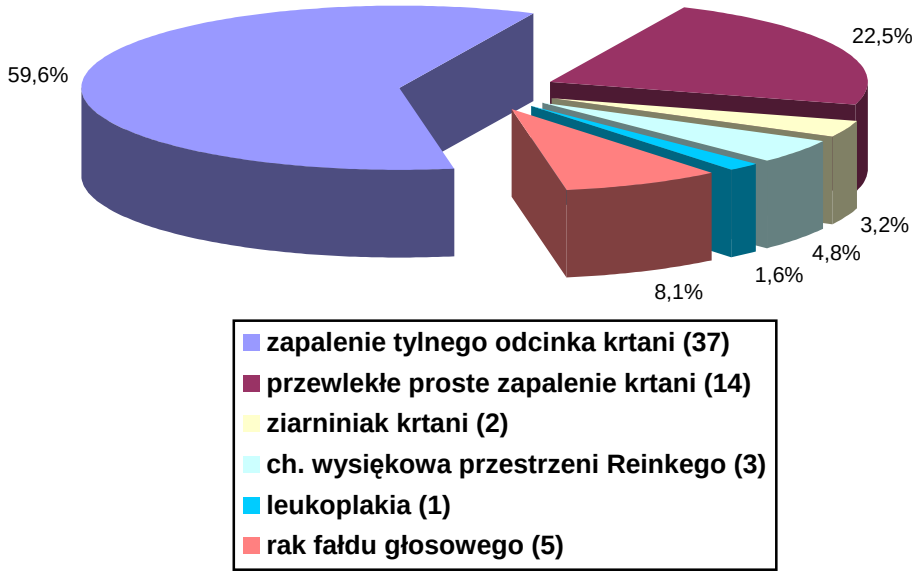
Tabela IV: Analiza skali RSI w badanej populacji

Skala RSI	Nasilenie objawu *	Łącznie n	Łącznie %	Mężczyźni n	Mężczyźni %	Kobiety n	Kobiety %
Chrypka lub problemy z głosem	0	4	6,5	2	6,5	2	6,5
	1	16	25,8	6	19,4	10	32,3
	2	12	19,4	7	22,5	5	16,2
	3	14	22,6	6	19,4	8	25,8
	4	12	19,4	8	25,8	4	12,9
	5	4	6,5	2	6,5	2	6,5
Odchrząkiwanie	0	1	1,6	0		1	3,2
	1	5	8,1	4	12,9	1	3,2
	2	13	20,1	9	29,0	4	12,9
	3	16	25,8	5	16,2	11	35,5
	4	22	35,5	11	35,5	11	35,5
	5	5	8,1	2	6,5	3	9,7
Gęsty śluz w gardle	0	5	8,1	4	12,9	1	3,2
	1	5	8,1	3	9,7	2	6,5
	2	10	16,1	6	19,4	4	12,9
	3	25	40,3	12	38,7	13	41,9
	4	15	24,2	6	19,4	9	29,0
	5	2	3,2	0		2	6,5
Trudności w przełykaniu	0	14	22,6	10	32,3	4	12,9
	1	5	8,1	1	3,2	4	12,9
	2	15	24,2	8	25,8	7	22,5
	3	14	22,6	9	29,0	5	16,2
	4	11	17,7	2	6,5	9	29,0
	5	3	4,8	1	3,2	2	6,5
Kaszel po jedzeniu i w poz. leżącej	0	23	37,1	10	32,3	13	41,9
	1	18	29,0	10	32,3	8	25,8
	2	11	17,7	3	9,7	8	25,8
	3	5	8,1	4	12,9	1	3,2
	4	5	8,1	4	12,9	1	3,2
	5	0		0		0	
Trudności z oddychaniem, duszność	0	44	71,0	21	67,7	23	74,2
	1	9	14,5	4	12,9	5	16,2
	2	3	4,8	3	9,7	0	
	3	3	4,8	1	3,2	2	6,5
	4	3	4,8	2	6,5	1	3,2
	5	0		0		0	
Kłopotliwy i dokuczliwy kaszel	0	15	24,2	8	25,8	7	22,5
	1	18	29,0	8	25,8	10	32,3
	2	9	14,5	3	9,7	6	19,4
	3	11	17,7	6	19,4	5	16,2
	4	8	12,9	5	16,2	3	9,7
	5	1	1,6	1	3,2	0	
Przeszkoda w gardle	0	7	11,3	5	16,2	2	6,5
	1	3	4,8	2	6,5	1	3,2
	2	8	12,9	5	16,2	3	9,7
	3	22	35,5	10	32,3	12	38,7
	4	18	29,0	8	25,8	10	32,3
	5	4	6,5	1	3,2	3	9,7
Zgaga, niestrawność, kwaśne odbijanie	0	2	3,2	1	3,2	1	3,2
	1	8	12,9	3	9,7	5	16,2
	2	11	17,7	5	16,2	6	19,4
	3	19	30,6	10	32,3	9	29,0
	4	17	27,4	9	29,0	8	25,8
	5	5	8,1	3	9,7	2	6,5

* stopień nasilenia dla wszystkich objawów w skali: 0 = brak, 1 = dyskretne, 2 = lekkie, 3 = średnionasilone, 4 = mocno nasilone, 5 = skrajnie nasilone.

Na podstawie analizy skali RSI wśród badanej populacji nie stwierdzono w żadnym przypadku skrajnie nasilonych objawów duszności i kaszlu po jedzeniu. Wśród badanych mężczyzn nie było osób, u których nie występowała by suchość gardła. Wśród badanych kobiet żadna nie podawała duszności w stopniu lekkim i u żadnej nie odnotowano skrajnie nasilonych objawów kłopotliwego kaszlu. U mężczyzn nie stwierdzono skrajnie nasilonych objawów występowania gęstego śluzu.

Zmiany stwierdzane przy użyciu wideolaryngoskopii przedstawia rycina 9.



Rycina 9. Zmiany w krtani w badanej populacji na podstawie wideolaryngoskopii

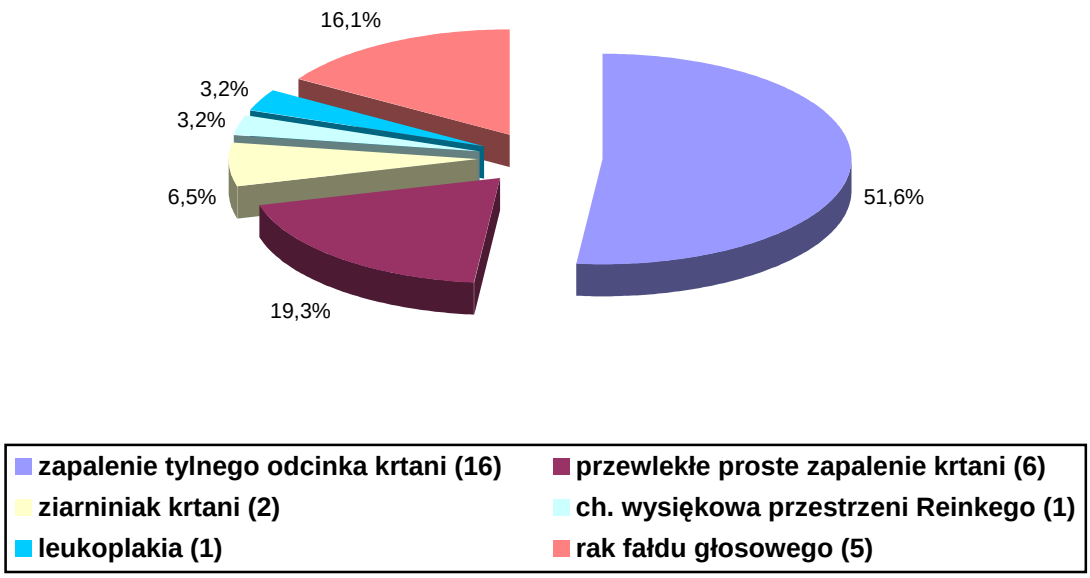
Wśród badanych chorych najczęściej występowały zmiany zapalne. Najczęściej stawianym rozpoznaniem było zapalenie tylnego odcinka krtani – u 37 chorych (59,6%), następnie przewlekłe zapalenie proste krtani u 14 chorych (22,5%). Nowotwór złośliwy krtani był na trzecim miejscu stawianych rozpoznań – u 5 chorych (8%). Byli to wyłącznie mężczyźni, wszyscy palący. Przewlekłe zapalenia wytwórcze krtani rozpoznano w pojedynczych przypadkach: chorobę wysiękową przestrzeni Reinkego w 3 (4,8%), z czego w 2 był to polip fałdu głosowego i w 1 obrzęk Reinkego. Ziarniniaka krtani rozpoznano w 2 przypadkach

(3,2%). W jednym przypadku rozpoznano stan przedrakowy krtani, leukoplakię (1,6%).

Tabela V. Rozpoznania endoskopowe zmian w krtani

	Rozpoznanie	Liczba chorych	
		n	%
1.	Zapalenie tylnego odcinka	37	59,6
2.	Przewlekłe zapalenie	14	22,5
3.	Rak	5	8,0
4.	Choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego	3	4,8
5.	Ziarniniak	2	3,2
6.	Leukoplakia	1	1,6

Ryciny 10 i 11 przedstawiają zmiany w krtani z uwzględnieniem płci chorych.

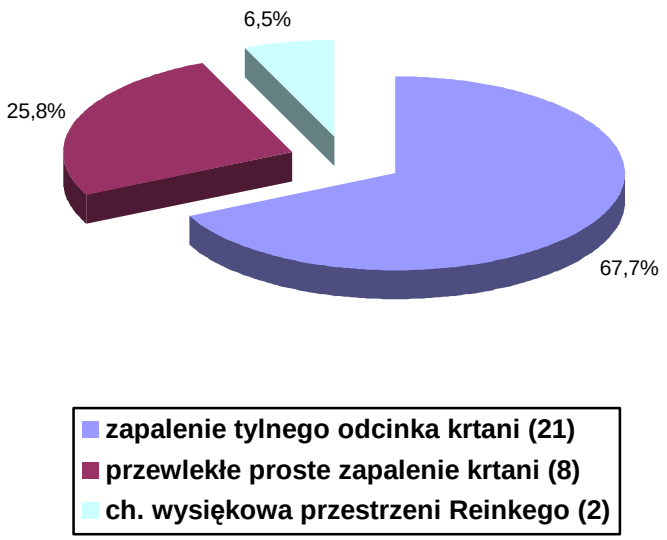


Rycina 10. Zmiany w krtani u mężczyzn

Wśród mężczyzn najczęściej rozpoznawano zapalenie tylnego odcinka krtani – 16 chorych (51,6%). Przewlekłe proste zapalenie krtani rozpoznano w 6 przypadkach (19,3%). Raka fałdu głosowego rozpoznano w 5 przypadkach (16,1%) a stan przedrakowy (leukoplakia) w 1 (3,2%). Ziarniniaka krtani rozpo-

znano u 2 chorych (6,5%) a chorobę wysiękową przestrzeni Reinkego w postaci polipa fałdu głosowego u jednego (3,2%) (ryc. 10).

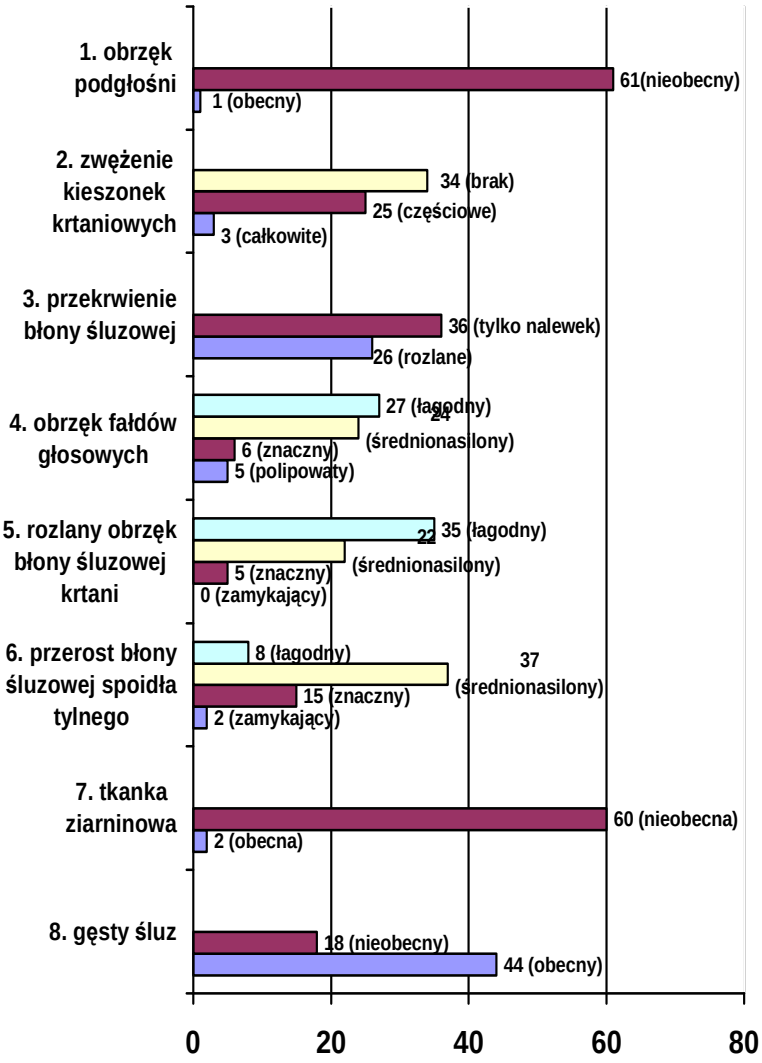
Wśród kobiet odnotowano 3 różne rozpoznania. Najczęstszym z nich było zapalenie tylnego odcinka krtani w 21 przypadkach (67,7%) i przewlekłe proste zapalenie krtani w 8 przypadkach (25,8%). Choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego występowała w 2 przypadkach (6,5%) z czego: 1 polip fałdu głosowego i 1 przypadek obrzęku Reinkego (ryc. 11).



Rycina 11. Zmiany w krtani u kobiet

Za pomocą testu Kruskala-Wallisa stwierdzono istotną różnicę wieku w grupach chorych z przewlekłym prostym zapaleniem krtani, zapaleniem tylnego odcinka krtani oraz zmianami nowotworowymi. Statystycznie potwierdzono, że pacjenci ze zmianami nowotworowymi byli najstarsi (p=0,02). Na podstawie testu chi-kwadrat Mantela-Hanszela stwierdzono, że mężczyźni częściej zapadali na raka (p=0,04).

Rycina 12 przedstawia stopień nasilenia zmian w krtani przy użyciu skali RFS.



Rycina 12. Stopień nasilenia zmian w krtani na podstawie skali RFS

Według skali RFS, obrzęk podgłośni stwierdzono tylko u 1 chorego (1,6%), a brak obrzęku u 61 (98,4%), Brak zwężenia kieszonek krtaniowych stwierdzono u 34 (54,8%), częściowe zwężenie u 25 (40,3%), całkowite u 3 (4,8%). Przekrwienie błony śluzowej nalewek wykryto u 36 pacjentów (58,1%) a przekrwienie całej błony śluzowej krtani u 26 (41,9%). Łagodny obrzęk fałdów

głosowych występował u 27 chorych (43,5%), średnionasilony u 24 (38,7%), znacznego stopnia u 6 (9,7%), polipowaty u 5 (8,1%). Rozlany obrzęk błony śluzowej krtani w stopniu łagodnym zanotowano u 35 pacjentów (56,5%), średnionasilony u 22 (35,5%), znacznego stopnia u 5 (8,1%). U żadnego chorego nie stwierdzono zamykającego obrzęku błony śluzowej krtani. Przerost błony śluzowej spoidła tylnego łagodny wykryto u 8 chorych (12,9%), średnionasilony u 37 (59,7%), znaczny u 15 (24,2%) i zamykający u 2 (3,2%). Obecność tkanki ziarninowej stwierdzono u 2 chorych (3,2%), jej brak u 60 (96,8%). Obecność gęstego śluzu zanotowano u 44 chorych (70,1%), jego brak u 18 (29,0%).

Wśród mężczyzn najczęstszymi objawami były: obecność gęstego śluzu w krtani 26 chorych (83,9%), rozlane przekrwienie błony śluzowej krtani, częściowe zwężenie kieszonek krtaniowych i średniego stopnia przerost spoidła tylnego, odpowiednio po 18 chorych (58%). Obrzęk fałdów głosowych i rozlany obrzęk błony śluzowej krtani najczęściej stwierdzano jako średnionasilony odpowiednio po 15 chorych (48,4%). Przekrwienie błony śluzowej samych nalewek obserwowano w 13 przypadkach (41,9%), częściowe zwężenie kieszonek krtaniowych i łagodny rozlany obrzęk krtani odpowiednio po 12 chorych (38,7%). Łagodny obrzęk fałdów głosowych obserwowano u 9 chorych (29%), znaczny przerost spoidła tylnego u 8 chorych (25,8%). Znaczny obrzęk fałdów głosowych stwierdzono u 5 chorych (16,1%), znaczny rozlany obrzęk śluzówki krtani u 4 chorych (12,9). W pojedynczych przypadkach stwierdzano: łagodny przerost spoidła tylnego u 3 chorych (9,7%) tkankę ziarninową, zamykający przerost spoidła tylnego i polipowaty obrzęk fałdów głosowych obserwowano u 2 chorych (6,5%). Obrzęku podgłośni nie stwierdzono.

Wśród badanych kobiet najczęstszymi objawami stwierdzanymi endoskopowo były: przekrwienie nalewek i łagodny rozlany obrzęk błony śluzowej krta-

ni, odpowiednio po 23 chore (74,2%). Obrzęk fałdów głosowych najczęściej definiowano jako łagodny – 18 chorych (58%). Przerost spoidła tylnego najczęściej był średniego stopnia – 19 chorych (61,2%). Obecność gęstej wydzieliny śluzowej odnotowano w 18 przypadkach (58%). Obrzęk fałdów głosowych średnionasilony występował u 9 kobiet (29%), rozlane przekrwienie błony śluzowej krtani w 8 przypadkach (25,8%), rozlany obrzęk śluzówki krtani średniego stopnia, częściowe zwężenie kieszonek krtaniowych oraz znaczny przerost spoidła tylnego u 7 (22,6%). W pojedynczych przypadkach obserwowano: polipowaty obrzęk fałdów głosowych – 3 chore (9,6%), obrzęk podgłośni i znacznego stopnia rozlany obrzęk śluzówki krtani – odpowiednio w 1 przypadku (3,2%). Tkanki ziarninowej w krtani nie obserwowano. Powyższą analizę skali RFS zawiera tabela VI

Tabela VI. Analiza skali RFS w badanej populacji

Cechy	Nasilenie	Łącznie (62)		Mężczyźni (31)		Kobiety (31)	
		n	%	n	%	n	%
Obrzęk podgłośni	nieobecny	61	98,4	31		30	96,7
	obecny	1	1,6	0		1	3,2
Zwężenie kieszonek krtaniowych	brak	34	54,8	12	38,7	22	71,0
	częściowe	25	40,3	18	58,1	7	22,6
	całkowite	3	4,8	1	3,2	2	6,5
Przekrwienie śluzówki	tylko nalewek	36	58,1	13	41,9	23	74,1
	rozlane	26	41,9	18	58,0	8	25,8
Obrzęk fałdów głosowych	łagodny	27	43,5	9	29,0	18	58,0
	średni	24	38,7	15	48,3	9	29,0
	znaczny	6	9,7	5	16,1	1	3,2
	polipowaty	5	8,1	2	6,4	3	9,6
Rozlany obrzęk śluzówki krtani	łagodny	35	56,5	12	38,7	23	74,1
	średni	22	35,5	15	48,3	7	22,5
	znaczny	5	8,1	4	12,9	1	3,2
	zamykający	0		0		0	
Przerost błony śluzowej spoidła tylnego	łagodny	8	12,9	3	9,6	5	16,1
	średni	37	59,7	18	58,0	19	61,2
	znaczny	15	24,2	8	25,8	7	22,6
	zamykający	2	3,2	2	6,4	0	
Tkanka ziarninowa	nieobecna	60	96,8	29	93,5	31	
	obecna	2	3,2	2	6,4	0	
Gęsty śluz	nieobecny	18	29.0	5	16,1	13	41,9
	obecny	44	70,1	26	83,8	18	58,0

Uśrednione wyniki skali RSI i skali RFS przedstawiono w tabeli VII:

Tabela VII. Uśrednione wyniki RSI i RFS

	Uśredniony wynik		
RSI/RFS	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety
RSI	19,6	19,2	20,1
RFS	10,9	12,3	9,6

Uśredniony wskaźnik RSI w badanej populacji wynosił 19,6 i był wyższy o 6,6 od wartości, od której przyjmuje się rozpoznawać LPR to jest RSI>13. U kobiet wskaźnik ten wynosił 20,1 (odchylenie standardowe 4,1) a u mężczyzn 19,2 (odchylenie standardowe 5,1).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie uśrednionego RSI kobiet i mężczyzn (test t-Studenta, p=0,46; wartość t=0,74; w teście równości wariancji p=0,25). Średnia wartość RSI dla kobiet wynosiła 20,1; dla mężczyzn – 19,2.

W teście Kruskala-Wallisa nie stwierdzono istotnej różnicy w wynikach skali RSI pomiędzy grupami z przewlekłym zapaleniem krtani, zapaleniem tylnego odcinka krtani oraz zmianami nowotworowymi (p=0,6).

Uśredniony wskaźnik RFS w badanej populacji wynosił 10,9 i przewyższał o 3,9 wartość, od której przyjmuje się rozpoznawać LPR to jest RFS>7. U mężczyzn wskaźnik ten był wyższy niż u kobiet i wynosił 12,3 (odchylenie standardowe 3,5) a u kobiet 9,6 (odchylenie standardowe 3,4).

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnią wartością RFS u kobiet i mężczyzn (test t-Studenta, p=0,002; wartość t=-3,22; w teście równości wariancji p=0,91). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy skalami RFS a RSI (k=0,03; p=0,82).

W teście Kruskala-Wallisa stwierdzono istotną różnicę w wynikach skali RFS pomiędzy grupami z przewlekłym zapaleniem krtani, zapaleniem tylnego odcinka krtani oraz zmianami nowotworowymi. Pacjenci ze zmianami nowotworowymi mieli najwyższą wartość RFS (p=0,005).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartościami skali RFS a wartościami skali RSI (k=0,03; p=0,82).

W tabeli VIII przedstawiono wyniki skali RSI i skali RFS z uwzględnieniem palenia papierosów:

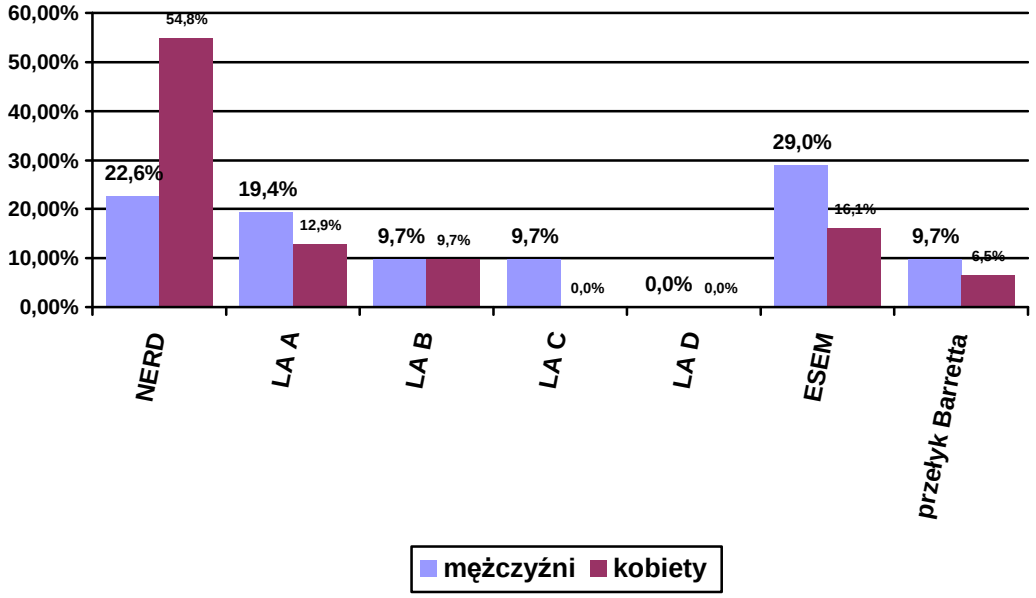
Tabela VIII. Uśrednione wyniki skal RSI i RFS u osób palących i niepalących z podziałem na płeć

	Uśredniony wynik				
RSI/RFS	Cała populacja	Palący mężczyźni	Palące kobiety	Niepalący mężczyźni	Niepalące kobiety
RSI	19,6	21,5	20,2	17,7	20,1
RFS	10,9	15	15,25	12,1	10,2

Porównanie uśrednionych wyników skali RSI i skali RFS wśród osób palących i niepalących pokazuje, że wyższe wartości RSI i RFS występują u osób palących, przy czym dla RSI najwyższe wartości stwierdza się u palących mężczyzn a najwyższe RFS u palących kobiet.

4b. Analiza gastrologiczna badanego materiału

Na rycinie 13 i w tabeli IX przedstawiono charakterystykę zmian w przełyku stwierdzonych podczas gastroskopii z podziałem na mężczyzn i kobiety.



Rycina 13. Charakterystyka zmian w gastroskopii dla przełyku wśród badanej populacji

Analizując wyniki badania gastroskopowego u mężczyzn zmian w przełyku nie stwierdzono w 7 przypadkach (22,6%). Najczęściej rozpoznawano ESEM – 9 (29,0%) oraz łagodne zapalenie przełyku – 6 chorych (19,4%). Bardziej nasilone zmiany zapalne w przełyku rozpoznano u 6 chorych (LA B – 3 chorych 9,7%, LA C – 3 chorych 9,7%). Przełyk Barretta stwierdzono w 3 przypadkach (9,7%). Nie obserwowano ciężkiej postaci zapalenia przełyku (LA D).

Wśród u kobiet zmian nie obserwowano (NERD) w 17 przypadkach (54,8%). Najczęściej stwierdzanymi zmianami były podejrzenie przełyku Barretta (ESEM) w 5 przypadkach (16,1%) oraz łagodne zmiany zapalne przełyku w skali Los Angeles LA A – 4 (12,9%) i średnionasilonym LA B – 3 (9,7%). Przełyk Barretta rozpoznano u 2 kobiet (6,5%). Nie obserwowano nasilonych zmian zapalnych przełyku (LA C i LA D). Powyższe dane ilustruje tabela IX. W teście Kruskala-Wallisa, będącego nieparametrycznym odpowiednikiem analizy wariancji

(ANOVA) wykazano istotną różnicę dla średniego wieku w grupach pacjentów z poszczególnymi zmianami w gastroskopii przełyku (bez zmian, ESEM, LA (p=0,02). Test chi-kwadrat wykazał graniczną istotność różnicy częstości występowania zmian w gastroskopii przełyku w zależności od płci (p=0,05, chi-kwadrat=5,92). Test chi-kwadrat nie wykazał różnic częstości występowania ESEM i LA, jak również obrazu prawidłowego w gastroskopii (NERD) (chi-kwadrat=1,97; p=0,38).

Tabela IX. Charakterystyka zmian w przełyku w badanej populacji na podstawie gastroskopii

Zmiany w gastroskopii (przełyk)	Łącznie (62)		Mężczyźni (31)		Kobiety (31)	
	n	%	n	%	n	%
NERD	24	38,7	7	22,6	17	54,8
LA A	10	16,1	6	19,4	4	12,9
LA B	6	9,7	3	9,7	3	9,7
LA C	3	4,8	3	9,7	0	
LA D	0		0		0	
Przełyk Barretta	5	8,1	3	9,7	2	6,5
ESEM	14	22,6	9	29,0	5	16,1

W tabeli X przedstawiono charakterystykę zmian w żołądku stwierdzonych podczas gastroskopii, z podziałem na mężczyzn i kobiety.

Tabela X. Charakterystyka zmian w żołądku dla badanej populacji na podstawie gastroskopii

Zmiany w gastroskopii (żołądek)	Łącznie (62)		Mężczyźni (31)		Kobiety (31)	
	n	%	n	%	n	%
Żołądek bez zmian	20	32,3	13	41,9	7	22,6
Zapalenie żołądka	36	58,1	15	48,4	21	67,7
Nadżerki/wrzody	6	9,7	3	9,7	3	9,7

Analizując badanie gastroskopowe żołądka najczęściej stwierdzano zapalenie żołądka – 36 chorych (58,1%). Zmiany erozyjne w żołądku (nadżerki i wrzody) stwierdzono u 6 chorych (9,7%). Zmian endoskopowych w żołądku nie obserwowano u 20 chorych (32,3%).

Wśród mężczyzn zapalenie żołądka stwierdzono w 15 przypadkach (48,4%) a zmiany erozyjne w 3 (9,7%). Brak zmian endoskopowych w żołądku zanotowano u 13 (41,9%). Wśród kobiet zapalenie żołądka stwierdzono 21 przypadkach (67,7%) a zmiany erozyjne u 3 (9,7%). Zmian endoskopowych w żołądku nie obserwowano u 7 (22,6%).

W teście chi-kwadrat stwierdzono istotną różnicę częstości występowania nadżerek/wrzodów, zapalenia żołądka a także obrazu normalnego w gastroskopii (test chi-kwadrat=23,45; $p<0,0001$). Test chi-kwadrat Mantela-Haenszela nie wykazał istotnej różnicy częstości występowania zmian w gastroskopii żołądka w zależności od płci ($p=0,37$, chi-kwadrat=1,94).

Uśrednione wyniki parametrów w pH-metrii charakteryzujące badaną populacje zestawiono w tabeli XI.

Tabela XI. Charakterystyka badanej populacji na podstawie uśrednionych wyników parametrów w pH-metrii

Parametry pH-metryczne dla refluksu kwaśnego	ogółem	mężczyźni	kobiety
Liczba epizodów refluksu (norma= 17/dobę)	215,4	262,2	170,5
Liczba epizodów refluksu >5min (norma= 5/dobę)	6,5	7,5	4,9
Najdłuższy epizod refluksu (w minutach, norma <22min)	58	44,4	63,6
Frakcja czasu pH<4 (w procentach, norma= 6,9%)	22,8	21,9	22,7
Frakcja czasu pH<4 w pozycji leżącej (w procentach, norma=3,45%)	16,8	19,6	12,5
Indeks refluksowy (liczba refluksów na godzinę, norma= 4,2%)	15,5	20,1	10,9
Wskaźnik DeMeestera (norma < 14,72)	67,6	76,3	54,7

Analizując parametry pH-metryczne stwierdzono, że uśredniona liczba epizodów refluksu wynosiła 215,4 i przewyższała o 198,4 wartość graniczną (norma liczby epizodów refluksu wynosi ≤17). U mężczyzn wartość ta wynosiła 262,2 i była wyższa niż u kobiet – 170,5.

Liczba epizodów refluksu dłuższych niż 5 min. wynosiła średnio 6,5 przy normie wynoszącej 5. U mężczyzn wynosiła 7,5 a u kobiet 4,9 nie przekraczając wartości granicznej.

Najdłuższy epizod refluksu wyniósł średnio 58 minut (norma <22min.), u mężczyzn 44,4 minut u kobiet 63,6 minut.

Frakcja czasu pH kwaśnego w badanej populacji wynosiła średnio 22,8% przy normie ≤ 6,9%. U kobiet wartość ta wynosiła 22,7% a u mężczyzn 21,9%. Frakcja

czasu kwaśnego pH w pozycji leżącej wynosiła średnio 16,8% (norma ≤3,45%), u mężczyzn 19,6% a u kobiet 12,5%.

Indeks refluksowy wynosił średnio 15,5 refl/godz (norma ≤4,2 refl/godz). U mężczyzn wartość ta wynosiła 20,1 a u kobiet 10,9.

Wskaźnik DeMeestera (DM) wynosił średnio 67,6 i był wyższy o 52,9 od wartości, od której przyjmuje się rozpoznawać refluks kwaśny, to jest <14,72. U mężczyzn wartość ta wynosiła 76,3 a u kobiet 54,7.

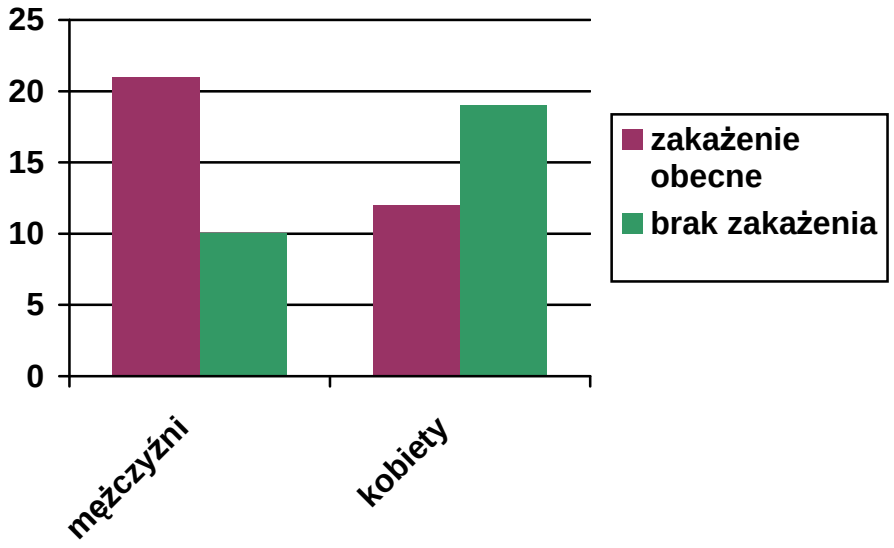
W teście t-Studenta nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy średnim wskaźnikiem DeMeestera w pH-metrii w zależności od płci; p=0,22, t=-1,22. W teście na równość wariancji p=0,3.

Obecność *Helicobacter pylori* stwierdzoną na podstawie testu ureazowego w części przedodźwiernikowej żołądka wśród badanej populacji z uwzględnieniem płci przedstawiono w tabeli XII. i na rycinie 14.

Tabela XII. Wynik testu ureazowego wśród badanej populacji

Zakażenie *Helicobacter pylori*	Łącznie (62)		Mężczyźni (31)		Kobiety (31)	
	n	%	n	%	n	%
Obecne	33	53,2	21	67,7	12	38,7
Brak	29	46,8	10	32,3	19	61,3

Na podstawie Helicotestu obecność bakterii *Helicobacter pylori* podczas gastroskopii potwierdzono u 33 chorych (53,2%), wśród mężczyzn u 21 (67,7%), a wśród kobiet u 12 (38,7%). W teście chi-kwadrat zakażenie *Helicobacter pylori* istotnie częściej występował u mężczyzn (p=0,04)



Rycina 14. Obecność *Helicobacter pylori* w części przedodźwiernikowej z uwzględnieniem płci

4c. Analiza wybranych parametrów laryngologicznych i gastrologicznych

Obecność zakażenia *Helicobacter pylori* z uwzględnieniem zmian w krtani przedstawiono w tabeli XIII.

Tabela XIII. *Helicobacter pylori* żołądku z uwzględnieniem rozpoznań endoskopowych w krtani

	Helicobacter pylori (+)	
	n	%
Zapalenie tylnego odcinka krtani (37)	18	48,6
Przewlekłe proste zapalenie krtani (14)	6	42,9
Rak krtani (5)	5	100,0
Choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego (3)	1	
Ziarniniak krtani (2)	2	
Leukoplakia (1)	1	

Analizując zakażenie części przedodźwiernikowej bakterią *Helicobacter pylori* (Hp) w powiązaniu z rozpoznaniem endoskopowym w krtani stwierdzono, że dodatni test ureazowy na Hp w żołądku miało 18/37 chorych z zapaleniem tylnego odcinka krtani (48,6%), 6/14 chorych z przewlekłym prostym zapaleniem

krtani (42,9%), 5/5 chorych z rakiem krtani (100%), 2/2 chorych z ziarniniakiem krtani (100%) oraz w pojedynczych przypadkach pacjenci z chorobą wysiękową przestrzeni Reinkego i leukoplakią odpowiednio po 1 chorym.

Analizując materiał z uwzględnieniem rozpoznania laryngoskopowego i endoskopowego przełyku stwierdzono, że najwięcej było pacjentów, u których jednocześnie stwierdzono zapalenie tylnego odcinka krtani i brak zmian endoskopowych przełyku – 12 (19,4%). W dalszej kolejności byli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka krtani i podejrzeniem metaplazji jelitowej (ESEM) – 10 (16,1%), chorzy z zapaleniem tylnego odcinka krtani i łagodnym zapaleniem przełyku typu LA A – 7 (11,3%), przewlekłym prostym zapaleniem krtani bez zmian endoskopowych przełyku – 6 (9,7%), zapaleniem tylnego odcinka krtani i zapaleniem przełyku typu LA B – 5 (8,1%), rakiem krtani i brakiem zmian w przełyku oraz przewlekłym prostym zapaleniem krtani i podejrzeniem metaplazji jelitowej – w obu przypadkach po 3 osoby (4,8%). Zapalenie tylnego odcinka krtani z przełykiem Barretta, przewlekłe proste zapalenie krtani z przełykiem Barretta oraz przewlekłe proste zapalenie krtani z zapaleniem przełyku typu LA A rozpoznano w 2 przypadkach (3,3%). Powyższe dane przedstawiono w tabeli XIV.

Tabela XIV. Liczba chorych z uwzględnieniem rozpoznań laryngoskopowych krtani i rozpoznań endoskopowych przełyku

	Zapalenie tylnego odcinka krtani (37)	Przewlekłe proste zapalenie krtani (14)	Rak krtani (5)	Choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego (3)	Ziarniniak krtani (2)	Leukoplakia (1)	Łącznie
NERD (24)	12	6	3	1	1	1	24
LA A (10)	7	2	0	1	0	0	10
LA B (6)	5	0	1	0	0	0	6
LA C (3)	1	1	1	0	0	0	3
ESEM (14)	10	3	0	1	0	0	14
Przełyk Barretta (5)	2	2	0	0	1	0	5
Łącznie	37	14	5	3	2	1	62

Analiza pacjentów ze zmianami nowotworowymi i przednowotworowymi w krtani (6 chorych) nie wykazała zmian w przełyku w 4 przypadkach. U 2 chorych stwierdzono refluksowe zapalenie przełyku (LA A i LA B). Zmiany w żołądku wykazały zapalenie u 4 chorych, wrzód żołądka u 1 i nadżerkowe zapalenie żołądka u 1. U wszystkich chorych pH-metria wykazała obecność kwaśnego refluksu. We wszystkich przypadkach wskaźniki RSI i RFS potwierdziły obecność LPR. U wszystkich chorych zmiany laryngoskopowe zlokalizowane były na fałdach głosowych. U 3 chorych stwierdzono raka fałdu głosowego w stadium T2, u 2 w stadium T1 a u 1 leukoplakię. Powyższe dane przedstawiono w tabeli XV.

Tabela XV. Charakterystyka laryngologiczna i gastrologiczna chorych z rakiem krtani i stanem przedrakowym krtani

Płeć, wiek	RSI	RFS		Gastroskopia	Wskaźnik DeMeestera
1. M, 72	14	15	rak fałdu głosowego T2	przełyk bz; zapalenie żołądka	282,4
2. M, 71	15	15	rak fałdu głosowego T2 (M l. 71)	przełyk bz; zapalenie żołądka	36
3. M, 58	21	14	rak fałdu głosowego T1	przełyk bz, zapalenie żołądka	20,2
4. M, 64	27	14	rak fałdu głosowego T1	LAB zapalenie żołądka	117,7
5. M, 63	30	21	rak krtani T2	LAC, wrzód żołądka	67,9
6. M, 57	11	17	leukoplakia	przełyk bz, nadżerki żołądka	98,7

Analiza pacjentów z przełykiem Barretta, który jest stanem przedrakowym (5 chorych) wykazała obecność zróżnicowanych zmian zapalnych w krtani. Przewlekłe proste zapalenie krtani i zapalenie tylnego odcinka krtani stwierdzono odpowiednio w 2 przypadkach. W 1 rozpoznano ziarniniaka fałdu głosowego. Zmian nowotworowych nie stwierdzono. 4 z 5 chorych paliło papierosy. U 1 chorego badanie pH-metrycznie nie wykazało cech kwaśnego refluksu. Powyższe dane przedstawiono w tabeli XVI.

Tabela XVI. Charakterystyka laryngologiczna i gastrologiczna chorych z przełykiem Barretta

Przełyk Barretta	RSI	RFS	Laryngoskopia	Wsk. DeMeestera
1. M, l. 78, papierosy (-) praca głosem (-)	21	11	ziarniniak	89,3
2. K, l. 64, papierosy (+) praca głosem (+)	16	20	przewlekłe proste zapalenie krtani	171,3
3. M, l. 60, papierosy (+) praca głosem (-)	22	15	zapalenie tylnego odcinka krtani	40,4
4. M, l. 59, papierosy (+) praca głosem (-)	20	16	przewlekłe proste zapalenie krtani	212,1
5. K, l. 41, papierosy (+) praca głosem (-)	21	10	zapalenie tylnego odcinka krtani	pH (-)

Tabela XVII przedstawia charakterystykę chorych, u których stwierdzono skrajne wartości skali RSI i skali RFS.

Tabela XVII. Charakterystyka chorych ze skrajnymi wartościami skali RSI i RFS

	Płeć i wiek	Papierosy	Praca głosem	Laryngoskopia	Gastroskopia	pH-metria
Najniższe RSI = 14	M, 35	nie	nie	zapalenie tylnego odcinka krtani	LA A	DM=49,9
Najwyższe RSI = 30	M, 63*	tak	nie	rak krtani	LA C	DM= 74
Najniższy RFS = 8	K, 57	nie	nie	zapalenie tylnego odcinka krtani	LA B	DM=12,8
Najwyższy RFS = 30	M, 63*	tak	nie	rak krtani	LA C	DM= 74

* ten sam chory

Pacjent z najniższą wartością RSI, wynoszącą 14, to mężczyzna, który nadużywał głosu i nie palił papierosów. Zarówno badanie gastroskopowe jak i pH-metryczne potwierdziło cechy GERD. W badaniu laryngoskopowym stwierdzono zapalenie tylnego odcinka krtani. Chora z najniższą wartością RFS wynoszącą 8 to kobieta nie nadużywająca głosu i nie paląca papierosów. W badaniu laryngoskopowym stwierdzono zapalenie tylnego odcinka krtani. Badanie gastroskopowe wykazało cechy zapalenia przełyku a badanie pH-metryczne nie wykazało cech kwaśnego GERD. Osoba z najwyższymi wartościami RFS (30) i RSI (30) to mężczyzna palący papierosy nie nadużywający głosu. W badaniu laryngoskopowym rozpoznano raka krtani. Badanie gastroskopowe i pH-metryczne potwierdziło obecność kwaśnego refluksu.

W teście Kruskala-Wallisa, będącego nieparametrycznym odpowiednikiem analizy wariancji (ANOVA) dokonano analizy wybranych parametrów laryngologicznych i gastrologicznych.

Nie wykazano istotnej różnicy dla średnich wartości RSI w grupach pacjentów z rozpoznaniami gastroskopowymi NERD, zapaleniem przełyku (LA) i ESEM (p=0,31).

Nie wykazano istotnej różnicy dla średnich wartości RFS w grupach pacjentów z rozpoznaniami gastroskopowymi NERD, zapaleniem przełyku (LA) i ESEM (p=0,98).

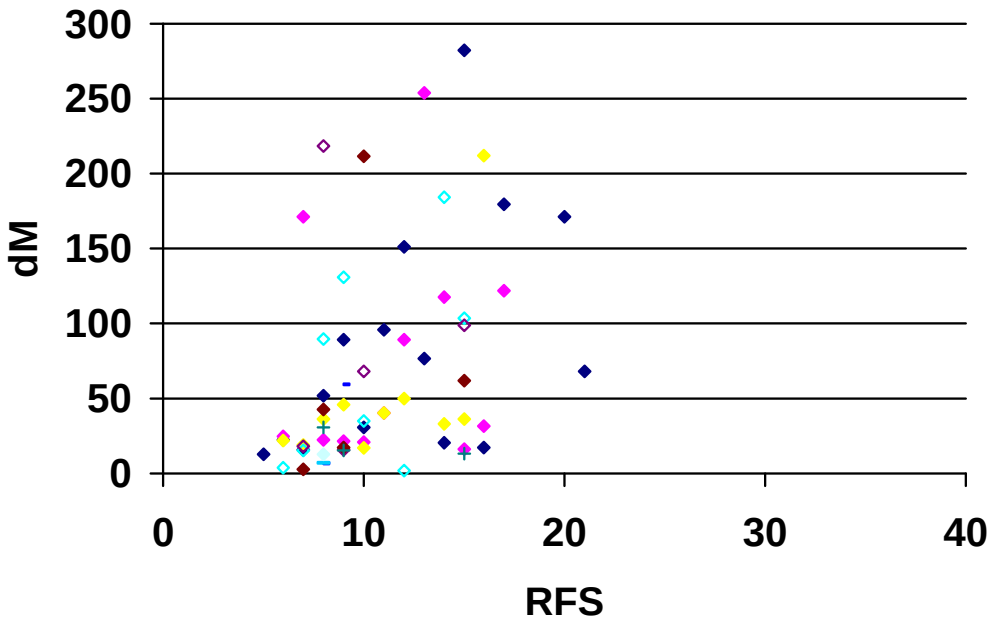
Nie wykazano istotnej różnicy dla średnich wartości RSI w grupach pacjentów z poszczególnymi zmianami w gastroskopii żołądka (bez zmian, zapalenie żołądka, nadżerki/wrzody) (p=0,37).

Nie wykazano istotnej różnicy dla średnich wartości RFS w grupach pacjentów z poszczególnymi zmianami w gastroskopii żołądka (bez zmian, zapalenie żołądka, nadżerki/wrzody) (p=0,18).

Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wskaźnikiem DeMeestera w pH-metrii a wynikami skali RSI (współczynnik korelacji liniowej k=-0,06; p=0,6).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy wskaźnikiem DeMeestera w pH-metrii a grupami z przewlekłym zapaleniem krtani, zapaleniem tylnego odcinka krtani oraz zmianami nowotworowymi, (p=0,29).

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartościami wskaźnika DeMeestera w pH-metrii a wynikami skali RFS (współczynnik korelacji liniowej k=0,39; p=0,002). Powyższą korelacje zilustrowano na rycinie 15.



Rycina 15. Zależność wartości wskaźnika de Meestera od wyników skali RFS

5. Omówienie

Symptomatologia choroby refluksowej coraz częściej wykracza poza ramy gastroenterologii a sama choroba staje się problemem interdyscyplinarnym. Jednym z nich jest refluks krtaniowo-gardłowy, choroba będąca istotnym zagadnieniem w praktyce otolaryngologicznej. Doniesień na temat częstości występowania refluksu krtaniowo-gardłowego wśród chorych z chorobą refluksową jest niewiele, jednak jak podaje Byrne, częstość występowania refluksu krtaniowo-gardłowego wśród chorych z GERD wynosi 21% a zdaniem Bercina LPR obserwuje się u 4 do 10% chorych z GERD [138, 139]. Wyniki uzyskane w tej pracy (9,3%) korespondują z tymi, które prezentuje Bercin. Wyniki z pracy Byrne'a są wyższe i odbiegają od uzyskanych w moim materiale. Można to tłumaczyć faktem, że praca pochodzi z Irlandii, czyli z rejonu Europy o stosunkowo wysokiej częstości występowania GERD.

Poza krtanią, chorzy z GERD mogą mieć problemy także ze strony innych narządów głowy i szyi, jak ucho środkowe, zatoki przynosowe czy gardło, jednak ich związek z GERD nie został potwierdzony i dlatego nie był analizowany w badanym materiale. W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele badań odpowiadających na pytanie jaki odsetek chorych z chorobą refluksową ma refluks krtaniowo-gardłowy. Może wynikać to z faktu, że LPR nie jest do końca poznaną chorobą a patomechanizm niektórych chorób laryngologicznych przypuszczalnie związanych z GERD nie precyzuje czy są one wtórne czy może pierwotne do choroby refluksowej. Ponadto samo środowisko otolaryngologów jest podzielone co do istoty refluksu krtaniowo-gardłowego. Wielu autorów podchodzi krytycznie do zjawiska refluksu pozaprzełykowego włączając w to refluks krtaniowo-gardłowy. Mając na uwadze krytyczny punkt widzenia, należy jednak zauważyć, że sam problem refluksu krtaniowo-gardłowego doczekał się potwierdzenia. W 2006 roku na konferencji w Montrealu zaproponowano konsensus, któ-

ry określił definicję refluksu żołądkowo-przełykowego oraz powiązał go z innymi chorobami [1]. Między innymi potwierdzono tam, że zapalenie krtani może być pochodzenia refluksowego i włączono je do chorób o uznanym związku z chorobą refluksową. Ponadto zasygnalizowano, że istnieją także choroby o związku proponowanym z GERD czyli takie, które być może doczekają się potwierdzenia w badaniach. Wśród nich istnieją aż 3 choroby będące w sferze zainteresowania otolaryngologów: zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego oraz zapalenie zatok przynosowych. Włączenie ich do kanonu chorób o związku uznanym zamknęło by debatę co do wiarygodności refluksu krtaniowo-gardłowego. Oprócz samego Konsensusu z Montrealu istnieją także skale, które standaryzują i obiektywizują symptomy oraz obraz endoskopowy krtani. Są to wspomniane już wcześniej skale RSI (*Reflux Symptom Index*) i RFS (*Refluks Finding Score*) [93, 94].

Istnieją doniesienia, które omawiają poszczególne objawy laryngologiczne oraz choroby i ich związek z GERD [67, 68, 71, 72]. Liczba publikacji na temat LPR, także i tych krytycznych, w ciągu 30 ostatnich lat stale rośnie. Podczas gdy pod koniec lat siedemdziesiątych były to pojedyncze doniesienia, po 2000 roku rocznie ukazuje się kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt prac. Prawdziwy wysyp publikacji notuje się w 2006 roku, kiedy opublikowano ich prawie 100. Nie należy zapominać, że właśnie w 2006 roku odbyła się konferencja gastrologiczna w Montrealu.

Niezwykle interesującą wydaje się praca Kotby'ego wydana w bieżącym roku [140]. Dokonuje on analizy wszystkich publikacji (było ich 436) na temat refluksu krtaniowo-gardłowego w latach 1977-2008. Wynika z niej, że najwięcej prac z tego okresu (151) to artykuły poglądowe na temat LPR, nieco mniej, bo 149 prac, dotyczy diagnostyki LPR a 73 prace – leczenia zarówno farmakologicznego jak i chirurgicznego. Najmniej prac dotyczy aspektu etiologii LPR − 35 i patogenezy LPR, na temat której opu-

blikowano tylko 18 doniesień. Mała liczba publikacji na temat etiologii i patogenezy nie wynika bynajmniej z braku zainteresowania problemem tylko z trudności, którą sprawia sam refluks krtaniowo-gardłowy. Nie należy zapominać, że wiele objawów tego schorzenia jest nieswoistych a przez to diagnostyka różnicowa bardzo utrudniona. Ponadto nakładanie się innych czynników, na przykład środowiskowych, może interferować zaburzając drogę do poznania etiologii i patogenezy tej choroby.

Ze względu na dużą częstość występowania GERD zasadniczy trzon badanej grupy stanowili pacjenci z Poradni Gastrologicznej z pierwotnie rozpoznaną chorobą refluksową, u których następnie poszukiwano cech refluksu krtaniowo-gardłowego. Mniejszą grupę stanowili chorzy z Kliniki Otolaryngologicznej, z pierwotnie rozpoznanymi zmianami w krtani, u których w drugiej kolejności diagnozowano chorobę refluksową. Zabieg ten miał na celu uniknięcie pewnej tendencyjności w prowadzonych badaniach. Pokazał on, że zarówno chorzy z pierwotnie rozpoznanym GERD jak i ci, u których występowały zmiany w krtani mają refluks krtaniowo-gardłowy.

Palenie papierosów może być jednym z czynników torujących drogę do wystąpienia GERD [80]. W badanej populacji nieco ponad ¼ chorych paliła papierosy. Wspólnie z GERD palenie papierosów może nasilać zmiany w krtani. Odzwierciedlać to mogą uzyskane wyniki, gdyż w badanym materiale chorzy palący mieli wyższe wartości skal RFS i RSI w porównaniu z chorymi niepalącymi. Ponadto właśnie wśród osób palących byli chorzy z chorobą nowotworową i stanem przedrakowym krtani. Grupa osób palących nie była reprezentacyjna statystycznie, tak więc wnioskowanie w tym przypadku jest znacznie ograniczone. Mała liczba osób palących w badanym materiale wynika stąd, że starano się uniknąć powiązania wpływu tytoniu z analizowanymi zmianami w krtani.

Innym czynnikiem, który wspólnie z GERD może dodatkowo wywoływać działanie drażniące na krtań jest wysiłek głosowy. W badanym materiale chorzy tacy stanowili ponad 1/5. Ze względu na małą liczbę tych chorych wnioskowanie statystyczne nie jest możliwe, jednak dane z piśmiennictwa pokazują, że wysiłek głosowy może mieć istotne znaczenie w patogenezie refluksu krtaniowo-gardłowego [13]. Często właśnie wysiłek głosowy w niektórych grupach społecznych, na przykład u śpiewaków sprawia, że rozpoznanie LPR jest u ich częste.

Symptomatologia LPR jest bardzo zróżnicowana. W celu uporządkowania i ujednolicenia objawów do ich oceny posłużono się skalą RSI. Jak podaje Koufman, najczęściej występującymi objawami są: chrypka, kaszel, uczucie ciała obcego i dysfagia [78]. Inni autorzy wykazują także, że chrypka jest najczęstszym objawem u chorych z LPR [65, 80]. Według Koufmana, chrypka występuje u 92% chorych z LPR [78]. Jak podaje Vaezi, chrypka spowodowana przez GERD występuje u 10% pacjentów [141]. W przedstawianym materiale zdecydowana większość chorych miała chrypkę (93,5%), jednak występowała ona dopiero na 5 miejscu pod względem częstości, co może być tłumaczone zbyt małą grupą badawczą oraz specyficzną analizą skali pod kątem stopnia nasilenia danego objawu według skali RSI. W badanej pracy objawem, który występował najczęściej było odchrząkiwanie. Występował on u wszystkich chorych, jednak różny był stopień jego nasilenia. Drugie miejsce, co zaskakujące, zajmowały objawy gastryczne, w tym zgaga, która u pacjentów z LPR występuje raczej rzadko [80]. Jak podaje Ossakow, w przebadanej populacji zgaga występowała tylko u 6%, u Belafsky'ego wartość ta wynosi 40% [80, 65]. Duża częstość występowania objawów gastrycznych, w tym zgagi, wynikać może z faktu, iż większość badanych chorych stanowili pacjenci z Poradni Gastrologicznej, którzy trafili tam właśnie z powodu zgagi, jako głównej dolegliwości i manifestacji choroby refluksowej. Kolejnym objawem, z którym

bywa utożsamiany refluks krtaniowo-gardłowy jest przeszkoda w gardle. Występowała ona w badanej populacji u większości chorych i na 3 miejscu pod względem częstości. Według Belafsky'ego, uczucie ciała obcego występuje u 1/3 chorych z LPR [65]. Inne objawy to gęsty śluz, który był na 4 miejscu pod względem nasilenia. Najrzadziej występujące były kaszel i duszność. Kaszel jako objaw refluksu krtaniowo-gardłowego występował w doniesieniach niektórych autorów wyprzedzał nawet pod względem częstości dysfagię czy uczucie ciała obcego.

Uśredniony wynik skali RSI wynosił 19,6 i był zbliżony do tych podawanych w literaturze. Jak podaje Belafsky, uśredniony wynik skali RSI w grupie 25 przebadanych chorych podczas wstępnej wizyty wynosił 19,9 [94] a u Schindlera, który przebadał grupę 80 chorych, uśredniona wartość podczas pierwszego testu skalą RSI wynosiła 21,1 a powtórna 19,6 czyli tak jak w badanym materiale [142].

W obrazie endoskopowym krtani, jak do tej pory, nie dostrzeżono żadnej cechy morfologicznej, która byłaby patognomoniczna dla refluksu krtaniowo-gardłowego. Jak podaje wielu autorów [65,78,80,94], charakterystyczne dla refluksu krtaniowo-gardłowego mogą być zmiany w tylnym odcinku krtani. Wynika to z bliskości anatomicznej ust przełyku i tylnego odcinka krtani, stąd podczas wstecznego zarzucania treści żołądkowej najczęściej drażniona jest okolica nalewek. Jak podaje Koufman, najbardziej charakterystyczne zmiany tylnego odcinka to obrzęk oraz zaczerwienienie, występujące w podobnych proporcjach z nieco częstszym występowaniem obrzęku (odpowiednio 89% i 87%) [78]. W badanym materiale u nieco ponad połowy chorych obserwowano zaczerwienienie nalewek. Wynik ten jest niższy od podawanych w literaturze. Toros podaje, że zaczerwienienie nalewek występowało u prawie 80% pacjentów [143]. Obrzęk błony śluzowej tylnego odcinka krtani widoczny był u wszystkich przebadanych chorych, z czego nieco ponad połowa miała obrzęk łagodny a pozostali bar-

dziej nasilone zmiany obrzękowe w krtani. Wspomniane cechy zostały określone na podstawie skali RFS. Inną cechą zmian w krtani, która bywa utożsamiana z refluksem krtaniowo-gardłowym jest przerost spoidła tylnego. Jak podaje Belafsky [65], nie jest on zbyt czułą cechą charakterystyczną dla LPR ale w połączeniu z innymi objawami jest objawem znaczącym. W analizowanym materiale zdecydowana większość chorych miała przerost spoidła tylnego w stopniu bardziej nasilonym niż łagodny. Najrzadziej w skali RFS zanotowano występowanie zmian ziarninowych oraz obrzęk podgłośni. Jak podaje Belafsky, obrzęk podgłośni u chorych z LPR wynosi 70%, wynik ten nie koresponduje z uzyskanym w badanym materiale [65]. Zmiany ziarninowe fałdów głosowych mogą być także wywoływane przez GERD. Ich częstość u chorych z LPR wynosi 18% [80]. W tej pracy jedynie u pojedynczych chorych znaleziono ziarninę w krtani. Fakt ten może być także tłumaczony stosunkowo małą grupą badawczą. Podsumowując, uśrednione wyniki skali RFS nieznacznie różnią się od przytaczanych w literaturze. Jak podaje Belafsky, uśredniony wynik skali RFS u 40 przebadanych chorych wynosił 11,5 podczas gdy w tym opracowaniu − 10,9 [93].

Inne zmiany morfologiczne, obejmujące całą krtań, które mogą występować w przebiegu choroby refluksowej, najczęściej są pochodzenia zapalnego. Jak podaje Richter, przewlekłe zmiany zapalne towarzyszące GERD mogą występować w 60% [144]. W prezentowanej pracy zmiany zapalne zdecydowanie zdominowały grupę badawczą stanowiąc ponad 90%. Zapalenie tylnego odcinka krtani często utożsamiane jest z GERD, jednak nie jest to choroba specyficzna dla GERD, gdyż może ona występować także u osób zdrowych. Pojedyncze cechy tego zapalenia, wymieniane wcześniej, jak obrzęk czy zaczerwienienie mają ścisły związek z GERD. Jak podaje Havas, jedynie 13% z 15 przebadanych chorych z zapaleniem tylnego odcinka krtani miało LPR [110]. Jednak w pracy Nostranta wśród 20 przebadanych chorych z LPR zapalenie tylnego

odcinka krtani stwierdzono w ¾ przypadków w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie zapalenie odcinka tylnego obserwowano tylko u 12% chorych [145]. W tej pracy zapalenie tylnego odcinka stwierdzano najczęściej i stanowiło ono prawie połowę wszystkich rozpoznań. Sugerować to może ścisły związek tego schorzenia z refluksem krtaniowo-gardłowym. Jednak brak grupy kontrolnej uniemożliwia interpretacje tego zjawiska.

Oprócz przeważającej liczby rozpoznań zapalnych w krtani, u prawie 10% badanych chorych stwierdzono raka lub stan przedrakowy. Wielu autorów podkreśla związek raka krtani z chorobą refluksową, jednak nie zostało w pełni udowodnione czy jest on pierwotny czy też wtórny do GERD [65,101-107]. Często podkreśla się udział GERD jako kofaktora przy równoczesnym nałogu palenia w procesie kancerogenezy [103]. Wiadomo, że palenie powoduje zmniejszenie napięcia mięśnia zwieracza przełykowego dolnego, torując tym samym drogę do wystąpienia objawów GERD. Działanie obu czynników potencjalizuje się a efekt drażniącego działania na krtań jest dużo większy niż w przypadku działania jednego tylko czynnika. Należy zauważyć, że w omawianym materiale wszyscy chorzy z rozpoznaniami nowotworowymi palili papierosy. Mogłoby to tłumaczyć efekt potencjalizacji ale oprócz palących chorych z rakiem krtani, byli także inni palący ze zmianami zapalnymi. Olson, znalazł raka krtani także u niepalących chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym, co tłumaczyłoby inny patomechanizm działania kwaśnego soku żołądkowego na krtań [105]. W badanym materiale nie obserwowano tego zjawiska. Rak u badanych chorych zlokalizowany był w obszarze głośni i był we wczesnym stadium.

Niezmiernie rzadko w badanym materiale rozpoznawano zapalenia wytwórcze krtani. Jak podaje Chung, LPR może odgrywać rolę jako czynnik etiologiczny w rozwo-

ju polipów oraz obrzęku Reinkego[146]. Ze względu na małą grupę rozpoznań nie podejmowano próby analizy statystycznej tego zjawiska.

Wśród chorych z LPR stosunkowo rzadko występują zmiany endoskopowe przełyku. Jak podaje Wiener, liczba ta może wynosić 28%, podczas gdy w pracy Kamela – 19% [109,147]. Wśród badanych chorych liczby te były wyższe. U kobiet prawie ¾ miała zmiany endoskopowe, zaś u mężczyzn prawie połowa badanych. Trudno przypuszczać co było przyczyną tego zjawiska, może fakt większej grupy chorych z Poradni Gastrologicznej w badanym materiale, którzy najczęściej trafiali do gastrologa ze zgagą i podejrzeniem później potwierdzanego GERD, w przypadku którego częściej dochodzi do zmian endoskopowych w przewodzie pokarmowym niż u chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ujemny wynik badania gastroskopowego nie wyklucza obecności choroby refluksowej, zarówno w przewodzie pokarmowym jak i poza nim, na przykład w krtani.

Jak podaje Belafsky liczba chorych z zapaleniem przełyku u chorych z LPR wynosi tylko 12%, w materiale Torosa na zapalenie przełyku chorowało jedynie 5 z 45 badanych chorych (1,1%) [143]. W badanym materiale liczby te były znacznie wyższe. Wśród mężczyzn więcej było przypadków zapaleń przełyku niż u kobiet. Wśród mężczyzn zmiany zapalne w przełyku zaobserwowano prawie u 40% pacjentów, zaś u kobiet u nieco ponad 20%. Były to zapalenia typu A, B i C według klasyfikacji Los Angeles przy czym najczęściej stwierdzano łagodne zapalenie przełyku. Podobnie w materiale Torosa, wśród chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym także najczęściej stwierdzano łagodną postać zapalenia przełyku, jednak poza nią nie obserwowano postaci bardziej nasilonych. Wśród chorych z LPR częściej występują łagodniejsze formy zapalenia przełyku. Dowodzi tego także spostrzeżenie Oridate'a, który wśród 45 chorych

stwierdził zapalenie typu A i B [148]. W prezentowanym materiale nie obserwowano ciężkiej postaci zapalenia przełyku (LA typu D).

Innym rozpoznaniem stwierdzanym u chorych był przełyk Barretta, który wśród badanych chorych występował u nieco ponad 8%. Wynik ten jest podobny do otrzymanego przez Belafsky'ego, który chorobę tą stwierdził w badanej populacji u 7% chorych. Wydawać by się mogło, że rozpoznanie przełyku Barretta powinno nieść za sobą przynajmniej podobne nasilenie zmian morfologicznych w krtani, jako zależność wprost proporcjonalną. Należałoby spodziewać się rozpoznania leukoplakii czy raka krtani, jednak zmiany morfologiczne w krtani są bardzo zróżnicowane i co ciekawe, nie zaobserwowano w badanej populacji raka lub stanu przedrakowego u chorych z przełykiem Barretta.

Jednym z czynników, który może wpływać na przebieg GERD jest zakażenie bakterią *Helicobacter pylori.* W prezentowanym materiale, gdzie wyniki oparto o kolonizację okolicy przedodźwiernikowej, nieco ponad połowa chorych miała zakażenie Hp (53,2%). Także w pracy Torresa u ponad połowy chorych stwierdzono to zakażenie (62%), podobnie w doniesieniu Oridate'a u 57,3% chorych stwierdzono seropozytywny wynik testu na Hp, jednak wykazuje on mniejszą swoistość w porównaniu do stosowanego tutaj testu ureazowego. [143,148]. W badanym materiale zakażenie to częściej występowało u mężczyzn, inaczej niż w pracy Ercan'a, który przebadał 45 chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym, gdzie prawie 70% kobiet miała dodatni test na obecność Hp [149]. Podczas omawiania zakazenia Hp należy zwrócić uwagę na związek tego zakażenia z występowaniem raka krtani. Liczba przypadków w prezentowanym materiale jest mała, jednak u wszystkich chorych z rakiem krtani i leukoplakią zanotowano obecność bakterii Hp. Jak podaje Zhuo, zakażenie Hp może być czynnikiem ry-

zyka rozwoju raka krtani [150]. Z powodu skąpej liczby prezentowanych przypadków nie jest możliwe wnioskowanie na ten temat, jednak związek pozostaje niezaprzeczalny.

Do rozpoznania GERD wystarczy co najmniej jedno potwierdzające chorobę badanie diagnostyczne: gastroskopia i/lub pH-metria. Na potrzeby tej pracy wykonywano oba badania. 24-godzinna pH-metria u zdecydowanej większości chorych potwierdziła obecność kwaśnego refluksu. Analizując główną wartość odpowiadającą za refluks − wskaźnik de Meestera stwierdzono, że, tylko u 13% pacjentów badanie pH-metryczne nie potwierdziło obecności kwaśnego refluksu (4 kobiety i 4 mężczyzn). Wśród pacjentów z ujemnym wynikiem badania pH-metrycznego był między innymi pacjent z przełykiem Barretta. Wśród pacjentów z rakiem krtani i stanem przedrakowym u wszystkich pH-metria potwierdziła kwaśny refluks, jednak, jakby należało się spodziewać, nie były to skrajne wartości. Tylko u 2 chorych wskaźnik de Meestera był powyżej 100. U jednego z tej grupy chorych wskaźnik de Meestera wynosił tylko 40,4. Pacjent z leukoplakią miał wskaźnik wynoszący prawie 100. Na tej podstawie można stwierdzić, że wartość wskaźnika de Meestera a zarazem badania pH-metrycznego nie jest wprost proporcjonalna do stopnia nasilenia zmian w krtani, ponadto w procesie kancerogenezy stopień nasilenia refluksu nie jest czynnikiem decydującym o powstawaniu zmian nowotworowych w krtani. Analiza uśrednionych wartości innych parametrów pH-metrycznych prawie we wszystkich przypadkach była powyżej wartości granicznych, od których przyjmuje się rozpoznawać kwaśny refluks. Jedynie wartość liczby epizodów refluksu dłuższych niż 5 minut u kobiet była w normie.

Korelacja wybranych parametrów laryngologicznych i gastrologicznych dostarczyła kilku ważnych informacji. Jak wspomniano powyżej na przykładzie przełyku Barretta nie ma ścisłej i wprost proporcjonalnej korelacji pomiędzy nasileniem zmian endoskopowych w przełyku a stopniem nasilenia zmian laryngoskopowych. W badanej gru-

pie chorych najwięcej było pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w gastroskopii a w laryngoskopii odpowiadały im zmiany o charakterze zapalenia tylnego odcinka krtani. Ponadto ważnym z punktu widzenia klinicznego jest znamienna statystycznie zależność pomiędzy wartością skali RFS a wskaźnikiem de Meestera. Na tej podstawie można stwierdzić, że bardziej nasilone zmiany laryngoskopowe będą dawały wyższe wartości w pH-metrii. Potwierdza to wysuwany często w piśmiennictwie wniosek, że większe pod względem jakościowym i ilościowym zarzucanie soku żołądkowego powoduje większe zmiany podrażnieniowe w błonie śluzowej krtani.

Występowanie refluksu krtaniowo-gardłowego budzi wiele kontrowersji. Ze względu na to wiele prac podejmuje ostrożne wyciąganie wniosków a prezentowane tutaj analizy nierzadko nie odzwierciedlają odbicia w dostępnej literaturze. Niemniej należy pamiętać, że chorzy z chorobą refluksową powinni trafiać także na konsultacje laryngologiczne w celu poszukiwania między innymi zmian w krtani.

6. Wnioski

I.

1. Oceniając zmiany morfologiczne w krtani stwierdzono:

a. w przebiegu choroby refluksowej w badanym materiale zmiany w krtani występowały u 9,3% chorych

b. wartości skali RSI (średnia: 19,6) i skali RFS (średnia: 10,9) w przeważającej większości przypadków potwierdzają obecność refluksu krtaniowo-gardłowego

c. w krtani dominują zmiany zapalne, z których najczęściej rozpoznaje się zapalenie tylnego odcinka krtani. Zmiany nowotworowe występowały u 5 (na 62)chorych

2. Oceniając korelację pomiędzy zmianami w przełyku i zmianami w krtani stwierdzono:

a. ujemny wynik gastroskopii nie przesądza o braku obecności refluksu (GERD i LPR)

b. u większości chorych badanie pH-metryczne potwierdziło obecność refluksu, co czyni je bardziej przydatne od gastroskopii w diagnostyce GERD i zmian w krtani w jego przebiegu

c. wartość RFS pozwala na przewidywanie stopnia nasilenia refluksu na skutek dodatniej korelacji ze wskaźnikiem de Meestera

d. nasilenie zmian morfologicznych w krtani nie koreluje z zaawansowaniem zmian w przełyku w badaniu gastroskopowym

e. chorzy z refluksem krtaniowo-gardłowym wymagają postępowania interdyscyplinarnego opierającego się na współpracy laryngologa i gastrologa

7. Streszczenie

Choroba refluksowa (GERD) powstaje w sytuacji, gdy refluks treści żołądkowej wywołuje kłopotliwe objawy i/lub powikłania. Charakteryzuje się występowaniem przewlekłych dolegliwości z towarzyszącymi zmianami zapalnymi przełyku.

Oprócz typowych objawów choroby refluksowej występują także inne, szczególnie ze strony dróg oddechowych oraz górnego odcinka drogi pokarmowej. Dużą grupę objawów choroby refluksowej stanowią objawy laryngologiczne: chrypka, zaburzenia połykania, uczucie ciała obcego w gardle, bóle gardła, suchy kaszel oraz spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. W obrazie krtani zmiany morfologiczne sugerujące chorobę refluksową to: zaczerwienienie błony śluzowej odcinka tylnego oraz obrzęk i pogrubienie okolicy międzynalewkowej. Ostatnio podkreśla się związek niektórych chorób krtani z chorobą refluksową. Do najczęściej wymienianych należą: przewlekłe zapalenie krtani w tym choroba wysiękowa przestrzeni Reinkego, ziarniniaki, owrzodzenia kontaktowe czy zwężenia podgłośniowe. Niektóre badania sugerują także, że występowanie raka krtani może być związane z chorobą refluksową.

Celem pracy była jakościowa i ilościowa ocena zmian morfologicznych w krtani w przebiegu choroby refluksowej oraz ocena związku pomiędzy stopniem zmian w badaniach gastroskopowym i pH-metrycznym a ciężkością zmian i nasileniem objawów w krtani.

Materiał stanowiło 62 chorych poddanych analizie prospektywnej. Na badaną grupę składało się 51 chorych, pacjentów Poradni Gastroenterologii GUMed z potwierdzoną chorobą refluksową i objawami sugerującymi zmiany w krtani oraz

11 chorych, pacjentów Kliniki Otolaryngologii GUMed ze zmianami w krtani i podejrzeniem choroby refluksowej.

U każdego chorego chorobę refluksową potwierdzono na podstawie badania gastroskopowego i/lub pH-metrycznego. Ponadto każdy chory miał wykonaną wideolaryngoskopię, celem oceny zmian w krtani. W badaniu laryngologicznym objawy i zmiany w krtani analizowano na podstawie skali RSI (Reflux Symptom Index) oraz skali RFS (Reflux Finding Score).

W badanym materiale było 31 mężczyzn i 31 kobiet. Średni wiek pacjentów wynosił 50,1 lat, średnia wieku dla mężczyzn wyniosła 46,7 lat dla kobiet – 53,4 lat. Wśród 62 chorych, u 29 chorobę refluksową potwierdzono zarówno gastroskopią jak i pH-metrią. U pozostałych 33 rozpoznanie postawiono na podstawie tylko gastroskopii (8 chorych) lub tylko pH-metrii (25 chorych). W badanej populacji było 16 osób palących (25,8%): 12 mężczyzn i 4 kobiety.

Na podstawie skali RSI stwierdzono że, objawem o największym nasileniu było odchrząkiwanie, drugie co do częstości były objawy gastryczne, następnie uczucie ciała obcego w gardle, gęsty śluz w gardle, chrypka, dysfagia, dokuczliwy kaszel, kaszel po jedzeniu oraz duszność. U mężczyzn objawami o największym nasileniu były objawy gastryczne a u kobiet dominowało odchrząkiwanie. Uśredniony wskaźnik RSI w badanej populacji wynosił 19,6 i był wyższy o 6,6 od wartości, od której przyjmuje się rozpoznawać LPR, to jest RSI>13.

Wśród badanych chorych najczęściej występowały zmiany zapalne. Najczęściej stawianym rozpoznaniem laryngologicznym było zapalenie tylnego odcinka krtani – u 37 chorych (59,6%), następnie przewlekłe zapalenie proste krtani u 14 chorych (22,5%). Nowotwór złośliwy krtani był na trzecim miejscu stawianych rozpoznań – u 5 chorych (8%). Byli to wyłącznie mężczyźni, wszyscy palą-

cy. Przewlekłe zapalenia wytwórcze krtani rozpoznano w pojedynczych przypadkach: chorobę wysiękową przestrzeni Reinkego w 3 (4,8%), z czego w 2 był to polip fałdu głosowego i w 1 obrzęk Reinkego. Ziarniniaka krtani rozpoznano w 2 przypadkach (3,2%). W jednym przypadku rozpoznano stan przedrakowy krtani, leukoplakię (1,6%).

Według skali RFS, obrzęk podgłośni stwierdzono tylko u 1 chorego (1,6%), a brak obrzęku u 61 (98,4%), Brak zwężenia kieszonek krtaniowych stwierdzono u 34 (54,8%), częściowe zwężenie u 25 (40,3%), całkowite u 3 (4,8%). Przekrwienie błony śluzowej nalewek wykryto u 36 pacjentów (58,1%) a przekrwienie całej błony śluzowej krtani u 26 (41,9%). Łagodny obrzęk fałdów głosowych występował u 27 chorych (43,5%), średnio nasilony u 24 (38,7%), znacznego stopnia u 6 (9,7%), polipowaty u 5 (8,1%). Rozlany obrzęk błony śluzowej krtani w stopniu łagodnym zanotowano u 35 pacjentów (56,5%), średnionasilony u 22 (35,5%), znacznego stopnia u 5 (8,1%). U żadnego chorego nie stwierdzono zamykającego obrzęku błony śluzowej krtani. Przerost błony śluzowej spoidła tylnego łagodny wykryto u 8 chorych (12,9%), średnio nasilony u 37 (59,7%), znaczny u 15 (24,2%) i zamykający u 2 (3,2%). Obecność tkanki ziarninowej stwierdzono u 2 chorych (3,2%), jej brak u 60 (96,8%). Obecność gęstego śluzu zanotowano u 44 chorych (70,1%), jego brak u 18 (29,0%). Uśredniony wskaźnik RFS w badanej populacji wynosił 10,9 i przewyższał o 3,9 wartość, od której przyjmuje się rozpoznawać LPR to jest RFS>7.

W badaniu gastroskopowym u mężczyzn zmian w przełyku nie stwierdzono w 7 przypadkach (22,6%). Najczęściej rozpoznawano ESEM – 9 (29,0%) oraz łagodne zmiany zapalne przełyku – 6 chorych (19,4%). Bardziej nasilone zmiany zapalne w przełyku rozpoznano u 6 chorych (LA B – 3 chorych 9,7%, LA C – 3

chorych 9,7%). Przełyk Barretta stwierdzono w 3 przypadkach (9,7%). Nie obserwowano ciężkiej postaci zapalenia przełyku (LA D). Wśród kobiet zmian nie obserwowano (NERD) w 17 przypadkach (54,8%) Najczęściej stwierdzanymi zmianami były podejrzenie przełyku Barretta (ESEM) w 5 przypadkach (16,1%) oraz łagodne zmiany zapalne przełyku w skali Los Angeles LA A – 4 (12,9%) i średnionasilonym LA B – 3 (9,7%). Przełyk Barretta rozpoznano u 2 kobiet (6,5%). Nie obserwowano nasilonych zmian zapalnych przełyku (LA C i LA D). Na podstawie Helicotestu obecność bakterii *Helicobacter pylori* podczas gastroskopii potwierdzono u 33 chorych (53,2%), wśród mężczyzn u 21 (67,7%), a wśród kobiet u 12 (38,7%).

Analizując materiał z uwzględnieniem rozpoznania laryngoskopowego i endoskopowego przełyku stwierdzono, że najwięcej było pacjentów, u których jednocześnie stwierdzono zapalenie tylnego odcinka krtani i brak zmian endoskopowych przełyku – 12 (19,4%).

Analiza pacjentów ze zmianami nowotworowymi i przednowotworowymi w krtani (6 chorych) nie wykazała zmian w przełyku w 4 przypadkach. U wszystkich chorych pH-metria wykazała obecność kwaśnego refluksu. U 3 chorych stwierdzono raka fałdu głosowego w stadium T2, u 2 w stadium T1 a u 1 leukoplakię.

Analiza 5 chorych z przełykiem Barretta wykazała obecność zróżnicowanych zmian zapalnych w krtani. Przewlekłe proste zapalenie krtani i zapalenie tylnego odcinka krtani stwierdzono odpowiednio w 2 przypadkach. W 1 rozpoznano ziarniniaka fałdu głosowego. Zmian nowotworowych nie stwierdzono. U 1 chorego badanie pH-metryczne nie wykazało cech kwaśnego refluksu.

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartościami wskaźnika DeMeestera w pH-metrii a wynikami skali RFS.

Występowanie refluksu krtaniowo-gardłowego budzi wiele kontrowersji. Ze względu na to wiele prac podejmuje ostrożne wyciąganie wniosków a prezentowane tutaj analizy nierzadko nie odzwierciedlają odbicia w dostępnej literaturze. Niemniej należy pamiętać, że chorzy z chorobą refluksową powinni trafiać także na konsultacje laryngologiczne w celu poszukiwania między innymi zmian w krtani.

8. Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is observed when stomach contents reflux causes troublesome symptoms and/or complications. A characteristic feature is occurrence of chronic discomfort with accompanying inflammatory changes in the esophagus.

Apart from typical GERD symptoms there are also others, especially from respiratory system and the upper part of digestive tract. A large group of symptoms are laryngological ones, such as hoarseness, dysphagia, globus sensation in the throat, sore throat, cough and postnasal drip. Typical GERD morphological changes in larynx are: mucosal erythema of the posterior part of larynx, edema and interarytenoid bar. The authors have recently been emphasizing the link between some laryngeal diseases and GERD. Among the most frequently mentioned are: chronic laryngitis, which include exudative disease of the Reinke space, granulomas, contact ulcers or subglottic stenosis. Some researches have also suggested that the occurrence of laryngeal cancer can be associated with GERD.

The aim of this thesis is the qualitative and quantitive evaluation of morphological changes in larynx in GERD and the assessment of the relationship between the intensitiy of mucosal changes in gastroscopy and a 24-hour pH-metry and intensity and severity of the changes and symptoms in larynx .

The material were 62 patients, analyzed prospectively. The study group consisted of 51 patients from the Outpatient Gastrological Clinic, Medical University of Gdansk, with diagnosed GERD and symptoms suggesting laryngeal changes, and 11 patients from the Department of Otolaryngology, Medical University of Gdansk with laryngeal changes and suspicion of GERD.

In all patients GERD were diagnosed by means of gastroscopy and/or a 24-hour pH-metry. Additionally, each patient underwent videolaryngoscopy in order to assess the extent of changes in larynx. During the laryngological examination symptoms and changes in larynx were assessed with the use of RSI (Reflux Symptom Index) and RFS (Reflux Finding Score) scales.

The material consisted of 31 male and 31 female patients. Median age of all patients was 50,1: in males – 46,7 and females – 53,4. From the group of 62 patients, GERD was diagnosed by means of gastroscopy and a 24-h pH-metry in 29. In the remaining 33 patients GERD was diagnosed only by gastroscopy (8 patients) or only by 24-h pH-metry (25 patients). In this material 16 patients were smokers (25,8%): 12 males and 4 females.

The use of RSI scale revealed that the symptom of the highest intensification was throat clearing followed by gastrological problems, a foreign body sensation in the throat, excessive mucus in the throat, hoarserness, dysphagia, annoying cough, cough after eating and dyspnea. In male patients, the symptoms with the highest intensification were gastric problems, and among female patients - throat clearing.

Median value of the RSI scale was 19,6 - 6,6 points higher than the border value for LPR recognition, which is RSI>13.

In the diagnosed population the most frequent inflammatory changes in larynx were: in the first place posterior laryngitis – 37 patients (59,6%), next chronic laryngitis - 14 patients (22,5%), and in the third place malignant neoplasm of larynx – 5 patients (8%). The last one affected only smoking male patients. Chronic hyperplastic laryngitis was a very rare diagnosis: exudative Reinke space disease in 3 patients (4,8%), of which vocal fold polyp in 2 cases and Reinke edema in 1 case. Laryngeal granuloma was diagnosed in 2 cases (3,2%). Leukoplakia was diagnosed only in one case (1,6%).

According to RFS scale, subglottic edema was observed only in 1 patient (1,6%), and absence of glottic edema - in 61 (98,4%), Absence of ventricular stenosis was observed in 34 patients (54,8%), partial ventricular stenosis in 25 cases (40,3%), complete – 3 (4,8%). Erytema of arytenoids was confirmed in 36 patients (58,1%) and diffuse erythema in 26 (41,9%). Mild vocal fold edema was found in 27 patients (43,5%), moderate - in 24 (38,7%), severe - in 6 (9,7%), and polypoid in 5 cases (8,1%). Diffuse mild laryngeal edema was observed in 35 patients (56,5%), moderate in 22 (35,5%), severe in 5 (8,1%). No patients were found with obstructing diffuse laryngeal edema. Mild posterior commissue hypertrophy was confirmed in 8 patients (12,9%), moderate in 37 (59,7%), severe in 15 (24,2%) and obstructing in 2 patients (3,2%). The presence of granulation tissue was observed in 2 cases (3,2%) and its absence in 60 (96,8%). The presence of the thick endolaryngeal mucus was confirmed in 44 cases (70,1%) and its absence in 18 patients (29,0%). Median value of the RFS scale was 10,9 and it was by 3,9 points above LPR recognition level, which is RFS>7.

In gastroscopy examination of male patients no changes were found in esophagus in 7 cases (22,6%). The most frequent diagnosis was ESEM (Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia) – 9 cases (29,0%) and mild esophagitis based on Los Angeles scale – 6 cases (19,4%). Moderate esophagitis was diagnosed in 6 patients (LA B – 3; 9,7%, LA C – 3; 9,7%) and Barrett esophagus in 3 cases (9,7%). Severe stage of esophagitis was not observed in any case (LA D). Among female patients, non erosive reflux disease (NERD) was observed in 17 cases (54,8%). The most frequently observed changes were: ESEM in 5 cases (16,1%), mild esophagitis based on Los Angeles scale LA A – 4 (12,9%) and moderate esophagitis LA B – 3 (9,7%). Barrett esophagus was diagnosed in 2 female patients (6,5%). No severe stage of esophagitis was observed (LA C i LA D). On the basis of helicotest performed during gastroscopic examination the presence of *Helico-*

bacter pylori bacteria was confirmed in 33 patients (53,2%) – 21 males (67,7%) and 12 females (38,7%).

The analysis of the material of laryngoscopic and endoscopic findings in esophagus confirmed the highest number of patients with posterior laryngitis and non erosive reflux disease – 12 (19,4%) simultaneously.

The analysis of patients with neoplasmatic and precancerous changes in larynx (6 patients) confirmed NERD in 4 cases. A 24-hour pH-metry confirmed the presence of acid reflux in all patients. In 3 patients vocal fold carcinoma in T2 stage was diagnosed, in 2 of them in T1 stadium and in 1 - leukoplakia was diagnosed.

The analysis of 5 patients with Barrett esophagus confirmed the presence of diverse inflammatory changes in larynx. Simplex laryngitis and posterior laryngitis was diagnosed in 2 cases respectively. One patient had vocal cord granuloma. There were no patients with neoplasmatic lesions. In one case a 24-h pH-metry did not confirm the acid reflux.

There is a statistically significant positive correlation between DeMeester value and values in RSI scale.

The occurrence of laryngopharyngeal reflux raises controversy. For this reason many authors are very cautious in drawing conclusions, and the presented analysis presented can rarely be confirmed in the literature on this problem. Nevertheless, it is important that the patients with GERD should undergo laryngological consultations in search, among other things, for laryngeal lesion.

11. Wykaz używanych skrótów

GERD – gastroesophageal refluks disease, choroba refluksowa

Hp – Helicobacter pylori

LES – lower esophageal sphincter, górny zwieracz przełyku

HPZ – high pressure zone, strefa podwyższonego ciśnienia błony mięśniowej przełyku

TLESRs – transient LES relaxations, przejściowe rozkurcze górnego zwieracza przełyku

EAC – esophageal acid clearence, klirens przełykowy

LA – skala Los Angeles stosowana do oceny zmian endoskopowych przełyku

ESEM – endoscopically suspected esophageal metaplasia, endoskopowe podejrzenie metaplazji przełyku

BE – Barrett esophagus, przełyk Barretta

NERD – non erosive reflux disease, postać GERD bez zmian w gastroskopii

HPV – human papilloma virus, wirus ludzkiego brodawczaka

LPR – laryngopharyngeal reflux, refluks krtaniowo-gardłowy

LP – laryngitis posterior, zapalenie tylnego odcinka krtani

RFS – refluks finding score, skala oceniająca endoskopowe cechy krtani przy podejrzeniu refluksu krtaniowo-gardłowego

RSI – reflux symptom index, skala oceniająca objawy przy podejrzeniu refluksu krtaniowo-gardłowego

MTD – muscle tension dysphonia, dysfonia hiperfunkcjonalana

CA III – izoenzym III anhydrazy węglanowej

UES – upper esophageal sphincter, górny zwieracz przełyku

9. Piśmiennictwo:

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900-1920.
2. Kalinowska E, Tarnowski W, Banasiewicz J. Metody pomiaru jakości życia u chorych z chorobą refluksową przełyku. Gastroenterol Pol 2005; 12: 531-536.
3. Maniecka-Aleksandrowcz B, Domeracka-Kołodziej A. Zmiany w krtani i krtaniowej części gardła w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. Otorynolaryngologia 2004; 3: 109-116.
4. Dent J, El Serag-HB, Wallander M, Johansson S. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-717.
5. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 609-631.
6. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-esophageal reflux disease. Lancet 2006; 367: 2086-20100.
7. Locke GR, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448-1456.
8. Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1589-1594.
9. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 793-806.

10. Torbey CF, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders in pregnancy. Semin Gastrointest Dis 1995; 6: 203-216.
11. Cammarota G., Masala G., Cianci R, Palli D, Capaccio P, Schindler A, Cuoco L, Galli J, Ierardi E, Cannizzaro O, Caselli M, Dore MP, Bendinelli B, Gasbarrini G. Reflux symptoms in professional opera choristers. Gastroenterology 2007; 132: 890-898.
12. Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? Dig Dis 2009; 27: 38-44.
13. Cammarota G, Elia F, Cianci R, Galli J, Paolillo N, Montalto G, Gasbarrini G. Worsening of gastroesophageal reflux symptoms in professional singers during performaces. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 403-404.
14. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39: 39-46.
15. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk factor for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 2005; 143: 199-211.
16. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs C, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in woman N Engl J Med 2006; 354: 2340-2348.
17. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2619-2628.

18. Festi D, Scaioli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2009; 15: 1690-1701.
19. O'Leary C, McCarthy J, Humphries M, Shanahan F, Quigley E. The prophylactic use of proton pump inhibitor before food and alcohol. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 683-686.
20. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. Gut 1990; 31: 4-10.
21. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. Am J Gastroenterol 1988; 83: 633-636.
22. Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes J, Mekhjian HS, Caldwell JH. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. Gastroenterology 1980; 79: 1262-1266.
23. Holloway RH, Lyrenas E, Ireland A, Dent J. Effect of intraduodenal fat on lower oesophageal sphincter function and gastroesophageal reflux. Gut 1997; 40: 449-453.
24. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson, Nyren O, Locke GR, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology 2002; 122: 55-59.
25. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastroesophageal reflux disease: a twin study. Gut 2003; 52: 1085-1089.

26. Hu FZ, Donfack J, Ahmed, Dopico R, Johnson S, Post JC, Ehrlich GD, Preston RA. Fine mapping a gene for pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14. Hum Genet 2004; 114: 562-572.
27. Czerwionka-Szaflarska M, Parzęcka M. Wpływ zakażenia *Helicobacter pylori* na chorobę refluksową przełyku. Pol Merk Lek 2007; 23: 449-453.
28. Voutilainen M, Färkkilä M, Mecklin J, Juhola M, Sipponen P. Chronic inflammation at the gastroesophageal junction (carditis), appears to be a specific finding related to Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease. The Central Finland Endoscopy Study Group. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3175-3180.
29. Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, Falk GW, Rice TW, Peek RM. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. Am J Gastroenterol 2002; 97: 302-311.
30. Thor PJ, Błaut U. Helicobacter pylori infection in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. J Physiol Pharmacol 2006; 57: 81-90.
31. Isomoto H, Nishi Y, Wang A, Takeshima F, Omagari K, Mizuta Y, Shikuwa S, Murata I, Kohno S. Mucosal concentrations of proinflammatory cytokines and chemokines at gastric cardia: implication of Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1063-1068.
32. Lieberman-Meffert D, Riedo I, Allgower M. Interrelation between functional and muscular lower esophageal sphincter. Dig Surg 1986; 3: 101.
33. Code CF, Fyke FE, Schlegel JF. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. Gastroenterologia 1956; 86: 135-150.
34. Ingelfinger FJ. Esophageal motility. Physiol Rev 1958; 38: 533-584.

35. Brasseur JG, Ulerich R, Dai Q, Patel DK, Soliman AM, Miller LS. Pharmacological dissection of the human gastro-oesophageal segment into three spnincteric components. J Physiol 2007; 580: 961-975.
36. Lehmann A. GABA B receptors as drug targets to treat gastroesophageal reflux disease. Pharmacol Ther 2009; 122: 239-245.
37. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997; 336: 924-932.
38. Tarnowski W, Bielecki K. Refluks żołądkowo-przełykowy. Post Nauk Med 2001; 9: 68-76.
39. Storr M, Meining A, Allesher HD. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2000; 18: 93-102.
40. Parkmann HP, Fisher RS. Contributing role of motility abnormalities in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis1997; 15(1): 40-52.
41. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patient with symptomatic gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 1991; 36: 1034-1039.
42. Rud P, Ciesielski A, Tarnowski W, Bielecki K. Pozaprzełykowe objawy choroby refluksowej przełyku – patogeneza i leczenie. Gastroenterol Pol 2006; 13: 29-33.
43. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Eng J Med 1982; 307: 1547-1552.
44. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, Holloway RH. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are

the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. Dig Dis Sci 2005; 50: 1072-1077.

45. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxation: how many or how harmful? Am J Gastroenterol 2001; 96: 2529-2532.
46. Schreiben S, Garten D, Sudhoff H. Ptophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266: 17-24.
47. Lluch I, Ascaso JF, Mora , Minguez M, Pena A, Hernandez A, Benagez A. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 1999; 94: 919-924.
48. Bonatti H, Achem SR, Hinder RA. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment. J Gastrointest Surg 2008; 12: 373-381.
49. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal clearance in subjects with hiatus hernia. Gastroenterology 1987; 92: 130-135.
50. Issing WJ, Tauber S, Folwaczny C, Reichel O. Impact of 24-hour intraesophageal pH monitoring with 2 channels in the diagnosis of reflux-induced otolaryngologic disorders. Laryngorhinootologie 2003; 82: 347-252.
51. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-esophageal reflux. Br J Surg 1969; 56: 912-914.
52. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of a distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1974; 62: 325-332.

53. Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 299-311.

54. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring; normal values, optimal thresholds specifity, sensivity and reproducibility. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1102-1111.

55. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. Am J Med. Sci 2003; 326: 300-308.

56. Anon. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44: S1-16.

57. Lundell LR, Dent J, Bennett J, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999; 45: 172-180.

58. Wo JM, Mendez C, Harrell S, Joubran R, Bressoud PF, McKinney WP. Clinical impact of upper endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2311-2316.

59. Cichoż-Lach H, Celiński K. Modern methods of endoscopic diagnosis of gastrointestinal tract. J Phys Pharm 2003; 58: 21-31.

60. Philips RW, Wong RK. Barrett's esophagus. Natural history, incidence and complications. Gastroenterol Clin North Am 1991; 20: 791-816.

61. Urban A. Patologia przewodu pokarmowego. W ks. Podstawy patomorfologii Red. J. Groniowski, S. Kruś, PZWL, Warszawa 1991.

62. Akiyama T, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Takahashi K, Koide T, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Shimamura T, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Shape of Barrett's epithelium is associated with prevalence of erosive esophagitis. World J Gastroenterol 2010; 16: 484-489.
63. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan D, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. The burden of gastrointestinal and liver diseases. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2128-2138.
64. Sikorowa L. Histopatologia stanów przedrakowych oraz raka krtani i gardła dolnego. W ks. Rak krtani i gardła dolnego. Red. G. Janczewski, E. Osuch-Wójcikiewicz. Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2002.
65. Belafsky P, Rees JC. Identifying and managing laryngopharyngeal reflux. Hosp Phys 2007; 27: 15-20.
66. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005; 294: 1534-1540.
67. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127: 32-35.
68. Wong KH, Hanson CL, Waring PJ. ENT manifestation of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2003; 95: S16-S22.
69. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope 1968; 78: 1937-1940.
70. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. Laryngoscope 1968; 78: 1941-1947.

71. Ohman L, Olofsson J, Tibbling L, Ericsson G. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92: 228-230.

72. Groome M, Cotton JP, Borland M, McLeod S, Johnston DA, Dillon JF. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. Laryngoscope 2007; 117: 1424-1428.

73. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock PD, Koufman JA, Postma GN. Occult laryngeal pathology in a commuity-based cohort. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 448-450.

74. Ozturk O, Oz F, Karakullukcu B, Oghan F, Guclu E, Ada M. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a cause and effect relationship or coincidence? Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263: 935-939.

75. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. Gastroenterology 1991; 100: 305-310.

76. Toohill, RJ, Mushtag E, Lehman RH. Otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux. W ks. Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Wyd. Kugler & Ghedini Publications, Amsterdam 1990.

77. Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: the diagostic role of ambulatory 24-hour moitoring. J Voice 1988; 2: 78-89.

78. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991; 101: 1-78.

79. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal ad voice disorders. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123:385-388.

80. Sataloff RT, Castell DO, Katz PO i wsp. Reflux Laryngitis and Related Disorders. III wyd. Plural Publishing, San Diego 2006.

81. Ossakow SJ, Elta G, Colturi, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dismotility as the basis for persistent cervical symptoms. An Otol Rhinol Laryngol 1987; 96: 387-392.

82. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. Ear Nose Throat 2002; 81: 7-9.

83. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter JG, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. Ann Surg 2004; 239: 849-858.

84. Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S. Symptoms, laryngeal findings and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. Laryngoscope 2001; 111: 1735-1741.

85. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. Laryngoscope 1998; 108: 1146-1149.

86. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, Ferri T, Muzzetto P, Leandro G, Di Mario F, Bacciu. Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci 2004; 29: 545-548.

87. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. Larygoscope 2001; 111: 1742-1745.

88. McMurray JS, Gerber M, Stern Y, Walner D, Rudolph C, Willging JP, Cotton RT. Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 299-304.
89. Al-Sabbagh G, Wo JM. Supraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Semin Gastrointest Dis 1999; 10: 113-119.
90. Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis. Aetiology, histology, diagnosis and treatment. J Larygol Otol 1984; 98: 1237-1240.
91. Assimakopoulos DA, Koutis EV, Assimakopooulos AD. “Tingling throat” and ascariasis. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 140: 276-277.
92. Garcia I, Krishna P, Rosen CA. Severe laryngeal hyperkeratosis secondary to laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat 2006; 85: 417.
93. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope 2001; 111: 1313-1317.
94. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice 2002; 16: 274-277.
95. Wilson JA, Pryde A, Piris J, Allan PL, Macintyre CC, Maran AG, Heading RC. Pharyngoesophageal dysmotility in globus sensation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 1086-1090
96. Curran AJ, Barry MK, Callanan V, Gormley PK. A prospective study of acid reflux and globus pharyngeus using a modified symptom index. Clin Otolaryngol 1995; 20: 552-554.
97. Olson NR. Effect of stomach acid on the larynx. Proc Am Laryngol Assoc 1983; 104: 108-112.

98. Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. Laryngoscope 1999; 109: 301-306.

99. Benaixa JP, Esteban F, Gonzalez-Perez JM, Martinez-Garrido R. Treatment of laryngeal granuloma with anti-extraesophageal reflux medication. Acta Otorrinolaringol Esp 2003; 54: 501-505.

100. Gabriel CE, Jones DG. The importance of chronic laryngitis. J Laryngol Otol 1960; 74: 349-357.

101. Glanz H, Kleinsasser O. Chronic laryngitis and carcinoma. Arch Otorhinolaryngol 1976; 212: 57-75.

102. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. Acta Otorhinolaryngol Ital 2006; 26: 260-263.

103. Mercante G, Bacciu A, Ferri T, Bacciu S. Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous-cell carcinoma of the oral cavity, of the larynx and of the pharynx. Acta Otorhinolaryngol Belg 2003; 57: 113-117.

104. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. Am J Otolaryngol 1996; 17: 386-390.

105. Olson NR. The problem of gastroesophageal reflux. Otolaryngol Clin North Am 1986; 19: 119-133.

106. Richtsmeier WJ, Styczynski P, Johns ME. Selective, histamine-mediated immunosuppression in laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1987; 96: 569-572.

107. El Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2013-2018.

108. Maronian N, Haggitt R, Oelschlager B, Bronner M, Yang J, Reyes V, Hillel A, Eubanks T, Pellegrini CA, Pope CE. Histologic features of reflux-attributed laryngeal lesions. Am J Med 2003; 115: 105S-108S.

109. Wiener GJ, Copper JB, Wu WC, Koufman JA, Richter JE, Castell DO. Is hoarseness a atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24-hour pH study. Gastroeterology 1986; 90A: 1691.

110. Havas T, Huang S, Levy M, Abi+Hanna D, Truskett P, Priestly J. Posterior pharyngolaryngitis. Double-blind randomised placebo controlled trial of proton pump inhibitor therapy. Aust J Otolaryng 1999; 3: 243-246.

111. Weinbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 7-13.

112. Koufman JA, Blalock PD. Functional voice disorders. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 1059-1073.

113. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. Laryngoscope 1996; 106: 1502-1505.

114. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112: 481-491.

115. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116: 934-938.

116. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. Laryngoscope 2007; 117: 1036-1039.

117. Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, De Campora E, Gallo O. Dilation of intracellular spaces is associated with laryngopharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264: 907-911.

118. Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, Radosevich JA, Haines GK. Proton pump (H/K-ATP-ase) expression in human laryngeal seromucinous glands. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133: 718-724.

119. Axford SE, Sharp N, Ross PE. Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 1099-1108.

120. Belafsky PC, Rees CJ, Rodriguez K, Pryor JS, Katz PO. Esophagopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 57-61.

121. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. J Voice 1996; 10: 215-216.

122. Niedzielska G, Glijer E, Toman D, Kudlicka A. Voice disorders in children with gastroesophageal reflux disease. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med 2000; 55: 91-94.

123. Romanowski M, Konopka W, Grzegorczyk K, Chojnacki J. Maska laryngologiczna choroby refluksowej przełyku. Otolaryngol Pol 2001; 55: 437-441.

124. Małecka-Panas E. Pozaprzełykowe objawy choroby refluksowej Probl Lek 2001; 40: 329-338.

125. Janiak M, Kryszewski A, Urbańska G, Stankiewicz C. Refluks żołądkowo-przełykowy jako przyczyna przewlekłego zapalenia krtani. Gastroenterol Pol 2002; 9: 93-97.

126. Markowska R, Szkiełkowska A, Ratyńska J. Dolegliwości laryngologiczne w chorobie refluksowej przełyku. Audiofonologia 2003; 103-109.

127. Wierzbicka M, Brzuzgo K, Pazdrowski J, Wierzbicki T, Kruk-Zagajewska A, Szyfter W. Choroba refluksowa przełyku (GERD) objawiająca się maską laryngologiczną- epidemiologia, objawy i diagnostyka. Doniesienie wstępne. Otolaryngol Pol 2003; 57: 191-198.

128. Zalesska-Kręcicka M, Waśko-Czopnik D, Kręcicki T, Paradowski L, Zatoński M, Horobiowska M. Objawy laryngologiczne u chorych z chorobą refluksową przełyku. Otolaryngol Pol 2003; 57: 819-822.

129. Kłopocka M, Sinkiewicz A, Budzyński J, Pulkowski G, Światkowski M. Improvement in clinical course and laryngeal apperance in selected patients with chronic laryngitis after eight weeks of therapy with rabeprazole. Med Sci Monit 2004 10: 115-118.

130. Chmielik M, Dębska M, Brożek E. Subglottic laryngitis and gastroesophageal reflux in children. New Med 2004; 7(4): 90-93.

131. Semeniuk J, Kaczmarski M, Sidor K, Krasnow A, Daniluk U, Matuszewska E. Refluks żołądkowo-przełykowo-gardłowy u niemowląt i dzieci z nawracającymi objawami z górnych dróg oddechowych. Pol Merkuriusz Lek 2004; 16: 461-464.

132. Janiak M. Ocena kliniczna skuteczności leczenia inhibitorami pompy protonowej chorych z refluksowym zapaleniem krtani. Ann Univ Med. Lodz 2004; 45: 5-8.

133. Gęsicki T, Gryczyńska D, Powajbo K. Refluks żołądkowo-przełykowy u dzieci z nawracającymi zapaleniami krtani. Klin Pediatr 2005; 13: 78-83.

134. Czerwionka-Szaflarska M, Zielińska I. Manifestacja laryngologiczna choroby refluksowej przełyku. Pediatr Med. Rodz 2006; 2: 259-262.

135. Skrodzka D, Wereszczyńska-Siemiątkowska U, Południewska B, Kasprowicz JB. Powikłania laryngologiczne choroby refluksowej przełyku. Przegl Lek 2006; 63: 752-755.

136. Sinkiewicz A, Drewniak W, Budzyński J, Rość D. Przypadek przewlekłego obrzęku podgłośniowego u kobiety z chorobą Hashimoto i refluksem żołądkowo-przełykowym. Otolaryngol Pol 2006; 60: 947-950.

137. Kosmowska A, Iwańczak B, Iwańczak F. Objawy z układu oddechowego w patologicznym refleksie żołądkowo-przełykowym u niemowląt i dzieci do lat 6. Pediatr Współcz 2007; 9: 85-89.

138. Byrne PJ, Power C, Lawlor P, Ravi N, Reynolds JV. Laryngopharyngeal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus 2006; 19: 377-381.

139. Bercin S, Kutluhan A, Yurttas V, Yalciner G, Bozdemir K, Sari N. Evaluation of laryngopharyngeal reflux in patients with suspected laryngopharyngeal reflux, chronic otitis media and laryngeal disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265: 1539-1543.

140. Kotby MN, Hassan O, El-Makhzangy AM, Farahat M, Milad P. Gastroesophageal reflux/laryngopharyngeal reflux disease: a critical analysis of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267: 171-179.

141. Vaezi MF. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 271-277.

142. Schindler A, Mozzanica F, Ginocchio D, Peri A, Bottero A, Ottaviani F. Reliability and Clinical Validity of the Italian Reflux Symptom Index. J Voice 2010; 24, : 354-358.

143. Toros SZ, Toros AB, Yüksel OD, Ozel L, Akkaynak C, Naiboglu B. Association of laryngopharyngeal manifestations and gastroesophageal reflux. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266: 403-409.

144. Richter JE. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. Am J Med. Sci 2009; 338: 89-95.

145. Nostrant TT. Gastroesophageal reflux and laryngitis: a skeptic's view. Am J Med. 108: 149S-152S.

146. Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, Park CW, Han DS. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: 369-373.

147. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. Am J Med. 1994; 96: 321-326.

148. Oridate N, Takeda H, Asaka M, Nishizawa N, Mesuda Y, Mori M, Furuta Y, Fukuda S. Acid-suppression therapy offers varied laryngopharyngeal and esophageal symptom relief in laryngopharyngeal reflux patients Dig Dis Sci 2008; 53: 2033–2038

149. Ercan I, Çakır BO, Uzel, TS, Sakiz D, Karaca C, Turgut S. The role of gastric *Helicobacter pylori* infection in laryngopharyngeal reflux disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135 : 52-55.

150. Zhuo XL, Wang Y, Zhuo WL Zhang XY. Possible association of Helicobacter pylori infection with laryngeal cancer risk: an evidence-based meta-analysis. Arch Med Res 2008; 39: 625-628.