



Pregled | Review

Gastroezofagealni refluks kao uzrok respiratornih problema

Gastroesophageal reflux as a cause of respiratory problems

Kristina Baraba Dekanić¹ , Goran Palčevski¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet u Rijeci

Ključne riječi

GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS;
LARINGOFARINGEALNI REFLUKS; DJECA;
STIL ŽIVOTA

Keywords

GASTROESOPHAGEAL REFLUX;
LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX; CHILDREN;
LIFESTYLE

SAŽETAK. Gastroezofagealni refluks je fiziološki proces, no u situacijama kada izaziva značajne tegobe i/ili uzrokuje komplikacije, riječ je o gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB). Tegobe povezane uz GERB mogu biti tipične, vezane uz probavni sustav, ili atipične, vezane uz druge organske sustave. Laringofaringealni refluks (LPR) uzrokovan je djelovanjem refluksata na larinks i farinks. U većini slučajeva bolesnici s LPR-om nemaju tipične tegobe. U postavljanju dijagnoze ključnu ulogu imaju anamneza i klinički pregled, a od dijagnostičkih postupaka impedancija s 24-satnom pH-metrijom jest metoda izbora, premda uz ograničenja koja je prate. Temelj liječenja GERB-a i LPR-a jest promjena životnih navika, a lijekovi imaju ograničenu ulogu. Alginati imaju učinka u svim dobnim skupinama, a blokatori protonске crpke imaju učinka samo u slučaju kiselog refluksa. Sve se više pažnje obraća na nuspojave lijekova, o čemu treba voditi računa kod odluke o farmakološkom liječenju.

SUMMARY. Gastroesophageal reflux is physiologic process, but if it causes troublesome symptoms and/or complications, it is gastroesophageal reflux disease. Symptoms related to GERD can be typical, gastrointestinal, or atypical, connected to other organs. Laryngopharyngeal reflux is caused by effect of refluxate on larynx and pharynx. The majority of patients with LPR don't have typical symptoms. History and clinical examination are the most important for diagnosing the disease, and combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring is the most useful diagnostic method, although with known limitations. The most efficient therapy for GERD and LPR is lifestyle change, with limited effect of pharmacological treatment. Alginates are effective in all ages, and proton pump inhibitors are useful only in acid reflux. When choosing pharmacological treatment, potential side effect must be considered.

Gastroezofagealni refluks (GER) je normalan fiziološki proces koji se dešava više puta tijekom dana u svim dobnim skupinama. On obuhvaća prolaz sadržaja želuca u jednjak s regurgitacijom i/ili povraćanjem ili bez njih.¹ Tijekom i neposredno nakon obroka ima zaštitnu ulogu u smislu dekompresije rastegnutog želuca.² Refluksat koji je u tim situacijama prisutan u jednjaku brzo biva uklonjen zaštitnim fiziološkim mehanizmima u smislu anterogradne peristaltike prema želucu i retrogradne peristaltike prema ustima ili hipofarinksu, tzv. regurgitacije.²

U slučaju kada GER uzrokuje tegobe i/ili kada se razviju komplikacije, govorimo o gastroezofagealno-refluksnoj bolesti (GERB, engl. *gastroesophageal reflux disease*, GERD).^{1,3} Budući da su tegobe koje GERB uzrokuje vrlo raznolike u prezentaciji i stupnju izraženosti, iznimno je teško razlučiti kada prestaje fiziološki refluks, a počinje bolest. U tom kontinuumu od fiziološkog prema patološkom važnu ulogu imaju osjetljivost i percepcija svake osobe, a dodatno komplicira razlikovanje i činjenica da o tegobama u dojenčadi i male djece izvještavaju roditelji ili skrbnici.³

U dijagnostici GERB-a u djece ne postoji dijagnostički „zlatni standard“, što dodatno otežava postavljanje dijagnoze.¹

Simptomi i znakovi

Simptomi i znakovi GERB-a su vrlo raznoliki. Postoje oni tzv. tipični koji su vezani uz probavni sustav, ali i oni atipični koji zahvaćaju druge organe i organske sustave. U tipične simptome ubrajamo regurgitaciju, povraćanje, žgaravicu, disfagiju, hematemezu, bol u trbuhu ili retrosternalno. Endoskopske promjene jednjaka tipične za GERB jesu ezofagitis, striktore jednjaka i Barrettov jednjak.^{1,2} U atipičnim prezentacijama zahvaćen je često dišni sustav, kako gornji, tako i donji. Stoga se u ovom slučaju javljaju promuklost, kronični sinusitis, laringitis, upala srednjeg uha, rekurentni bronhitis i pneumonije, kronični kašalj, sipnja, opstruktivna apneja u spavanju, itd.^{1,2,4–8} Uz GERB se povezuju i tegobe koje zahvaćaju više organa, a neke su i nespecifične. Ovdje spadaju poremećaji sna, konvulzije, Sandiferov sindrom, neumoran plač i iritabilnost u dojenčadi, nenapredovanje i gubitak na tjelesnoj masi te epizode prestanka disanja, promjene mišićnog tonusa i boje kože u dojenčadi (BRUE, engl. *brief*,

Adresa za dopisivanje:

Kristina Baraba Dekanić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2720-6845>
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
e-pošta: k.baraba.dekanic@gmail.com

resolved, unexplained event i ALTE, engl. *apparent life-threatening event*).^{1,2,7,9} Pregledno su simptomi i znakovi GERB-a prikazani u tablici 1.

Djeca rođena s atrezijom jednjaka, ona s oštećenjima središnjega živčanog sustava te ona s kroničnim problemima dišnog sustava (cistična fibroza, astma) imaju vrlo često kronični refraktorni GERB.¹

Epidemiologija

Premda je GERB vrlo čest, literaturni su podatci o njegovoj prevalenciji vrlo raznoliki. U odrasloj dobi na tipične se simptome GERB-a žali do 40% stanovnika Sjedinjenih Američkih Država, a oko 4% svih odlazaka liječniku primarne zdravstvene zaštite upravo je zbog GERB-a.⁶ Zamijećena je i različita geografska rasprostranjenost, tako da je GERB najrjeđi u istočnoj Aziji uz prevalenciju u Kini oko 2,5%, dok je prevalencija GERB-a u SAD-u, Australiji i zapadnoj Europi 8,8% do čak 51,2% u Grčkoj.¹⁰ Malo je podataka o incidenciji GERB-a, no u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD-u u odraslih je ona 5 na 1000 osoba/godina, dok je u djece u Ujedinjenom Kraljevstvu 0,84 u dobi 1 – 17 godina.¹⁰

Singendonk i suradnici³ detaljnije prikazuju epidemiološke podatke u djece. Tako je prevalencija GERB-a u dojenčadi 26,9% uz jasan pad učestalosti s porastom dobi djeteta (25,5% u dobi od 1 mjeseca i 2,9% u dobi od 6 mjeseci). GERB je značajno učestaliji u dojenčadi rodne mase ispod 2500 g. Dojenčad hranjena majčinim mlijekom ima značajno nižu pojavnost GERB-a, što upućuje da dojenje djeluje protektivno na razvoj GERB-a. U djece ispod 10 godina života prevalencija GERB-a je oko 3%, dok je u onih starijih oko 10%. Štoviše, simptomi GERB-a su na dnevnoj bazi prisutni u više od 10% djece te čak u četvrtine djece na mjesečnoj bazi.

U svim dobnim skupinama jasna je povezanost debljine, pušenja i konzumacije alkoholnih pića s GERB-om.³

Dijagnoza

Budući da ne postoji dijagnostički zlatni standard u postavljanju dijagnoze GERB-a, postavljanje ove dijagnoze počiva na kliničkoj evaluaciji. Detaljna anamneza tegoba uz poseban osvrt na pojavnost i učestalost simptoma i eventualnih komplikacija u mnogo su slučajeva dovoljni za postavljanje dijagnoze.² Diferencijalna je dijagnoza vrlo široka i obuhvaća brojne bolesti svih organskih sustava (infekcije probavnog i dišnog sustava, anatomske malformacije probavnog sustava, alergijske bolesti, akutna abdominalna kirurška zbivanja, funkcijske tegobe, metaboličke bolesti, neurološke i neuromišićne bolesti, srčane bolesti itd.)¹ te su detaljna anamneza i klinički pregled od iznimne važnosti. Radiološke pretrage (pasaža crijeva uz Gastrografin ili barijevu kašu), ultrazvučni pregled abdomena i scintigrafija imaju vrlo nisku osjetljivost i specifičnost u do-

TABLICA 1. SIMPTOMI I ZNAKOVI

TABLE 1. SYMPTOMS AND SIGNS

Gastrointestinalni / Gastrointestinal
regurgitacija / regurgitation
povraćanje / vomiting
žgaravica / heartburn
disfagija / dysphagia
odinofagija / odynophagia
hematemeza / hematemesis
bol u trbuhu / abdominal pain
retrosternalna bol / retrosternal pain
ezofagitis / esophagitis
striktura jednjaka / esophageal stricture
Barrettov jednjak / Barrett's esophagus
erozije zubi / dental erosions
Gornji respiratorni / Upper respiratory
promuklost / hoarseness
problemi s glasom / voice problem
laringitis / laryngitis
upala srednjeg uha / otitis media
faringitis / pharyngitis
grlobolja / sore throat
laringospazam / laryngospasm
osjećaj stranog tijela u grlu / sensation of foreign body in the throat
pročišćavanje grla / throat clearing
postnazalno slijevanje / postnasal drip
Donji respiratorni / Lower respiratory
kronični kašalj / chronic cough
sipnja / wheezing
astma / asthma
recidivni bronhitis / recurrent bronchitis
recidivne pneumonije / recurrent pneumonia
rekurentne desaturacije / recurrent desaturations
kronična opstruktivna bolest pluća / chronic obstructive lung disease
Ostalo / Other
poremećaj sna / disturbed sleep
Sandiferov sindrom / Sandifer syndrome
neumoran plač/iritabilnost dojenčadi / inconsolable crying/irritability in infants
nenapredovanje/gubitak na TM / failure to thrive/weight loss
odbijanje obroka / feeding refusal
konvulzije / seizures
BRUE / ALTE

kazivanju GERB-a te su prvenstveno važne u isključivanju drugih dijagnoza.^{1,2} Endoskopijom gornjeg dijela probavne cijevi uz biopsiju sluznice dobiju se važne informacije o makroskopskom i mikroskopskom izgledu pregledanog dijela probavne cijevi, no nema dokaza koji bi podupirali endoskopiju u dijagnostici GERB-a. Njena je važnost u traganju za komplikacijama GERB-a (erozivni ezofagitis, striktura, Barrettov jednjak) te u isključenju drugih bolesti koje se prezentiraju slično GERB-u.¹ Pokus liječenja GERB-a blokatorom protonске crpke u djece se ne preporučuje, niti u dojenčadi niti u bolesnika s tzv. „atipičnim“ simptomima GERB-a. U starije djece uz kliničku sliku koja snažno podupire dijagnozu GERB-a može se pokušati s uvođenjem blokatora protonске crpke tijekom 4 – 8 tjedana te se, uz jasno kliničko poboljšanje, može postaviti dijagnoza GERB-a.¹

Impedancija s 24-satnom pH-metrijom metoda je superiorna 24-satnoj pH-metriji u evaluaciji GERB-a.^{1,11} Ova metoda ima višu osjetljivost u otkrivanju epizoda refluksa u odnosu na 24-satnu pH-metriju, osobito u djece s tzv. „atipičnim“ simptomima.¹² Ovom metodom može se utvrditi kiseli, slabo kiseli i nekiseli refluks, sastav refluksata (tekući, plinoviti i miješani) i visina dosega refluksata u jednjaku, a razlikuje i retrogradni i anterogradni smjer refluksata i bolusa.^{12,13} Budući da nije etički opravdano provoditi ispitivanje u zdrave djece, i dalje ne postoje jasne referentne vrijednosti za djecu; dodatno, pretraga je skupa, nije dostupna u svim centrima, a analiza rezultata je vrlo kompleksna i zahtijeva iskustvo što se ograničava njenu širu uporabu.^{1,12,13} Bez obzira na navedeno, vrlo je važna u postavljanju dijagnoze GERB-a¹², u evaluaciji djece s kroničnim kašljem⁴, epizodama prestanka disanja, promjene mišićnog tonusa i boje kože u dojenčadi (BRUE)⁹ i laringofaringealnog refluksa.¹⁴

Laringofaringealni refluks

Promuklost, kašalj, kronično čišćenje i suhoća grla te mnogi drugi simptomi koji se mogu vezati uz gornji dio dišnog puta vrlo su česti u svim dobnim skupinama.¹⁵ Laringofaringealni refluks (LPR) kao jedan od uzroka gore navedenih tegoba u kliničkoj je praksi prisutan već desetljećima, a označava povrat želučanog sadržaja u larinks, orofarinks i nazofarinks.¹⁶ Noviji podatci ukazuju da je LPR izuzetno čest te da od njega boluje oko dvije milijarde ljudi; gotovo 37% ispitanika u dobnoj skupini 21 do 30 godina ima LPR.¹⁷ Važno je istaknuti da samo oko 1/3 oboljelih ima tzv. „tipične“ simptome GERB-a.¹⁸

Sluznica larinksa je osjetljivija na djelovanje refluksata od sluznice jednjaka^{15,18}, što može objasniti laringealne tegobe u odsutnosti GERB-a. U literaturi se oštećenje dišnog puta najčešće objašnjava direktnim utjecajem gastro-duodenalnog refluksata koji sadrži kiselinu, pepsin, žučne kiseline i tripsin.^{8,14,15,18} Pepsin

je preko svojih receptora vezan na stanice laringealnog epitela, a kiselina iz refluksata i/ili konzumacija kisele hrane i pića može reaktivirati vezani pepsin što, udruženo uz djelovanje same kiseline, direktno oštećuje sluznicu jednjaka.^{17–19} U sluznici larinksa nedostaje karboanhidraza III, enzim koji aktivno sudjeluje u lučenju bikarbonata i time neutralizira kiselinu iz refluksata, a kiselina prisutna u larinksu direktno smanjuje ekspresiju E-kadherina, transmembranskog glikoproteina koji ima važnu ulogu u očuvanju integriteta sluznice. Navedeni mehanizmi potenciraju štetni učinak kiseline na sluznicu larinksa.^{18,19} Aktivirani pepsin također smanjuje ekspresiju E-kadherina i karboanhidraze III, što pojačava njegov štetan učinak na sluznicu; uz to, dokazana je njegova uloga u indukciji kronične upale koja vodi formiranju polipa na glasnicama, upali srednjeg uha, rekurentnoj papilomatozi, laringofaringealnim tumorima i drugim bolestima.¹⁹ Žučne kiseline složenim putevima utječu na razvoj kronične upale laringofarinksa i nezavisni su čimbenik rizika za razvoj karcinoma larinksa.¹⁹ Disfunkcija donjeg sfinktera jednjaka (LES, engl. *lower esophageal sphincter*) ima važnu ulogu u patofiziologiji LPR-a. Tripsin prisutan u refluksatu aktivira proteinazom aktiviran receptor 2 (PAR-2, engl. *proteinase-activated receptor-2*) koji utječe na funkciju LES-a i time potencira nastanak LPR-a.¹⁹ Premda je uloga gore navedenih tvari u nastanku LPR-a jasna, a njihova detekcija relativno jednostavna, njihova upotreba u dijagnostici LPR-a još uvijek je samo eksperimentalna.^{1,19}

Postoje istraživanja koja objašnjavaju drugačiji mehanizam nastanka LPR-a, tzv. refleksna teorija. Naime, pretpostavlja se da laringealne simptome može izazvati zakiseljavanje distalnog dijela jednjaka putem vagalnog refleksa.¹⁸ U prilog tomu govore istraživanja u kojima je refluks isključivo u donjem dijelu jednjaka dovoljan da izazove simptome poput kašlja.²⁰

Zbog prirode tegoba bolesnici s LPR-om najčešće se inicijalno javljaju specijalistu otorinolaringologu i pulmologu, a tek kasnije gastroenterologu. Kako su anamnestički podatci iznimno važni, Belafsky i suradnici su osmislili upitnik s devet karakterističnih simptoma LPR-a (engl. *Reflux Symptom Index*, RSI).²¹ Zbroj veći od 13 ukazuje na LPR. Premda nije validiran u djece¹⁴, koristi se u svakodnevnom radu. Njegov je nedostatak i to što ne uzima u obzir ostale simptome koji se često javljaju u LPR-u, poput odinofagije, grlobolje i neugodnog zadaha iz usta.¹⁷

Fleksibilnom transnazalnom laringoskopijom opisane su tipične promjene za LPR¹⁷, što je prikazano u tablici 2. Belafsky i suradnici su razvili skalu od osam specifičnih znakova u upitnik RFS, (engl. *reflux finding score*).²² RFS skala obuhvaća raspon od 0 (normalan nalaz) do 26 (najgori nalaz), a vrijednost veća od 7 ukazuje na LPR. U djece ova skala nije validirana¹⁴, a prema nekim istraživanjima^{14,23,24} čini se da je u djece

TABLICA 2. TIPIČNE PROMJENE ZA LPR VIĐENE FLEKSIBILNOM LARINGOSKOPIJOM

TABLE 2. TYPICAL LPR SIGNS VISIBLE WITH FLEXIBLE LARYNGOSCPY

Tipični LPR znakovi	Typical LPR signs
Eritem i hiperemija	Erythema and hyperemia
Edem glasnica	Vocal cord edema
Difuzni edem grkljana	Diffuse laryngeal edema
Postkrikoidni edem	Postcricoid edema
Hipertrofija stražnje komisure	Posterior commissure hypertrophy
Ventrikularna obliteracija	Ventricular obliteration
Pseudosulkus	Pseudosulcus
Granulomi/granulacije/ulceracije	Granulomas/granulations/ulcerations
Gusti endolaringealni mukus	Thick endolaryngeal mucus

vrijednost RFS-a koja upućuje na postojanje LPR-a niža nego u odraslih i kreće se oko 5. Ovaj upitnik ne obuhvaća znakove LPR-a izvan grkljana, zbog čega postoji opasnost lažno negativnih rezultata.¹⁷

Impedancija s 24-satnom pH-metrijom superiorna je u odnosu na 24-satnu pH-metriju u dokazivanju GERB-a^{1,12}, no njena definitivna uloga u dijagnostici LPR-a nije jasna.¹⁴ Vjeruje se da i neiskusni refluksi uzrokuju LPR.⁸ U djece, a osobito u onih najmlađih, velik broj refluksa su neiskusni^{7,14}, no malo je podataka u literaturi koji takve reflukske povezuju s LPR-om. Istraživanje kolege Pavića i suradnika¹⁴ dokazalo je pozitivnu korelaciju između kiselih i slabo kiselih refluksa i LPR-a te značajnu korelaciju između RSI, RFS-a i broja ukupnih i proksimalnih kiselih i slabo kiselih refluksa. Stoga je jasno da je impedancija s 24-satnom pH-metrijom preporučena dijagnostička metoda u dokazivanju LPR-a.

Liječenje

S obzirom na mnoge zajedničke patofiziološke mehanizme GERB-a i LPR-a, terapijske mjere se značajno preklapaju. U obzir valja uzeti i dob te tako razlikujemo pristup dojenčadi i maloj djeci od pristupa starijoj djeci i adolescentima gdje se terapija preklapa s onom u odraslih.

Promjene životnih navika su temelj liječenja.

U dojenčadi i male djece valja snažno poticati dojenje. Postoje smjernice u liječenju dojenčadi s GERB-om.¹ Potrebno je izbjegavati pretjerano hranjenje budući da ono često pogoršava tegobe djeteta. Ako se dijete hrani mliječnom formulom, vrijedi pokušati uvesti antiregurgitacijsku (AR) formulu kroz 1 – 2 tjedna te nastaviti ako ima učinka. Ako učinak nije postignut, preporučeno je pokušati s bezmliječnom pre-

hranom prema smjernicama za alergiju na proteine kravljeg mlijeka.²⁵ U određenog broja djece od pomoći mogu biti tzv. „komfort“ mliječne formule koje obično sadrže zgušnjivače i manju količinu laktoze te često parcijalne hidrolizate mliječnih proteina. Neki podatci ukazuju da probiotički soj *L. reuteri* DSM 17938 može smanjiti učestalost regurgitacije i spriječiti njeno ponavljanje. Alginati smanjuju simptome i broj refluksnih epizoda te se mogu koristiti u dojenčadi i male djece u kojih konzervativne metode liječenja nisu pokazale učinak.¹

U veće djece, adolescenata i odraslih promjene životnih navika su opsežnije. Nužno je smanjenje prekomjerne tjelesne mase, prestanak pušenja, izbjegavanje konzumiranja alkohola, izbjegavanje vježbanja neposredno nakon jela kao i izbjegavanje polijeganja 3 – 4 sata nakon obroka, podizanje uzglavlja kreveta, nosenje uske odjeće te povećanje tjelesne aktivnosti.^{17,18} Poznato je da masna, niskoproteinska, slatka i kisela hrana i piće povećavaju refluksne epizode te bi ih trebalo izbjegavati.²⁶ Premda nema nedvojbenih dokaza, čini se da mediteranska prehrana i alkalna voda smanjuju tegobe vezane uz LPR.²⁷

Blokatori protonske crpke dugo su korišteni u liječenju GERB-a i LPR-a u svim dobnim skupinama. Niti jedna studija provedena u dojenčadi nije dokazala da su blokatori protonske crpke bolji od placeba u liječenju tegoba koje se mogu povezati s GERB-om.¹ Nasuprot tomu, sve se više pažnje pridaje brojnim nuspojavama povezanih s ovim lijekovima.¹ Prema smjernicama^{1,11} njihova uporaba u liječenju GERB-a u starije djece i adolescenata jest u slučaju tipične prezentacije bez prisutnosti simptoma i znakova koji bi upućivali na drugu dijagnozu nakon što promjena životnih navika nije dala rezultat. Blokator protonske crpke daje se kroz 4 – 8 tjedana, a ako već nakon prva četiri tjedna nema učinka, liječenje se prekida, a dijete upućuje na gastroenterološku obradu. U odraslih se vrlo često rano u liječenju GERB-a i LPR-a koriste blokatori protonske crpke.^{17,18} Zbog velike osjetljivosti sluznice larinksa na saržaj refluksata važno je da terapija djeluje tijekom 24 sata. Stoga se obično terapija daje u dvije dnevne doze, 2 x 20 mg, a kod teške kliničke slike 3 – 4 x 20 mg kroz najmanje šest mjeseci.¹⁷ Važno je istaknuti da se kod LPR-a učinak blokatora protonske crpke procjenjuje nakon 2 – 3 mjeseca, a ne već nakon četiri tjedna kako je to kod GERB-a.¹⁸ U slučajevima kada nema odgovora na ovo liječenje, LPR je vrlo izvjesno slabo kisel ili ne-kisel te treba odabrati drugi vid liječenja. U ovim su slučajevima indicirani alginati koji stvaraju mehaničku antirefluksnu barijeru u želucu nakon obroka, dobro se podnose i odličnog su sigurnosnog profila.¹⁸

Kirurško liječenje u vidu laparoskopske fundoplikacije po Nissenu koja je zamijenila operaciju otvorenim putem provodi se u vrlo rijetkim slučajevima. Ono je indicirano u slučajevima teškog, na terapiju rezistent-

nog GERB-a ili u slučaju kada se GERB prezentira životno ugrožavajućim simptomima.¹

Zaključak

Gastroezofagealna refluksna bolest, GERB, i laringofaringealni refluks, LPR, bolesti su koje dijele mnoge patofiziološke osobine, međutim, postoje i brojne razlike među njima. Osim toga, klinička je prezentacija vrlo varijabilna i, među ostalim, ovisi i o životnoj dobi bolesnika. Premda postoje smjernice kako dijagnosticirati i liječiti oba stanja, mnogo je toga još nepoznato te su potrebna daljnja istraživanja kako bismo unaprijedili brigu o ovim vrlo čestim stanjima.

LITERATURA

- Gonzales Ayerbe JJ, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:107–21.
- Sacco O, Mattioli G, Gironi D, Battistini E, Jasonni V, Rossi GA. Gastroesophageal reflux and its clinical manifestations at gastroenteric and respiratory levels in childhood: physiology, signs and symptoms, diagnosis and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1:391–401.
- Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M i sur. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *JPGN*. 2019;68:811–7.
- Pavić I, Čepin-Bogović J, Hojsak I. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. *Clin Pediatr*. 2016;55:639–44.
- Pavić I, Babić I, Matijašić N, Hojsak I. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring should be used to diagnose reflux-related otitis media with effusion in children. *Acta Paediatr*. 2018;107:1642–7.
- Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *Chest*. 2018;154:963–71.
- Saniasiaya J, Kulasegarah J. The link between airway reflux and non-acid reflux in children: a review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;21:S1808-8694(22)00073-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2022.05.002.
- Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:361–76.
- Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I. The Role of Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Infants with Brief, Resolved, Unexplained Events. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021;24:256–64.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–80.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F i sur. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:516–54.
- Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, Pavić I, Jadrešin O, Mišak Z i sur. The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:1488–93.
- Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y; ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:230–4.
- Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J, Hojsak I. The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:544–9.
- Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:327–34.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:32–5.
- Včeva A, Mendeš T, Šestak A, Zubčić Ž, Mihalj H, Kotromanović Ž i sur. Laringofaringealni refluks: novosti u dijagnostici i liječenju. *Liječ Vjesn*. 2022;144:402–10.
- Snow G, Dhar SI, Akst LM. How to Understand and Treat Laryngopharyngeal Reflux. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50:871–84.
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y i sur. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279:2743–52.
- Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J i sur. Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut*. 2017;66:2057–62.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16:274–7.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111:1313–7.
- Simons JP, Rosen CA, Casselbrant ML, Chi DH, Schaitkin BM, Rubinstein EN i sur. Comparison of Pediatric Voice Outcome Survey, Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, and esophageal biopsy results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:837–41.
- Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dysphonia and reflux in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;139:110473. Epub 2020 Oct 28.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S i sur. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:221–9.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D i sur. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:511–20.
- Min C, Park B, Sim S, Choi HG. Dietary modification for laryngopharyngeal reflux: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2019;133:80–6.