

Irena Hočevar Boltežar¹, Uroš Krivec², Maja Šereg Bahar³, Aleš Jerin⁴, Rado Janša⁵

Vloga laringofaringealnega refluksa pri nenadni zapori grla pri telesnem naporu

The Role of Laryngopharyngeal Reflux in Exercise-induced Laryngeal Obstruction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dispneja, obstrukcija grla, telesna vadba, laringofaringealni refluks, pepsin, žolčne kisline

IZHODIŠČA. Vzrok dispneje med telesno aktivnostjo je lahko nenadna zapora grla na nivoju glasilk ali nad njima. Eden od možnih vzrokov za to je gastroezofagealni refluks (GER) do nivoja grla (laringofaringealni refluks, LFR). Kot posreden dokaz za refluks do ustne votline lahko služi prisotnost sestavin želodčne vsebine v slini. **METODE.** V raziskavo smo vključili 91 mlajših oseb, 23 moških in 68 žensk, pri katerih je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal dokazala s telesnim naporom povzročeno zaporo grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO) in so opravili testiranje občutljivosti grla. Rezultate analize sline (pH, koncentracija žolčnih kislin in celokupnega pepsina, aktivnost pepsina) smo primerjali z rezultati skupine 28 oseb, 9 moških in 19 žensk, z instrumentalno dokazanim GER in z rezultati skupine 42 zdravih oseb, 22 moških in 26 žensk, brez simptomov ali znakov GER. Primerjali smo tudi rezultate analize sline med osebami z EILO z ugotovljeno zmanjšano občutljivostjo grla in ostalimi EILO preiskovanci. **REZULTATI.** Skupina z EILO je imela značilno višji pH in značilno nižjo koncentracijo žolčnih kislin kot skupina z GER in značilno višji pH in višjo koncentracijo celokupnega pepsina v slini kot kontrolna skupina. Statistično značilnih razlik glede analize sline med osebami z EILO in zvišanim pragom za mehanske dražljaje ter osebami z EILO brez zmanjšane občutljivosti grla nismo ugotovili. **RAZPRAVA.** Rezultati analize sline z določanjem za želodčno vsebino značilnih sestavin so pokazali, da je LFR lahko eden od etioloških dejavnikov za občutek dušenja med telesnim naporom, zlasti pri mladostnikih, kjer je grlo med telesnim naporom najožji del v dihalni poti.

¹ Prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; irena.hocevar@kclj.si

² Dr. Uroš Krivec, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Aleš Jerin, spec. med. biokem., Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Njegoševa cesta 4, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Rado Janša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: dyspnea, laryngeal obstruction, exercise, laryngopharyngeal reflux, pepsin, bile acids

BACKGROUND. Dyspnea during physical activity can be caused by a sudden obstruction at the level of the vocal folds or above them. A possible cause of this is gastroesophageal reflux (GER) to the laryngopharyngeal level (laryngopharyngeal reflux, LPR). The presence of gastric content components in the saliva can be indirect evidence of a reflux event up to the oral cavity. **METHODS.** The study included 91 younger patients, 23 males and 68 females, in whom cycloergometry with upper respiratory endoscopy demonstrated exercise-induced laryngeal obstruction (EILO) and who had laryngeal sensitivity testing performed. The saliva analysis results (pH, bile acid and total pepsin concentration, pepsin activity) were compared with the results of a group of 28 subjects, 9 men and 19 women, with instrumentally proven GER, and the results of 42 healthy people, 22 men and 26 women, without any symptoms or signs of GER. The results of saliva analysis of subjects with EILO with established reduced laryngeal sensitivity were also compared to the results of other EILO subjects. **RESULTS.** The EILO group had a significantly higher pH and a significantly lower bile acid concentration than the GER group, and a significantly higher pH and a higher concentration of total pepsin in saliva than the control group. No statistically significant differences in saliva analysis were observed between subjects with EILO and an elevated threshold for mechanical stimuli and subjects with EILO without laryngeal hyposensitivity. **DISCUSSION.** The results of saliva analysis by determining gastric content-specific components showed that LPR may be one of the etiological factors for the dyspnea during exercise, especially in adolescents in whom larynx is the narrowest part of the airway during exercise.

IZHODIŠČA

Več različnih etioloških dejavnikov lahko sproži občutek težkega dihanja: psihogeni dejavniki, draženje zgornjih dihalnih poti in telesni napor (1). Za nenadno zaporo grla med telesnim naporom, ki povzroča dispnejo in stridor, je bil predlagan izraz s telesnim naporom povzročena zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO) (2). EILO je lahko posledica približevanja glasilk ali kolapsa supraglotisnih struktur ali obojega hkrati (3, 4). Pojavi se lahko ne samo pri vdihu, ampak tudi pri izdihu. Običajno tipični simptomi dušenja in stridorja izzvenijo v nekaj minutah po prenehanju telesne aktivnosti. Pacient med napadi težkega dihanja nima težav z dihanjem (5). Zlati standard za diagnostiko EILO je fiberoptična laringoskopska preiskava med

telesno obremenitvijo na tekalni stezi ali kolesu s sočasno ergospirometrijo (6–8).

Med možnimi vzroki za pojav EILO so navedeni različni dejavniki in situacije (3, 8–16):

- aerodinamične lastnosti grla, ki so lahko povezane s starostjo, spolom in telesno zmogljivostjo,
- sprememba laringealne reaktivnosti po draženju sluznice supraglotisa ali neposredno draženje zgornjega laringealnega živca z gastroezofagealnim refluksom (GER) do nivoja žrela in grla – laringofaringealnim refluksom (LFR),
- alergija,
- okužbe,
- neugodna temperatura in vlažnost zraka v okolici in
- psihološki dejavniki.

V predhodni raziskavi smo ugotavljali občutljivost sluznice grla za mehanske dražljaje pri 54 mladostnikih in mlajših odraslih z dokazano EILO in rezultate primerjali z oceno po protokolu RFS (Reflux Finding Score), narejeno ob telelaringoskopskem pregledu grla. Testiranje je pokazalo povišan prag za mehanske dražljaje pri 81,5 % udeležencev. Podskupina preiskovancev s tako zmanjšano občutljivostjo sluznice grla je imela bistveno višjo oceno po protokolu RFS kot ostali preiskovanci. Samo 16,9 % udeležencev z EILO ni navedlo simptomov, povezanih z GER oziroma LFR (17). O zmanjšani občutljivosti na mehanske dražljaje kot o znaku, da GER doseže grlo in žrelo, so poročali tudi drugi raziskovalci (18–20). Tako smo na podlagi naših rezultatov sklepali, da je lahko LFR pomemben etiološki dejavnik za pojav EILO. Glede na starost naših udeležencev bi bilo možno, da je predvsem supraglotisna zapora lahko posledica nesorazmerno majhnega grla v primerjavi z velikimi dihalnimi zmogljivostmi mladih športnikov ter nastalih sprememb tlaka v dihalni poti med hitrim tokom zraka skozi njo med telesno aktivnostjo (17).

Namen nadaljevanja predhodne raziskave o etiologiji EILO je bil ugotoviti, ali lahko objektivno z določanjem pH in sestavin želodčne vsebine v slini ugotovimo vlogo LFR v etiologiji EILO. Želeli smo tudi preveriti povezavo med zvišanim pragom za mehanske dražljaje in LFR.

METODE

V raziskavo smo vključili 91 oseb, pri katerih je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal dokazala EILO (EILO skupina) in so v foniatrični ambulanti opravili preiskavo občutljivosti grla, opisano v predhodni raziskavi (17). Med njimi je bilo 23 moških in 68 žensk, stari so bili od 7 do 45 let s srednjo vrednostjo (SV) 15,69 let in standardnim odklonom (SD) 5,31 leta.

Za primerjavo vrednosti analize slin so nam služili podatki iz drugih raziskav, in

sicer skupina 28 oseb, 9 moških in 19 žensk (starostna SV 47 let, SD 10,08 let), pri katerih je bil z impedančno manometrijo s 24-urno pH-metrijo, ezofagoskopijo in histološkim pregledom sluznice požiralnika dokazan refluks želodčne vsebine po požiralniku navzgor (LFR skupina), in skupina 42 zdravih oseb, 22 moških in 26 žensk (starostna SV 52,4 leta, SD 10,9 leta) brez simptomov in znakov refluksa želodčne vsebine (kontrolna skupina) (21).

Podatke o simptomih ob napadu EILO, pogostosti alergije, astme, simptomih GER in LFR, rezultatih testiranja občutljivosti grla smo za EILO skupino povzeli iz zdravstvene dokumentacije foniatričnega pregleda. Vsi udeleženci z EILO so izpolnili vprašalnik RSI (Reflux Symptom Index), na podlagi telelaringoskopije grla, na podlagi protokola RFS, pa sta dva neodvisna ocenjevalca ocenila prisotnost sprememb v grlu, tipičnih za LFR (22, 23).

Vsi udeleženci so pred pregledom oddali nekaj mililitrov slin za določitev pH, žolčnih kislin, celokupnega pepsina in aktivnega pepsina v njej. Vsaj dve uri pred oddajo slin niso jedli ali pili. Meritev pH je bila izvedena s pomočjo pH indikatorja (Siemens Healthcare, Erlangen, Nemčija), rezultati so bili zaokroženi na najbližjo polovico enote. Koncentracijo žolčne kisline (v $\mu\text{mol/L}$) smo dobili z encimsko metodo z uporabo biokemičnega analizatorja Olympus AU600 (Beckman Coulter, Brea, CA) in ustreznimi reagenti (Alere Ltd, Stockport, Velika Britanija). Encimsko vezan imunski test z dvojnimi protitelesi, specifičnimi za človeški pepsin (USCN Life, Wuhan, Kitajska) je bil uporabljen za merjenje koncentracije skupnega (encimsko aktivnega in inaktiviranega) pepsina (v $\mu\text{g/L}$). Proteazno-encimsko aktivnost pepsina (v kU/I) smo izmerili s kolorimetričnim testom encimske aktivnosti (PDQ Protease Analiza, Athena Environmental Sciences, Inc., Baltimore, MD).

Rezultate smo statistično obdelali s programom SPSS® 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Porazdelitev podatkov je bila ocenjena s Shapiro-Wilkovim testom. Primerjali smo rezultate analize slin med EILO skupino in LFR skupino ter med EILO skupino in kontrolno skupino. Primerjali smo tudi rezultate RFS, RSI ter analize slin v EILO skupini med tistimi z zmanjšano občutljivostjo grla in ostalimi v skupini. Podatke smo analizirali s testom χ^2 , t-testom in neparametričnim Mann-Whitneyjevim testom. Kot statistično značilno smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Preiskovanci so imeli težave z EILO od treh mesecev do deset let pred postavljeno diagnozo s pomočjo cikloergospirometrije z endoskopijo zgornjih dihal med obremenitvijo na kolesu (SV 2 leti, SD 1 leto). Do težav z dihanjem je prišlo ob teku pri 79 oseb, ob igranju skupinskih športov pri 28 oseb, pri kolesarjenju ali plavanju pri 7 oseb, pri plesu ali hoji navkreber pri 6 oseb, drugi vzroki so bili zastopani pri manj kot 5 oseb. Nekatere osebe so navedle dva vzroka za težave. Pri vseh 91 udeležencih je bil otežen vdih, pri 21 tudi izdih. Stridor je bil slišen pri 80 oseb, 23 jih je bilo ob napadu hripavih, 50 jih je imelo občutek tujka v grlu, 45 jih je pričelo dražče kašljati in 37 oseb je imelo občutek težkega požiranja. Med udeleženci z EILO jih je 29 imelo potrjeno astmo in 50 alergijo na inhalatorne ali alimentarne alergene.

Pri 82 oseb z EILO je bila spirometrija normalna pred in po endoskopski preiskavi na kolesu, pri šestih se je pokazalo znižanje inspiratornega dela krivulje volumen/pretok, pri treh oseb druga patologija. Samo 21 udeležencev z EILO (23,1 %) ni navajalo težav v smislu GER ali LFR, pri 40 oseb so bili prisotni za GER tipični simptomi, pri 30 za LFR značilni simptomi. Samo dve osebi sta kadili po nekaj cigaret na dan, 10 jih je bilo občasno pasivno izpostavljenih cigaretne dimu.

Pri cikloergospirometriji z endoskopijo zgornjih dihal je bil ob pojavu občutka

težkega dihanja viden primik glasilk pri šestih oseb (6,6 %), uvičavanje ariepiglotisnih gub v notranjost grla pri 58 oseb (63,7 %), približevanje struktur grla na obeh nivojih pri 27 oseb (29,7 %). Preiskava občutljivosti grla je pokazala zvišan prag za mehanske dražljaje (vpilne zraka pod tlakom nad 4 mmHg) pri 61 oseb (87,1 % testiranih oseb), znižan prag za mehanske dražljaje pri štirih oseb (5,7 % testiranih oseb) in normalno vzdražnost sluznice grla pri petih oseb (7,1 % testiranih oseb). Pri 21 oseb preiskave ni bilo mogoče izvesti (okvara aparature, slabo sodelovanje preiskovanca).

Ujemanje obeh neodvisnih preiskovalcev pri oceni sprememb sluznice grla po protokolu RFS je bilo 100 %. Rezultat RFS je znašal od 3 do 12, vrednosti nad 7, ki kažejo možnost LFR, je imelo 67 oseb. Rezultati vprašalnika RSI so bili v razponu 0 do 34 točk, vrednosti nad 13 (mejna vrednost za LFR) je imelo 31 oseb. RSI vprašalnika ni izpolnilo 21 oseb.

Primerjava rezultatov analize slin med EILO skupino, LFR skupino in kontrolno skupino je prikazana v tabeli 1. Samo šest preiskovancev iz EILO skupine je imelo vrednosti pH v kislem območju (tri osebe pH = 6, tri osebe pH = 6,5).

Primerjava rezultatov analize slin, RFS in RSI med udeleženci z EILO, pri katerih je bil ugotovljen povišan prag vzdražnosti sluznice grla za mehanske dražljaje (N = 61), in ostalimi udeleženci z normalno vzdražljivostjo ali znižanim pragom (N = 9) ni pokazala statistično pomembne razlike med podskupinama (tabela 2).

RAZPRAVA

Rezultati naše raziskave so pokazali, da se vrednosti celokupnega in aktivnega pepsina v slini niso pomembno razlikovale med skupino udeležencev z EILO in skupino, pri katerih je bil z več instrumentalnimi diagnostičnimi metodami dokazan refluks želodčne vsebine po požiralniku do nivoja

Tabela 1. Primerjava rezultatov analize sline med EILO skupino, LFR skupino in kontrolno skupino. EILO – s telesnim naporom povzročena zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*); LFR – laringofaringealni refluks; SV – srednja vrednost; SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

Parameter	LFR skupina N=28 SV/SD	P LFR:EILO	EILO skupina N=91 D SV/S	P EILO: kontrolna skupina	Kontrolna skupina N=42 SV/SD
pH	7,55/0,77	0,01	7,96/0,62	0,00	7,18/0,83
Žolčne kisline (μmol/L)	2,16/3,03	0,00	0,79/1,70	0,74	0,73/1,04
Celokupni pepsin (μg/L)	29,82/60,03	0,29	24,32/24,35	0,00	9,59/7,80
Aktivni pepsin (kU/l)	7,76/6,03	0,46	7,23/6,97	0,19	5,67/5,52

Tabela 2. Primerjava rezultatov analize sline, protokola RFS (Reflux Finding Score) in vprašalnika RSI (Reflux Symptom Index) med udeleženci z s telesnim naporom povzročeno zaporo grla, pri katerih je bil ugotovljen povišan prag vzdražnosti sluznice grla za mehanske dražljaje (N = 61), in ostalimi udeleženci z normalno vzdražljivostjo ali znižanim pragom (N = 10). RFS – Reflux Finding Score; RSI – Reflux Symptom Index; SV – srednja vrednost; SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

Parameter	Udeleženci s povišanim pragom vzdražnosti grla, N = 61 SV/SD	Udeleženci brez povišanega praga vzdražnosti grla, N = 9 SV / SD	P
pH	7,98/0,57	8,28/0,44	0,135
Žolčne kisline (μmol/L)	0,70/1,12	2,02/4,49	0,757
Celokupni pepsin (μg/L)	21,88/21,34	24,09/24,65	0,958
Aktivni pepsin (kU/l)	7,64/7,76	7,49/6,72	0,951
RFS	8,72/1,60	8,63/1,51	0,847
RSI	12,80/6,73	12,86/6,44	0,834

žrela, grla in ustne votline. Po drugi strani se je EILO skupina značilno ločila od kontrolnih zdravih oseb brez simptomov in znakov GER in LFR po vsebnosti celokupnega pepsina v slini in pH sline. Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da se pojavlja GER in LFR pri pacientih z EILO značilno pogostejše kot v populaciji zdravih oseb brez težav, rezultati celokupnega in aktivnega pepsina namreč celo dosegajo rezultate oseb z dokazanim GER in LFR.

V dosedanjih raziskavah so raziskovalci že poročali o GER in LFR kot o možnem sprožitlju napada težkega dihanja pri EILO, vendar je naša raziskava po nam znanih podatkih prva raziskava, ki je z objektivnimi metodami (analiza sline) poskušala dokazati prisotnost LFR pri bolnikih z EILO.

Refluks bi lahko sprožil zaporo na nivoju grla na dva možna načina. Prvi način bi bil lahko posledica draženja *nervus vagus*, ki oživčuje tudi receptorje v požiralniku. Zaradi draženja živca bi lahko prišlo do približevanja glasilk. V naši raziskavi je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal pokazala približevanje glasilk pri šestih bolnikih, zaporo na nivoju glotisa in supraglotisa pa pri 27 bolnikih. To pomeni, da bi pri 33 bolnikih (36,3 %) ta mehanizem lahko povzročil omenjeno reakcijo. Pri večini bolnikov (skoraj 64 %) je bil vzrok oteženemu vdihu in pojavu piskanja ob tem uviha vanje sluznice ariepiglotisnih gub v notranjost grla. Pri dodatnih skoraj 30 % se je uviha vanje pojavilo poleg primika glasilk. To pomeni, da je bila pri skoraj 94 %

bolnikov vzrok za napad dispneje zapora na nivoju supraglotisa. Želodčna vsebina najprej doseže zadnji del grla, tu so tudi najbolj očitne spremembe – zadebelitev sluznice zadnje komisure v grlu (24, 25). Zaradi značilnosti rasti in oblikovanosti grla v rasti se zadebeljena podajna sluznica v zadnjem delu grla, skozi katerega potuje večina toka zraka med dihanjem, še lažje uviha v notranjost grla in s tem zmanjšuje prehodnost dihalne poti (8, 17).

Povprečna starost naših bolnikov z EILO je bila 15,69 let (SD 5,31 let), med njimi je bilo skoraj 75 % deklet; vsi so se redno ukvarjali s športom. Pri mladostnikih je vhod v grlo med ariepiglotisnima gubama in vrhoma aritenoidov s kuneiformnima hrustancema relativno ožji kot pri odraslih. Razlika je tudi med velikostjo grla med dekleti in fanti po puberteti (26, 27). Mogoče je, da je v določenem obdobju rasti velikost grlenega vhoda preprosto premajhna, da bi omogočila močno povečan zračni pretok med intenzivno športno aktivnostjo pri mladostnikih. Pri veliki telesni aktivnosti ne zadostuje dihanje skozi nos, športnik mora dihati skozi usta, da dobi dovolj zraka. Ob hitrem prehodu zračnega toka skozi najožji del dihalne poti nastane negativen tlak, ki povleče oteklo sluznico v notranjost grla (11).

Slina ima običajno alkalen pH, kar dokazujejo rezultati pH sline pri naših udeležencih. Razlike v meritvah pH med skupinami so sicer prisotne, vendar so bile vrednosti pri večini oseb z EILO v alkalnem območju. Znano je, da se pepsin aktivira pri nižjem pH, tako je pri pH 5,5 aktivnih samo še 28 % pepsina (28). V EILO skupini je samo šest oseb imelo pH sline v kislem območju, a nobena pod pH = 6. Vrednosti pH pri naših preiskovancih so bile precej višje, tako da je vrednost celokupnega prisotnega pepsina tista, ki bolje pokaže obseg zahajanja želodčne vsebine do nivoja grla, žrela in ustne votline. Prav v koncentraciji celokupnega pepsina se je pokazala statistično značilna razlika med kontrolno

skupino in EILO skupino, medtem ko se vrednosti med EILO skupino in LFR skupino niso značilno razlikovale. Razlik v koncentraciji žolčnih kislin nismo našli. Raziskovalci šele iščejo pomen žolčnih kislin pri okvari sluznice grla in žrela, in sicer ali delujejo na samostojen način ali sinergistično s pepsinom (28). Raziskav o pomenu žolčnega refluksa do nivoja grla in pojava EILO doslej ni bilo.

Nekateri avtorji so poročali o spremenjeni občutljivosti grla za mehanske dražljaje pri bolnikih z motnjami požiranja in GER ali pri osebah s kroničnim kašljem in paradoksnim gibanjem glasilk (18, 20). Phua s sodelavci je ugotovil zvišan prag za mehanske dražljaje in znižan prag za kemične dražljaje v grlu oseb z GER (29). Na podlagi teh raziskav smo pričakovali, da bomo odkrili višje vrednosti sestavin želodčne vsebine pri osebah z EILO in zvišanim pragom za mehanske dražljaje. Rezultati naše raziskave tega niso potrdili. Sklepamo, da so najverjetneje prisotni tudi drugi dejavniki, ki vplivajo na občutljivost sluznice grla na mehanske dražljaje. Drugi razlog bi bile lahko tudi okoliščine izvedbe analize sline v naši raziskavi. Preiskovanci so dali vzorec sline v mirovanju. Dopusčamo namreč možnost, da se vrednosti sestavin želodčne vsebine v slini med velikim telesnim naporom, ko je zaradi povišanega tlaka v trebušni votlini možen večji laringofaringealni refluks kot v mirovanju, še povišajo. Če bi preiskovanci oddali vzorec sline neposredno po cikloergospirometriji z endoskopijo zgornjih dihal, ob kateri je bila postavljena diagnoza EILO, bi morda dobili drugačne rezultate. Vprid tej predpostavki govori tudi podatek, da je kar 50 oseb z EILO navedlo, da ima ob napadu težkega dihanja ob telesnem naporu občutek tujka v žrelu, 45 pa jih začne dražče kašljati. Med osebami z občutkom tujka in med osebami z dražčim kašljem ob napadu težkega dihanja med naporom je 82 % oseb navajalo tudi simptome GER in/ali LFR.

V strokovni literaturi se med možnimi vzroki za pojav težkega dihanja med telesnim naporom omenjata tudi GER in LFR. Doslej so to predpostavko dokazovali z vprašalniki (RSI), ocenjevanjem sluzničnih sprememb v grlu (RFS) ali testiranjem občutljivosti grla. Za našo raziskavo smo uporabili objektivne metode dokazovanja LFR. Z meritvami koncentracij celokupnega pepsina v slini smo dokazali, da je pri osebah z EILO reflux želodčne vsebine do nivoja grla, žrela in ustne votline prisoten

v enaki meri kot pri osebah z instrumentalno dokazanim LFR. Zato lahko sklepamo, da ima LFR pomembno vlogo pri pojavu EILO. To velja predvsem za mladostnike, katerih dihalni trakt se še razvija. Pri njih lahko nastane zapora v grlu v manjši meri refleksno ob LFR. Še pogosteje do zapore pride, ko se sluznica grla, ki oteče zaradi stika z dražečo želodčno vsebino, uviha v notranjost grla ob hitrem toku zraka med telesnim naporom skozi ta najožji del dihalne poti.

LITERATURA

1. Christensen PM, Heimdahl JH, Christopher KL, et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstruction. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 445–50.
2. Maat RC, Hilland M, Roksund OD, et al. Exercise-induced laryngeal obstruction: Natural history and effect of surgical treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268: 1485–92.
3. Smith RJH, Bauman NM, Bent JP, et al. Exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996; 104: 537–51.
4. Roksund OD, Maat RC, Heimdahl JH, et al. Exercise-induced dyspnea in the young. Larynx as a bottleneck of the airways. *Respir Med*. 2009; 103: 1911–8.
5. Christopher KL, Morris MJ. Vocal fold dysfunction, paradoxical vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010; 43: 43–66.
6. Heimdahl JH, Roksund OD, Halvarson T, et al. Continuous laryngoscopy test: A method for visualizing laryngeal dysfunction during exercise. *Laryngoscope*. 2006; 116: 52–7.
7. Tervonen H, Niskanen MM, Sovijärvi AR, et al. Fiberoptic video laryngoscopy during bicycle ergometry: A diagnostic tool for exercise-induced vocal cord dysfunction. *Laryngoscope*. 2009; 119: 1776–80.
8. Roksund OD, Heimdahl JH, Olofsson J, et al. Larynx during exercise: The unexplored bottleneck of the airways. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272: 2101–9.
9. Bittleman DB, Smith RJ, Weiler JM. Abnormal movement of the arytenoid region during exercise presenting as exercise-induced asthma in an adolescent athlete. *Chest*. 1994; 106 (2): 615–6.
10. Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 (9): 999–1003.
11. Fajdiga I. Snoring imaging: Could Bernoulli explain it all? *Chest*. 2005; 128 (2): 896–901.
12. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med*. 1998; 40 (2): 13–143.
13. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: What do we know? *Eur Respir J*. 2011; 37 (1): 194–200.
14. Landwehr LP, Wood RP II, Blager FB, et al. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics*. 1996; 98: 971–4.
15. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest*. 2003; 123: 468–74.

16. Husein OF, Husein TN, Gardner R, et al. Formal psychological testing in patients with paradoxical vocal cord dysfunction. *Laryngoscope*. 2008; 118 (4): 740–7.
17. Hočevar Boltežar I, Krivec U, Šereg-Bahar M. Laryngeal sensitivity testing in youth with exercise-inducible laryngeal obstruction. *Int J Rehabil Res*. 2017; 40 (2): 146–51.
18. Aviv JE, Liu H, Parides M, et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010; 109 (11): 1000–6.
19. Dale OT, Alhamarneh O, et al. Laryngeal sensory testing in the assessment of patients with laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol*. 201–124 (3): 330–2.
20. Murry T, Branski RC, Cukier-Blaj S, et al. Laryngeal sensory deficits in patients with chronic cough and paradoxical vocal fold movement disorders. *Laryngoscope*. 2010; 120 (8): 1576–81.
21. Šereg Bahar M, Jerin A, Janša R, et al. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40: 234–9.
22. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice*. 2002; 16: 274–7.
23. Belafsky P, Postma G, Koufman J. The validity and reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111: 1313–7.
24. Coca-Pelaz A, Rodrigo P, Paccagnella D, et al. Reflux and aerodigestive tract diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270: 417–23.
25. Hom C, Vaezi M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013; 42: 71–91.
26. Hast MH. The developmental anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin Nort Am*. 1970; 3 (3): 413–38.
27. Wysocki J, Kielska E, Orszulak P, Reymond J. Measurements of pre- and postpubertal human larynx: A cadaver study. *Surg Radiol Anat*. 2008; 30 (3): 191–9.
28. Ali MS, Parikh S, Chater P, Pearson JP. Bile acids in laryngopharyngeal refluxate: Will they enhance or attenuate the action of pepsin? *Laryngoscope*. 2013; 123 (2): 434–9.
29. Phua SY, McGarvey L, Ngu M, Ing A. The differential effect of gastroesophageal reflux disease on mechanostimulation and chemostimulation of the laryngopharynx. *Chest*. 2010; 138 (5): 1180–5.