

Bojan Tepeš¹

Gastroezofagealna refluksna bolezen

Gastroesophageal Reflux Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gastroezofagealni refluks, zgaga, ezofagitis peptični, Barrettov požiralnik

Razširjenost gastroezofagealne refluksne bolezni v razvitem svetu narašča in dosega že do 20 % prebivalstva. Vzrok za njen nastanek je neuspešnost protirefluksnih mehanizmov in/ali neuspešnost čistilnih mehanizmov požiralnika. Bolezen delimo v tri skupine: neerozivno obliko, ki jo ima skoraj 70 % bolnikov; erozivno obliko, ki jo ima 30 % bolnikov, in erozivno obliko z zapleti, ki jo ima do 10 % bolnikov z erozivno obliko. Značilna simptoma bolezni sta zgaga in vračanje kisline v požiralnik. Bolniki z gastroezofagealno refluksno boleznijo pa lahko imajo tudi simptome zunaj požiralnika, t. i. netipične simptome, ki so posledica aspiracije manjše količine kisline ali pa vazovagalnih refleksov. Mednje sodijo pojačano slinjenje, disfagija, odinofagija, kronični kašelj, nesrčna prsna bolečina, poslabšanje bronhialne astme in okvara zobne sklenine. V diagnostičnem postopku uporabljamo test z zaviralcem protonske črpalke, ezofagogastroduodenoskopijo, 24-urno pH-metrijo in manometrijo. Gastroezofagealno bolezen zdravimo z dietnimi priporočili in dolgotrajno uporabo zaviralca protonske črpalke. Leto dni po zdravljenju pride do ponovitve bolezni pri 80 % bolnikov. Zato nekatere bolnike zdravimo z zaviralci protonske črpalke po potrebi, nekateri pa morajo enaka zdravila jemati trajno. Prikazane so tudi možnosti kirurškega zdravljenja in načela sledenja bolnikov z Barrettovim požiralnikom.

ABSTRACT

KEY WORDS: gastroesophageal reflux, heart burn, esophagitis peptic, Barrett esophagus

The prevalence of gastroesophageal reflux disease in the Western world is rising and is now up to 20%. The main etiological factors are an incompetent anti reflux barrier and/or unsuccessful luminal clearance mechanisms. Gastroesophageal reflux disease can be divided into three groups: 70% of patients have the non-erosive form, 30% the erosive form, and 10% of former patients with the erosive form also have complications. Heartburn and acid regurgitation are typical symptoms of the disease. Atypical symptoms are caused by acid microaspiration or vasovagal reflex mechanisms, and are as follows: water brash, dysphagia, odynophagia, chronic cough, noncardiac chest pain, bronchial asthma and teeth erosion. Testing with a proton pump inhibitor, upper gastrointestinal endoscopy, continuous ambulatory pH monitoring and esophageal manometry are the most widely used diagnostic tests. Proton pump inhibitors are the drug of choice in the therapy of gastroesophageal reflux disease. Patients are also advised on lifestyle modifications. 80% of the patients will experience a relapse within a year of stopping medical therapy. The long term management of gastroesophageal reflux disease is comprised of on-demand therapy with a proton pump inhibitor or permanent therapy with the same drug. The possibilities for surgical treatment are also described, as well as principles of cancer surveillance in patients with Barrett's esophagus.

¹ Doc. dr. Bojan Tepeš, dr. med., ZR-Zdravstvo, d. o. o., Zdraviliški trg 9, 3250 Rogaska Slatina.

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) nastane zaradi patološkega zatekanja želodčnega in/ali dvanajstnikovega soka v požiralnik. Pri tem lahko pride do okvare sluznice požiralnika in s tem do bistvenega poslabšanja kakovosti življenja. Če so refluksni simptomi (predvsem zgaga) prisotni vsaj dva dni v tednu in bistveno poslabšajo kakovost življenja, govorimo o GERB-u (1).

Refluks želodčne vsebine v požiralnik je lahko normalen fiziološki pojav, kadar je vrednost pH v požiralniku < 4 največ 4,2 % dneva. V tem primeru govorimo o fiziološkem refluksu, v kolikor pa je kislina v požiralniku dalj časa, govorimo o patološkem refluksu (2).

EPIDEMIOLOGIJA REFLUKSNE BOLEZNI

Vodilna bolezenska simptoma GERB-a sta zgaga in vračanje želodčne vsebine v požiralnik. Zgaga je pekoč občutek, ki ga bolniki opisujejo visoko v žlički in za prsnico. Vsak dan jo občuti 7 %, 19,8 % vsak teden, vsak mesec pa celo 44 % ljudi. Vsaj enkrat letno ta simptom občuti 50,6 % ljudi v razvitem svetu (3–5).

Razširjenost GERB-a v razvitem svetu je med 6 in 20 %, kar bolezen uvršča med pogostejše zdravstvene težave. Bolnike z GERB-om lahko delimo v tri velike skupine:

- Endoskopsko negativni GERB (neerozivna refluksna bolezen – NERB) pri kateri ne najdemo vnetnih in erozivnih sprememb na sluznici ob gastrokopiji.
- Erozivna refluksna bolezen požiralnika – ERB, pri kateri je prisotno vnetje in poškodbe (erozije) sluznice požiralnika ob gastrokopiji.
- Erozivna refluksna bolezen požiralnika z zapleti (krvavitve, razjede, predrtje, prikrajšava in zožitve požiralnika).

Večino bolnikov predstavljajo bolniki z NERB-om, ki jih je približno 70 %. Preostanek bolnikov, to je 30 %, ima ERB. Zaplete boleznj razvije do 10 % bolnikov z ERB-om (6–8). Število bolnikov narašča s starostjo, nekoliko pogostejše je pri ženskah, težje oblike boleznj pa so pogostejše pri moških (9). Posebej pogosto se patološki refluks pojavlja

v nosečnosti, saj je prisoten pri od 48 do celo 81,5 % nosečnic, posebej v tretjem tromesečju (10, 11). GERB je kronična bolezen z letno stopnjo ponovitve do 80%. Težavostna stopnja boleznj se z leti navadno ne spreminja (12). Težjo stopnjo boleznj – Los Angeles (LA) stopnja C in LA D (glej razvrstitev) ima do 10 % bolnikov z GERB-om. Pri 5 do 20 % bolnikov s hudo obliko boleznj se pojavijo tudi zapleti, kot so krvavitve, zožitve požiralnika, predrtje in prikrajšava požiralnika. Do 10 % bolnikov razvije tudi Barrettov požiralnik, ki je prekančeroza (13, 14). O Barrettovem požiralniku govorimo, kadar je nad stikom med požiralnikom in želodcem prisotna sluznica požiralnika s črevesno metaplazijo. Med zaplete GERB-a sodijo tudi druge boleznj na sosednjih organih požiralnika, ki jih lahko neposredno ali posredno povzroči patološki refluks. Mednje sodijo posteriorni laringitis, kronični kašelj, hripavost, bronhialna astma, neznačilna bolečina v prsnem košu okvara zobne sklenine in nekatere druge redkejšje boleznj sosednjih organov. Prospektivna študija Lockeja in sodelavcev ugotavlja, da ima med 8,7 do 37 % bolnikov katerega izmed omenjenih zapletov zunaj požiralnika (5).

PATOFIZIOLOGIJA

Refluksna bolezen požiralnika nastane zaradi neuspešnosti protirefluksnih mehanizmov, neuspešnih čistilnih mehanizmov požiralnika, želodčnih razlogov in zunanijh vzrokov (tabela 1).

Tabela 1. Vzroki za nastanek GERB-a.

Protirefluksni mehanizmi:

- spodnja mišica zapiralka požiralnika (spontane prehodne sprostivne, tonus zapiralk),
- hiatusna kila,
- epitelijska odpornost.

Čistilni mehanizem požiralnika:

- proizvodnja sline,
- peristaltika požiralnika.

Želodčni razlogi:

- zvečano izločanje želodčnega soka,
- upočasnjeno praznjenje želodca,
- refluks žolča.

Zunanji vzroki:

- dieta (mastna hrana, alkohol, citrusi),
- debelost,
- kajenje.

Protirefluksni mehanizmi

Protirefluksne mehanizme predstavljata normalna spodnja mišica zapiralke požiralnika in normalna epitelijska odpornost sluznice požiralnika.

Spodnja mišica zapiralke požiralnika je sestavljena iz treh delov:

- notranje zapiralke požiralnika,
- zunanje zapiralke požiralnika,
- frenikoezofagealnega ligamenta.

Notranji del spodnje zapiralne mišice požiralnika predstavlja 3 do 4 cm dolg odsek, tonično skrčene gladke mišice distalnega dela požiralnika, ki je delno v prsni in delno v trebušni votlini. Normalni pritisk v zapiralni mišici je med 10 do 30 mmHg. Pritisk je nekoliko nižji po jedi in višji ponoči (15). Pritisk v zapiralni mišici se dvigne ob povišanju pritiska v trebuhu in raztegnitvi želodca. Na zvišanje pritiska pa vplivajo tudi peptidi, nekateri hormoni – npr. gastrin, histamin, nekatera zdravila – npr. antacidi, prokinetiki – npr. cisaprid. Na znižanje pritiska pa vplivajo maščobe, alkohol, pepermint, nikotin in nekateri hormoni, npr. sekretin, glukagon, progesteron ter nekatera zdravila, npr. teofilin, morfin, diazepam, blokatorji kalcijevih kanalov.

Zunanja zapiralna mišica požiralnika je del nitje desnega dela prepone, ki v obliki zanke obkroža požiralnik in se z delom medialnih vlaken na sprednji steni tudi združi s požiralnikom. Predvsem pri dvigu pritiska v trebu-

hu se nitje skrči in dodatno poveča pritisk v spodnji zapiralni mišici požiralnika. Pri bolnikih s hiatusno kilo pride do oslabitve ali odsotnosti tega dela mišice zapiralke požiralnika (16).

Frenikoezofagealni ligament veže požiralnik na prepono in mu omogoča elastično gibanje skozi hiatus ob peristaltičnih krčivah (slika 1).

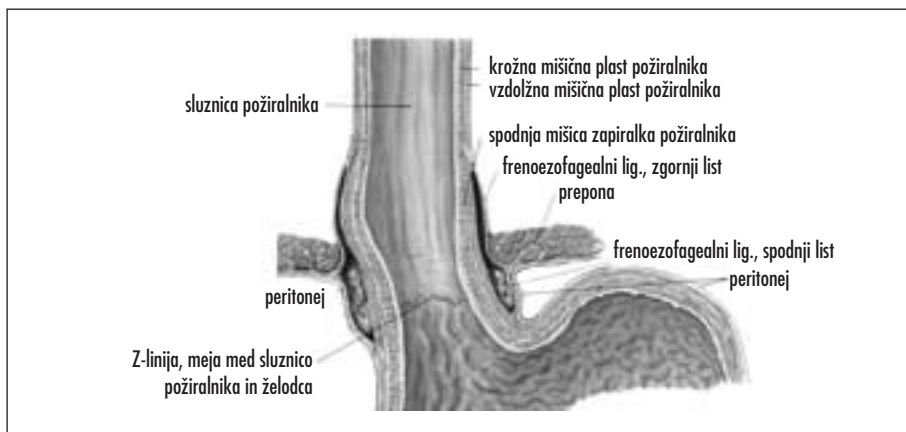
Epitelijska odpornost

Sluznica požiralnika predstavlja ob spodnji mišici zapiralke požiralnika in čistilnih mehanizmih požiralnika najpomembnejšo zaščito proti kislini. Tkivno odpornost lahko delimo na:

- predepitelijsko zaščito,
- epitelijsko zaščito,
- poepitelijsko zaščito.

Predepitelijska zaščita je v primeru požiralnika slaba. Predstavljata jo sluz in bikarbonat, ki ga izločajo redke žleze požiralnika.

Pomembnejša je epitelijska zaščita, ki jo predstavlja 30 do 40 plasti celic, ki so razdeljene v *stratum corneum*, *stratum spinosum* in *stratum basalis*. Prvi sloj celic je presnovno neaktiven, medsebojno povezan s tesnimi stiki in ima visoko električno upornost – 1000 do 3000 ohmov/cm² (21). V trnasti plasti imajo celice membranske prenašalne sisteme, ki omogočajo izločanje vodika iz celice. Kapaciteta tega epitelijskega sistema je odvisna od količine bikarbonata v medepitelijskem



Slika 1. Anatomski prikaz prehoda požiralnika v želodec.

prostoru. Bazalni sloj pa je pomemben v primeru okvare sluznice, saj s pospešeno delitvijo omogoča hitrejšo nadomeščanje celic.

Poepitelijska zaščita pa predstavlja predvsem dobro prekrvavitev, ki zagotavlja vzdrževanje kislinsko-bazičnega ravnotežja. V poskusih na živalih so ugotovili, da sluznica požiralnika z normalno oskrbo s krvjo vzdrži brez poškodb tudi štirikrat dalj časa kot sluznica brez ustrezne oskrbe s krvjo pri pH 2 (22).

Večina bolnikov z GERB-om ima neerozivno obliko. Če bi pri teh bolnikih iz navidez normalne sluznice odvzeli vzorce za histološko preiskavo, bi pri večini odkrili tudi histološke spremembe, ki se kažejo kot hiperplazija bazalnih celic, podaljšanje stromalnih papil, pomnoženo žilje ob papilah, edem, lahko tudi nekroza in hidroskopska degeneracija epitelialnih celic. V epiteliju se pojavljajo tudi vnetnice, predvsem eozinofinci (23).

Na zmanjšano epiteljsko odpornost lahko vpliva tudi alkohol, hipertonične raztopine, vroči napitki in cigarete, nekatera zdravila (aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila). Nekateri raziskovalci menijo, da je epiteljska odpornost eden izmed ključnih dejavnikov pri razvoju bolezni, saj je znano, da do 50 % bolnikov z neerozivno obliko in 30 % bolnikov z erozivno obliko nima patološkega refluksa pri 24-urni pH-metriji (24–29). Ostali bolezenski dejavniki iz skupin 3 in 4 v tabeli 1 so pri razvoju bolezni nekoliko manj pomembni in sami ne morejo povzročiti bolezni.

Čistilni mehanizmi požiralnika

Čas, ki preteče po refluksu kisline v požiralniku do normalizacije stanja, je čas očiščene kisline. Odvisen je od peristaltike požiralnika in slina, ki vsebuje bikarbonat, znižujeta kislost v požiralniku. 7 ml slina nevtralizira 1 ml 0,1 N HCl. Proizvodnja slina je 0,5 ml/min, nekoliko manjša je ponoči, zato je tudi očiščena požiralnika pri nočnem refluksu počasnejši (17). Sline je manj tudi pri kadilcih in nekaterih bolezenskih stanjih (progressivna sistemska skleroza).

Najpomembnejši mehanizem za nastanek refluksa kisline v požiralnik je spontana sprostitve spodnje mišice zapiralke požiralnika. Spontane prehodne sprostitve (SPS) so normalne ob požiranju hrane in spahovanju.

Pri bolnikih z GERB-om pa SPS nastopajo poleg prej omenjenih fizioloških primerov tudi spontano, trajajo dalj časa, tudi več kot 10 sekund. Ob SPR pride do pojava refluksa v različnem odstotku (od 9 % do celo 93 % (18, 19)). Refluks zaradi nižje napetosti spodnje mišice zapiralke požiralnika je manj pomemben in nastane le ob nenadnem dvigu pritiska v trebuhu. Hiatusna kila tudi znižuje, kot je bilo že povedano, sposobnost zaporne vloge spodnje mišice zapiralke požiralnika, kar je posebej značilno za bolnika s koncentrično aksialno hiatusno kilo in z lokacijo spodnje mišice zapiralke požiralnika v prsni votlini (20).

KLINIČNA SLIKA

Značilna simptoma GERB-a sta zgaga in regurgitacija kisline v požiralnik.

Zgaga je pekoč občutek, ki ga bolnik opisuje, za prsnico v smeri iz želodca proti žrelu. Simptom nastopi tipično po jedi, posebej še pri pripogibanju. Značilno je, da zgaga poneha po zaužitju antacidov. Približno 75 % bolnikov z GERB-om čuti zgago, vendar stopnja zgage ni povezana s težavnostno stopnjo bolezni (30). Prisotnost zgage ima 49 % občutljivost in 69 % specifičnost za napoved diagnoze GERB-a (31).

Regurgitacija je nehotno vračanje želodčne vsebine v požiralnik in usta brez predhodne slabosti, napenjanja ali trebušnih krčev. Pogosto se zgodi pri pripogibanju in spahovanju. Tudi ostanki žolča na blazini lahko govorijo o nočni regurgitaciji. V študiji Johnssona je bila občutljivost regurgitacije za postavitev diagnoze GERB-a 35 %, specifičnost pa 83 %.

Netipični simptomi GERB-a:

- pojačano slinjenje,
- disfagija,
- odinofagija,
- nesrčna prsna bolečina,
- kronični kašelj,
- hripavost,
- zaporne motnje dihanja,
- okvara zobne sklenine.

Pretirano slinjenje je prekomerna proizvodnja slina, ki nastane zaradi vagalnega spodbujanja, ki ga povzroča kislina v požir-

ralniku. Slina deluje kot antacid in čistilec požiralnika (32).

Disfagija je simptom motenega prenosa zaužite hrane po požiralniku. Prisotna je pri 40 % bolnikov z dolgotrajnim GERB-om in je lahko posledica motene peristaltike, zažetja, raka ali Schatzkijevega obroča. V primeru motenj peristaltike nastopi disfagija pri požiranjju tekoče hrane, sicer pa trdne hrane (33).

Oginofagija je simptom bolečega požiranja. Najpogosteje je posledica kemičnega ezofagitisa (zdravila), infekcijskega ezofagitisa (npr. pri imunsko oslabljenih bolnikih – AIDS, kemoterapija, kortikosteroidi), lahko pa je prisotna tudi pri bolnikih z GERB-om (34).

Nesrčna prsna bolečina. Srce in požiralnik sta enakega embriološkega izvora, zato ni čudno, da je bolečina v prsnem košu, ki izhaja iz požiralnika, lahko podobna srčni bolečini. Stiskajoča bolečina za prsnico, ki se širi v vrat in levo roko, potenje in možne težave z dihanjem so lahko tako pri srčni bolečini kot tudi pri bolečini zaradi bolezni požiralnika. GERB je vzrok za približno 50 % bolnikov z nesrčno prsno bolečino. Približno 33 % bolnikov ima nesrčno prsno bolečino zaradi motenj peristaltike požiralnika in pri 27 % nastane zaradi mišično-skeletnih, psihiatričnih in drugih vzrokov (35).

Kronični kašelj je kašelj, ki traja vsaj tri tedne ali več. Najpogostejši razlogi zanj so kronični nosni izcedek (angl. *post-nasal drip sindrom*), ki nastane zaradi okužb, alergijskih ali vazomotornih razlogov. Izcedek iz nosu in

sinusov zateka v grlo in sapnik, kar povzroča kašelj. Tretji najpogostejši razlog za kronični kašelj je GERB. Kašelj nastane lahko zaradi mikroskopskega vračanja kisline v sapnik ali zaradi vazovagalnega refleksa ob vračanju kisline v požiralnik (36).

Hripavost, ki je posledica vnetja glasilk, je najpogostejši ORL simptom GERB-a. Kar 55 % bolnikov s kronično hripavostjo naj bi imelo patološki refleks. Zaradi GERB-a lahko nastanejo tudi razjede in granulomi v predelu grla, večja je tudi možnost za nastanek raka na grlu. Ob GERB-u imajo bolniki tudi pogosto občutek tujka v grlu (globus), lahko se pojavijo levkoplakije sluznice grla (37, 38).

GERB lahko predstavlja tudi enega od sprožilcev astme. Razširjenost GERB-a pri astmatikih je do 80 %. Nekateri astmatiki z GERB-om nimajo simptomov GERB-a. Mehanizem sprožitve astme je lahko vazovagalni refleks ali pa je posledica mikroaspiracij. Zdravljenje z zdravili ali pa kirurško zdravljenje GERB-a lahko izboljša tudi simptome astme pri do 70 % astmatikov, v manjšem odstotku lahko zmanjša tudi porabo zdravil za astmo. Pri 26 % bolnikov pa se izboljšajo tudi meritve PEF-a (39–41).

Razjede zobne sklenine lahko med drugim povzročata tudi patološki refleks. Razširjenost razjed sklenine je dosti večja pri bolnikih z GERB-om (med 20 do 68 %). Spremembe na zobeh nastajajo počasi in imajo lahko tudi druge etiološke razloge, zato je vzročno povezavo z GERB-om težko dokazati (42, 43).

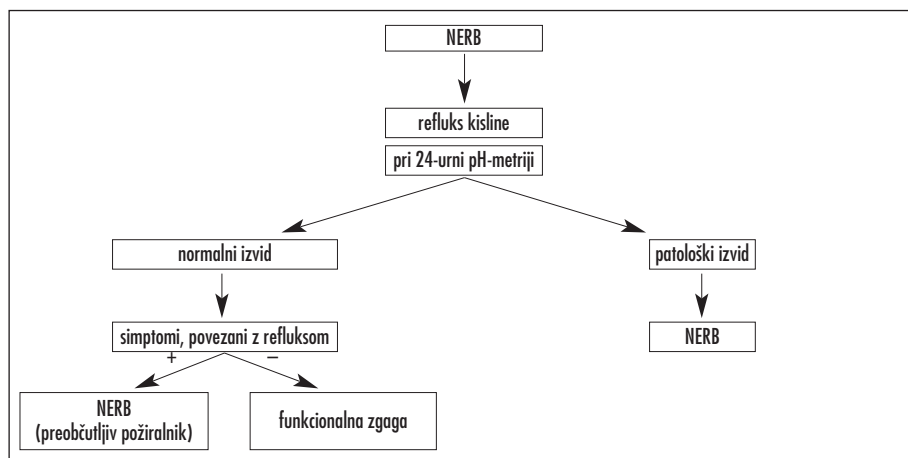
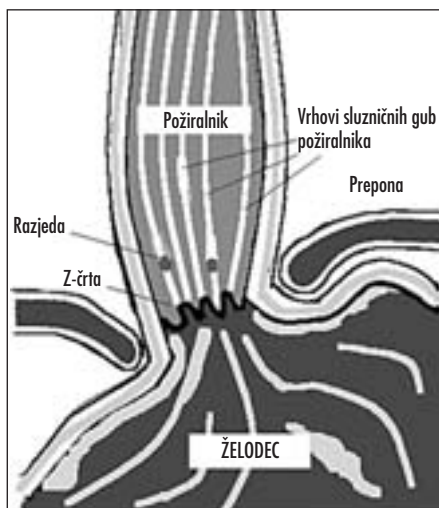
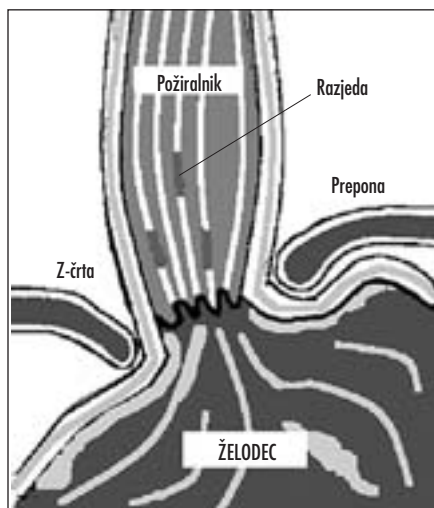


Tabela 2. Razdelitev bolnikov z neerozivno refluksno boleznijo požiralnika (NERB).



Slika 2. GERB LA, stopnja A.



Slika 3. GERB LA, stopnja B.

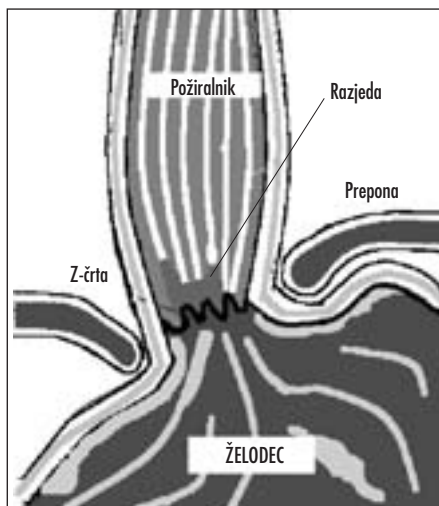
Neerozivna refluksna bolezen - NERB

To obliko refluksne bolezni požiralnika ima do 70 % bolnikov (44). Patološki refluks je pri teh bolnikih prisoten le pri približno polovici do največ dveh tretjin bolnikov. Endoskopsko pri teh bolnikih ne odkrijemo sprememb na sluznici, lahko pa bi jih odkrili s histološkimi preiskavami. Bolnike z NERB-om brez patološkega refluxa lahko delimo na bolnike z izredno občutljivim požiralnikom in bolnike s funkcionalno zgago. Pri bolnikih s preobčut-

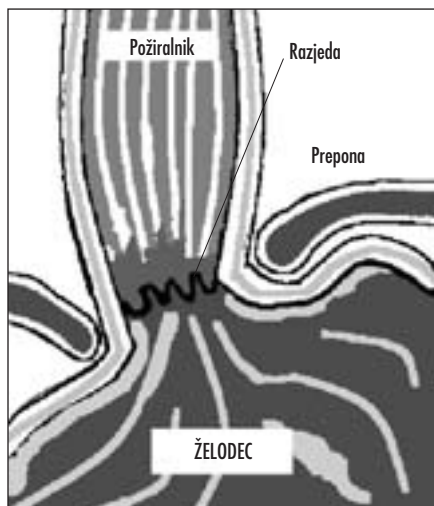
ljivim požiralnikom so simptomi (npr. zgaga) povezani s posameznimi epizodami refluxa kisline v požiralnik. Pri bolnikih s funkcionalno zgago pa ta povezava ne obstaja. Ti bolniki se tudi ne odzovejo na zdravljenje z zaviralci protonске črpalke (45-47) (tabela 2).

Erozivna refluksna bolezen - ERB

To obliko refluksne bolezni požiralnika ima 30 % bolnikov z GERB-om. Obstajajo različne sistematične razvrstitve ERB-a. V zadnjem času se najpogosteje uporablja razvrstitev iz



Slika 4. GERB LA, stopnja C.



Slika 5. GERB LA, stopnja D.

Los Angelesa, ki bolnika deli v stopnje od A do D (slike 2–5).

ENDOSKOPSKA LOS ANGELES RAZVRSTITEV EROZIVNEGA EZOFAGITISA

Stopnja Opis

- A Ena ali več sluzničnih erozij do 5 mm, ki so prisotne le na vrhovih vzdolžnih sluzničnih gub.
- B Ena ali več sluzničnih erozij, daljših od 5 mm, ki so prisotne na vrhovih vzdolžnih sluzničnih gub.
- C Ena ali več sluzničnih erozij, ki se razprostirajo čez dve ali več sluzničnih gub, vendar zajemajo manj kot 75 % oboda požiralnika.
- D Ena ali več sluzničnih erozij, ki zajemajo najmanj 75 % ali več oboda požiralnika.

Med težavnostno stopnjo GERB-a in stopnjo patološkega refluxa obstaja pozitivna povezava (48). Stopnja ponovitve bolezni je višja pri težjih oblikah bolezni. Za stopnjo C in D je značilno, da pride do ponovitve v dveh mesecih že pri 90 % bolnikov. Pri stopnji A in B pa se bolezen ponovi pri 50 % bolnikov po dveh mesecih od prekinitve zdravljenja (49).

Zapleti GERB-a

Zapleti GERB-a so:

v požiralniku:

- krvavitve,
- razjede požiralnika,
- zožitve,
- Barrett,
- adenokarcinom požiralnika.

zapleti zunaj požiralnika:

- ustna votlina: erozije sklenine, halitoza, razjede ustne sluznice,
- nosna votlina: kronični sinusitis,
- uho: otitis,
- žrelo: faringitis, občutek tujka, globus,
- grlo: laringitis, ulkusi, granulomi glasilk, karcinom laringsa,
- pljuča: kronični kašelj, astma, pljučna fibroza, pljučnica.

Približno 10 % vseh **krvavitvev** iz zgornjih prebavil predstavljajo krvavitve zaradi refluk-

sne bolezni požiralnika. Največkrat so izvor krvavitve erozije, lahko tudi ulkus požiralnika (13). Zdravljenje je z endoskopsko sklerozacijo in z zdravili (zaviralci protonske črpalke – ZPČ). Krvavitve iz požiralnika so pogostejše pri starejših bolnikih in predstavljajo tudi do 21,2 % vseh krvavitvev iz zgornjih prebavil (53).

Razjede požiralnika najdemo pogosteje pri starejših bolnikih, predvsem tistih z Barrettovim požiralnikom. Klinično se lahko pokažejo kot disfagija ali odinofagija. Diagnoza je endoskopska, zdravljenje pa z zdravili (ZPČ). Izjemoma lahko pride tudi do predtrtja razjede ob neučinkovitem zdravljenju (20). Zaradi predtrtja razjede umre 9,6 % bolnikov (50).

Zažetja razvije 10 % bolnikov, ki obišče zdravnika zaradi GERB-a. Težavnostna stopnja bolezni je slabo povezana z nastankom zažetja. Obstaja pa pozitivna povezava s starostjo, moškim spolom, belo raso in jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil (51, 52). Zažetja pogosteje nastanejo tudi pri bolnikih, ki imajo izrazito nizek pritisk v spodnji mišici zapiralki požiralnika (pod 8 mmHg), hiatusno kilo in slabšo čistilno funkcijo požiralnika (51, 53). Približno tretjina bolnikov z zažetjem nima simptomov GERB-a. Značilni simptomi zažetja so disfagija in odinofagija. Bolnikova pritožba glede mesta zatikanja hrane je navadno dobro povezano z mestom zožitve. Diagnoza zožitve je endoskopska in z RTG-efozofagografijo (54). Kar 70 % vseh zažetij je posledica GERB-a, lahko nastanejo tudi zaradi jemanja zdravil, obsevanja, nazogastrične intubacije, vnetij ali zaužitja baz in kislin. Zdravljenje zažetij zaradi GERB-a je z zdravili z ZPČ in je doživljenjsko (55). Bolniki s kronično fibrotično zažetvijo potrebujejo razširitev z razširjevalci z vodilno žico ali transendoskopsko balonsko razširitvijo (56). Razširitve je včasih treba ponavljati, redkokdaj pa je potrebno operacijsko zdravljenje.

Barretov požiralnik predstavlja metaplastično spremembo, pri kateri večskladni ploščati epitelij požiralnika zamenja visoko prizmatični epitelij, ki vsebuje črevesno metaplazijo. Metaplastična sluznica nastane iz matičnih celic ploščatega epitelija požiralnika kot odgovor na patološki reflux. Po klasični opredelitvi Barretta mora biti stičnica med

obema epitelijema vsaj 3 cm nad kardijo (anatomski stik požiralnika in želodca). Danes poznamo tudi t. i. kratki Barrette, kjer je odsek metaplastične sluznice krajši od 3 cm. GERB in Barrettov požiralnik sta glavna dejavnika tveganja za nastanek adenokarcinoma požiralnika (57, 58). S starostjo število bolnikov z Barrettovim požiralnikom narašča. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 55 let. Barretovo metaplazijo najdemo pri približno 10% bolnikov z GERB-om (59, 60). Težja stopnja displazije se pogosteje razvije pri bolnikih z dolgim Barrettom kot pa pri bolnikih s kratkim Barrettom (15–24% proti 6–8% (61–63)). Tveganje za nastanek adenokarcinoma je za dva- do petnajstkrat večje pri bolnikih z dolgim Barrettom v primerjavi z bolniki s kratkim Barrettom. Spechler ugotavlja 0,4% letne možnosti za nastanek adenokarcinoma pri bolnikih z Barrettom v primerjavi z 0,07% letno pri kontrolni skupini bolnikov brez metaplastične sluznice požiralnika (64).

Zapleti zunaj požiralnika

V študijah, v katerih so ugotavljali prizadetost sosednjih organov pri bolnikih z GERB-om, so odkrili hripavost pri 80% bolnikov, občutek tujka v grlu pri 50% bolnikov in tudi povečano tveganje za nastanek raka na grlu (65). V drugi raziskavi, ki je vključila le bolnike z laringološkimi boleznimi, so GERB dokazali pri 78% bolnikov z zožitvijo grla, pri 71% bolnikov z rakom na grlu in pri 60% bolnikov z refluksnim laringitisom ter pri 58% bolnikov, ki so imeli občutek tujka v grlu (globus). V isti skupini so našli GERB pri 52% bolnikov s kroničnim kašljem (38). Statistično značilno povezavo GERB-a z laringealnimi boleznimi je odkril tudi El Serag s sodelavci (66). Patološki refluks lahko povzroči spremembe oz. poškodbe na sosednjih organih neposredno ali pa refleksno preko vagalnih mehanizmov. Z današnjimi diagnostičnimi metodami (24-urna pH-metrija s sondami v različnih globinah) težko dokažemo vzročno povezavo med GERB-om in posameznimi zgoraj naštetimi boleznimi. Več lahko pričakujemo od prospektivnih nadziranih študij. Zdravljenje z ZPČ pri takih bolnikih naj bi trajala dalj časa – vsaj šest mesecev. Odmerki ZPČ-jev pri teh bolnikih pa naj bi bili višji, kot so standar-

ni odmerki za zdravljenje GERB-a (npr. 40 mg omeprazola dnevno (40)).

DIAGNOSTIČNE METODE

Za postavitev diagnoze GERB-a razpolagamo z več diagnostičnimi preiskavami, ki pa imajo vse določene omejitve, ki jih je treba poznati, da lahko rezultate ustrezno razlagamo.

Pri vsakodnevnem delu uporabljamo:

- diagnostični test z zaviralcem protonske črpalke,
- ezofagogastroduodenoskopijo,
- 24-urno pH-metrijo,
- manometrijo.

Druge diagnostične metode (ki jih redkeje uporabljamo):

- RTG-ezofagografija,
- scintigrafija s koloidom označenim s tehnecijem,
- bilimetrija,
- Bernsteinov test.

Iz same opisne diagnoze GERB-a je jasno, da je osnova za postavitev diagnoze dobra anamneza (1). Osební zdravnik lahko pri bolniku, kjer sumi na GERB, odredi test z zaviralcem protonske črpalke. To je osnovna diagnostična preiskava, ki je v rokah splošnega zdravnika. Dodatne preiskave so potrebne le v primerih, ki so navedeni pri posamezni preiskavi. Pri testu z zaviralcem protonske črpalke bolnik 14 dni uživa omeprazol v odmerku 2 × 40 mg. Če s tem pri bolniku dosežemo zmanjšanje simptomov za 50% ali več in po prekinitvi zdravljenja pride do ponovitve simptomov, je to s 83% občutljivostjo dokaz, da ima bolnik GERB (68). Če tak bolnik nima znakov alarma, lahko nadaljuje z zdravljenjem, kot je navedeno v poglavju o zdravljenju. Znaki alarma, ki zahtevajo takojšnjo endoskopijo, so: disfagija, odinofagija, hujšanje, krvavitev, anemija. Priporočljivo je endoskopijo narediti tudi, če je bolnik starejši kot 50 let. Svetujemo, naj bi imel vsak bolnik, ki ima simptome GERB-a več kot pet let, endoskopijo zgornjih prebavil. S tem ugotovimo težavnostno stopnjo bolezni, morebitne zaplete in predvsem morebitno prisotnost Barrettovega požiralnika (69). Značilne simptome GERB-a ima le do 65% bolnikov,

celo 30% bolnikov – predvsem tistih z najtežjo obliko z Barrettovim požiralnikom, ne navaja občutka zgage (70–72).

Endoskopija

Ezofagogastroduodenoskopija je preiskava, ki naj bi jo imel vsak bolnik z GERB-om vsaj enkrat v življenju. Omogoča ugotovitev erozivne oblike GERB-a, zapletov in omogoča spremljanje bolnikov z Barrettovim požiralnikom. Pri endoskopiji lahko s histološkimi preiskavami odkrivamo težje stopnje displazije, adenokarcinom požiralnika in drugo patologijo. Erozivni GERB danes ocenjujemo s pomočjo Los Angeles razvrstitve (49). Še vedno ni dovolj natančno dorečena endoskopska ocenitev minimalne refluksne bolezni požiralnika, ki jo lahko označujeta edem in eritem stičnice sluznice požiralnika in želodca. Glede ocene minimalnega vnetja požiralnika obstaja tudi dokazano velika raznolikost

v oceni med endoskopisti in tudi pri istem endoskopistu ob ponovitvi preiskav (75). Le 40 do 60% bolnikov s patološko 24-urno pH-metrijo ima endoskopske znake ezofagitisa. Glede na to ima endoskopija za postavitev diagnoze GERB občutljivost med 60 in 70%, specifičnost pa med 90 in 95%.

24-urna pH-metrija

Je najboljša diagnostična metoda za kvantitativno oceno kislinskega refluksa. PH-metrijsko sondo vstavimo preko nosu 5 cm nad manometrično določen položaj spodnje mišice zapiralke požiralnika (46). Bolnik ob meritvah s pomočjo dnevnika ali pritiska na poseben senzor na sprejemniku označi simptome GERB-a v povezavi s svojo vsakodnevno aktivnostjo. Normala za fiziološki refluks je do 4,2% meritev s $\text{pH} < 4$ v 24 urah. Vrednosti normale se pri različnih avtorjih razlikujejo (76). Zanimivo je, da samo od 10 do 20%

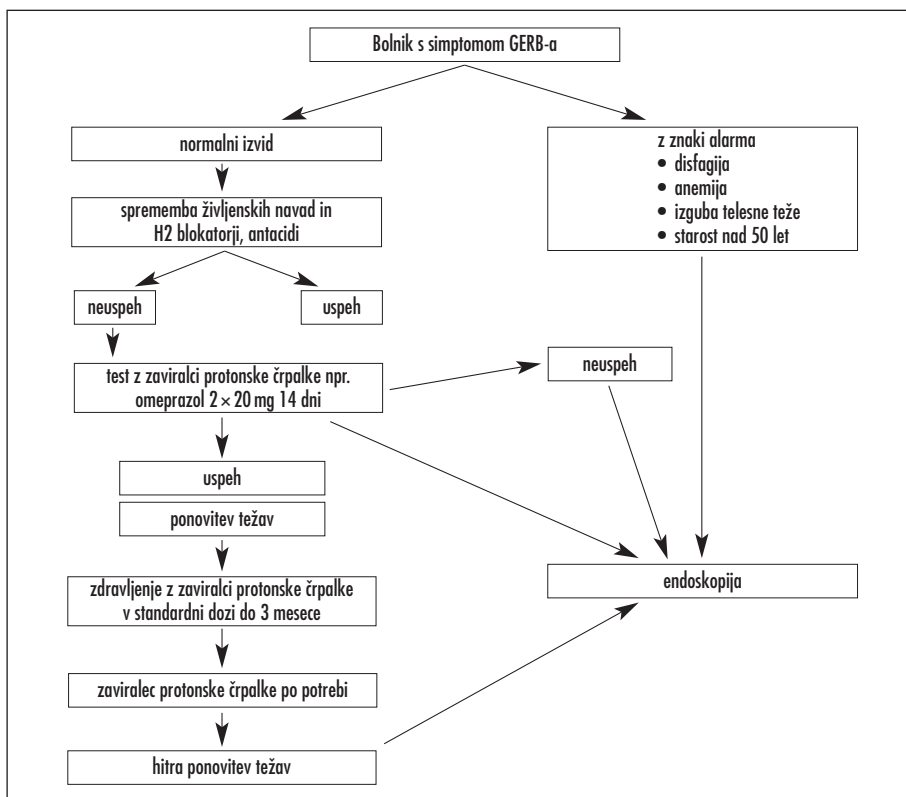


Tabela 4. Zdravljenje bolnikov z GERB-om – osebni zdravnik.

Tabela 3. Priporočila za dieto in spremembo navad bolnikov z GERB-om.

Odsvetuje se obroke pozno zvečer, še posebej vsaj tri ure pred spanjem.
Odsvetuje se mastno hrano, čokolado, citruse, črno kavo, pepermint, paradiznik.
Odsvetuje se spanje po obroku, nošenje tesnih oblačil, pripogibanje.
Potrebna je skrb za redno prebavo, odsvetuje se kajenje, pitje alkohola.
Odsvetuje se uporaba nekaterih zdravil, v kolikor ni to nujno (pomirjevala, teofilin, antiholinergiki, zaviralci kalcijevih kanalov, prostaglandin).
Bolniki naj imajo ponoči višje vzglavje.

refluksnih epizod spremljajo tudi značilni refluksni simptomi (77). Danes ima 24-urna pH-metrija svoje mesto predvsem pri dokazovanju GERB-a pri bolnikih z neerozivno obliko refluksne bolezni požiralnika, pri bolnikih z neznačilnimi simptomi in pri določanju najustrežnejšega odmerka zdravil v primerih, ko klasični odmerki ZPČ ne uspejo nadzorovati bolezenskih simptomov.

Manometrija

S to diagnostično metodo merimo pritiske v spodnji mišici zapiralke požiralnika, sponzane prehodne sprostitev te mišice in jakost peristaltike ter prisotnost fiziološko neustreznih krčitev požiralnika (npr. terciarna peristaltika). Prav manometrijske študije so pokazale, da je za nastanek GERB-a najbolj pomembna spontana prehodna sprostitve spodnje mišice zapiralke požiralnika. Približno 60 % bolnikov z GERB-om ima normalno napetost spodnje mišice zapiralnika požiralnika med 10 in 30 mmHg (78, 79). Ta preiskava je obvezna predvsem pri vseh bolnikih pred operacijskim zdravljenjem, saj v primeru slabše propurzivne peristaltike požiralnika vpliva na odločitev o vrsti fundoplikacije.

Druge diagnostične metode v vsakodnevem kliničnem delu redko pridejo v poštev; mogoče v določenih primerih le RTG-ezofagografija. Pomembne so v raziskovalne namene,

270

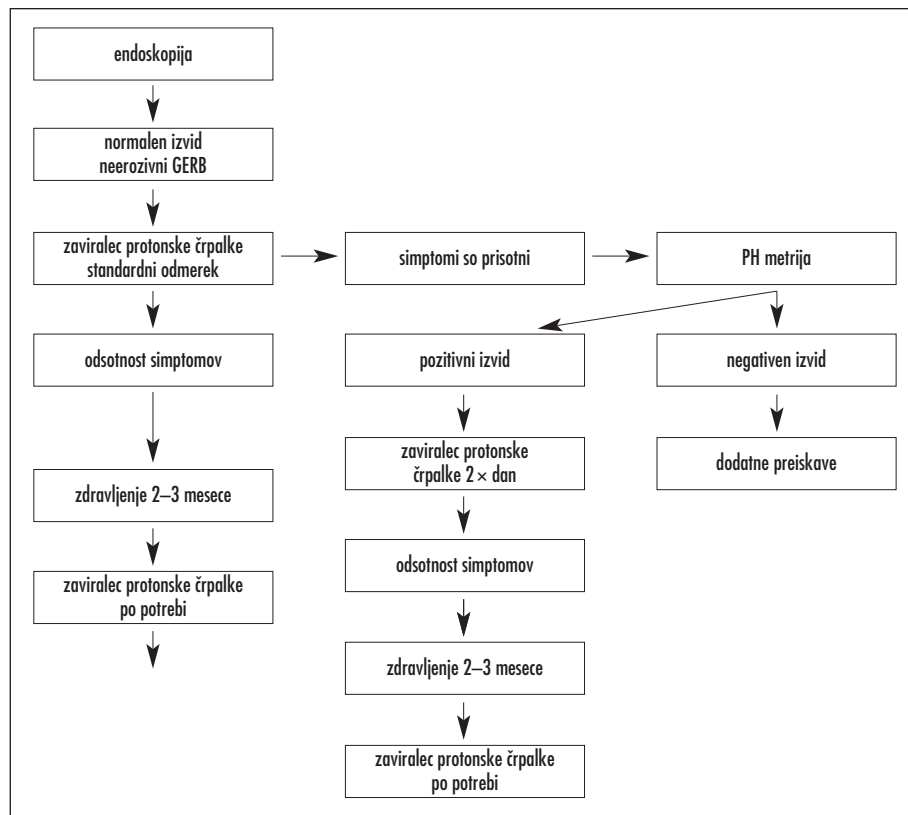


Tabela 5. Zdravljenje bolnikov z neerozivno obliko GERB-a.

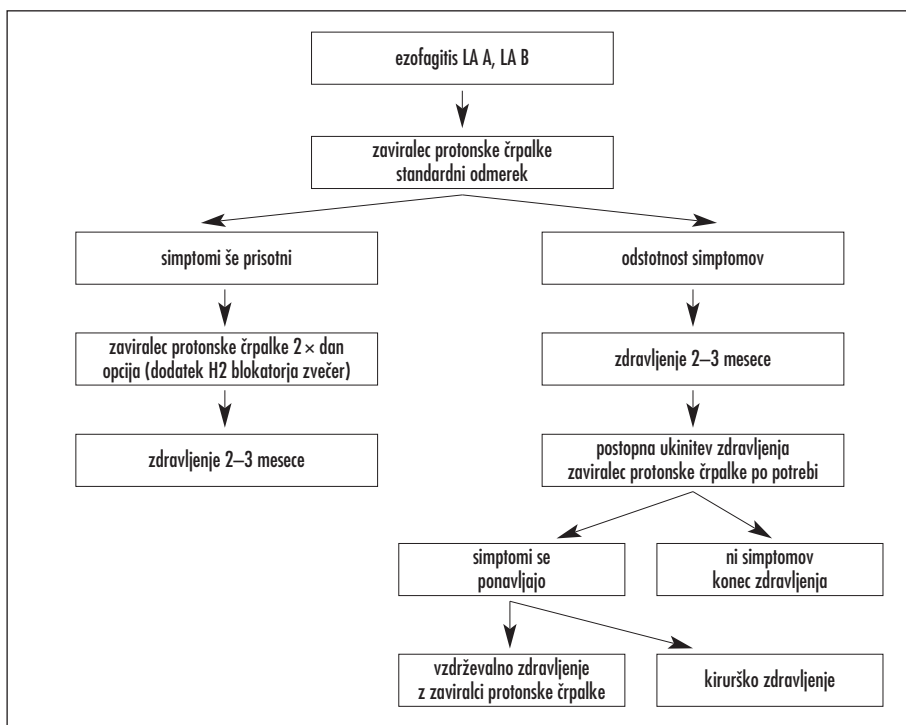


Tabela 6. Zdravljenje bolnikov z GERB-om LA A in B.

predvsem bilimetrija, ki omogoča merjenje prisotnosti refluxa dvanajstnikove vsebine v požiralnik preko določitve prisotnosti bilirubina. Refluks dvanajstnikove vsebine lahko povzroči klinične simptome, ezofagitis pa le ob istočasni prisotnosti kislinskega refluxa (80).

ZDRAVLJENJE

Bolniki, ki imajo le posamične epizode refluxa kisline v požiralnik, ki so vezane na dietne prekrške, si navadno pomagajo sami z ustreznimi dietami in zdravili v prosti prodaji (antacidi ali H2-blokatorji). Če pa gre za bolnika s tipičnim GERB-om, bo ta prej ali slej prišel k osebnemu zdravniku. V primeru, da ima bolnik ob simptomih GERB-a tudi še katerega od znakov alarma (krvavitev, disfagija, odinofagija, hujšanje, anemija) in pri starejših kot 50 let je potrebna endoskopija (81). Pri veliki večini bolnikov pa lahko osebni zdravnik začne zdraviti brez predhodnih preiskav in si pri tem pomaga le s testom z zaviralcem protonске črpalke (glej zgoraj). Bolniku

je treba razložiti naravo bolezni in pomen dietnih navodil ter spremembe načina življenja (tabela 3). Dokazov, da je upoštevanje takšnih dietnih priporočil in priporočil o načinu življenja tudi terapevtsko učinkovitih, iz prospektivnih študij zaenkrat še nimamo (82).

Bolniku z lažjimi simptomi lahko osebni zdravnik predpiše H2-blokator in antacide po potrebi. V primeru, da takšno zdravljenje ne prinese izboljšanja in pri bolnikih s težjimi simptomi, začnemo vedno zdraviti z zaviralcem protonске črpalke – ZPČ (83). To zdravilo je treba predpisati v standardnem odmerku najmanj v trajanju dveh mesecev. Če bolnik ne odgovori zadovoljivo na takšno zdravljenje, ali ob prekinitvi zdravljenja pride do hitre ponovitve težav, svetujemo endoskopijo zgornjih prebavil (tabela 4, (84)).

Bolnike z endoskopsko negativnim GERB-om in tiste z lažjimi oblikami GERB-a (LA A in LA B) zdravimo z ZPČ v standardnem odmerku dva do tri mesece (tabela 5 in 6). Izjemoma lahko v primeru neuspešnega zdravljenja in simptomih, ki so prisotni predvsem ponoči, dodamo zvečer tudi H2-blokator, ali dodatni

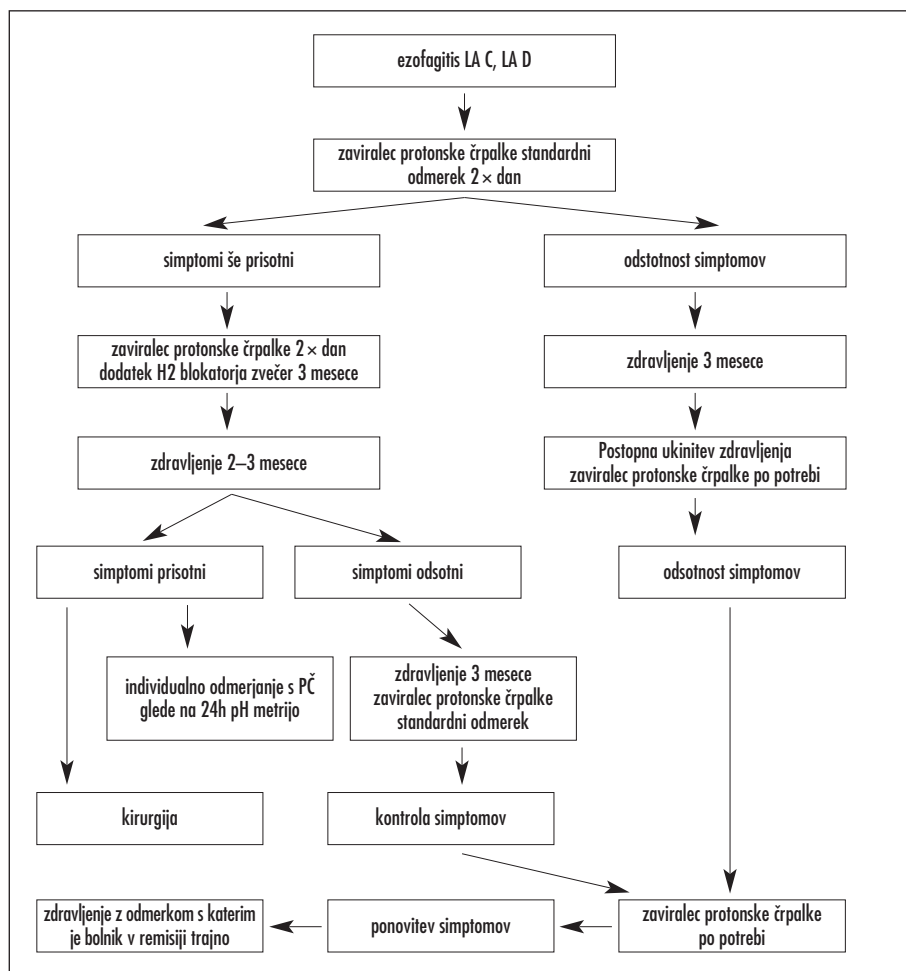


Tabela 7. Zdravljenje bolnikov z GERB-om LA C in D.

odmerek ZPČ. Za skupino bolnikov z NERB-om velja, da je uspeh zdravljenja z ZPČ slabši kot pri bolnikih z ERB-om. To je razumljivo, če vemo, da je v prvi skupini nekaj takšnih s funkcionalno zgago, ki niso povezani s patološkim refluksom. Venables poroča o umiritvi simptomov po štirih tednih zdravljenja z omeprazolom 20 mg pri 61 % bolnikov z NERB-om v primerjavi z u 79 % pri bolnikih z ERB-om (85). Po osmih tednih zdravljenja pride do zacelitve ezofagitisa v 87 % pri zdravljenju npr. z lanzoprazolom 30 mg in v 93 % pri zdravljenju z esomeprazolom 40 mg dnevno (86).

Ker ZPČ ne vplivajo na vzrok nastanka GERB-a, je razumljivo, da po ukinitvi zdravil pride do ponovitve bolezni v prvih šestih mesecih

pri 75 % bolnikov. Težja je stopnja GERB-a, prej pride do ponovitve bolezni (87). Danes se tudi zaradi stroškovnega načela najbolj uveljavlja vzdrževalno zdravljenje z ZČP po potrebi pri bolnikih s hitro ponovitvijo bolezni. Bolnik ob ponovitvi težav začne jemati standardni odmerek ZPČ in ga jemlje najmanj tako dolgo, da je vsaj 24 ur brez simptomov (88).

Do 20 % bolnikov z ERB-om ima najtežjo stopnjo bolezni LA C in LA D (89). Ker gre pri teh bolnikih za najtežjo obliko patološkega refluksa, je že v začetku zdravljenja treba pričeti z dvojnimi standardnimi odmerki ZPČ (tabela 7). Če pri bolnikih ni zadovoljivega odgovora, dozo zdravil prilagajamo glede na izvid 24-urne pH-metrije. Večina teh

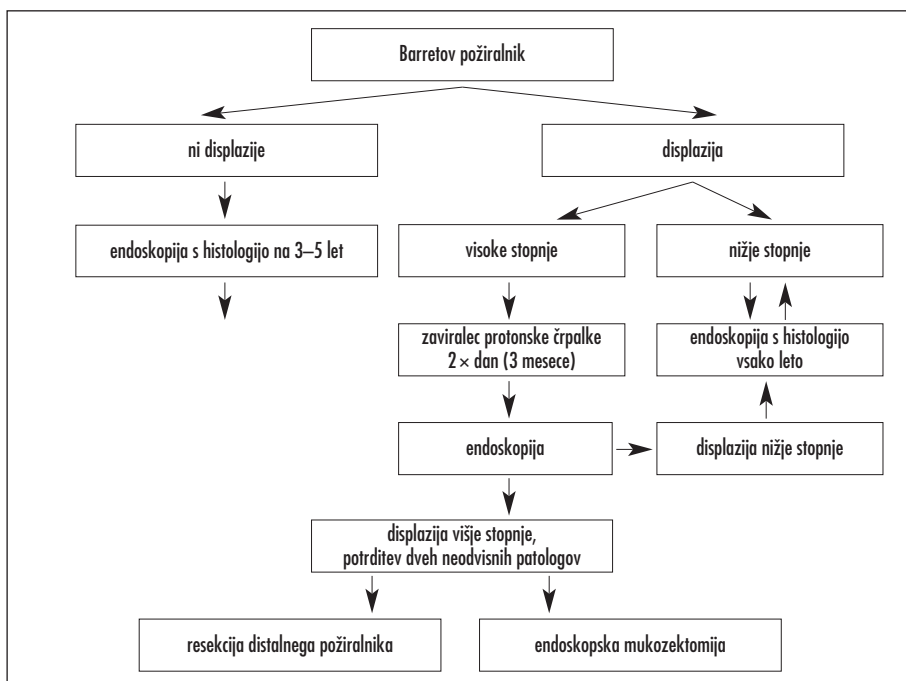


Tabela 8. Endoskopsko spremljanje bolnikov z Barretovim požiralnikom.

bolnikov bo po zacelitvi ezofagitisa potrebovala trajno vzdrževalno zdravljenje z ZPČ.

Barretov požiralnik

Kot sem že omenil, ga najdemo približno pri 10 % bolnikov z GERB-om (60, 61). Tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika je pri teh bolnikih 30-krat večji kot pri ostali populaciji. Za bolnike z dolgim Barrettom (več kot 3 cm) naj bi bilo letno tveganje za nastanek adenokarcinoma od 0,2 % do 2,1 %. Rezultati metaanaliz govorijo, da je srednja vrednost 1 % letno (90). Ameriško združenje za gastroenterologijo je zato predlagalo načrt zaporedja sledenja s ciljem odkrivanja bolnikov s težjo stopnjo displazije in zgodnjega odkrivanja adenokarcinoma požiralnika, kar prikazuje tabela 8.

Kirurško zdravljenje

Pri kirurškem zdravljenju se poskuša odstraniti etiološke razloge za nastanek GERB-a. Tako pri kirurškem posegu zmanjšajo hiatusno kilo, fundus želodca pa se ovije okrog požiralnika v celoti (operacija po Nissenu) ali le delno

(npr. 180 do 200 % pri operaciji po Toupetu ali le 90 do 100 % pri operaciji po Watsonu). S tem se spodnja mišica zapiralka umesti v trebuh, kar je zelo pomembno za normalno fiziologijo te mišice. Vsak bolnik mora imeti pred operacijo narejeno endoskopijo, RTG-preiskavo zgornjih prebavil, 24-urno pH-metrijo in manometrijo. Pri bolnikih s slabo propurzivno peristaltiko (pod 20 mmHg) se običajno napravi le delna fundoplikacija (91).

Zaradi uspešnega zdravljenja z ZPČ so indikacije za operacijsko zdravljenje zelo ozke. Danes se v glavnem opravljajo laparoskopske fundoplikacije, v nekaterih primerih pa tudi klasične odprte operacije. Indikacijo za operacijsko zdravljenje obstaja pri bolniki, ki ne želijo imeti doživljenjskega zdravljenja z ZPČ ali imajo problem, povezan z velikim volumnim refluksom. Prav tako so kandidati za operacijsko zdravljenje tudi bolniki s trajno koncentrično hiatusno kilo in osnim premikom ezofagogastričnega stika nad prepono (92).

Po operaciji ima približno 15 % bolnikov t. i. »mehanične zaplete«, ki se kažejo kot napihovanje, povečana vetrovnost, nesposobnost

spahovanja in v manjšem primeru tudi disfagične težave (93). Zelo pogosto morajo bolniki po operacijskem zdravljenju v naslednjih letih ponovno začeti z zdravljenjem z ZPČ. V študijah Fernanda in Liua poročajo o ponovitvi značilnih simptomov GERB-a, ki so zahtevali ponovno uvedbo zdravljenja z zdravili pri 80 % bolnikov (94, 95). V raziskavah Spechlerja, ki je spremljal dve skupini bolnikov z GERB-om, eno na kroničnem zdravljenju z zdravili in drugo skupino po operacijskem zdravljenju deset do trinajst let, ni bilo opaziti razlike v zadovoljstvu bolnikov, kakovosti življenja, stopnji refluksnega ezofagitisa in številu zapletov med obema skupinama. V kirurški skupini je kar 62 % bolnikov moralo jemati tudi zdravila, od tega 35 % bolnikov ZPČ (96). Zaradi vsega povedanega je potrebno dobro pretehtati indikacije za zdravljenje in bolnika dobro seznaniti z vsemi možnostimi in zapleti.

ZAKLJUČEK

GERB postaja tudi v Sloveniji, tako kot v drugih razvitih državah, vse pogostejša bolezen. Veliko večino bolnikov lahko zdravi osebni zdravnik. Pri diagnostiki bolezni se mora opreti na natančno anamnezo in diagnostični test z ZPČ. Samo v primerih, da so prisotni znaki alarma in pri starejših bolnikih je potrebna specialistična obravnava. Bolnikom je potrebno razložiti naravo bolezni, predvsem njeno kroničnost, pomen dietnih navodil in samozdravljenja ob ponovitvah bolezni. Veliko večino bolnikov zdravimo z ZPČ in antacidi p. p., le pri posebej izbranih bolnikih je možno tudi kirurško zdravljenje.

LITERATURA

1. Dent J, Brun J, Fendrich AM et al. An evidence based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Supl 2) S 1-16.
2. Dobman R, Costel Do. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure. Results of ambulatory dual probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 9: 25-29.
3. Nebel OT, Fornes MF, Castel DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976; 21: 953-56.
4. A Gallup survey on heartburn across America. Princeton N Y: *The Gallup Organisation*. Inc., 1988.
5. Loche GR, Talley NJ, Fett SH, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1977; 112: 1448-56.
6. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl 1): 24-9.
7. Wienbeck M, Bomert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 156): 7-13.
8. Jones RH, Hungin ADS, Phillips J, et al: Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe; clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995; 1: 149-54.
9. Porro GB, Pace F. Gastroesophageal reflux in the young and elderly. *Motility* 1995; 30: 46.
10. Nagler R. Heartburn of pregnancy. *Am J Dig Dis* 1962; 7: 648-55.
11. Brainbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, Newton JR, Boriok V. Symptomatic gastroesophageal reflux in pregnancy; a comparative study of white Europeans and Asians in Birmingham. *Br J Clin Pract* 1983; 37: 53-57.
12. Ollyo JB, Mannier P, Fontalliet C, et al. The natural history, prevalence and incidence of reflux esophagitis. *Gullet* 1993; 3: 3-10.
13. Wara P. Incidence, diagnosis and natural course of upper gastrointestinal hemorrhage. Prognostic value of clinical factors and endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 137 (suppl): 26-27.
14. Marks RD, Shukla M. Diagnosis and management of peptic esophageal strictures. *Gastroenterologist* 1996; 4: 223-37.
15. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin Invest* 1980; 65: 256-67.
16. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatus hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-82.
17. Helm J F, Dodds W J, Soergel KH, Egide MS, Wood C M. Acid neutralising capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69-74.
18. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990; 31: 4-10.
19. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-10.

20. Barham CP, Gotley DC, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36: 505-10.
21. Khalbuss WE, Marousis CG, Subramonyam M, Orlando RC. Effect of HCl on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1995; 108: 662-72.
22. Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1989; 96: 1466.
23. Thompson H. The reflux disease. In: Whitehead R. ed. *Gastrointestinal and oesophageal pathology. 2 nd ed.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1995: 441-51.
24. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW. Effect of cigarette smoke on esophageal epithelium of the rabbit. *Gastroenterology* 1986; 91: 1536.
25. Chung RSK, Johnson GM, Denbesten L. Effect of sodium taurocholate and ethonal on hydrogen ion absorption in rabbit esophagus. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 582.
26. Lonas A, Sousa FL, Esteve F, Ortego J, Blas J, Sainz R. Aspirin (ASA) renders the esophageal mucosa more permeable to acid and pepsin in rabbits. *Gastroenterology* 1993; 104: A 129.
27. Long JD, Marten E, Tobey NA, Orlando RC. Luminal hyperacidity and the susceptibility of rabbit esophagus to acid injury. *Dis Esoph* 1998; 11: 94.
28. Tobey NA, Sikka D, Marten E, Caymaz-Bor C, Hossseini SS, Orlando RC. Effect of heat stress on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1999; 276.
29. Devesa SS, Blot W J, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-53.
30. Berstad A, Hatlebakk JJ. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 211: 1-4.
31. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Grieff L. Symptoms and endoscopy findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714-18.
32. Brown CM, Snowdown CF, Slee B, Sandle LN, Rees WD. Effects of topical oesophageal acidification on human salivary and esophageal alkali secretion. *Gut* 1995; 36: 649-53.
33. Decktor DL, Allen ML, Robinson M. Esophageal motility, heartburn, and gastroesophageal reflux. Variations in clinical presentation of esophageal dysphagia. *Dysphagia* 1990; 5: 211-15.
34. Geisinger RR. Endoscopic biopsies and cytological brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol* 1995, 103: 295-99.
35. Katz PO, Codario R, Costell DO. Approach to the patients with unexplained chest pain. *Comprehens Ther* 1997, 23: 249-53.
36. Morice AH, Kortelik JA. Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901.
37. Toohill RJ, Mushtag E, Lehman RH. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. In Sacristan T, Alvarez-Vincent JJ, Bartnal J, et al., eds. *Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology. Head and Neck Surgery.* Amsterdam: Kugler & Ghedini Publications, 1990: 3005-9.
38. Kaufman 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.
39. Sontag SJ, O Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-20.
40. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux. Acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
41. Field SK, Southerland LR. Does medical anti-reflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux: A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114: 275-83.
42. Loffeld RJ. Incisor teeth status in patients with reflux oesophagitis. *Digestion* 1996; 75: 388-90.
43. O Sullivan EA, Curson ME, Roberts GJ, et al. Gastroesophageal reflux in children and its relationship to erosion of primary and permanent teeth. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 765-9.
44. Smout AJPM. Endoscopy negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 2): 81-5.
45. Foss R, Offman JJ. Gastroesophageal reflux disease - should we adopt a new conceptual frame work? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-9.
46. Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH monitoring. A technical review for practical guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-96.
47. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Jonssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl II): 31-6.
48. Lundell LR, Dent J, Bevenett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.

49. Vakil N, Johnson D, Hwang C, D Amico D, Levine J. Effect of baseline grade of esophagitis on maintenance of healing rates. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2439.
50. Wolfsen HC, Wang KK. Etiology and course of acute bleeding esophageal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 342-6.
51. Rontanen TK, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death. Analysis of fatal cases under conservative treatment. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 229-33.
52. Marks RD, Shukla M. Diagnostis and management of peptic esophageal strictures. *Gastroenterologist* 1996; 4: 223-237.
53. El-Serag HB, Sonnenberg A. Association of esophagitis and esophageal strictures with disease treated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 52-6.
54. Parkman HP, Fisher RS. Contributing role of motility abnormalities in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1997; 15 (Suppl 1): 40-52.
55. Jespersen D, Schwacha H, Schorr W, Brennenstuhl M, Roscha C, Hammar CH. Omeprazole in the treatment of patients with complicated gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 900-2.
56. Vivian EM, Thompson MA. Pharmacologic strategies for treating gastroesophageal reflux disease. *Clin Ther* 2000; 22: 654-72.
57. Saeed ZA, Winschester CB, Ferro PS, Michaletz PA, Schwarth JT, Graham DY. Prospective randomised comparison of polyvinyl bougies and through the scope balloons for dilatation of peptic strictures of the esophagus. *Gastrointest. Endosc* 1995, 41: 189-95.
58. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110: 614-21.
59. Langergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
60. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Catau EL Jr. Esophageal acid sensitivity in Barrett s esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 24-7.
61. Winter C Jr, Spurling TJ, Chlonian, et al. Barrett s esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 118-24.
62. Hirota WK, Loughney TM, Lazus DJ, et al. Specialised intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction. Prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-85.
63. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, et al. Dysplasia in short segment Barrett s esophagus: A prospective three year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2006-12.
64. Weston AP, Krmpotich PT, Cherion R, et al. Prospective long term endoscopic and histologic follow-up of short segment Barrett s esophagus. Comparison with traditional long segment Barrett s esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-13.
65. Spechler SJ, Lee F, Ahnen D, et al. Long term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux: Follow-up of rondheimized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.
66. Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 801-5.
67. El Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-60.
68. Schindlbeck NE, Lauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner S. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-1812.
69. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276: 983-88.
70. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75-102.
71. Spechler SJ. Barrett's esophagus: what's new and what to do. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 220-23.
72. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
73. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, 111: 85-92.
74. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1994; 4: 677-97.
75. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnostis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
76. Ergun GEA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1077-89.
77. Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, Ragazzini M, Barbara L. Acid gastroesophageal reflux and symptom occurrence. Analysis of some factors influencing their association. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1890-93.
78. Behar J, Bianconi P, Sheakon DG. Evaluation of esophageal tests in diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1976; 71: 9-15.

79. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Does oesophageal motor function improve with time after successful antireflux surgery? Results of prospective, randomised clinical study. *Gut* 1997; 41: 82-6.
80. Vaezi MF, Richter JE. Contribution of acid and duodenogastroesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partially gastrectomy patients. *Gut* 1997; 41: 297-302.
81. Talley NJ, Siverstein MD, Agreus L, Nyrem O, Sonnenberg A, Holtmann G. American Gastroenterological Association. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-595.
82. Kitchin LI, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1991; 96: 1998-04.
83. Koželj M, Kocjančič B. Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni. *Gastroenterolog* 2002; 6: 51-52.
84. Tepeš B. Algoritem zdravljenja bolnikov z GERB-om. *Gastroenterolog* 2002; 6: 56-60.
85. Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-73.
86. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 575-82.
87. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903-12.
88. Bardhan KD. Intermittent and on demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; (Suppl 3): 40-48.
89. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease - should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-9.
90. Spechler SJ. The frequency of esophageal cancer in patients with Barrett's esophagus. *Acta Endoscopica* 1992; 22: 541-4.
91. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Mechanism of action of antireflux procedures. *Br J Surg* 1999; 86: 405-10.
92. Spechler SJ, Lee E, Ahen D, et al. Long term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow up of a randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2231-8.
93. Fransen T, Bostrom L, Tibbling-Grahn T, Johansson KE. Prospective study of symptoms and gastroesophageal reflux 10 years after posterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999; 86: 956-60.
94. Fernando HC, Luketich JD, Christie NA, et al. Outcome of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2002; 16: 902-5.
95. Liu IY, Wolshin S, Laylock WS, Schwartz LM. Late outcome after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 2002; 137: 397-401.
96. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow-up of a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.

Prispelo 26. 5. 2004