Povezanost laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Mentor: prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.

Zahvala

Svom mentoru prof.dr.sc. Tomislavu Baudoinu iskreno zahvaljujem na svesrdnoj i prijateljskoj pomoći oko izrade ove disertacije.

Veliko hvala i prof.dr.sc. Liviju Kalogjeri na korisnim savjetima.

Mojim kolegicama dr.sc. Tatjani Bujas i dr. Jeleni Kondić zahvaljujem na podršci i stručnim savjetima.

Zahvaljujem i prof.dr.sc. Ani Stavljenić Rukavina na konzultantskim savjetima.

Najveća hvala mojoj Lukreciji kojoj posvećujem ovu disertaciju.
SADRŽAJ

1. Uvod ...................................................................................................................................................... 1

1.1. Kronični rinosinitis .......................................................................................................................... 3

1.1.1. Epidemiologija .............................................................................................................................. 3

1.1.2. Etiologija ....................................................................................................................................... 3

1.1.3. Predisponirajući čimbenici .......................................................................................................... 4

1.1.3.1. Mikroorganizmi .......................................................................................................................... 4

1.1.3.2. Anatomske deformacije ............................................................................................................ 5

1.1.3.3. Poremećaj mukocilijarnog transporta ..................................................................................... 5

1.1.3.4. Alergija ....................................................................................................................................... 6

1.1.3.5. Imunokompromitirani pacijenti ............................................................................................... 6

1.1.3.6. Trudnoća i hormonski status .................................................................................................... 6

1.1.3.7. Čimbenici iz okoline i genetski čimbenici ................................................................................ 7

1.1.3.8. Jatrogeni čimbenici .................................................................................................................. 7

1.1.4. Histološka slika kroničnog rinosinuitisa ................................................................................... 7

1.2. Dijagnostika kroničnog rinosinuitisa .............................................................................................. 8

1.2.1. Klinička slika ............................................................................................................................... 8

1.2.2. Kliničke pretrage .......................................................................................................................... 8

1.2.2.1. Prednja rinoskopija .................................................................................................................. 8

1.2.2.2. Endoskopija nosa .................................................................................................................... 9

1.2.2.3. Citologija, biopsija i mikrobiologija nosa ............................................................................... 9

1.2.2.4. Radiološke pretrage ............................................................................................................... 9

1.2.2.5. Procjena funkcije mukocilijarnog transporta ......................................................................... 10

1.3. Terapija kroničnog rinosinuitisa ...................................................................................................... 11

1.3.1. Konzervativno liječenje .............................................................................................................. 11

1.3.1.1. Lokalni kortikosteroidi ........................................................................................................... 11
1.3.1.2. Antibiotici
1.3.1.3. Dekongestivi i mukolitici
1.3.1.4. Antimikotici
1.3.1.5. Antihistaminici
1.3.1.6. Ispiranje nosa i paranazalnih sinusa
1.3.1.7. Fursemid
1.3.1.8. Inhibitori protonske pumpe
1.3.1.9. Antileukotrieni
1.3.2. Kirurško liječenje
1.3.3. Komplikacije rinosinuitisa
1.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)
1.4.1. Epidemiologija GERB-a
1.4.2. Patogeneza GERB-a
1.4.3. Klinička slika
1.4.4. Dijagnoza GERB-a
1.4.4.1. Endoskopski pregled
1.4.4.2. Radiološke pretrage
1.4.4.3. pH metrija
1.4.4.4. Druge pretrage
1.4.4.5. Manometrija jednjaka
1.4.4.6. Elektrogastrografija
1.4.4.7. Određivanje motaliteta jednjaka
1.4.4.8. Test inhibitorima protonske pumpe
1.4.5. Liječenje GERB-a
1.4.5.1. Farmakoterapija GERB-a
1.4.5.2. Antacidi
1.4.5.3. Prokinetici
1.4.5.4. $H_2$ antagonisti ................................................................. 25
1.4.5.5. Inhibitori protonske pumpe ......................................... 25
1.4.5.6. Endoskopska i kirurška terapija GERB-a ..................... 26

1. 5. Ekstraezofagealne manifestacije GERB-a ........................................ 27
   1.5.1. Klinička slika i etiologija LRP-a ........................................... 28
   1.5.2. Dijagnoza i terapija LRP-a .................................................. 30
   1.5.2.1. pH monitoriranje farinksa ............................................. 30

2. Hipoteza i cilj istraživanja ............................................................. 33
   2.1. Hipoteza ................................................................................. 33
   2.2. Cilj istraživanja ..................................................................... 33

3. Materijali i metode ........................................................................ 34
   3.1. Bolesnici .................................................................................. 34
   3.2. Metode ...................................................................................... 35
   3.3. Statistička analiza podataka .................................................. 38

4. Rezultati ......................................................................................... 39

5. Rasprava ....................................................................................... 71

6. Zaključci ....................................................................................... 80

7. Sažetak ......................................................................................... 82

8. Summary ...................................................................................... 84

9. Literatura ....................................................................................... 86

10. Životopis ..................................................................................... 113
**Kratice**

KRS – kronični rinosinuitis

LPR – laringofaringealni reflux

GERB – gastroezofagealna refluxna bolest

RSI – reflux symptom index

RFS – reflux findings score

EN – endoskopski nalaz

ECP – eozinofil kationski protein

IPP – inhibitor protonske pumpe

ERS – Europsko rinološko društvo

EAACI – Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju
TABLICE

Tablica 1. Podaci o svim pacijentima – prije terapije ................................................... 39
Tablica 2. Podaci o svim pacijentima – poslije terapije ............................................... 41
Tablica 3. Deskriptivna statistika – svi pacijenti .......................................................... 43
Tablica 4. Deskriptivna statistika – žene ..................................................................... 44
Tablica 5. Deskriptivna statistika – muškarci ................................................................. 45
Tablica 6. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala placebo .............................. 46
Tablica 7. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala IPP .................................... 47
Tablica 8. Testiranje razlika u dobi i koncentraciji ECP-a između skupina muškaraca i žena ........................................................................................................ 48
Tablica 9. Testiranje razlika između muškaraca i žena u RSI, RFS i KRS .................... 49
Tablica 10. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji prije terapije..... 50
Tablica 11. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije .. 51
Tablica 12. Testiranje razlika u raspodjeli placebo i IPP između muškaraca i žena .... 52
Tablica 13. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije ........................................................................................................... 53
Tablica 14. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije ....................................................................................................... 54
Tablica 15. Korelacije između mjerenja prije terapije .................................................... 55
Tablica 17. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja IPP .................................... 60
Tablica 18. Testiranje razlika u koncentracijama ECP-a između terapijskih skupina... 62
Tablica 19. Testiranje razlika u KRS između terapijskih skupina ................................. 63
Tablica 20. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između terapijskih skupina.... 64
Tablica 21. Testiranje razlika u RFS između terapijskih skupina ................................. 65
Tablica 22. Testiranje razlika u RSI između terapijskih skupina ................................. 66
Tablica 23. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo ........................................................................................................ 67
Tablica 24. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja IPP-a ........................................................................................................... 67
Slike

Slika 1. Korelacija između RSI i RFS prije terapije................................................................. 56
Slika 2. Korelacija RSI i KRS prije terapije.............................................................................. 56
Slika 3. Korelacija između KRS i endoskopskog nalaza nakon terapije IPP-om .......... 61
Slika 4. Korelacija između KRS i pH-metrije nakon terapije IPP-om ........................... 61
1. Uvod

Kronični rinosinuitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina kod kojeg simptomi traju više od dvanaest tjedana, sa ili bez terapije. Vodeći simptomi su kongestija, iscijedak, glavobolja, bol ili pritisak u licu, anosmija. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, a različitost kliničke slike i povezanost s više predisponirajućih čimbenika (alergija, nealergijska hiperreaktivnost, astma, cilijarna diskinezija, anatomske deformacije), kao i udruženost s nizom drugih bolesti cjelokupnog dišnog sustava, čini etiologiju nedovoljno razjašnjenom i temom mnogih istraživanja.

Najnovija hipoteza kojom se pokušava objasniti etiologija KRS-a, ali i mnogih drugih bolesti dišnog sustava, temelji se na laringofaringealnom refluxu kao jednom od mogućih čimbenika u nastanku tih bolesti, uzročniku tih bolesti. Laringofaringealni reflux (LPR) predstavlja povrat gastričkog sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks, ali i dalje u nazofarinks te nos i paranazalne šupljine. LPR je jedan relativno nov klinički entitet koji se javlja u literaturi tek posljednjih dvadeset pet godina. Važnost tog entiteta se tek treba procijeniti, premda je prema dosadašnjim saznanjima LPR izrazito proširen i udružen s mnogim simptomima glave i vrata te mnogim dijagnozama dišnog i probavnog sustava, bilo kao jedini uzrok ili kao jedan od čimbenika u nastanku bolesti. Promišljanje o LPR-u bi moglo promijeniti dosadašnje shvaćanje etiopatogeneze mnogih bolesti, a pravilna i pravovremena dijagnostika LPR-a bi mogla mijenjati terapijske pristupe i njihovu učinkovitost u liječenju kroničnog rinosinuitisa i bolesti kao što je kronični laringitis i faringitis, astma, opstruktivna apnea u snu,
sekretni otitis kod djece, laringomalacija, pa čak promijeniti preventivni i terapijski pristup karcinomima grkljana i ždrijela. Danas već postoje smjernice u kojima se uvažava laringofaringealni refleks kao etiološki čimbenik u pedijatrijskoj otorinolaringologiji te etiologiji kroničnog rinosinuitisa.
1.1. Kronični rinosinuitis

1.1.1. Epidemiologija

Kronični rinosinuitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina kod kojeg simptomi traju više od dvanaest tjedana, sa ili bez terapije. Jedna je od najčešćih kroničnih bolesti odrasle populacije s trendom porasta prevalencije, a u Sjedinjenim Američkim Državama bolest je za čije se liječenje propisuje najviše antibiotika. Predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Između 10 i 30 % odrasle populacije boluje od kroničnog rinosinuitisa.

1.1.2. Etiologija

Rinosinuitis se prema široko prihvaćenim smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata dijeli na akutni, subakutni i kronični oblik. Prema etiologiji sinuitisi se dijele na rinogeni (rinosinuitis, više od 90%) i odontogeni, a prema vrsti uzročnika na bakterijski i mikotični, dok je virusna i parazitarna etiologija u razvijenim zemljama klinički bez značaja. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001., grupa za rinitis i astmu (ARIA) klasificira ga prema vremenu trajanja simptoma: akutni do dvanaest tjedana i klinični iznad dvanaest tjedana i prema težini simptoma na blagi, umjereni i jaki. Nove smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju „Position paper on sinusitis and polyposis (EPOS)” preimenovali su akutni sinuitis u akutni/intermitentni rinosinuitis koji uključuje i rekurentni subakutni oblik te kronični-perzistentni rinosinuitis.
1.1.3. Predisponirajući čimbenici

1.1.3.1. Mikroorganizmi

Zdrave paranazalne šupljine su sterilne.\textsuperscript{10,11} Uzročnici akutnog sinuitisa su najčešće virusi. Istraživanja su pokazala do kod običnog virusnog rinitisa u 87 \% bolesnika dolazi i do upale paranazalnih sinusa.\textsuperscript{12} Najčešće bakterije koje uzrokuju akutni sinuitis jesu \textit{Streptococcus pneumoniae}, \textit{Haemophilus influenzae} i \textit{Moraxella catarrhalis}. Kod 10 \% bolesnika nađe se miješana bakterijska flora s anaerobnom infekcijom. Infekcija gram negativnim uzročnicima ukazuje na vjerojatnu imunodeficijenciju ili nosokomijalnu infekciju.\textsuperscript{13,14}

Etiologija kroničnog sinuitisa često je nejasna. Najčešće izolirana bakterija kod kroničnog sinuitisa je \textit{Staphylococcus aureus} i to koagulaza negativni tip bakterije.\textsuperscript{15,16,17}

Nije poznat točan patogenetski utjecaj ove bakterije. Jedna od hipoteza pokušala je objasniti ulogu i čestu prisutnost zlatnog stafilokoka u aspiratu sinusa, pri čemu je bolest posljedica imunološkog odgovora sluznice sinusa na toksine zlatnog stafilokoka.\textsuperscript{18} Pretpostavlja se da je utjecaj anaeroba kod kroničnog sinuitisa veći nego kod akutnog. Često se u mikrobiološkim brisevima izolira polimikrobna flora s predominacijom anaeroba, pa se proučavanjem njihove uloge nastoji utvrditi etiologija kroničnog sinuitisa.\textsuperscript{19}

Pojam „Fungalna revolucija“ nova je aktualna „gljivična“ hipoteza prema kojoj je kronični rinosinuitis uzrokovani gljivicama.\textsuperscript{20} Istraživanja su pokazala da se u 90 \% bolesnika s kroničnim sinuitisom u ispirku sinusa nađu gljivice. Gljivice poput saprofita na sluznici sinusa dovode do lokalnog imunološkog poremećaja,
prepoznaju se kao „imunointruderii“ zbog kojih se pokreće upalna reakcija, primarno aktivacijom eozinofila koji se degranuliraju i otpuštaju toksine s ciljem uništenja hifa. Toksini neselektivno oštećuju sluznice sinusa i pritom se razvija kronični sinuitis.

1.1.3.2. Anatomske deformacije

Deformacija nosnog septuma, konha buloza i opstrukcija ostiomeatalnog kompleksa nekad su smatrani značajnim čimbenikom za razvoj kroničnog rinosinuitisa. Jedina deformacija za koju je nađena povezanost s kroničnim rinosinuitisom je deformacija nosnog septuma s odmakom septuma više od 3 mm od medijalne linije. Novije studije opovrgavaju ovo donedavno opće prihvaćeno mišljenje jer nisu našle značajnu statističku povezanost između anatomskih deformacija i kroničnog rinosinuitisa.

1.1.3.3. Poremećaj mukocilijarnog transporta

Značajnu ulogu u čišćenju sluznice ima mukocilijarni transport koji sprječava razvoj kronične upale. Kod pacijenata s Kartagenerovim sindromom mukocilijarni transport je trajno oštećen i kod tih se pacijenata kronični rinosinuitis javlja znatno češće nego kod ostale populacije.
1.1.3.4. Alergija

Važnu ulogu u razvoju kroničnog sinuitisa imaju alergije i nosna hiperreaktivnost. Alergijski rinitis produžuje oteklinu sluznice u području ušća paranazalnih sinusa, smanjuje se otvor i prolaz zraka unutar paranazalnih sinusa, što pogoduje razvoju sinuitisa.\textsuperscript{28,29} Brojne studije ukazuju na veću učestalost alergije kod bolesnika s kroničnim rinosinuitisom nego kod opće populacije. U Benningerovu\textsuperscript{30} istraživanju pozitivni „prik-test“ nađen je kod 54 % bolesnika s kroničnim rinosinuitisom.

1.1.3.5. Imunokompromitirani pacijenti

Kod prirođenih imunodeficijencija se kronični rinosinuitis javlja već u dječjoj dobi. Kod stečenih imunodeficijencija problemi mogu nastati u odrasloj populaciji. Kod težih kroničnih rinosinuitisa nađena je velika učestalost poremećaja imunološkog sustava.\textsuperscript{31}

1.1.3.6. Trudnoća i hormonski status

Oko 20 % žena u trudnoći osjeti začepljenost nosa. Postoje razne teorije o uzroku ove začepljenosti koju većina objašnjava utjecajem estrogena, progesterona i hormona rasta placente na sluznicu nosa. Sama povezanost začepljenosti nosa i razvoja kroničnog rinosinuitisa kod trudnica nije pronađena.\textsuperscript{32}
1.1.3.7. Čimbenici iz okoline i genetski čimbenici

Pušenje cigareta povezano je s većom pojavnošću kroničnog sinuitisa u Kanadskoj studiji,\textsuperscript{34} dok se u istraživanju u Koreji nije našla povezanost.\textsuperscript{35}

Iako se rinosinuitis javlja često unutar jedne obitelji, nije znanstveno dokazana genetska povezanost.

1.1.3.8. Jatrogeni čimbenici

Povećan broj sinusnih mukocela korelira s povećanjem broja endoskopskih kiruških zahvata u sinusima.\textsuperscript{36,37}

1.1.4. Histološka slika kroničnog rinosinuitisa

U analizi sekreta iz sinusa koji je uzet tijekom operacije paranazalnih sinususa najčešće se od upalnih stanica nalaze neutrofili dok se eozinofili, mastociti i bazofili nalaze rjeđe.\textsuperscript{37,38} Histološka slika kroničnog rinosinuitisa pokazuje karakteristično zadebljanje bazalne membrane, hiperplaziju vrčastih stanica, edem strome s proširenim krvnim žilama i infiltraciju mononuklearima i često eozinofilima.\textsuperscript{39}
1.2. Dijagnostika kroničnog rinosinuitisa

1.2.1. Klinička slika

Četiri su glavna lokalna simptoma kroničnog rinosinuitisa: nosna opstrukcija s kongestijom i osjećaj punoće nosa, nazalni sekret ili postnazalni iscjedak koji je često gnojni, bol ili pritisak u licu praćen glavoboljom i smanjenje ili potpuni gubitak njuha.\textsuperscript{1,40,41} Pored lokalnih simptoma mogući su i udaljeni simptomi kao što su faringealni, laringealni i trahealni simptomi, disfonija, kašalj i sistemski znakovi infekcije (povišena tjelesna temperatura, malaksalost).\textsuperscript{1,40,42} Za dijagnozu kroničnog rinosinuitisa moraju biti prisutna dva ili više simptoma od kojih jedan mora biti glavni lokalni simptom, a tegobe moraju trajati dulje od tri mjeseca.\textsuperscript{42} Subjektivna procjena težine bolesti određuje se prema jačini i trajanju simptoma. Za određivanje jačine simptoma možemo koristiti razne metode. Najjednostavnija je određivanje pomoću skale simptoma gdje se koristi termin teški, srednje jaki, blagi simptomi i/ili bez tegoba. Postoji i mogućnost određivanja intenziteta simptoma vizualno analognom skalom (VAS) od 0 do 10 cm.\textsuperscript{43,44}

1.2.2. Kliničke pretrage

1.2.2.1. Prednja rinoskopija

Metoda koja sama nije dovoljna, ali je još uvijek prvi korak pretraga.\textsuperscript{9}
1.2.2.2. Endoskopiija nosa

Predstavlja osnovnu pretragu nosa. Pomoću nje može se procijeniti sluznicu, sekret, anatomske strukture u nosu i prisutnost polipa u nosu.\textsuperscript{43,45,46}

1.2.2.3. Citologija, biopsija i mikrobiologija nosa

Bris nosa je jeftina i jednostavna pretraga. U slučaju pozitivnog nalaza ukazuje na mogućeg uzročnika upale dok negativni nalaz ne isključuje bakterijsku etiologiju bolesti.\textsuperscript{47,48,49} Isto je pravilo i za citološki obrisak nosa.\textsuperscript{8,50,51} Nalaz eozinofila u brisu ukazuje na etiologiju bolesti, dok negativni nalaz nije siguran znak odsutnosti alergije.

Biopsija sluznice koristi se radi isključivanja tumora ili vaskulitisa.\textsuperscript{8,50}

1.2.2.4. Radiološke pretrage

U dijagnostici kroničnog rinosinuitisa koriste se RTG sinusa, kompjutorizirana tomografija sinusa, magnetska rezonancija sinusa i ultrazvuk sinusa.

Klasični RTG sinusa omogućuje nam procjenu stanja u čeljusnim i čeonim sinusima, dok je za druge sinuse to nedostatna pretraga zbog velikog broja lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata.\textsuperscript{52,53,54}

Danas se CT sinusa pokazao kao standard za procjenu stanja u svim paranazalnim sinusima i preporučuje se prije endoskopske sinusne kirurgije.\textsuperscript{8,54,55,56}
Magnetska rezonanca koristi se kod sumnje na tumor ili neke komplikacije kroničnog rinosinuitisa.\textsuperscript{8,9}

Ultrazvuk sinusa je orijentacijska pretraga koja se koristi najčešće kod djece i može pokazati izljev u čeljusnim i čeonim sinusima te jako zadebljanje sluznice prednje stijenke navedenih sinusa.\textsuperscript{14,57}

1.2.2.5. Procjena funkcije mukocilijarnog transporta

Metoda je koja se primjenjuje za prepoznavanje ranog poremećaja rinosinusoalne ravnoteže.\textsuperscript{58,59,60} Radi se pomoću saharinskog testa koji nam daje procjenu funkcije, ali nam ništa ne govori o razlozima poremećaja.\textsuperscript{60} Mjerenjem nitričnog oksida može se također procijeniti cilijarna disfunkcija, ali i prisutnost infekcije.\textsuperscript{61,62} Za mjerenje cilijarne aktivnosti može se koristiti i fazni mikroskop s fotometričnim stanicama ili elektronski mikroskop.\textsuperscript{61,62}
1.3. Terapija kroničnog rinosinuitisa

Osnovna je podjela terapije kroničnog rinosinuitisa na terapiju lijekovima (konzervativnu) i kiruršku terapiju. Današnji je stav da treba započeti s konzervativnom terapijom te u slučaju neuspjeha konzervativne terapije treba, ovisno o indikaciji, primijeniti kiruršku terapiju. U slučaju komplikacija kroničnog rinosinuitisa često je odmah indicirano kirurško liječenje.\(^8,\!^64\)

1.3.1. Konzervativno liječenje

1.3.1.1. Lokalni kortikosteroidi

Uvođenje lokalnih kortikosteroida značajno je unaprijedilo liječenje bolesti gornjih (rinosinuitis i polipi) i donjih dišnih putova (astma).\(^65\) Djelovanje im počiva na sposobnosti direktnog smanjenja nakupljanja i aktivacije eozinofila u sluznici dišnih putova \(^66,\!^67,\!^68\) ili indirektno smanjuju sekreciju kemotaksičnih citokina u sluznici nosa.\(^68,\!^69\) Značajno je što oni imaju manji sistemsni učinak, uz isti učinak na lokalnoj razini, tako da se mogu dulje i sigurnije uzimati.\(^70,\!^71\) Dokazano je da imaju i protuupalni učinak koji se javlja i kod nealergijske (infektivne) upale.\(^72,\!^73\)

Sistemska steroida se koriste većinom u terapiji nosne polipoze, a uporaba u kroničnom rinosinuitisu bez nosne polipoze nije pokazala učinkovitost.\(^64,\!^74\)
Indikacije za terapiju kortikosteroidima su:

Akutni rinosinuitis
Profilaktička terapija akutnog rekurentnog rinosinuitisa
Kronični rinosinuitis bez nosne polipoze
Kronični rinosinuitis s polipima
Postoperativna terapija kroničnog rinosinuitisa sa ili bez polipa.\textsuperscript{9,75}

1.3.1.2. Antibiotici

Procjena učinkovitosti primjene antibiotika u kroničnom rinosinuitisu teža je nego u akutnom rinosinuitisu, jer su pod pojmom kroničnog rinosinuitisa često različite kliničke slike bolesti različitih etioloških čimbenika. Nažalost, još ne postoje placebo kontrolirane studije koje bi objektivizirale učinak antibiotika u liječenju kroničnog rinosinuitisa. Za sada postoje samo studije koje uspoređuju djelovanje različitih antibiotika.\textsuperscript{76,77}

Uspjeh dugotrajne upotrebe antibiotika u liječenju bronhiolitisa kod kojega nije jasna etiologija kronične progresivne upale, potakla je istraživanja s hipotezom kako ih je moguće koristiti i u terapiji kroničnog rinosinuitisa. Primjena niskih doza makrolida kod bolesnika s kroničnim rinosinuitisom kod kojih kirurgija i upotreba lokalnih kortikosteroida nije dovela do poboljšanja, u radovima Hashiba M. i suradnika\textsuperscript{78} pokazala je značajno poboljšanje simptoma kod 60 do 80 % bolesnika, kao i u radu Gandhia i suradnika.\textsuperscript{79}

Pokazalo se da makrolidi primijenjeni u malim dozama smanjuju sekreciju vrčastih stanica, ubrzavaju apoptozu neutrofila i poboljšavaju mukocilijarni transport što smanjuje i kroničnu upalu.\textsuperscript{80} In vitro studije pokazale su da
makrolidi smanjuju stvaranje IL-6, IL-8 i ekspresiju adhezijskih molekula te time smanjuju kroničnu upalu.\textsuperscript{81,82,83,84}

1.3.1.3. Dekongestivi i mukolitici

Upotreba dekongestiva u kroničnom rinosinuitisu nije indicirana jer nije dokazano duže djelovanje.\textsuperscript{85} Mukolitici se koriste kao nadopuna standardnoj terapiji rinosinuitisa kojeg poboljšavaju smanjujući viskoznost sekreta.\textsuperscript{86}

1.3.1.4. Antimikotici

Terapija antimikoticima kod kroničnog rinosinuitisa počiva na fungalnoj teoriji koja zbog neadekvatnog imunološkog odgovora na gljivice u paranazalnim sinusima dovodi do kroničnog rinosinuitisa s infiltracijom eozinofila i stvaranju nosnih polipa.\textsuperscript{87}

1.3.1.5. Antihistaminici

Generalno nisu preporučeni, iako su često korišteni i propisivani od liječnika opće medicine za liječenje kroničnog rinosinuitisa i kao takvi doveli su do poboljšanja simptoma, ali to nije dokazano niti jednom kontroliranom studijom koja bi ukazala na njihovu korisnost.\textsuperscript{88}
1.3.1.6. Ispiranje nosa i paranazalnih sinusa

Fiziološka otopina i hipertonična otopina najčešće se koriste za ispiranje nosa. U više studija korištene su u kontrolnim grupama i nađena je njihova učinkovitost.89,90

1.3.1.7. Fursemid

Primjenu inhalacija fursemida potakla su istraživanja koja su pokazala smanjenje hiperekreativnosti kod bolesnika s astmom.91 Učinak primjene fursemida u liječenju kroničnog rinosinuitisa nije potvrđen i danas se koristi kao postoperativna terapija nakon operacije nosne polipoze radi sprječavanja ponavljanja bolesti.92

1.3.1.8. Inhibitori protonske pumpe

Primjena inhibitora protonske pumpe pokazala se učinkovitom samo kod pacijenata koji pored kroničnog rinosinuitisa imaju i laringofaringealni refluks.93,94

1.3.1.9. Antileukotrieni

Uloga leukotriena u patofiziologiji astme dobro je istražena te je terapija antileukotrienom našla svoje mjesto.95,96 Povišene vrijednosti leuktriena nađene su i u sezonskom alergijskom rinitisu. Uloga antileukotriena u liječenju kroničnog
rinosinuitisa nije se u nekim studijama pokazala boljom od placebo skupine praćene zbrojem simptoma, a pokazali su se statistički lošiji od lokalnih kortikosteroidnih sprejava.\textsuperscript{97}

1.3.2. Kirurško liječenje

Kirurški zahvati na paranazalnim sinusima primjenjuju se kada konzervativna terapija nije bila učinkovita ili kada se javte komplikacije rinosinuitisa.\textsuperscript{98,99,100}

Istraživanja su pokazala da je funkcionalna sinusna kirurgija uspješnija u terapiji nosne polipoze, nego u liječenju kroničnog rinosinuitisa. Usporedba kirurgije sinusa i terapije antibiotikom prikazana je u studiji iz 2004. godine autora Ragabe SM. i suradnika, u kojoj se na devedeset pacijenata pokazala ista učinkovitost kirurškog liječenja i liječenja antibiotikom bolesnika s kroničnim rinosinuitisom.\textsuperscript{64} Klasične indikacije za ovu terapiju su prisutnost simptoma koji ne reagiraju na terapiju lijekovima, korekcija anatomskih deformacija i odstranjenje nosnih polipa.

1.3.3. Komplikacije rinosinuitisa

Većina komplikacija javlja se kao posljedica akutnog rinosinuitisa. Komplikacije se dijele na orbitalne, endokranijalne i koštane komplikacije.

Orbitalne komplikacije su periorbitalni celulitis, orbitalni celulitis, subperiostalni apsces, orbitalni apsces ili flegmona i tromboza kavernoznog sinusa.
Endokranijalne komplikacije su meningitis (najčešće), epiduralni i subduralni apsces, apsces mozga i cerebritis.

Najčešća koštana komplikacija je osteomijelitis čeljusne i čeone kosti.

Liječenje komplikacija rinosinuitisa vrši se kombiniranim liječenjem.9,101

1.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Istraživanja su pokazala da je za bol u prsištu u 25 % slučajeva odgovoran gastroezofagealni refluks (GER), odnosno gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)102,103,104 a termin reflux dolazi od grčke riječi koja znači „povratak prema nazad“.105

GERB je patološko stanje uvjetovano refluxom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne putove s različitim spektrom simptoma i znakova bolesti koji mogu biti tipični i atipični.106,107 Žgaravicu, češće udruženu s regurgitacijom, smatramo tipičnim simptomom bolesti, a obzirom na nedostatak „zlatnog standarda“ za dijagnozu GERB-a smatramo ju dostatnom za dijagnozu refluksne bolesti.108 Važno je istaknuti da svako vraćanje želučanog sadržaja u jednjak, premda izaziva simptome kod najvećeg broja ljudi, ne mora dovesti do upalnih promjena jednjaka i u takvom slučaju koristi se naziv endoskopski negativan GERB, neerozivni GERB odnosno NERB.109
1.4.1. Epidemiologija GERB-a

Pojavnost simptoma GERB-a je visoka. Čak 7 do 20 % stanovnika SAD-a ima svakodnevno izražene ove simptome, a 15 do 44 % opće populacije ih doživljava najmanje jednom mjesečno.\textsuperscript{110,111} Noviji podaci ukazuju da se u zapadnom svijetu simptomi GERB-a povremeno pojavljuju kod 20 do 40 % odrasle, inače zdrave populacije, a svakodnevna pojava žgaravice prisutna je kod 7 do 10 % odraslog stanovništva.\textsuperscript{110,112} Porast prevalencije GERB-a osobito je zabilježen u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u u posljednjih dvadesetak godina, dok je u zemljama nižeg socioekonomskog standarda prevalencija GERB-a značajno niža i iznosi manje od 5 %.\textsuperscript{112,113,114} Razlozi ovakvoj epidemiološkoj razlici nisu do kraja razjašnjeni, a uključuju genetske i čimbenike okoline. Općenito, prevalencija GERB-a među stanovnicima europskih zemalja niža je od one u SAD-u i iznosi 9,9 do 18 %, s naznakom nešto niže učestalosti bolesti u južnoj Europi.\textsuperscript{112}

1.4.2. Patogeneza GERB-a

Jednjak predstavlja zatvorenu mišićnu cijev koja se otvara ulaskom hrane, a daljnji prolazak hrane u želudac omogućen je primarnim peristaltičkim kontrakcijama. Kompetentna antirefluksna barijera koja je sastavljena od donjeg sfinktera jednjaka, intraabdominalnog segmenta jednjaka, dijafragmalnih vlakana, frenoezofagealnog ligamenta i Hisovog kata spriječava refluks gastrointestinalnog sadržaja u jednjak. Tlak donjeg sfinktera jednjaka iznosi 10 do 30 mm Hg i povećava se tijekom noći. Refluks nastaje kada se izjednači
gradijent tlaka između donjeg sfinktera jednjaka i želuca.\textsuperscript{115,116,117} Zaštita sluznice jednjaka ostvarena je postojanjem tzv. preepitelijske, epitelijanske i postepitelijske barijere. Preepitelijsku barijeru sačinjavaju sluz, bikarbonati uz trofičke čimbenike kao što su epidermalni faktor rasta te prostaglandin E2. Epitelijaska barijera sastavljena je od strukturalnih (višeslojnih pločasti epitel) i funkcionalnih komponenata (dva pH aktivna ionska izmjenača Na+/H+ i Cl−/HCO3−). Glavni čimbenik postepitelijske barijere je adekvatna prokrvljenost sluznice uz primjeren dotok kisika i nutrijenata te odstranjivanje noksogenih metaboličkih produkata.\textsuperscript{109}

Najvažniji uzroci nastanka GERB-a su:

1. nekompetentna antirefluksna barijera uzrokovana prirođenom nedovoljno razvijenom antirefluksnom barijerom ili akutnom i kroničnom traumom prsnog koša.\textsuperscript{115,118,119}

2. tranzitorna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka,\textsuperscript{120,121} koja se javlja najčešće postprandijalno i noću zbog distenzije želuca nakon uzimanja hrane u ležećem položaju.

3. hijatalna hernija i poremećaj funkcije donjeg sfinktera jednjaka,\textsuperscript{122,123} koja dovodi do dislokacije i protruzije gastroezofagelanog prijelaza u prsnu šupljinu.

4. primarni i sekundarni poremećaj peristaltike,\textsuperscript{118,119} koji se sekundarno javlja u sklopu nekih bolesti kao što su sklerodermija, šećerna bolest, amiloidoza, intestinalne pseudoopstrukcije i kronični alkoholizam.

5. oštećenje sluzničke barijere.\textsuperscript{124}
1.4.3. Klinička slika

Razlikuju se tipični i atipični simptomi.

Žgaravica predstavlja vodeći simptom, a definira se kao pečenje ili žarenje koje počinje u epigastriju ili ispod donjeg dijela prsne kosti sa širenjem iza prsne kosti sve do vrata. Obično se javlja jedan sat nakon obroka ili dva sata nakon lijenja.\textsuperscript{109,119} Drugi simptom je regurgitacija koju označava iznenadni, spontani refluxus manje količine kiselog sadržaja u usnu šupljinu. Obično se javlja nakon uzimanja obroka. Prisutna je kod 2/3 bolesnika s GERB-om, ali i relativno često kod zdravih osoba.\textsuperscript{125}

Atipični simptomi (ekstraezofagealni) su brojni, ali ne upućuju direktno na bolest.

Osim u donjem dišnom sustavu, GERB može izazvati komplikacije u nosu, usnoj šupljini, glasinama, ždrijelu, a uočen je i cijeli niz nespecifičnih manifestacija kao što su žarenje u ustima, globus senzacije, palpitacije, kašljucanje, grlobolja, kronični laringitis, promuklost, erozije zubi, hipersalivacija, štucanje.\textsuperscript{109} U radovima Modlin I. i suradnika\textsuperscript{127} te Jiang SP. i suradnika,\textsuperscript{128} dokazana je prevalencija GERB-a kod astmatičara koja se kreće između 34 i 89 %, a 10 do 40 % bolesnika s kroničnim kašljem ima GERB. Prema istim istraživanjima, kod bolesnika s GERB-om nalazi se kod 60 % kronični posteriorni laringitis, kod 5 do 10 % promuklost, i do 50 % apneja u snu. U studiji Vaezi MF.\textsuperscript{129} dokazano je da 4 do 10 % bolesnika s otorinolaringološkim simptomima ima GERB. Specifični laringealni simptomi su eritem posteriornoga krikoidnog zida kod 76 % bolesnika, eritem i edem glasnica kod 70 % bolesnika te eritem i edem medijalnog arietenidnog zida kod 82 % bolesnika. Posljedica navedenih
promjena su promuklost, disfonija, upala i pečenje grla, otalgija, disfagija i laringospazam.\textsuperscript{109}

Razlikuju se tri klinička stupnja bolesti:

1. kod blagog oblika simptomi se javljaju tek povremeno, a endoskopski nalaz je u granicama normale

2. intermedijarni oblik je najčešći, a karakteristični simptomi se javljaju jednom dnevno, najmanje tri mjeseca

3. teški oblik karakteriziran je erozijama, ulkusima i strikturama kao i nastankom Barrettovog ezofagitisa.\textsuperscript{109}

\textbf{1.4.4. Dijagnoza GERB-a}

Dijagnostički pristup GERB-u nije jedinstven. U kreiranju širine obrade svakog pojedinog bolesnika liječnika će voditi anamnestički podaci i fizikalni pregled. Važna su dobro usmjerenata pitanja bolesniku kao što su: koliko često se javlja pečenje, gdje počinje pečenje i kamo se širi, je li povezano s uzimanjem neke hrane ili je povezano s položajem tijela, strahom, naporom, javlja li se otežano gutanje, promuklost, kašalj, napuhanost trbuha i slično. Smatra se da 85\% pozitivnih odgovora potvrđuje refluksnu bolest. „ReQuest tm” testom se pokušavaju mjeriti tipični i atipični refluksn simptomi.\textsuperscript{130,131} Taj test je učinkovit i jasan upitnik za praćenje simptoma i kvantitativnu ocjenu terapijskih mjera za GERB, koji dnevno prati šezdeset sedam različitih simptoma svrstanih u sedam grupa.\textsuperscript{131}
1.4.4.1. Endoskopski pregled

Smatramo ga zlatnim standardom za otkrivanje oštećenja sluznice jednjaka. Prema smjernicama endoskopski pregled je indiciran kod svih bolesnika kod kojih simptomi upućuju na mogućnost komplicirane bolesti, a endoskopski pregled, kao inicijalni, obavezan je kod bolesnika starijih od 50 godina koji se prvi puta javljaju sa znakovima refluksne bolesti.\(^{132}\)

Postoji više prijedloga endoskopske klasifikacije GERB-a. Osim MUSE klasifikacijom (metaplazija, ulkusi, striktura, erozije), danas se GERB najčešće endoskopski klasificira prema modificiranoj Savary-Miller podjeli ili po Los Angeles klasifikaciji (LA klasifikaciji) zbog njihove dobre reproducibilnosti\(^{133,134,135}\) gdje se promjene opisuju kao erozije ili ulkusi, a različita je površina zahvaćenosti od 5 cm u grupi A do 75 % cirkumferencije jednjaka u D grupi.

1.4.4.2. Radiološke pretrage

Rutinski nisu indicirane, no u pojedinim slučajevima korisna je komplementarna metoda, poglavito tamo gdje se endoskopija ne može obaviti (strikture).\(^{136}\)

1.4.4.3. pH metrija

Dijagnostička vrijednost mjerenja pH jednjaka obično se provjerava usporedbom bolesnika s tipičnim simptomima i endoskopskim promjenama sluznice prema zdravim osobama.\(^{136}\) S jasnim simptomima i endoskopskim
nalazom, senzitivnost i specifičnost pH-metrije je 90 do 100 %-tna. Senzitivnost pada prema blagom obliku bolesti, pa se danas smatra da 24-satno praćenje pH jednjaka nije potrebno bolesnicima s blagim i blažim simptomima ili onima s negativnim endoskopskim nalazom.\textsuperscript{136,137}

### 1.4.4.4. Druge pretrage

Dva su bitna patološka čimbenika u refluxnom sadržaju (kiselina i pepsin), a uz njih važne su i druge tvari: žuč, žučne soli, tripsin i lecitin.\textsuperscript{138} Moguća je biokemijska analiza tih tvari u jednjaku, ali se rutinski ne rabi.

### 1.4.4.5. Manometrija jednjaka

Dijagnostička je metoda kojom se ispituje funkcija mišćnog tijela jednjaka i njegovih sfinktera pomoću profila tlakova dobivenih putem vodom profundiranih ili neprofundiranih katetera. Dinamika svih snimljenih tlakova jednjaka bilježi se i pohranjuje u računala, gdje se radi naknadna analiza snimljenog materijala.\textsuperscript{139}

### 1.4.4.6. Elektrogastrografija

Dijagnostička je metoda koja se koristi za snimanje želučane mioelektrične aktivnosti pomoću kožnih elektroda koje se postavljaju na trbušnu stijenku u području epigastrija. Značajna je u evaluaciji gastointestinalne funkcije kod bolesnika s mučninama i povraćanjem te drugim dispeptičkim simptomima.
kao i kod bolesnika s GERB-om kod kojih se sumnja da je odgođeno želučano pražnjenje glavni uzrok epizoda refluksa.\textsuperscript{140,141}

1.4.4.7. Određivanje mortaliteta jednjaka

Najčešće se određuje 30-minutnim testiranjem. Istodobno se mjeri peristaltika jednjaka te funkcija donjeg i gornjeg sfinktera intraezofagealnim kateterom. Mjerenja pokazuju da je trajno hipotoničan donji sfinkter jednjaka prisutan samo kod teškog kroničnog oblika GERB-a.\textsuperscript{141}

1.4.4.8. Test inhibitorima protonske pumpe

Kad je žgaravica dominantni simptom, a primjena IPP-a smanjuje bol, predložen je tzv. IPP-test, odnosno empirijsko testiranje.\textsuperscript{142} Sedam dana daje se IPP u duploj dozi i ako se simptomi smanje za 75 % test se smatra pozitivnim, a senzitivnost mu je oko 83 %. Ako se sumnja na ekstrazofagealne simptome, test se provodi 3 mjeseca.
1.4.5. Liječenje GERB-a

1.4.5.1. Farmakoterapija GERB-a

Danas su na raspolaganju četiri osnovne skupine lijekova koje se koriste u terapiji GERB-a: antacidi koji neutraliziraju želučano kiselinu, antagonisti histaminskih H2 receptora, inhibitori protonske pumpe (IPP) koji slabije ili jače inhibiraju želučanu sekreciju i prokinetici koji pojačavaju motalitet probavne cijevi s posljedično pojačanom pasažom regurgitiranog sadržaja iz jednjaka.\textsuperscript{143}

1.4.5.2. Antacidi

Koriste se najviše u samoliječenju. Tradicionalno je to bio natrijev hidrokarbonat (NaHCO\textsubscript{3}), dok su to danas lijekovi koji se prodaju u slobodnoj prodaji. Glavni njihov učinak je neutralizacija želučane kiseline uz djelomično povišenje tlaka donjeg ezofagealnog sfinktera.\textsuperscript{144}

1.4.5.3. Prokinetici

Djelovanje tih lijekova je na razini placeba, a neki imaju i ozbiljne nuspojave (srčane bolesti).\textsuperscript{145}
1.4.5.4. H₂ antagonisti

Nekad su bili temelj liječenja GERB-a i ulkusne bolesti. Kod bolesnika s tegobama olakšavaju simptome kod oko 45 % liječenih. Danas treba istaknuti da se radi o skupini lijekova učinkovitoj za određenu skupinu bolesnika, uz dobar omjer cijene i djelotvornosti (cost effectiveness), no, broj od 40 % bolesnika u različitim studijama s uspješnim tretmanom svakako nije zadovoljavajući.

1.4.5.5. Inhibitori protonske pumpe

Lijekovi izbora u liječenju GERB-a, kako u kontroli simptoma, tako i u liječenju lezija jednjaka te održavanju remisije bolesti, su inhibitori protonske pumpe (IPP). Danas su na tržištu omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol. Ovi lijekovi snažno inhibiraju sekreciju vodikovih iona inaktivacijom protonske pumpe koja se nalazi u sekretornim kanalikulima na apikalnom dijelu membrane parijetalnih stanica želuca. IPP-e se u terapiji GERB-a koriste za simptomatsko poboljšanje, cijeljenje ezofagitisu i terapiju održavanja. U blažim oblicima bolesti koristi se jednostruka standardna doza IPP-a, dok se za liječenje težih i teških oblika bolesti te ekstraezofagealnih oblika GERB-a koriste dvostruke ili više doze IPP-a. Katkada su više doze potrebne i za održavanje remisije bolesti.

Smjernice liječenja GERB-a:
1. za akutno liječenje preporučuje se dvomjesečna terapija s IPP u standardnoj dozi.
2. kod svih bolesnika preporučuje se bar jednom pokušati diskontinuiranu terapiju
3. kod onih gdje se kontrola ne postiže niti dvostukom dozom IPP-a potrebno je razmotriti neke od endoskopskih ili kirurških zahvata.
4. većina bolesnika s GERB-om treba dugotrajnu terapiju, a preporuka je tijekom vremena pokušati smanjiti intezitet liječenja.\textsuperscript{150}

1.4.5.6. Endoskopska i kirurška terapija GERB-a

\textbf{Tri su endoskopska pristupa refluksnoj bolesti:}
1. postavljanje sutura
2. radiofrekventna energija
3. injekcijsko-implantacijska tehnika

Endoskopska terapija je indicirana osobama koje povoljno reagiraju na uzimanje antisekretornih lijekova, najčešće inhibitora protonske pumpe,\textsuperscript{151,152} kod bolesnika s velikom hijatalnom hernijom (većom od 2 cm), niskim tlakom donjeg sfinktera jednjaka, Barrettovim jednjakom, vrlo deblim osobama i onima s teškim ezofagitisom i peptičkim strikturama.\textsuperscript{152,153}

\textbf{Kiruška terapija}

Nema opće prihvaćenog stava o indikaciji za kirurško liječene GERB-a. Zato je ono ograničeno na selekcionirane bolesnike, one s patološkom izloženosti jednjaka želučanoj kiselinii tijekom 24 sata koja je dokazana ph-
metrijom i onima s bitno smanjenim tlakom donjeg sfinktera jednjaka, uz uvjet da su dužina i peristaltika jednjaka normalni.\textsuperscript{154} Ostale indikacije uključuju neuspjeh antisekretorne terapije, krvarenje iz lezija, paraezofagealne hernije i strikture.\textsuperscript{155,156}

1.5. Ekstraezofagealne manifestacije GERB-a

Uz brojne poznate posljedice gastroezofagealnog refluxa vezane uz sam jednjak, refluks se navodi i kao mogući uzrok brojnih ekstraezofagealnih manifestacija.\textsuperscript{157} Dok za neke od njih postoje uvjerljivi dokazi, za druge se tek nagađa o postojanju mogućih veza.\textsuperscript{158} U radu Richter JE. koji je napravio pregled svih dotadašnjih radova, ustanovljeno da je između 30 do 90 % prevalencija GERB-a kod bolesnika s astmom, kod 70 % bolesnika s osjećajem knedle u grlu i s promuklošću, kod 4 do 10 % bolesnika s laringitisom, kod 20 do 40 % bolesnika s kroničnim kašljem. U istom radu se navodi da je pregledom radova nađeno da se kod 57 do 94 % astmatičara nije našlo refluksnih simptoma, niti kod 40 do 60 % bolesnika s bolestima uha, grla i nosa, kao ni kod 43 do 75 % bolesnika s kroničnim kašljem.\textsuperscript{158}

Laringofaringealni refluks predstavlja povrat sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks, ali i dalje u nazofarinks, nos i paranazalne šupljine.\textsuperscript{20,159,160} Relativno je novi klinički entitet koji se javlja u literaturi u posljednjih 25 godina.\textsuperscript{160,161} Do tada je LPR bio neprepoznat ili se je tumačio kao atipični gastroezofagealni refluks (GER).\textsuperscript{105,160,161,162,163}

U radu Carr MM. i suradnika pojava refluxa istraživana je kod djece koja su bila podvrgnuta adenoidektomiji, s zaključkom da su djeca sa simptomima koji
su doveli do adenoidetkomije imala veću učestalost GERB-a (42 %), nego djeca koja nisu bila podvrgnuta operaciji (7 %).\textsuperscript{164} Israživanje Phips CD. i suradnika pokazalo je da 63 % ispitivane djece s kroničnim rinosinuitisom ima prisutan gastroezofagealni refluksa, a 79 % od njih ima nazofaringealni refluksa.\textsuperscript{165} Prema radu Vandelplas Y. i suradnika\textsuperscript{166} zaključeno je da 18 % dojenčadi razvije refluksnu bolest, a prema radu Hrabowsky EE. i suradnika u nekim slučajevima (trahoezofagealna fistula, neurološki problemi, motorna disfagija) raste i do 70 %.\textsuperscript{167}

1.5.1. Klinička slika i etiologija LPR-a

GERB se obično manifestira tzv. „tipičnim“ simptomima koji uključuju žgaravicu i regurgitaciju, no postoji skupina bolesnika koji imaju simptome i znakove koji se ne mogu izravno povezati s gastroezofagealnim refluksom.\textsuperscript{165} U posljednje vrijeme ti se simptomi i znakovi sve češće prepoznaju kao ekstraezofagealne manifestacije GERB-a.\textsuperscript{157} Žgaravica, koja je jedan od glavnih simptoma GERB-a, rijetko je prisutna u LPR-u.\textsuperscript{168} Fiziološki ili tzv „tihi“ refluksa ne uzrokuje simptom žgaravice. Etiologija LPR-a je s više čimbenika uključujući i funkciju sfinktera jednjaka, vrijeme ekspozicije i osjetljivost tkiva.\textsuperscript{169,170} Za razliku od sluznice jednjaka, sluznice larinksa i farinksa su osjetljive i podložnije oštećenju kiselinom iz želuca i pepsinom koji uzrokuju kemijsku traumu i peptička oštećenja.\textsuperscript{171,172,173} Broj refluksnih epizoda i duljina vremenskog izlaganja kiselini su bitan pokazatelj kojim se odvajaju zdravi pojedinci od bolesnika s LPR-om. Za jednjak, normalno je oko 50-tak epizoda kroz dan.\textsuperscript{105,157} Za larinks je broj izlaganja znatno manji, s 3 do 4 epizode refluksa kroz
Prisutnost nižeg pH (>pH 4,0) i pepsina u larinksu dovodi do promjene i aktivacije proteina koji djeluju kod stresa kako bi zacijelili oštećeni epitel, tako da nastaju oštećenja koja nisu vidljiva u jednjaku.\textsuperscript{171,174}

Studije unutar stanovništva našle su prevalenciju simptoma vezanih uz LPR u vrijednostima od 15 do 20 \%,\textsuperscript{175,176} a u radu Koufmann JA i suradnika\textsuperscript{105} je utvrđeno da 15 \% svih posjeta otorinolaringologu bude zbog manifestacija LPR-a.

Simptomi koji se javljaju su promuklost, suhoća grla, noćni laringospazam, otalgija, slijevanje skreta iz nosa, globus senzacije, odinofagija, kronični kašalj,\textsuperscript{177,178} disfagija, bol u trbuhu, mučnina.\textsuperscript{159,179,180}

Komplikacijama GERB-a zahvaćeni su susjedni organi, prije svega donji dišni sustav. Tako je u studiji Harding SM. i suradnika utvrđeno da 82 \% bolesnika s astmom ima razvijen GERB,\textsuperscript{180} u radu El-sareg HB.\textsuperscript{181} i suradnika nađeno je da je erozivni ezofagitis pozitivno povezan s kroničnim sinuitisom, faringitisom, KOPB-om, kroničnim kašljem, aspiracijskom pneumonijom i plućnom fibrozom, a 50 do 90 \% bolesnika imalo je pH-metrijom utvrđen refluxs kiselog sadržaja i idioptatske kronične laringealne simptome. Javlja se kronični faringitis,\textsuperscript{182, 183, 184} laringospazam,\textsuperscript{165,166} laringealni pseudosulkusi odnosno edem larinks,\textsuperscript{185} fiksacija aritenoida, laringealna stenoza i Reinkeov edem,\textsuperscript{186} čvorići na glasnicama\textsuperscript{187, 188, 189} respiratorni papilomi, leukoplakije\textsuperscript{189} do karcinoma larinks.\textsuperscript{190,191} Česte su promjene sluznice usne šupljine,\textsuperscript{192} upale srednjeg uha i sinusa.\textsuperscript{193} Cjelii niz nespecifičnih manifestacija mogu biti povezani s LPR-om\textsuperscript{194,195,196}; kod 92 do 100 \% bolesnika javlja se promuklost ili disfonija,\textsuperscript{188} kronično nakašljavanje zbog grla prisutno je kod 50 \% bolesnika, zatim globus senzacije kod 33 \% bolesnika\textsuperscript{105} i disfagija kod 27 \%
bolesnika,\textsuperscript{195,196,197} kronični sinuiti,\textsuperscript{105,189,196,197} kronični kašalj zbog vagalnog refleksa i mikroaspiracije,\textsuperscript{178} astma\textsuperscript{180} i pneumonija.\textsuperscript{181} U nekim studijama dokazano je da je krajnji rezultat oštećenja, nastanak karcinoma područja glave i vrata. U radu Cooper MP. i suradnika dokazano je da samo 17 \% bolesnika s karcinomom glave i vrata nije razvilo reflux.\textsuperscript{190} U radovima je već od 1988. godine\textsuperscript{191} utvrđena povezanost s karcinomom larinksa i farinksa.\textsuperscript{191,198} U radovima Price JC. i suradnika dokazano je da je 33 \% bolesnika s promjenama u vidu Barrett-ovog ezofagitisa imalo i velike tumore u području farinksa i larinksa.\textsuperscript{198}

1.5.2. Dijagnoza i terapija LPR-a

Laringoskopija, trokanalno pH-monitoriranje i ezofagogastroduodenoskopija (EGD) današnje su metode izbora u dijagnostici GERB-om uvjetovanih ekstraezofagealnih promjena.\textsuperscript{199,200}

1.5.2.1. pH monitoriranje farinksa

Refluks kiseline u farinksu može biti značajan uzrok niza promjena, no svejedno kliničko mjerenje pH u farinksu još uvijek je nedoređeno. Kod 225 osoba s otorinološkim manifestacijama GERB-a Koufman je zaključio da svaki nalaz kiseline u farinksu predstavlja patološki nalaz, tako da 24-satna ambulantna pH-metrija može dati korisne informacije o patofiziologiji i supraezofagealnim manifestacijama GERB-a što je i potvrđeno u drugim studijama.\textsuperscript{105}
Danas se pokušava raznim studijama dokazati ili pobiti djelovanje IPP-a kod LPR-a i njegovih komplikacija. Neke pokazuju dobar odgovor sa smanjenjem simptoma,201,202 kao što je u radu Habermann W. i suradnika, gdje je s istaknutom statistički značajnom p vrijednosti prikazano poboljšanje simptoma kao što su promuklost, globus senzacije, kašalj202 kao i u radu Qua CS i suradnika gdje se u zaključku navodi statistički značajno poboljšanje svih simptoma.187 Druge studije nisu dokazale njihovu djelotvornost obzirom na placebo pripravak.199,200,201,202,203,204,205,206 U slučajevima kod kojih liječenje IPP-om nije dovelo do poboljšanja i dalje rješenje ostaje dosadašnja kirurška terapija.200,207 Iste studije daju mogućnost primjene IPP-a nakon što se razvije relativno jednostavan test za LPR i kao takav bude dostupan otorinolaringologima.203,204,205,206,207

Studije iz početka devedesetih godina prvi puta ukazuju na moguću povezanost kroničnog sinuitisa i GERB-a.208

Kronični sinuitis, poput GERB-a, predstavlja vrlo učestali medicinski problem, tako da se smatra da 14 % opće populacije boluje od ove bolesti. Jedan od najčešćih simptoma je slijevanje sekreta postnazalno i bol u nosu.210 Slijevanje sekreta definira se kao osjećaj stalnog pokreta sluzi iz sinusa u farinks.1,209 Prve analize moguće uzročne povezanosti ovih dviju bolesti obavljane su 24-satnim nazofaringealnim pH-metrijama kojima se dokazivalo produljeno trajanje pH epizoda nižih od 6 u nazofarinsku.211,212 Metoda 24-satne pH-metrije, posebno monitoriranje gornjeg ezofagealnog sfinktera i verifikacija proksimalne regurgitacije, najvažnija je dijagnostička metoda u objektivizaciji povezanosti kroničnog sinuitisa i GERB-a.200 Kod odraslih KRS se javlja u većem postotku kod bolesnika s GERB-om i LPR-om, nego kod onih bez refluksa.181,213
Multiple studije Ulualp-a i suradnika našle su statistički veću incidenciju refluksa kod bolesnika s kroničnim sinuitisom u odnosu na zdravu populaciju, a isti autori u drugoj studiji naznačili su ne samo da je čest reflux kod bolesnika s kroničnim sinuitisom, već i broj epizoda refluxa.\textsuperscript{172}

Patofiziološki mehanizmi putem kojih ekstraezofagealni reflux želučanog sadržaja može dovesti do oštećenja sinonazalnih šupljina nisu sasvim jasni. Prvi mogući mehanizam je direktno oštećenje sinonazalne sluznice kiselinom s obzirom na nepostojanje antirefluksnih mehanizama dišne sluznice, dok drugi mehanizam pretpostavlja refluxom inducirano hiperaktivnost autonomnog živčanog sustava s posljedičnom autonomnom disfunkcijom.\textsuperscript{213,214,215}

Važnost tog entiteta tek bi se trebala procijeniti, premda je prema dosadašnjim spoznajama izrazito proširen, te udružen s mnogim simptomima područja glave i vrata i dišnog i probavnog sustava.\textsuperscript{195,216}

Uvođenje terapije IPP kod liječenja kroničnog sinuitisa, posebice onog povezanog s LPR-om, i praćenje njene učinkovitosti, novi je cilj današnjih istraživanja.\textsuperscript{217,218} Poglavito se pažnja obraća na eventualnu prisutnost bakterije Helicobacter pylori u sluznici sinusa, mada njezina uloga još nije sa sigurnošću utvrđena.\textsuperscript{219} Preporuča se da se kod egzacerbacije sinuitisa pristupi prvo liječenju laringofaringealnog refluxa, a kasnije kirurgiji sinusa.\textsuperscript{220,221,222}
2. Hipoteza i cilj istraživanja

2.1. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost između laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitisa te da se liječenjem laringofaringealnog refluksa inhibitorima protonske pumpe smanjuju simptomi kroničnog rinosinuitisa.

2.2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je:

1. Istražiti povezanost simptoma LPR-a sa simptomima KRS-a, prije i poslije terapije

2. Istražiti povezanost intenziteta simptoma KRS-a s rezultatima pH-metrije

3. Utvrditi učinkovitost terapije LPR-a inhibitorima protonske pumpe (IPP-om) u poboljšanju lokalnog nalaza i subjektivnih simptoma kako laringofaringitisa tako i kroničnog rinosinuitisa.
3. Materijali i metode

3.1. Bolesnici

Ovo istraživanje je dvostruka slijepa randomizirana placebo kontrolirana studija u koju je uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina, medijan 44,10 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina, medijan 52,59 godina) sa simptomima LPR-a i dokazanim KRS-om, koji su bili podvrgnuti liječenju peroralnim IPP-om kroz 60 dana.

Osnovni kriteriji uključivanja bili su laringofaringealni refluks i kronični rinosinuitis. Laringofaringealni refluks bio je dijagnosticiran prema 24-satnoj pH-metriji (pH u farinksu manji od 5,0), anamnestički i endoskopskim statusom larkinosa. Kronični rinosinuitis bio je dijagnosticiran prema anamnestičkim podacima i endoskopskom nalazu u skladu s EPOS smjernicama prihvaćenim od Europskog rinološkog društva (ERS) i Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI). Kriteriji isključivanja u istraživanju bili su alergijski rinitis, astma, cistična fibroza, nosna polipoza i teške sistemске bolesti.

Istraživanje je provedeno u skladu s medicinskom etikom i etičkim normama općenito, propisano hrvatskim zakonima i međunarodnim konvencijama. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.
3.2. Metode

Prije početka studije i na samom kraju, učinjena je endoskopija nosa i endoskopija larinksa, te je ocijenjena težina lokalnog nalaza. Kod endoskopije nosa korišten je endoskopski nalaz (EN) kod kojeg je intenzitet simptoma stupnjevan od 0 do 3.

Kod laringofaringealnog refluksa korišten je Reflux simptom index (RSI)\(^\text{223}\). To je upitnik za ispitanike kojim su stupnjevani sljedeći simptomi: promuklost, čišćenje grla, pojačana laringealna sekrecija u grlu, otežano gutanje, kašalj, smetnje disanja, osjećaj stranog tijela u grlu, žgaravica, bol u prsima te probavne smetnje. Intenzitet simptoma stupnjevan je od 0 do 5. Za procjenu lokalnog laringoskopskog nalaza korišten je Reflux finding score (RFS). Promatrana je patologija larinksa koja uključuje: pseudosulcus (infragločićki edem), ventrikularnu obliteraciju, eritem/hiperemiju, edem glasiljki, difuzni laringealni edem, hipertrofiju stražnje komisure, granulome larinksa te endolaringealni sekret. Lokalni laringoskopski nalaz stupnjevan je od 0 do 4.

Kod kroničnog sinuitisa promatrani su sljedeći simptomi: nosna opstrukcija, postnazaralna sekrecija, glavobolja, hunjavica, kihanje, kašalj, poremećaj mirisa, poremećaj okusa. Učestalost i intenzitet simptoma kroničnog rinosinuitisa stupnjevani su od 0 do 3, pri čemu 0 označava intenzitet simptoma bez tegoba, a 3 označava ozbiljne tegobe.

Svakom ispitaniku učinjen je ispirak svake nosne šupljine s 5 ml fiziološke otopine prije početka terapije i dva mjeseca nakon početka primjene terapije. Ispirci su analizirani na eozinofil kationski protein (ECP)\(^\text{50,65}\) Svim ispitanicima
rađene su mikrobiopsije donje nosne školjke na strani lošijeg endoskopskog nalaza, na početku istraživanja i po završetku. Bioptati su analizirani u Zavodu za patologiju te su bojani hemalaun eozinom i patohistološki analizirani. Patohistološki analizirane su promjene sluznice u smislu upale i staničnog infiltrata (mononukleari i eozinofili) kako bi se histološki dokazao kronični rinosinuitis.

Na dan pH-metrije pacijenti su potpisali dokument privole kojim su potvrdili da su upoznati s cijelim postupkom. Svi su pacijenti ispunili upitnike koji su navedeni već prije u tekstu. Pacijenti su potom podvrgnuti rigidnoj nazalnoj endoskopiji, a sve je endoskopije učinio i ocijenio autor. Kod nazalne endoskopije (EN) promatrani su sljedeći parametri: edem sluznice nosa (od 0 do 3), sekrecija sluznice nosa (od 0 do 3) te prisutnost polipa (od 0 do 3). Stupnjevanje endoskopije provedeno je modificirano po Lund-Kennedy-u.\textsuperscript{224, 225}

došlo kad je pH pao ispod 4 na ezofagealnom senzoru te ispod pH 5 na nazofaringealnom senzoru. Pozitivna očitanja refluksne epizode na senzoru gornjeg ezofagealnog ušća zahtijevala su prethodnu ili istodobnu distalnu ezofagealnu refluksnu epizodu pri ekvivalentnom ili nižem pH. Vrijeme obroka isključeno je iz analize rezultata zbog mogućih neprirodnih uvjeta stvorenih u proksimalnim senzorima uzimanjem razne hrane i tekućine. Mali obroci hrane koja nije kisela nisu eliminirani iz snimaka. Kako bi isključio posljedice djelovanja tehnologije, autor je sve snimke pH vrednovao manualno. Snimke su komparirane s pisanim dnevnicima da se osigura točnost podataka s obzirom na vrijeme obroka.

Podaci prikupljeni iz svake snimke jesu ukupan broj refluksnih incidenata ispod pH 4 i pH 5 pri nazofaringealnom senzoru te broj refluksnih incidenata i indeks površine refluksa (RAI) pri senzoru gornjeg ezofagealnog ušća.

RAI je mjera površine ispod krivulje pH niže od granice određene za istraživanje pa stoga treba uzeti u obzir broj i trajanje refluksnih događaja i uz to stupanj do kojeg ti događaji padaju ispod nivoa specifične razine pH. Količina refluksa kod sonde gornjeg ezofagealnog ušća smatra se patološkom ondje gdje u cijelome istraživanju ima više od 6,9 refluksnih incidenata ili je RAI veći od 6,3.

Provođena je terapija omeprazolom u dozi od 20 mg dnevno. Bolesnici su tijekom šezdeset dana uzimali jednu tabletu omeprazola od 20 mg, ujutro, trideset minuta prije doručka. Kontrolna skupina od trideset bolesnika uzimala je placebo. Ni bolesnici ni istraživači tijekom istraživanja nisu znali tko uzima aktivnu supstanciju, a tko placebo. Svi bolesnici dobrovoljno su pristupili istraživanju, što su pisano potvrdili, nakon što su usmeno i pisano bili upoznati sa svim elementima istraživanja, njegovom svrhom i ciljem.
3.3. Statistička analiza podataka

Za opis distribucija varijabli primijenjena je deskriptivna statistička analiza. Normalnost distribucija kvantitativnih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Za analizu razlika između dvije skupine ispitanika u distribucijama kvantitativnih varijabli primijenjen je Studentov t-test odnosno Mann-Whitney U test za varijable čije distribucije ne slijede normalnu.

Za analizu razlika u distribucijama kvalitativnih varijabli primijenjen je $\chi^2$–test.

Za analizu razlika zabilježenih na početku i na kraju istraživanja kod istih ispitanika primijenjena je ANOVA za ponavljana mjerenja za kvantitativne varijable te McNemarov test za kvalitativne varijable.

Statistička značajnost testa uzeta je na razini $p < 0,05$.

4. Rezultati

Tablica 1. Podaci o svim pacijentima – prije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>Protokol</th>
<th>Dob</th>
<th>Spol</th>
<th>RS1</th>
<th>RFS1</th>
<th>KRS1</th>
<th>EN1</th>
<th>Terapija</th>
<th>pH-metrija1</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>29</td>
<td>Ž</td>
<td>11</td>
<td>5</td>
<td>15</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>39</td>
<td>M</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>16</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>31</td>
<td>Ž</td>
<td>17</td>
<td>9</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>19</td>
<td>Ž</td>
<td>18</td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>18</td>
<td>10</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>87</td>
<td>Ž</td>
<td>18</td>
<td>10</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>19</td>
<td>10</td>
<td>11</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>30</td>
<td>M</td>
<td>19</td>
<td>11</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>74</td>
<td>Ž</td>
<td>21</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>49</td>
<td>Ž</td>
<td>21</td>
<td>12</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>35</td>
<td>Ž</td>
<td>23</td>
<td>12</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>40</td>
<td>Ž</td>
<td>23</td>
<td>13</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>30</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>14</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>79</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>14</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>44</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>14</td>
<td>11</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>42</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>14</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>31</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>14</td>
<td>10</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>24</td>
<td>14</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>61</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>15</td>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>47</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>15</td>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>36</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>15</td>
<td>9</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>28</td>
<td>Ž</td>
<td>25</td>
<td>16</td>
<td>9</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>27</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>58</td>
<td>Ž</td>
<td>26</td>
<td>16</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>72</td>
<td>M</td>
<td>27</td>
<td>16</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>27</td>
<td>17</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>20</td>
<td>M</td>
<td>27</td>
<td>17</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>70</td>
<td>M</td>
<td>28</td>
<td>17</td>
<td>15</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>60</td>
<td>M</td>
<td>28</td>
<td>17</td>
<td>11</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>54</td>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>17</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>29</td>
<td>17</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>38</td>
<td>M</td>
<td>30</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>40</td>
<td>M</td>
<td>31</td>
<td>17</td>
<td>9</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>59</td>
<td>M</td>
<td>31</td>
<td>18</td>
<td>9</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>36</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>31</td>
<td>16</td>
<td>11</td>
<td>2</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>37</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>18</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>38</td>
<td>39</td>
<td>Ž</td>
<td>32</td>
<td>18</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>39</td>
<td>71</td>
<td>Ž</td>
<td>32</td>
<td>19</td>
<td>9</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>65</td>
<td>Ž</td>
<td>33</td>
<td>19</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>41</td>
<td>20</td>
<td>Ž</td>
<td>34</td>
<td>10</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>42</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>35</td>
<td>16</td>
<td>10</td>
<td>2</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>43</td>
<td>64</td>
<td>M</td>
<td>35</td>
<td>21</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Iz tablice 1. vidljivo je da je u istraživanje uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina). Prikazana je učestalost i intenzitet simptoma kroničnog rinosinuitisa kod svih pacijenata prije terapije, stupnjevano od 0 do 3, te intenzitet simptoma laringofaringealnog refluka pomoću Reflux simptom index-a, stupnjevano od 0 do 5. Podaci o lokalnom laringoskopskom nalazu, stupnjevanom od 0 do 4, prikazani su pomoću Reflux finding score-a. Intenzitet simptoma prikazan je endoskopskim nalazom nosa prije terapije, stupnjevanim od 0 do 3. U tablici su također prikazani podaci o raspoređenosti IPP-e i placeboa, te učestalosti pozitivnih i negativnih pH-metrika.

Isti parametri, mjereni poslije terapije, prikazani su u tablici 2.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Protokol</th>
<th>Dob</th>
<th>Spol</th>
<th>RS12</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS2</th>
<th>EN2</th>
<th>Terapija</th>
<th>pH-metrija2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>29</td>
<td>Ž</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>11</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>39</td>
<td>M</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>13</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>31</td>
<td>Ž</td>
<td>15</td>
<td>6</td>
<td>4</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>19</td>
<td>Ž</td>
<td>15</td>
<td>8</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>16</td>
<td>8</td>
<td>4</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>87</td>
<td>Ž</td>
<td>17</td>
<td>9</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>16</td>
<td>9</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>30</td>
<td>M</td>
<td>16</td>
<td>9</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>74</td>
<td>Ž</td>
<td>18</td>
<td>10</td>
<td>5</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>49</td>
<td>Ž</td>
<td>20</td>
<td>12</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>35</td>
<td>Ž</td>
<td>16</td>
<td>10</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>40</td>
<td>Ž</td>
<td>17</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>30</td>
<td>M</td>
<td>20</td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>79</td>
<td>M</td>
<td>17</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>44</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>11</td>
<td>10</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>42</td>
<td>Ž</td>
<td>22</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>31</td>
<td>Ž</td>
<td>23</td>
<td>10</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>19</td>
<td>12</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>61</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>13</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>47</td>
<td>Ž</td>
<td>21</td>
<td>7</td>
<td>9</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>12</td>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>36</td>
<td>M</td>
<td>21</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>28</td>
<td>Ž</td>
<td>19</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>27</td>
<td>M</td>
<td>20</td>
<td>10</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>58</td>
<td>Ž</td>
<td>26</td>
<td>16</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>72</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>14</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>22</td>
<td>14</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>20</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>16</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>70</td>
<td>M</td>
<td>20</td>
<td>10</td>
<td>11</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>60</td>
<td>M</td>
<td>20</td>
<td>12</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>54</td>
<td>Ž</td>
<td>26</td>
<td>14</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>14</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>38</td>
<td>M</td>
<td>26</td>
<td>10</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>40</td>
<td>M</td>
<td>23</td>
<td>10</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>59</td>
<td>M</td>
<td>21</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>36</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>30</td>
<td>13</td>
<td>11</td>
<td>2</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>37</td>
<td>74</td>
<td>M</td>
<td>24</td>
<td>8</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>38</td>
<td>39</td>
<td>Ž</td>
<td>29</td>
<td>16</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>39</td>
<td>71</td>
<td>Ž</td>
<td>32</td>
<td>12</td>
<td>9</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>65</td>
<td>Ž</td>
<td>24</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>41</td>
<td>20</td>
<td>Ž</td>
<td>30</td>
<td>5</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>42</td>
<td>52</td>
<td>M</td>
<td>31</td>
<td>13</td>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>43</td>
<td>64</td>
<td>M</td>
<td>26</td>
<td>12</td>
<td>10</td>
<td>3</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>44</td>
<td>50</td>
<td>M</td>
<td>25</td>
<td>6</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>45</td>
<td>62</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>10</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>placebo</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>46</td>
<td>35</td>
<td>Ž</td>
<td>29</td>
<td>7</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>placebo</td>
<td>pozitivna</td>
</tr>
<tr>
<td>47</td>
<td>19</td>
<td>Ž</td>
<td>25</td>
<td>7</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>48</td>
<td>56</td>
<td>Ž</td>
<td>30</td>
<td>5</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----</td>
<td>---</td>
<td>----</td>
<td>----</td>
<td>----</td>
<td>----</td>
<td>-----</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>49</td>
<td>57</td>
<td>M</td>
<td>28</td>
<td>10</td>
<td>11</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>50</td>
<td>46</td>
<td>Ž</td>
<td>29</td>
<td>5</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>51</td>
<td>61</td>
<td>M</td>
<td>28</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>52</td>
<td>21</td>
<td>Ž</td>
<td>27</td>
<td>9</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>53</td>
<td>57</td>
<td>M</td>
<td>28</td>
<td>11</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>54</td>
<td>47</td>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>8</td>
<td>6</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>55</td>
<td>55</td>
<td>M</td>
<td>24</td>
<td>7</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>56</td>
<td>50</td>
<td>Ž</td>
<td>29</td>
<td>5</td>
<td>7</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>57</td>
<td>72</td>
<td>Ž</td>
<td>25</td>
<td>11</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>58</td>
<td>48</td>
<td>Ž</td>
<td>29</td>
<td>10</td>
<td>5</td>
<td>1</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>59</td>
<td>35</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
<tr>
<td>60</td>
<td>70</td>
<td>M</td>
<td>36</td>
<td>10</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>IPP</td>
<td>negativna</td>
</tr>
</tbody>
</table>

KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
IPP – inhibitor protonske pumpe
EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije
Tablica 3. Deskriptivna statistika – svi pacijenti

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Dob</th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
<th>ECP1</th>
<th>ECP2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
</tr>
<tr>
<td>x</td>
<td>49,28</td>
<td>28,77</td>
<td>23,43</td>
<td>14,53</td>
<td>9,97</td>
<td>9,97</td>
<td>7,07</td>
<td>21,2798</td>
<td>18,3592</td>
</tr>
<tr>
<td>SE</td>
<td>2,196</td>
<td>0,973</td>
<td>0,730</td>
<td>0,427</td>
<td>0,385</td>
<td>0,397</td>
<td>0,318</td>
<td>2,65437</td>
<td>2,38651</td>
</tr>
<tr>
<td>Medijan</td>
<td>50,00</td>
<td>28,00</td>
<td>24,00</td>
<td>15,00</td>
<td>10,00</td>
<td>10,00</td>
<td>7,00</td>
<td>18,3150</td>
<td>13,5150</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>17,008</td>
<td>7,536</td>
<td>5,652</td>
<td>3,306</td>
<td>2,980</td>
<td>3,075</td>
<td>2,462</td>
<td>20,56068</td>
<td>18,48585</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimum</td>
<td>19</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>4</td>
<td>3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,60</td>
</tr>
<tr>
<td>Maksimum</td>
<td>87</td>
<td>43</td>
<td>36</td>
<td>21</td>
<td>16</td>
<td>18</td>
<td>13</td>
<td>87,80</td>
<td>84,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 25.</td>
<td>35,25</td>
<td>23,25</td>
<td>20,00</td>
<td>12,00</td>
<td>8,00</td>
<td>8,00</td>
<td>5,00</td>
<td>4,2575</td>
<td>3,6200</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 75.</td>
<td>61,00</td>
<td>35,00</td>
<td>28,00</td>
<td>17,00</td>
<td>12,00</td>
<td>12,00</td>
<td>9,00</td>
<td>28,9750</td>
<td>22,4775</td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS1 – reflux findings score prije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 3. prikazana je deskriptivna statistika svih pacijenata uključenih u ispitivanje, u odnosu na RSI, RFS i KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.
Tablica 4. Deskriptivna statistika – žene

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
<th>ECP1</th>
<th>ECP2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>x</td>
<td>28,39</td>
<td>23,36</td>
<td>13,93</td>
<td>9,21</td>
<td>9,39</td>
<td>6,18</td>
<td>23,8068</td>
<td>20,4864</td>
</tr>
<tr>
<td>SE</td>
<td>1,518</td>
<td>1,106</td>
<td>0,659</td>
<td>0,637</td>
<td>0,631</td>
<td>0,368</td>
<td>4,39193</td>
<td>3,83849</td>
</tr>
<tr>
<td>Medijan</td>
<td>27,00</td>
<td>24,50</td>
<td>15,00</td>
<td>10,00</td>
<td>9,00</td>
<td>6,00</td>
<td>18,3150</td>
<td>14,5650</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>8,034</td>
<td>5,851</td>
<td>3,485</td>
<td>3,370</td>
<td>3,337</td>
<td>1,945</td>
<td>23,23991</td>
<td>20,31137</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimum</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>4</td>
<td>3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,77</td>
</tr>
<tr>
<td>Maksimum</td>
<td>39</td>
<td>32</td>
<td>19</td>
<td>16</td>
<td>18</td>
<td>11</td>
<td>87,80</td>
<td>84,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 25</td>
<td>23,00</td>
<td>18,25</td>
<td>10,50</td>
<td>7,00</td>
<td>7,00</td>
<td>4,25</td>
<td>4,3400</td>
<td>3,6900</td>
</tr>
<tr>
<td>75</td>
<td>36,75</td>
<td>29,00</td>
<td>16,75</td>
<td>11,00</td>
<td>10,75</td>
<td>7,75</td>
<td>35,1250</td>
<td>29,8550</td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS1 – reflux findings score prije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 4. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu žena uključenih u ispitivanje, u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.
Tablica 5. Deskriptivna statistika – muškarci

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
<th>ECP1</th>
<th>ECP2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>x</strong></td>
<td>29,09</td>
<td>23,50</td>
<td>15,06</td>
<td>10,63</td>
<td>10,47</td>
<td>7,84</td>
<td>19,0688</td>
<td>16,4978</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>SE</strong></td>
<td>1,270</td>
<td>0,984</td>
<td>0,548</td>
<td>0,435</td>
<td>0,492</td>
<td>0,465</td>
<td>3,17881</td>
<td>2,97594</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Medijan</strong></td>
<td>28,50</td>
<td>23,50</td>
<td>16,00</td>
<td>10,00</td>
<td>11,00</td>
<td>8,00</td>
<td>15,4950</td>
<td>11,4550</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>SD</strong></td>
<td>7,186</td>
<td>5,565</td>
<td>3,100</td>
<td>2,459</td>
<td>2,782</td>
<td>2,629</td>
<td>17,98206</td>
<td>16,83448</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Minimum</strong></td>
<td>12</td>
<td>10</td>
<td>7</td>
<td>4</td>
<td>6</td>
<td>3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,60</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Maksimum</strong></td>
<td>43</td>
<td>36</td>
<td>21</td>
<td>16</td>
<td>17</td>
<td>13</td>
<td>76,70</td>
<td>74,70</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Percentile 25</strong></td>
<td>24,25</td>
<td>20,00</td>
<td>14,00</td>
<td>10,00</td>
<td>8,00</td>
<td>6,00</td>
<td>3,8450</td>
<td>3,2675</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>75</strong></td>
<td>35,00</td>
<td>27,50</td>
<td>17,00</td>
<td>12,00</td>
<td>12,00</td>
<td>10,00</td>
<td>28,7250</td>
<td>21,6950</td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije  
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije  
RFS1 – reflux findings score prije terapije  
RFS2 – reflux findings score poslije terapije  
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije  
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije  
ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije  
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 5. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu muškaraca uključenih u ispitivanje, u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.
Tablica 6. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala placebo

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
<th>ECP1</th>
<th>ECP2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>x</td>
<td>26,44</td>
<td>23,30</td>
<td>13,74</td>
<td>10,96</td>
<td>8,04</td>
<td>6,85</td>
<td>19,2396</td>
<td>17,7074</td>
</tr>
<tr>
<td>SE</td>
<td>1,020</td>
<td>1,059</td>
<td>0,581</td>
<td>0,576</td>
<td>0,348</td>
<td>0,480</td>
<td>3,72630</td>
<td>3,58198</td>
</tr>
<tr>
<td>Medijan</td>
<td>25,00</td>
<td>24,00</td>
<td>14,00</td>
<td>10,00</td>
<td>8,00</td>
<td>7,00</td>
<td>15,0000</td>
<td>13,0500</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>5,301</td>
<td>5,504</td>
<td>3,020</td>
<td>2,993</td>
<td>1,608</td>
<td>2,492</td>
<td>19,36244</td>
<td>18,61251</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimum</td>
<td>17</td>
<td>15</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
<td>4</td>
<td>3</td>
<td>1,00</td>
<td>1,60</td>
</tr>
<tr>
<td>Maksimum</td>
<td>35</td>
<td>32</td>
<td>19</td>
<td>16</td>
<td>12</td>
<td>12</td>
<td>76,70</td>
<td>74,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 25</td>
<td>23,00</td>
<td>17,00</td>
<td>10,00</td>
<td>9,00</td>
<td>7,00</td>
<td>4,00</td>
<td>3,1800</td>
<td>2,7000</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 75</td>
<td>31,00</td>
<td>29,00</td>
<td>16,00</td>
<td>13,00</td>
<td>9,00</td>
<td>9,00</td>
<td>26,5000</td>
<td>22,5200</td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS1 – reflux findings score prije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 6. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu ispitanika koja je uzimala placebo u odnosu na parametre RSI, RFS I KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.
Tablica 7. Deskriptivna statistika – skupina koja je uzimala IPP

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
<th>ECP1</th>
<th>ECP2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>x</td>
<td>30,67</td>
<td>23,55</td>
<td>15,18</td>
<td>9,15</td>
<td>11,55</td>
<td>7,24</td>
<td>22,9491</td>
<td>18,8924</td>
</tr>
<tr>
<td>SE</td>
<td>1,493</td>
<td>1,019</td>
<td>0,597</td>
<td>0,479</td>
<td>0,524</td>
<td>0,429</td>
<td>3,76762</td>
<td>3,24078</td>
</tr>
<tr>
<td>Medijan</td>
<td>33,00</td>
<td>24,00</td>
<td>16,00</td>
<td>10,00</td>
<td>11,00</td>
<td>7,00</td>
<td>18,5000</td>
<td>13,7300</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>8,579</td>
<td>5,853</td>
<td>3,432</td>
<td>2,751</td>
<td>3,011</td>
<td>2,463</td>
<td>21,64334</td>
<td>18,65304</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimum</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>5</td>
<td>3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,78</td>
</tr>
<tr>
<td>Maksimum</td>
<td>43</td>
<td>36</td>
<td>21</td>
<td>14</td>
<td>18</td>
<td>13</td>
<td>87,80</td>
<td>84,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Percentile 25</td>
<td>23,50</td>
<td>20,00</td>
<td>14,00</td>
<td>7,50</td>
<td>9,50</td>
<td>5,50</td>
<td>8,6900</td>
<td>7,4050</td>
</tr>
<tr>
<td>75</td>
<td>37,50</td>
<td>28,00</td>
<td>17,50</td>
<td>11,00</td>
<td>14,00</td>
<td>9,00</td>
<td>32,0000</td>
<td>23,9500</td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS1 – reflux findings score prije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

U tablici 7. prikazana je deskriptivna statistika za skupinu ispitanika koja je uzimala IPP u odnosu na parametre RSI, RFS i KRS prije i poslije terapije, te vrijednosti ECP-a prije i poslije terapije.
Tablica 8. Testiranje razlika u dobi i koncentraciji ECP-a između skupina muškaraca i žena

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>N</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dob</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>52,59</td>
<td>15,519</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>45,50</td>
<td>18,104</td>
</tr>
<tr>
<td>ECP1</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>19,0687</td>
<td>17,98206</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>23,8068</td>
<td>23,23991</td>
</tr>
<tr>
<td>ECP2</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>16,4978</td>
<td>16,83448</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>20,4864</td>
<td>20,31137</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

Iz tablice 8. je vidljivo da se skupine muškaraca i žena međusobno ne razlikuju statistički značajno po dobi i koncentracijama ECP-a (Studentov t-test).
**Tablica 9. Testiranje razlika između muškaraca i žena u RSI, RFS i KRS**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>N</th>
<th>Srednji rang</th>
<th>Suma rangova</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>RSI1</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>31,20</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>29,70</td>
<td>831,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RSI2</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>30,14</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>30,91</td>
<td>865,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RFS1</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>33,13</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>27,50</td>
<td>770,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RFS2</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>34,52</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>25,91</td>
<td>725,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>KRS1</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>33,94</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>26,57</td>
<td>744,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>KRS2</td>
<td>M</td>
<td>32</td>
<td>35,88</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>28</td>
<td>24,36</td>
<td>682,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>RSI1</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS1</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS1</th>
<th>KRS2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Mann-Whitney U</td>
<td>425,500</td>
<td>436,500</td>
<td>364,000</td>
<td>319,500</td>
<td>338,000</td>
<td>276,000</td>
</tr>
<tr>
<td>Wilcoxon W</td>
<td>831,500</td>
<td>964,500</td>
<td>770,000</td>
<td>725,500</td>
<td>744,000</td>
<td>682,000</td>
</tr>
<tr>
<td>Z</td>
<td>-0,334</td>
<td>-0,171</td>
<td>-1,253</td>
<td>-1,930</td>
<td>-1,640</td>
<td>-2,575</td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,738</td>
<td>0,864</td>
<td>0,210</td>
<td>0,054</td>
<td>0,101</td>
<td><strong>0,010</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

RSI1 – reflux symptom index prije terapije  
RSI2 – reflux symptom index poslije terapije  
RFS1 – reflux findings score prije terapije  
RFS2 – reflux findings score poslije terapije  
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije  
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
Iz tablice 9. vidljivo je da se skupine žena i muškaraca međusobno ne razlikuju statistički značajno u RSI-u prije i poslije terapije, RFS prije i poslije terapije, te KRS prije terapije, ali se razlikuju u KRS nakon terapije. KRS score niži je poslije terapije kod žena nego kod muškaraca (Mann-Whitney U-test).

Tablica 10. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji prije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>pH1</th>
<th>Negativni</th>
<th>Pozitivni</th>
<th>Ukupno</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>M</td>
<td></td>
<td>13</td>
<td>19</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td></td>
<td>40,6%</td>
<td>59,4%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH1</td>
<td></td>
<td>61,9%</td>
<td>48,7%</td>
<td>53,3%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td></td>
<td>8</td>
<td>20</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td></td>
<td>28,6%</td>
<td>71,4%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH1</td>
<td></td>
<td>38,1%</td>
<td>51,3%</td>
<td>46,7%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td></td>
<td>21</td>
<td>39</td>
<td>60</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td></td>
<td>35,0%</td>
<td>65,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH1</td>
<td></td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>$\chi^2$</th>
<th>Stupnjevi slobode</th>
<th>$p$</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Pearsonov $\chi^2$</td>
<td>0,954</td>
<td>1</td>
<td>0,329</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Iz tablice 10. vidljivo je da je pozitivna pH-metrija, od ukupno 32 muškarca, zabilježena kod njih 19, što čini 59,4 % pozitivnih pH-metrija unutar muškog spola, dok je od ukupno 28 žena, pozitivna pH-metrija zabilježena kod njih 20, odnosno 51,3 %.

Nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije terapije (pH1) između muškaraca i žena.
Tablica 11. Testiranje razlika između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>M</th>
<th>N</th>
<th>pH2</th>
<th>Pozitivni</th>
<th>Negativni</th>
<th>Ukupno</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>% unutar spola</td>
<td>% unutar pH2</td>
<td>% unutar pH2</td>
</tr>
<tr>
<td>Spol</td>
<td>M</td>
<td>N</td>
<td>22</td>
<td>10</td>
<td>32</td>
<td>68,8%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>% unutar spola</td>
<td>% unutar pH2</td>
<td>% unutar pH2</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>68,8%</td>
<td>31,3%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH2</td>
<td>53,7%</td>
<td>52,6%</td>
<td>53,3%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>19</td>
<td>9</td>
<td>28</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>67,9%</td>
<td>32,1%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH2</td>
<td>46,3%</td>
<td>47,4%</td>
<td>46,7%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>N</td>
<td>41</td>
<td>19</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>68,3%</td>
<td>31,7%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar pH2</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>$\chi^2$</th>
<th>Stupnjev slobode</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Pearsonov $\chi^2$</td>
<td>0,006</td>
<td>1</td>
<td>0,941</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tablica 11. prikazuje razlike između muškaraca i žena u pH-metriji poslije terapije. Od 32 muškarca, kod njih 22 zabilježena je pozitivna pH-metria, što iznosi 68,8 % unutar spola, dok je od ukupno 28 žena, kod njih 19 zabilježena pozitivna pH-metria, odnosno 67,9 %, iz čega je vidljivo da nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija poslije terapije (pH2) između muškaraca i žena.
Tablica 12. Testiranje razlike u raspodjeli placebo i IPP između muškaraca i žena

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>M</th>
<th>N</th>
<th>Placebo</th>
<th>IPP</th>
<th>Ukupno</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>40,6%</td>
<td>59,4%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar terapijske skupine</td>
<td>48,1%</td>
<td>57,6%</td>
<td>53,3%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>N</td>
<td>14</td>
<td>14</td>
<td>28</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>50,0%</td>
<td>50,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar terapijske skupine</td>
<td>51,9%</td>
<td>42,4%</td>
<td>46,7%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>33</td>
<td>60</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>45,0%</td>
<td>55,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar terapijske skupine</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

IPP – inhibitori protonske pumpe

U tablici 12. prikazano je da je placebo, od ukupno 32 muškarca, primalo njih 13, dok je IPP primalo 19 muškaraca. Od ukupno 28 žena, placebo je primalo njih 14, a isto toliko primalo ih je IPP. Iz navedenog je vidljivo da je placebo primalo 48,1 % muškaraca i 51,9 % žena, dok je IPP primalo 57,6 % muškaraca i 42,4 % žena. Nema dakle, statistički značajne razlike u raspodjeli placeba i IPP-a između muškaraca i žena.
Tablica 13. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>M</th>
<th>N</th>
<th>% unutar spola</th>
<th>% unutar EN1</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td></td>
<td></td>
<td>15,6%</td>
<td>38,5%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>8</td>
<td>5</td>
<td>28,6%</td>
<td>61,5%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td></td>
<td>13</td>
<td>21,7%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>EN1</th>
<th>0</th>
<th>1</th>
<th>2</th>
<th>3</th>
<th>Ukupno</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>9</td>
<td>7</td>
<td>11</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN1</td>
<td>15,6%</td>
<td>28,1%</td>
<td>21,9%</td>
<td>34,4%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>38,5%</td>
<td>64,3%</td>
<td>38,9%</td>
<td>73,3%</td>
<td>53,3%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>8</td>
<td>5</td>
<td>11</td>
<td>4</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN1</td>
<td>28,6%</td>
<td>17,9%</td>
<td>39,3%</td>
<td>14,3%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>61,5%</td>
<td>35,7%</td>
<td>61,1%</td>
<td>26,7%</td>
<td>46,7%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>13</td>
<td>14</td>
<td>18</td>
<td>15</td>
<td>60</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>21,7%</td>
<td>23,3%</td>
<td>30,0%</td>
<td>25,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN1</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tablica 13. prikazuje razlike u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena prije terapije. Iz tablice je vidljivo da je stupnjem 0 ocijenjen endoskopski nalaz kod 5 (15,6 %) muškaraca i kod 8 (28,6 %) žena, stupnjem 1 ocijenjen je nalaz kod 9 (28,1 %) muškaraca i kod 5 (17,9 %) žena. Stupnjem 2 ocijenjen je nalaz kod 7 (21,9 %) muškaraca i kod 11 (39,3 %) žena, a stupnjem 3 kod 11 (34,4 %) muškaraca i kod 4 (14,3 %) žene.
Tablica 14. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>M</th>
<th>N</th>
<th>EN2</th>
<th>Ukupno</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Spol</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>M</td>
<td>14</td>
<td>8</td>
<td>7</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>43,8%</td>
<td>25,0%</td>
<td>21,9%</td>
<td>9,4%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN2</td>
<td>56,0%</td>
<td>36,4%</td>
<td>70,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ž</td>
<td>11</td>
<td>14</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>39,3%</td>
<td>50,0%</td>
<td>10,7%</td>
<td>.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN2</td>
<td>44,0%</td>
<td>63,6%</td>
<td>30,0%</td>
<td>.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>25</td>
<td>22</td>
<td>10</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar spola</td>
<td>41,7%</td>
<td>36,7%</td>
<td>16,7%</td>
<td>5,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>% unutar EN2</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
<td>100,0%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

Tablica 14. prikazuje razlike u endoskopskom nalazu između muškaraca i žena poslije terapije. Iz tablice je vidljivo da je stupnjem 0 ocijenjen endoskopski nalaz kod 14 (43,8 %) muškaraca i kod 11 (39,3 %) žena, stupnjem 1 ocijenjen je nalaz kod 8 (25,0 %) muškaraca i kod 14 (50,0 %) žena. Stupnjem 2 ocijenjen je nalaz kod 7 (21,9 %) muškaraca i kod 3 (10,7 %) žene, a stupnjem 3 kod 3 (9,4 %) muškaraca dok stupnjem 3 nije ocijenjen niti jedan nalaz kod žena.

Iz navedenog je vidljivo da nema statistički značajne razlike između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena (\( \chi^2 \)-test).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Kendallovatau Spol</th>
<th>Koeficijent korelacije</th>
<th>p</th>
<th>N</th>
<th>Koeficijent korelacije</th>
<th>p</th>
<th>N</th>
<th>Koeficijent korelacije</th>
<th>p</th>
<th>N</th>
<th>Koeficijent korelacije</th>
<th>p</th>
<th>N</th>
<th>Koeficijent korelacije</th>
<th>p</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Spol</td>
<td>RSI1</td>
<td>RFS1</td>
<td>KRS1</td>
<td>EN1</td>
<td>PH1</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kendallovatau Spol</td>
<td>1,000</td>
<td>-0,036</td>
<td>-0,140</td>
<td>-0,183</td>
<td>-0,150</td>
<td>0,126</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,738</td>
<td>0,210</td>
<td>0,101</td>
<td>0,209</td>
<td>0,333</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RSI1</td>
<td>-0,036</td>
<td>1,000</td>
<td>**</td>
<td>0,539**</td>
<td>0,224*</td>
<td>0,084</td>
<td>0,291**</td>
<td>0,210</td>
<td>0,000</td>
<td>0,017</td>
<td>0,400</td>
<td>0,008</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,738</td>
<td>0,000</td>
<td>0,101</td>
<td>0,651</td>
<td>0,076</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RFS1</td>
<td>-0,140</td>
<td>0,539**</td>
<td>1,000</td>
<td>0,158</td>
<td>0,046</td>
<td>0,198</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,210</td>
<td>0,000</td>
<td></td>
<td>0,101</td>
<td>0,651</td>
<td>0,076</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>KRS1</td>
<td>-0,183</td>
<td>0,224*</td>
<td>0,158</td>
<td>1,000</td>
<td>0,750**</td>
<td>0,383**</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,101</td>
<td>0,017</td>
<td>0,101</td>
<td>0,000</td>
<td>0,001</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EN1</td>
<td>-0,150</td>
<td>0,084</td>
<td>0,046</td>
<td>0,750**</td>
<td>1,000</td>
<td>0,489**</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,209</td>
<td>0,400</td>
<td>0,651</td>
<td>0,000</td>
<td>0,000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PH1</td>
<td>0,126</td>
<td>0,291**</td>
<td>0,198</td>
<td>0,383**</td>
<td>0,489**</td>
<td>1,000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p</td>
<td>0,333</td>
<td>0,008</td>
<td>0,076</td>
<td>0,001</td>
<td>0,000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

** korelacija je značajna na razini p < 0,01
* korelacija je značajna na razini p < 0,05

RSI1 – reflux symptom index prije terapije
RFS1 – reflux findings score prije terapije
KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
EN1 – endoskopski nalaz prije terapije
PH1 – pH-metrika prije terapije
Slika 1. Korelacija između RSI i RFS prije terapije

Slika 2. Korelacija RSI i KRS prije terapije

Iz tablice 15. i slika 1. i 2. vidljivo je da postoje slabe korelacije između RSI i pH-metrije i RSI i KRS prije terapije, te umjerena korelacija između RSI i RFS prije terapije, što pokazuje da prije terapije postoji slaganje između
subjektivne ocjene refluksa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.
Tablica 16. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja placebo

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spol</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS2</th>
<th>EN2</th>
<th>PH2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Spol</td>
<td>Kendalllova tau korelacija</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>1,000</td>
<td>-0,032</td>
<td>-0,154</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,846</td>
<td>0,364</td>
<td>0,046</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RSI2</td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>-0,032</td>
<td>1,000</td>
<td>0,335*</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,846</td>
<td>0,021</td>
<td>0,048</td>
<td>0,814</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RFS2</td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>-0,154</td>
<td>0,335*</td>
<td>1,000</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,364</td>
<td>0,021</td>
<td>0,006</td>
<td>0,687</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>KRS2</td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>-0,343*</td>
<td>0,290*</td>
<td>0,407**</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,046</td>
<td>0,048</td>
<td>0,006</td>
<td>0,030</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EN2</td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>-0,108</td>
<td>0,038</td>
<td>0,066</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,569</td>
<td>0,814</td>
<td>0,687</td>
<td>0,030</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>PH2</td>
<td>Koeficijent korelacije</td>
<td>0,138</td>
<td>0,253</td>
<td>-0,009</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>p</td>
<td>0,481</td>
<td>0,129</td>
<td>0,957</td>
<td>0,936</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
</tr>
</tbody>
</table>

** korelacija je značajna na razini p < 0,01
* korelacija je značajna na razini p < 0,05

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije
PH2 – pH-metrija poslije terapije

Tablica 16. prikazuje da je placebo uzimalo 27 ispitanih, te da nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI i RFS, kao i RSI i KRS u skupini
koja je uzimala placebo, te umjerena korelacija između KRS i RFS, što je slično kao i prije uzimanja placebo.

KRS u skupini koja je uzimala placebo vrlo slab korelira sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niži score kod žena nego kod muškaraca, te slab s endoskopskim nalazom (EN).
Tablica 17. Korelacije između mjerenja – poslije uzimanja IPP

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kendallova tau korelacija</th>
<th>Spol</th>
<th>RSI2</th>
<th>RFS2</th>
<th>KRS2</th>
<th>EN2</th>
<th>PH2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Koeficijent korelacije</strong></td>
<td>Spol</td>
<td>1,000</td>
<td>0,090</td>
<td><strong>-0,324</strong></td>
<td>-0,251</td>
<td>-0,053</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td>0,546</td>
<td><strong>0,036</strong></td>
<td>0,102</td>
<td>0,745</td>
<td>0,624</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>RSI2 Koeficijent korelacije</strong></td>
<td>0,090</td>
<td>1,000</td>
<td><strong>-0,380</strong></td>
<td><strong>-0,474</strong></td>
<td><strong>-0,480</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td>0,546</td>
<td>0,691</td>
<td><strong>0,004</strong></td>
<td><strong>0,001</strong></td>
<td><strong>0,001</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>RFS2 Koeficijent korelacije</strong></td>
<td><strong>-0,324</strong></td>
<td>-0,052</td>
<td>1,000</td>
<td>-0,069</td>
<td>0,098</td>
<td>0,220</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td><strong>0,036</strong></td>
<td>0,691</td>
<td>0,609</td>
<td>0,494</td>
<td>0,156</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>KRS2 Koeficijent korelacije</strong></td>
<td>-0,251</td>
<td><strong>-0,380</strong></td>
<td>-0,069</td>
<td>1,000</td>
<td><strong>0,689</strong></td>
<td>0,275</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td>0,102</td>
<td><strong>0,004</strong></td>
<td>0,609</td>
<td><strong>0,000</strong></td>
<td>0,073</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EN2 Koeficijent korelacije</strong></td>
<td>-0,053</td>
<td><strong>-0,474</strong></td>
<td>0,098</td>
<td><strong>0,689</strong></td>
<td>1,000</td>
<td><strong>0,501</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td>0,745</td>
<td><strong>0,001</strong></td>
<td>0,494</td>
<td><strong>0,000</strong></td>
<td><strong>0,002</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PH2 Koeficijent korelacije</strong></td>
<td>-0,087</td>
<td><strong>-0,480</strong></td>
<td>0,220</td>
<td>0,275</td>
<td><strong>0,501</strong></td>
<td>1,000</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p</strong></td>
<td>0,624</td>
<td><strong>0,001</strong></td>
<td>0,156</td>
<td>0,073</td>
<td><strong>0,002</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

** korelacija je značajna na razini p < 0,01
* korelacija je značajna na razini p < 0,05

RSI2 – reflux symptom index poslije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije
EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije
PH2 – pH-metrija poslije terapije
Iz tablice 17. te slika 3. i 4. vidljivo je da nakon uzimanja IPP-e postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-
a, te KRS-a i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju.

Tablica 18. Testiranje razlika u koncentracijama ECP-a između terapijskih skupina

<table>
<thead>
<tr>
<th>Terapijska skupina</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Placebo</td>
<td>19,2396</td>
<td>19,36244</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>22,9491</td>
<td>21,64334</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>ECP1</td>
<td>17,7074</td>
<td>18,61251</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>18,8924</td>
<td>18,65304</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001 – između mjerenja
p = 0,632 – između terapijskih skupina

ECP1 – eozinofil kationski protein prije terapije
ECP2 – eozinofil kationski protein poslije terapije

Iz tablice 18. vidljivo je da je kod obje terapijske skupine značajno niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,632 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja).
Tablica 19. Testiranje razlika u KRS između terapijskih skupina

<table>
<thead>
<tr>
<th>Terapijska skupina</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>KRS1</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Placebo</td>
<td>8,04</td>
<td>1,808</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>11,55</td>
<td>3,011</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>KRS2</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Placebo</td>
<td>6,85</td>
<td>2,492</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>7,24</td>
<td>2,463</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001 – između mjerenja
p < 0,001 – između terapijskih skupina

KRS1 – kronični rinosinuitis prije terapije
KRS2 – kronični rinosinuitis poslije terapije

Iz tablice 19. vidljivo je da se KRS score značajno smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001, ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika.
Tablica 20. Testiranje razlika u endoskopskom nalazu između terapijskih skupina

<table>
<thead>
<tr>
<th>Terapijska skupina</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EN1 Placebo</td>
<td>0,81</td>
<td>0,834</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>2,21</td>
<td>0,857</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>EN2 Placebo</td>
<td>0,63</td>
<td>0,742</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>1,03</td>
<td>0,951</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001 – između mjerenja
p < 0,001 – između terapijskih skupina

EN1 – endoskopski nalaz prije terapije
EN2 – endoskopski nalaz poslije terapije

Iz podataka u tablici 20. vidljivo je da se endoskopski nalaz značajno smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001, ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe.
**Tablica 21. Testiranje razlika u RFS između terapijskih skupina**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Terapijska skupina</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>RFS1 Placebo</td>
<td>13,74</td>
<td>3,020</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>15,18</td>
<td>3,432</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>RFS2 Placebo</td>
<td>10,96</td>
<td>2,993</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>9,15</td>
<td>2,751</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001 – između mjerenja
p = 0,800 – između terapijskih skupina
RFS1 – reflux findings score prije terapije
RFS2 – reflux findings score poslije terapije

Tablica 21. prikazuje da se objektivni nalaz laringofaringealnog refluxa (RFS) značajno smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji placebo ili inhibitorom protonske pumpe (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,800 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja).
Tablica 22. Testiranje razlika u RSI između terapijskih skupina

<table>
<thead>
<tr>
<th>Terapijska skupina</th>
<th>x</th>
<th>SD</th>
<th>N</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>RSI1 Placebo</td>
<td>26,44</td>
<td>5,301</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>30,67</td>
<td>8,579</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>RSI2 Placebo</td>
<td>23,30</td>
<td>5,504</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>IPP</td>
<td>23,55</td>
<td>5,853</td>
<td>33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001 – između mjerenja
p = 0,181 – između terapijskih skupina

RSI1 – refluks symptom index prije terapije
RSI – refluks symptom index posle terapije

Tablica 22. prikazuje razlike u RSI između terapijskih skupina. RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,181 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placeba ili inhibitora protonske pumpe.
Tablica 23. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>PH1</th>
<th>PH2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>17</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p = 1.000

Iz tablice 23. vidljivo je da ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo (p = 1,000; McNemarov test).

Tablica 24. Testiranje razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja IPP-a

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>PH1</th>
<th>PH2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>21</td>
<td>10</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p < 0,001

Iz tablice 24. vidljivo je da je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja IPP (p < 0,001; McNemarov test).
U istraživanje je uključeno ukupno 60 ispitanika, 28 žena (19 - 87 godina, medijan 44,10 godina) i 32 muškarca (20 - 79 godina, medijan 52,59 godina) (tablica 1. i 2.). Skupine muškaraca i žena međusobno se nisu razlikovale statistički značajno po dobi i koncentracijama ECP-a (Studentov t-test) (tablica 8.), u RSI prije i poslije terapije, RFS prije i poslije terapije, te KRS prije terapije, ali se razlikuju u KRS nakon terapije. KRS score niži je poslije terapije kod žena nego kod muškaraca (Mann-Whitney u-test) (tablica 9.). Nema razlike u učestalosti pozitivnih pH-metrija ni prije (pH1) ni poslije (pH2) terapije između muškaraca i žena (tablica 10. i 11.). Jednako tako, nema statistički značajne razlike između raspodjela placeba i IPP-a između muškaraca i žena (tablica 12.), kao ni između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena (X²-test) (tablica 13.). Daljnje testiranje provedeno je na cjelokupnom uzorku, budući da nisu postojale razlike između skupina žena i muškaraca.

Postoje korelacije između RSI-a i pH-metrije i RSI-a i KRS-a prije terapije (slika 2.) te korelacija između RSI-a i RFS-a prije terapije (slika 1.), što pokazuje da prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluxa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluxa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.
Nakon terapije postoje korelacije između RSI-a i RFS-a, kao i RSI-a i KRS-a u skupini koja je uzimala placebo, te korelacija između KRS-a i RFS-a, što je slično kao i prije uzimanja placebo (tablica 16.).

KRS u skupini koja je uzimala placebo slabo korelira s endoskopskim nalazom (EN) te vrlo slabo sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niže vrijednosti kod žena nego kod muškaraca.

Nakon uzimanja IPP-a postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-a, te KRS-a i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju (slika 3. i 4.).

U obje terapijske skupine značajno je niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,632 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje na sniženje koncentracije ECP-a u obje skupine koje je neovisno o placebo ili inhibitoru protonske pumpe, nego je vjerojatno posljedica nekog drugog terapijskog čimbenika (tablica 18.).

KRS score značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001, ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika (tablica 19.).

EN značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001, ANOVA za ponovljena mjerenja), što
Upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe (tablica 20.).

S druge strane, objektivni nalaz laringofaringealnog refluksa (LPR) značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji placeboom ili inhibitorom protonske pumpe (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,800 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja) (tablica 21.).

Rezultati istraživanja govore u prilog tezi da je primijenjena doza inhibitora protonske pumpe dovoljna da uzrokuje poboljšanje nalaza u kroničnom rinosinuitisu, ali ne i u laringofaringealnom refluksu.

RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,181 između terapijskih skupina; ANOVA za ponovljena mjerenja), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placeboa ili inhibitora protonske pumpe (tablica 22.).

Ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placeboa (p = 1,000; McNemarov test) (tablica 23.), dok je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe (p < 0,001; McNemarov test) (tablica 24.).
5. Rasprava

Kronični rinosinuitis (KRS) je upala jedne ili više paranazalnih šupljina. Predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Između 10 i 30 % odrasle populacije boluje od kroničnog rinosinuitisa.

Rinosinuitis se prema široko prihvaćenim smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata dijeli na akutni, subakutni i kronični oblik. Prema etiologiji sinuitisi se dijele na rinogeni (rinosinuitis, više od 90 %) i odontogeni, a prema vrsti uzročnika na bakterijski i mikotični, dok je virusna i parazitarna etiologija u razvijenim zemljama klinički bez značaja. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001.g., grupa za rinitis i astmu (ARIA) klasificira ga prema vremenu trajanja simptoma: akutni do dvanaest tjedana i kronični iznad dvanaest tjedana i prema težini simptoma na blagi, umjereni i jaki. Nove smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju „Position paper on sinusitis and polyposis (EPOS)” preimenovale su akutni sinuitis u akutni/intermitentni rinosinuitis koji uključuje i rekurentni subakutni oblik te kronični-perzistentni rinosinuitis.

Kod kroničnog rinosinuitisa treba isključiti ili liječiti alergiju, astmu i druge podležeće bolesti. Uzrok može biti bakterijska, virusna ili gljivična infekcija, imunološki odgovor na čimbenike okoline, anatomske promjene ili sve zajedno. Adekvatno liječenje kroničnog sinuitisa uključuje antibiotike, antialergijske lijekove i endoskopsku kirurgiju. Endoskopska kirurgija je dobar način liječenja onih bolesnika kod kojih je liječenje lijekovima bilo neuspješno i uspijeva kod 98 % bolesnika dovesti do poboljšanja. Kod dijela
bolesnika niti jedna od prokušanih terapija ne dovodi do poboljšanja i ona predstavlja veliki problem.\textsuperscript{226,227,228}

U novije vrijeme, nova teorija LPR-a predložena je kao jedan od uzroka problema i kronične upale u donjem i gornjem dišnom putu, pa tako i u sluznici nosa i sinusa.\textsuperscript{105,160,161,196,229} Mehanizam koji dovodi do oštećenja sluznice još nije u potpunosti istražen. Laringofaringealni refleks je povrat želučane kiseline iz želuca kroz jednjak u područje gornjeg aerodigestivnog trakta.\textsuperscript{193,194} Taj klinički entitet spominje se u anglosakonskoj literaturi od prije tridesetak godina, u epidemiološkim istraživanjima prisutan je kod oko 25 % populacije u razvijenim zemljama. Ubraja se u tzv. bolest modernog čovjeka, koja je posljedično vezana s današnjim načinom života. Iako je učestao, laringofaringealni refleks u svakodnevnoj praksi još uvijek dosta često ostaje neprepoznat ili krivo prepoznat. Važnost prepoznavanja i razumijevanja te bolesti ogleda se u komorbiditetu LPR-a s mnogim bolestima gornjih dišnih putova.\textsuperscript{193,194,195,196} Kod 225 osoba s otorinološkim manifestacijama GERB-a Koufman je zaključio da svaki nalaz kiseline u farinksu predstavlja patološki nalaz, tako da 24-satna ambulantna pH-metrika može dati korisne informacije o patofiziologiji i supraezofagealnim manifestacijama GERB-a što je i potvrđeno u drugim studijama.\textsuperscript{105}

Danas se pokušava raznim studijama dokazati ili pobiti djelovanje IPP-a kod LPR-a i njegovih komplikacija. Neke pokazuju dobar odgovor sa smanjenjem simptoma,\textsuperscript{201,202} kao što je u radu Habermann W. i suradnika, gdje je s istaknutom statistički značajnom p vrijednosti prikazano poboljšanje simptoma kao što su promuklost, globus senzacije, kašalj\textsuperscript{202} kao i u radu Qua CS i
suradnika gdje se u zaključku navodi statistički značajno poboljšanje svih simptoma.\textsuperscript{187} Druge studije nisu dokazale njihovu djelotvornost obzirom na placebo pripravak.\textsuperscript{199,200,201,202,203,204,205,206}

Karkos i suradnici ukazuju na to da je potrebno vrijeme liječenja simptoma LPR-a bar dva mjeseca (kako ih propisuje 37 % otorinolaringologa), dok bi preferirajuće vrijeme trebalo biti šest mjeseci. Kod otprilike 31% bolesnika simptomi se vraćaju. Sama uspješnost terapije ovisi će o dozi i duljini trajanja terapije.\textsuperscript{207} Habermann W. i suradnici u svom radu su došli do zaključka da primjena IPP-e kroz šest tjedana nije dostatna jer nije dovela do nestanka simptoma, već su se oni vratili.

U ovom istraživanju su se inhibitori protonске pumpe davali u razdoblju od šezdeset dana, pa bi kratko razdoblje terapije kao i u drugim opisanim istraživanjima mogao biti jedan od uzroka zbog čega nije došlo do značajnog smanjenja simptoma LPR-a kod ispitanika na terapiji IPP-om u odnosu na placebo, kao što je ustanovljeno i u radu Habermann W. i suradnika.\textsuperscript{207} Osim toga, prema smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, doza IPP-a je 2 x 40 mg do 6 mjeseci terapije, pa doza od 20 mg najvjerojatnije nije dostatna za postizanje odgovarajućeg efekta poboljšanja LPR-a.

U slučajevima kod kojih liječenje IPP-om nije dovelo do poboljšanja, rješenje i dalje ostaje dosadašnja kirurška terapija.\textsuperscript{200,207} Iste studije daju mogućnost primjene IPP-a nakon što se razvije relativno jednostavan test za LPR i kao takav bude dostupan otorinolaringologima.\textsuperscript{203,204,205,206,207}
Studije iz početka devedesetih godina prvi puta ukazuju na moguću povezanost kroničnog sinuitisa i GERB-a.\textsuperscript{208}

Kronični sinuitis poput GERB-a predstavlja vrlo učestali medicinski problem, tako da se smatra da 14 % opće populacije boluje od ove bolesti. Jedan od najčešćih simptoma je slijevanje sekreta postnazalno\textsuperscript{209} i bol u nosu.\textsuperscript{210} Prve analize moguće uzročne povezanosti ovih dviju bolesti obavljane su 24-satnim nazofaringealnim pH-metrijama kojima se dokazivalo produljeno trajanje pH epizoda nižih od šest u nazofarinksu.\textsuperscript{211,212} Metoda 24-satne pH-metrije, posebno monitoriranje gornjeg ezofagealnog sfinktera i verifikacija proksimalne regurgitacije, najvažnija je dijagnostička metoda u objektivizaciji povezanosti kroničnog sinuitisa i GERB-a.\textsuperscript{200} Multiple studije Ulualp-a i suradnika našle su statistički veću incidenciju refluksa kod bolesnika s kroničnim sinuitisom u odnosu na zdravu populaciju,\textsuperscript{213} a isti autori u drugoj studiji naznačili su ne samo da je čest reflux kod bolesnika s kroničnim sinuitisom, već i broj epizoda refluxa.\textsuperscript{172}

Važnost tog entiteta tek bi se trebala procijeniti, premda je prema dosadašnjim spoznajama izrazito proširen, te udružen s mnogim simptomima područja glave i vrata i dišnog i probavnog sustava.\textsuperscript{195,216}

Uvođenje terapije IPP-om kod liječenja kroničnog sinuitisa, posebice onog povezanog s LPR-om i praćenje njene učinkovitosti, novi je cilj današnjih istraživanja\textsuperscript{27,218} Preporuča se da se kod egzacerbacije sinuitisa pristupi prvo liječenju laringofaringealnog refluxa, a kasnije kirurgiji sinusa.\textsuperscript{220,221,222}
Mnoge studije našle su povećanu incidenciju LPR-a kod bolesnika s KRS-om, nego kod onih koji nemaju KRS, koristeći se pH-metrijom kao jednom od metoda dokazivanja LPR-a. Kod odraslih KRS se javlja u većem postotku kod bolesnika s GERB-om i LPR-om, nego kod onih bez refluksa. Ulualp i suradnici našli su statistički značajniju pojavu LPR-a kod bolesnika s KRS-om i s kroničnim laringitisom (4 od 6 bolesnika / 65 %) uspoređujući ih sa zdravom skupinom (7 od 34 / 21 %). Ulualp i Toohill komparirali su 11 bolesnika s refrakternim KRS-om i 11 pojedinaca zdrave populacije. U njihovom istraživanju prijavili su veću prevalenciju LPR-a kod bolesnika s KRS-om. Sedam od jedanaest bolesnika imalo je LPR (64 %), dok je u zdravoj populaciji nađeno kod dva od jedanaest ispitanika (18 %) i statistička značajnost bila je signifikantna (p < 0,05). Povijesna studija bilo je istraživanje Chambersa i suradnika na 182 pacijenta koji su bili podvrgnuti endoskopskoj kiruriji i nađeno je da je jedini poznati i zajednički uzrok lošem odgovoru na dano liječenje, prisusutvo GER-a. Zbog te retrospektivne studije uvedena je pH-metrija kao dijagnostička metoda. U prospektivnoj studiji Dibiase-a i suradnika uspoređivanje jedanaest bolesnika s KRS-om s devetnaest ispitanika zdrave populacije. Svi bolesnici prošli su pH-metriju za dokazivanje faringealnog i ezofagealnog refluksa kiseline, pri čemu nije bilo znatne razlike u pH rezultatima kod oba refluksa. Svi bolesnici primali su tri mjeseca inhibitore protonske pumpe (omeprazol) po 20 mg dva
Pacijenti su imali poboljšanje simptoma, no dramatičnog poboljšanja nije bilo.

U našem istraživanju bolesnici s KRS-om podvrgnuti su istim dijagnostičkim metodama i potvrđivanju bolesti. Nakon dane terapije inhibitorima protonske pumpe isto tako je došlo do poboljšanja simptoma, no kao i u studiji Dibiase-a i suradnika nije došlo do dramatičnog poboljšanja bolesti.217

Rezultati ovog istraživanja govore u prilog tezi da je primijenjena doza inhibitora protonske pumpe dovoljna da uzrokuje poboljšanje nalaza u kroničnom rinosinuitisu, ali ne i u laringofaringealnom refluku. Vjerojatno je da je doza od 20 mg omeprazola jednom dnevno u trajanju od 2 mjeseca premala doza za liječenje LPR-a. Postoji nekoliko istraživanja koja podupiru našu pretpostavku.105, 107,108,120,131,134,147,148 Američka akademija za otorinolaringologiju i kiruriju glave i vrata preporuča terapiju inhibitorima protonske pumpe dva puta dnevno kroz šest mjeseci u dozi od 2x40mg i samo takva terapija dovodi do poboljšanja simptoma.160

RSI score značajno se smanjio u obje skupine, ali razlika ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,181 između terapijskih skupina), što znači je došlo do subjektivnog poboljšanja laringofaringealnog refluksa, ali u jednakoj mjeri u obje skupine, dakle neovisno o uzimanju placebo ili inhibitora protonske pumpe.

Ne postoji razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija prije i nakon uzimanja placebo (p = 1,000; McNemarov test), dok je smanjen broj pozitivnih pH-metrija nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe (p < 0,001).
Često je pH testiranje metoda dokazivanja LPR-a kod djece s KRS-om, Studije koje uključuju djecu kao što su istraživanja Carra i suradnika, Phipps-a i suradnika dokazale su postojanje LPR-a kod djece s KRS-om. Bothwell i suradnici u istraživanju su imali dvadeset osam bolesnika kod kojih liječenje lijekovima nije dovelo do poboljšanja, primjena inhibitora protonske pumpe dovela je do poboljšanja kod 89 % ispitivane djece i time je izbjegnuta kirurška terapija. U studiji Delgaudia i suradnika dokazana je češća prisutnost refluksa kod pacijenata s difuznim KRS-om, nego kod onih u frontalnom sinusu. Nađena je statistički značajna razlika između dviju grupa, onih s KRS i kontrolne grupe: sa skorom refluksnih simptoma (p=0,001), skalom simptoma sinuitisa (p=0,001) i skorom endoskopskog pregleda (p=0,001). Sva ispitivanja pokazala su značajno povećanje u grupi bolesnih nego u grupi zdrave populacije. Prva je od studija koja je dokazala povezivost LPR-a s KRS-om kod odraslih bolesnika.

U našem istraživanju postoje slabe korelacijske veze između RSI-a i pH-metrije i RSI-a i KRS-a prije terapije, te umjerena korelacija između RSI-a i RFS-a prije terapije, što pokazuje da prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluksa te subjektivne ocjene kroničnog rinosinuitisa, kao i subjektivne ocjene refluksa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije. Subjektivna procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa prije terapije umjereno se slaže s objektivnim nalazom pH-metrije, a jako se podudara s objektivnim nalazom kroničnog rinosinuitisa (ocjena endoskopskog nalaza – EN1). EN prije terapije korelira umjereno s pH-metrijom.

Liječenje refluksnih manifestacija je znatno teže kod LPR-a nego kod klasičnog GERB-a. Sluznica gornjeg dišnog puta znatno je osjetljivija na atake
kiseline nego sluznica jednjaka, što otežava liječenje. Otprišite 2/3 bolesnika s LPR-om ima značajno poboljšanje simptoma nakon osam tjedana uzimanja terapije inhibitorima protonske pumpe. Rezistencija na liječenje tim lijekovima također je opisana. Najvjerojatnije je LPR samo jedan od čimbenika nastanka KRS-a među svim ostalima. Kibblewhitw i suradnici u svojoj studiji nisu pronašli razliku između skupina koje su liječene placebom i cimetidinom (supresor želučane kiseline – antihistaminik H2 receptora) obzirom na LPR simptome nakon četiri tjedna liječenja. U studiji Delgaudio-a i suradnika 79 % bolesnika s LPR-om imalo je poboljšanje simptoma nakon šesnaest tjedana terapije omeprazolom. A. Včev i grupa hrvatskih autora krajem 1990-tih uspoređivali su efikasnost inhibitora protonske pumpe u terapiji refleksnog ezofagitisa i to učinak omeprazola u odnosu na učinke pantoprazola i lansoprazola. Pokazalo se da je doza od 20 mg omeprazola jednako efikasna kao i doze od 30 mg lansoprazola i 40 mg pantoprazola dnevno u terapiji refleksnog ezofagitisa.

U ovom istraživanju je utvrđeno nakon uzimanja IPP-a da postoje značajne korelacije između KRS-a, EN-a i pH-metrije, kao i između KRS-a i EN-a te KRS i pH-metrije. EN i RSI nakon uzimanja IPP-a također značajno koreliraju.

No, nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI-a i RFS-a, kao i RSI-a i KRS-a u skupini koja je uzimala placebo, te umjerena korelacija između KRS-a i RFS-a, što je slično kao i prije uzimanja placeboa. KRS u skupini koja je uzimala placebo vrlo slabo korelira sa spolom pacijenata, odnosno subjektivna
procjena simptoma kroničnog rinosinuitisa pokazuje niži score kod žena nego kod muškaraca, te slabo s EN-om.

U obje terapijske skupine značajno je niža koncentracija ECP-a nakon terapije, međutim razlika u koncentracijama ne ovisi značajno o terapiji (p < 0,001 između mjerenja, p = 0,632 između terapijskih skupina), što upućuje na sniženje koncentracije ECP-a u obje skupine koje je neovisno o placebu ili inhibitoru protonske pumpe, nego je vjerojatno posljedica nekog drugog terapijskog čimbenika.

KRS score značajno se smanjio u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001), što znači da je u većoj mjeri došlo do poboljšanja simptoma kroničnog rinosinuitisa u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe na temelju subjektivne procjene ispitanika.

Ocjena endoskopskog nalaza (EN) značajno se smanjila u skupini koja je uzimala IPP u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo (p < 0,001, ANOVA za ponovljena mjerenja), što upućuje da je došlo do objektivnog poboljšanja stanja u kroničnom rinosinuitisu nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe.

Statističkom analizom podataka u ovom istraživanju utvrđeno je da nakon terapije postoje slabe korelacije između RSI i KRS u skupini koja je uzimala placebo te umjerena korelacija između KRS i RFS, što je slično kao i prije uzimanja placeba.
6. Zaključci

1. Terapija inhibitorima protonske pumpe (omeprazol) u dozi 1x20 mg u trajanju od dva mjeseca statistički signifikantno pridonosi poboljšanju simptoma kroničnog rinosinuitisa.

2. Endoskopski nalaz statistički se značajno poboljšao u skupini koja je uzimala inhibitore protonske pumpe u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo.

3. Prije i poslije terapije postoji korelacija između subjektivnih ocjena simptoma KRSha i LPR-a, kao i objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije.

4. Nakon terapije inhibitorima protonske pumpe vidljiva je statistički značajna korelacija između subjektivne ocjene simptoma kroničnog rinosinuitisa, endoskopskog nalaza i pH-metrije, u odnosu na rezultate prije terapije.

5. Endoskopski nalaz i simptomi LPR-a (RSI) statistički značajno koreliraju nakon primjene inhibitora protonske pumpe, dok prije terapije postoji slaganje između subjektivne ocjene refluxa te objektivnih nalaza endoskopije i pH-metrije.

6. U obje terapijske skupine statistički značajno je niža koncentracija eozinofil kationskog proteina (ECP-a) nakon terapije.
7. Terapija inhibitorima protonske pumpe u dozi 1x20 mg i trajanju od dva mjeseca nema signifikantni učinak na simptome laringofaringealnog refluksa.

8. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnih pH-metrija ni prije (pH1) ni poslije (pH2) kao ni između endoskopskog nalaza prije (EN1) i nakon (EN2) terapije između muškaraca i žena.

9. Povezanost simptoma laringofaringealnog refluksa i kroničnog rinosinuitis, te učinkovitost terapije inhibitorima protonske pumpe na simptome kroničnog rinosinuitis kod bolesnika koji imaju kronični rinosinuitis i laringofaringealni reflux, podupiru hipotezu povezanosti ta dva klinička entiteta.
7. Sažetak

Kronični rinosinusitis (KRS) je bolest još uvijek nedovoljno razjašnjene etiologije i nerazjašnjene povezanosti s nekim drugim bolestima.

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost laringofaringealnog refluxa i kroničnog rinosinusitis te da se liječenjem laringofaringealnog refluxa inhibitorima protonske pumpe smanjuju simptomi kroničnog rinosinusitis. Cilj istraživanja je bio istražiti povezanost simptoma LPR-a sa simptomima KRS-a, prije i poslije terapije, istražiti povezanost intenziteta simptoma KRS-a s rezultatima pH-metrije i utvrđiti učinkovitost terapije LPR-a inhibitorima protonske pumpe (IPP-om) u poboljšanju lokalnog nalaza i subjektivnih simptoma kako laringofaringitis tako i kroničnog rinosinusitis.

Istraživanje je provedeno kao dvostruki slijepi pokus na uzorku od 60 ispitanika, 28 žena i 32 muškarca, sa simptomima LPR-a i dokazanim KRS-om. Svim ispitanicima prije i nakon završetka studije ocjenjivani su simptomi KRS-a i LPR-a (reflux simptom index (RSI) i reflux finding score (RFS)), ocjenjivan je endoskopski nalaz sluznice nosa, histopatološki analizirana sluznica nosa, rađena analiza eozinofil kationskog proteina (ECP) u ispirku nosne šupljine, te 24-satna pH-metrija. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, prva je tijekom sljedećih šezdeset dana uzimala inhibitor protonske pumpe (omeprazol) u dozi 20 mg, dok je kontrolna skupina uzimala placebo.

Terapija inhibitorima protonske pumpe (omeprazol) u dozi 1x20 mg u trajanju od dva mjeseca statistički značajno pridonosi poboljšanju simptoma kroničnog rinosinusitis i endoskopskog nalaza u odnosu na prijeterapijski nalaz.
Dobiveni rezultati istraživanja govore u prilog hipotezi povezanosti KRS-a i LPR-a s obzirom na poboljšanja stanja KRS-a nakon liječenja LPR-a inhibitorom protonske pumpe.
8. Summary

Chronic paranasal sinus inflammation is still in the realm of scientific interest, as its etiology and connection with other respiratory system conditions has not yet been sufficiently clarified.

The hypothesis of this study is based on the correlation between laryngopharyngeal reflux (LPR) and chronic paranasal sinus inflammation.

The aim of this study was to ascertain whether treating the laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors influences the quality of the chronic rhinosinusitis treatment.

The research was carried out as a double blind test comprising of 60 participants, 28 women and 32 men with the LPR symptoms and diagnosed chronic paranasal sinus inflammation. To confirm both diagnoses, all the participants underwent testing, which included the reflux symptom index (RSI), reflux finding score (RFS), eosinophil cationic protein analysis of the nasal lavage fluid, and the 24-hour pH-evaluation using an esophageal sensor indicating the number and the size of the reflux episodes incidence. The participants were then divided into two groups. For the next 60 days, the first group was given proton pump inhibitors (Omeprazole) in 20 mg doses, while those in the control-group were given placebo doses. The initial testing was repeated after completion of the therapy.
The results support the hypothesis claiming the improvement of patient condition after proton pump inhibitor treatment (Omeprazole) in 20 mg doses a day during two months’ period in chronic rhinosinusitis.

The study results contribute to our understanding of the connection between the chronic rhinosinusitis and the laryngopharyngeal reflux, as well as to the change of the attitudes towards the proton pump inhibitors in treating the chronic rhinosinusitis.
9. Literatura


211. Delgaudio J. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2005;115:946-56.


10. Životopis


2003. godine obranio je znanstveni magistarski rad pod nazivom «Utjecaj levokabastina i furosemida na hiperreaktivni odgovor nakon provokacije hipotoničnim aerosolom kod ispitanika s alergijskim rinitisom» i stekao naslov magistra znanosti.


Od 2004.g. do 2008.g. obnašao je dužnost pomoćnika ravnatelja za osiguranje kvalitete zdravstvene zaštite Opće bolnice Karlovac.
Autor je sedam znanstvenih radova i trinaest kongresnih priopćenja.


Trenutno obnaša dužnost voditelja Službe za otorinolaringologiju Opće bolnice Karlovac.