

Leonie Vrtačnik Horvat¹

Epizode dušenja

V urgentno ambulantno zaradi nedavne epizode dušenja prihaja zaskrbljen 51-letni moški skupaj z ženo. Nujno pomoč je zaradi ponavljajočih se težav poiskal že večkrat – v zadnjem tednu trikrat – nazadnje pred dvema dnevnoma.

Gospod pove, da ima še vedno težave z dihanjem. Pojavljajo se epizode dušenja, ki trajajo približno minuto in so pogostejše, ko se odpravi k počitku – večkrat se zgodijo tudi med spanjem. Žena pove, da ponoči pogosto sliši moževo dihanje kot visok, piskajoči zvok. Včasih se pojavi več zaporednih epizod. Po epizodi gospod še nekaj sekund diha oteženo in opiše občutek nabiranja sluzi v grlu. Pogosto ima tudi kisel občutek v ustih. Sicer gospod navaja tudi kroničen, suh kašelj in bolečino za prsnico – skrbi ga, da gre za srčni infarkt. Ob prejšnjem obisku urgentne ambulante je gospod prejel Apaurin®, ki pa ga ni zaužil, saj je razumel, da zdravilo blaži anksioznost, in dobil občutek, da zdravnik stanja ne jemlje resno. Bolnika je pred tremi tedni pregledal tudi otorinolaringolog, ki meni, da je do dušenja prišlo zaradi refluksa želodčne kisline, saj so bile ob pregledu glasilke vidno vnete, z znaki erozije. Bolniku se zdi, da bi lahko težave izvirale drugje, saj zgaga ne čuti pogosto, tudi drugi znaki se z diagnozo ne ujemajo najbolje. Bolnik pove, da se nikakor ne more odvaditi kave in da dnevno še vedno spije 2–3. Kajenje zanika. Dela kot računovodja in navaja bolj sedeč slog življenja.

Krvni tlak na rednem zdravljenju z lizinoprilom (10 mg dnevno) znaša 130/80 mmHg. Srčni utrip 76/min, saturacija hemoglobina s kisikom je 97%. Telesna temperatura 37°C. Indeks telesne mase (ITM) je okoli 30 (debelost). Sluznica žrela je blago pordela, otekla, vendar lezij ni. Glas je rahlo hripav. Vratne bezgavke niso tipne, ščitnica je normalne velikosti. Pri osluškovanju nad pljuči slišno normalno dihanje; piskov ali pokov ni. Frekvenca dihanja je 14 dihov/min, globina dihanja je normalna, diha brez pomožne muskulature. Kapilarni povratek je ustrezen, cianoze ni. Pri palpaciji je trebuh mehak, neboleč, brez povečanih organov ali tipnih mas. Anemije ni. Troponin je negativen. Po opravljenem EKG ugotovite normalen sinusni ritem.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere bi bile vaše diferencialne diagnoze?
3. Kaj povzroči gastroezofagealno reflukšno bolezen (GERB)?
4. Katere nadaljnje teste bi priporočili z vidika urgentne obravnave?
5. Kakšno akutno zdravljenje bi ponudili za simptome GERB in laringealne krče?
6. Kako bi obravnavali bolnikovo anksioznost, povezano z laringealnimi krči in oteženim dihanjem?
7. Kakšni so možni zapleti, če bolnik ostane nezdravljen?
8. Zakaj lahko pri GERB pride do laringealnih krčev?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Leonie Vrtačnik Horvat, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; leonie.vrtacnikhorvat@medrazgl.si

Odgovori

1. GERB je stanje, pri katerem želodčna kislina in vsebina uhajata nazaj v požiralnik. To povzroča simptome, kot so zgaga, kisel okus v ustih, bolečine v prsih in težave pri požiranju (1, 2). Povzroči lahko tudi draženje grla, kašelj, hripavost in včasih celo laringealne krče, kar se kaže kot občutek dušenja ali oteženega dihanja. Ker je želodčna kislina pri bolniku v opisanem kliničnem primeru dosegla grlo, lahko govorimo tudi o laringo-faringealnem refluksu, znanem kot tihi refluks (angl. *silent reflux*), saj lahko ne povzroča običajnih simptomov refluksa. Pogosto se simptomi poslabšajo po jedi ali med ležanjem. Za zdravljenje GERB se uporabljajo predvsem zaviralci protonske črpalke in antacidi ter se svetuje sprememba življenjskega sloga (1–3).
2. Pri diferencialni diagnozi je treba zaradi nespecifičnosti simptomov pomisliti na več drugih možnih stanj, ki lahko povzročajo podobne težave. Najpogostejše diferencialne diagnoze za GERB z laringealnimi krči so (4–16):
 - Astma, kronični bronhitis, alergija in okužbe zgornjih dihalnih poti: povzročajo težave z dihanjem, kašelj, občutek tujka v grlu, draženje in dušenje, kar spominja na GERB z laringealnimi krči. Naštete bolezni lahko tudi soobstajajo z GERB, astma in kronični bronhitis pa sta lahko tudi povzročena z GERB.
 - Pljučni rak: bolnik ima kroničen, suh, nepojasnen kašelj; lahko tudi oteži dihanje, posebej ob obstrukciji dihalnih poti ali vnetju. Tveganje za razvoj pljučnega raka predstavlja bolnikova starost in višji ITM (debelost), zmanjšuje pa ga dejstvo, da ne kadi. Sistemski znaki raka, kot so nepojasnjeno hujšanje, utrujenost in potenje, so odsotni; tudi pri telesnem pregledu ni običajnih pokazateljev pljučnega raka – dihanje nad pljuči je normalno, nasičenost hemoglobina s kisikom in frekvenca dihanja sta normalni – ti podatki zmanjšajo sum na pljučnega raka, vendar lahko manj obsežni raki ali raki v zgodnjih stadijih povzročajo minimalne simptome in znake.
 - Disfunkcija glasilk: vključuje neustrezno zapiranje glasilk med vdihom, kar vodi do epizod težkega dihanja ali dušenja.
 - Kronični rinosinuzitis s postnazalnim izcedkom: lahko povzroči vztrajen suh kašelj, draženje grla in občutek nabiranja sluzi.
 - Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB): čeprav bolnik ni kadilec, se lahko KOPB pojavi tudi zaradi drugih dejavnikov tveganja, kot so okoljski dražilci ali debelost.
 - Obstruktivna spalna apneja (OSA): pogostejša je pri ljudeh s prekomerno telesno težo in sedečim življenjskim slogom. OSA lahko povzroča nočne epizode dušenja in suh kašelj. Pogost simptom je utrujenost, ki pa je bolnik ne navaja.
 - Intersticijska bolezen pljuči: čeprav bolnikova trenutna klinična slika ne nakazuje močno na intersticijsko pljučno bolezen, pa je suh kašelj lahko njen zgodnji pokazatelj.
 - Angina pectoris ali infarkt srčne mišice: bolečina v prsih zaradi srčne bolezni lahko spominja na bolečino zaradi zgage in refluksa, zato je treba izključiti srčno-žilne vzroke.
 - Ezofagealna striktura: zoženje požiralnika zaradi brazgotinjenja lahko povzroča težave pri požiranju in bolečine, podobno kot GERB.
 - Hiatalna hernija: del želodca zdrсне v prsno votlino skozi prepono; lahko povzroča podobne simptome kot GERB.
 - Peptična razjeda in okužba s *Helicobacter pylori*: okužba lahko povzroči vnetje želodčne sluznice, kar lahko privede do razjed. Pojavljajo se lahko tudi bolečine v zgornjem delu trebuha in zgaga.

- Ahalazija požiralnika: pojavljajo se težave pri požiranju zaradi okvare gibljivosti požiralnika, kar povzroči zastoje hrane. Tako kot GERB lahko povzroči občutek polnosti, bolečine in težave pri požiranju, čeprav pri ahalaziji ni refluksa želodčne kisline kot pri GERB. Simptoma ahalazije, kot sta zgaga in bolečina v prsih, lahko spominjata na GERB.
 - Eozinofilni ezofagitis: eozinofilno vnetje požiralnika pogosto povzroča simptome, podobne GERB, kot so težave pri požiranju, bolečine v prsih in zgaga. Vzrok za eozinofilni ezofagitis je imunsko vnetje, medtem ko gre pri GERB za refluks želodčne kisline.
 - Ruminacijski sindrom: pomeni vračanje neprebavljene hrane v ustno votlino. Povzroči lahko podobne simptome kot GERB, kot so pekoča bolečina v prsih, napihnjenost in občutek, da hrana ne prehaja normalno skozi požiralnik, vendar pri ruminacijskem sindromu ni prisoten refluks želodčne kisline.
 - Motilitetne motnje prebavil, vključujoč gastroparezo: lahko povzročijo simptome, kot so napihnjenost, slabost, bruhanje in občutek polnosti, kar je podobno nekaterim simptomom GERB. Obe stanji lahko povzročita prebavne težave in nelagodje v zgornjem delu trebuha.
 - Sindrom razdražljivega črevesa: motnje v črevesju, ki povzročajo bolečine v trebuhu, napihnjenost, drisko ali zaprtje. Podobno kot pri GERB lahko stres ali prehranske navade poslabšajo simptome, vendar se pri sindromu razdražljivega črevesa običajno ne pojavi refluks želodčne kisline v požiralnik.
3. Dejavniki tveganja za GERB so (1, 13, 17–20):
- Prekomerna telesna masa: povečuje pritisk na želodec, kar lahko povzroči refluks želodčne kisline v požiralnik.
 - Nosečnost: hormonske spremembe in povečanje pritiska na želodec lahko sprožijo ali poslabšajo GERB.
 - Nezdrava prehrana: začinjena hrana, bogata z maščobami, kisle pijače in kofein povečajo tveganje za GERB.
 - Kajenje: sprošča zgornji ezofagealni sfinkter, kar omogoči lažji prehod želodčne kisline v požiralnik. Kajenje tudi spodbuja kašelj, ki lahko poslabša simptome.
 - Prekomerno uživanje alkohola: alkohol povečuje izločanje želodčne kisline in oslabi funkcijo spodnjega ezofagealnega sfinktra, kar omogoči refluks.
 - Jemanje določenih zdravil: nekatera zdravila, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, zdravila za krvni tlak (npr. zaviralci kalcijevih kanalov) ali pomirjevala, lahko sprostijo spodnji ezofagealni sfinkter in povečajo tveganje za refluks.
 - Hiatalna kila: pri tej bolezni se del želodca premakne v prsni koš, kar lahko oteži normalno delovanje spodnjega ezofagealnega sfinktra in poveča tveganje za refluks.
 - Stres in anksioznost: stres lahko povzroči povečanje količine želodčne kisline in poveča občutljivost požiralnika, kar poslabša simptome GERB.
 - Počivanje ali spanje takoj po jedi: ležanje po obroku poveča verjetnost, da želodčna kislina preide v požiralnik.
 - Starost: s starostjo oslabi delovanje spodnjega ezofagealnega sfinktra, kar povečuje tveganje za razvoj GERB.
 - Uživanje velikih obrokov: obroki z veliko količino hrane povečajo količino želodčne kisline in pritisk na spodnji ezofagealni sfinkter, kar povzroči refluks.

4. Za nadaljnjo oceno bolnika z laringealnimi krči in GERB bi priporočili naslednje preiskave (3, 15–17, 21, 22):

- 24-urno merjenje pH za oceno stopnje refluksa.
- Ezofagealno manometrijo za oceno funkcije požiralnika in mišičnih kontrakcij.
- Ezofagogastroduodenoskopijo (EGD) za preverjanje morebitnih poškodb sluznice požiralnika.
- Radiološke preiskave, kot je RTG-pregled požiralnika z barijem. S to preiskavo je mogoče zaznati ezofagitis, ezofagealno strikturo, hiatalno hernijo in tumorje, vendar ni primeren kot diagnostični test za GERB. Test se uporabi za ugotovitev posledic GERB pri osebi in možnih razlogov za razvoj GERB: ta namreč lahko vodi v ezofagitis, zoženje požiralnika in rakaste tvorbe; hiatalna hernija pa lahko povzroča GERB.
- Bilimetrijo; 24-urna bilimetrija omogoča spektrofotometrično merjenje koncentracije bilirubina v svetlini požiralnika.
- Intraluminalno ezofagealno električno impedanco; temelji na merjenju sprememb upornosti (impedance) med dvema kovinskima elektrodama na katetru, ki jo povzroči prisotnost bolusa v svetlini požiralnika. Električna prevodnost je povezana z ionsko koncentracijo vsebine v požiralniku – večja kot je ionska koncentracija, nižja je upornost. Vsebina z visoko ionsko koncentracijo (npr. refluks, hrana) ima relativno nizko upornost v primerjavi s steno požiralnika ali zrakom. Ob prihodu bolusa se impedanca najprej poveča zaradi prisotnosti zraka pred bolusom, nato pa hitro pade, ko bolus z visoko ionsko koncentracijo poveča prevodnost. Dokler je bolus med elektrodama, ostaja impedanca nizka. Krčenje požiralnika odstranjuje bolus, zato se upornost kratkotrajno poveča. Več merilnih segmentov v požiralniku omogoča zaznavanje smeri gibanja bolusa; anterogradno gibanje (požiranje) se kaže s spremembami upornosti od proksimalnega k distalnemu delu, medtem ko retrogradno gibanje (refluks) kaže spremembe v obratni smeri.

5. Pri zdravljenju GERB in laringealnih krčev pridejo v poštev (3, 13, 17, 21, 23):

- Zdravila:
 - Antacidi: ublažijo simptome z nevtralizacijo želodčne kisline, saj vsebujejo bazične učinkovine, kot so magnezijev hidroksid, aluminijev hidroksid, kalcijev karbonat in natrijev bikarbonat. Učinek je v primerjavi z drugimi zdravili za lajšanje simptomov GERB relativno hiter, vendar kratkotrajen, saj ne odpravi vzroka. Antacidi so primerni za lajšanje blažje in občasne zgage, vendar niso primerni za dolgoročno zdravljenje kroničnih težav.
 - Zaviralci histaminskega receptorja H₂: zmanjšujejo proizvodnjo želodčne kisline in lahko pomagajo pri lajšanju simptomov že v nekaj urah.
 - Zaviralci protonske črpalke (angl. *proton pump inhibitors*, PPI): se kovalentno vežejo na protonsko črpalko H⁺/K⁺-ATP-azo. Ireverzibilna vezava črpalke zavira in posledično je proizvedene manj želodčne kisline. PPI so pri GERB učinkoviti na daljši rok.
 - Zdravila na osnovi alginatov: ustvarijo zaščitni sloj na vrhu želodčne vsebine, kar pomaga preprečiti, da bi dosegla požiralnik.
 - Kalij kompetitivni zaviralci kisline (angl. *potassium-competitive acid blockers*, P-CAB): s kompetitivnim zaviranjem kalijevih ionov na protonski črpalki H⁺/K⁺-ATPaza v želodcu preprečujejo sproščanje kisline v želodčno votlino.

- Baklofen: agonist GABA-B-receptorjev z zaviranjem vagalnega živca zmanjšuje spontano sproščanje spodnjega ezofagealnega sfinktra.
 - Sukralfat: prekriva sluznico požiralnika in želodca ter jo ščiti pred kislinami in encimi, kar omogoča celjenje poškodb.
 - Prokinetična zdravila: spodbujajo gibanje hrane skozi želodec.
 - Napotitev k specialistom:
 - gastroenterolog in
 - otorinolaringolog.
 - Izobraževanje o spremembah življenjskega sloga:
 - izogibanje hrani in pijačam, ki sprožajo refluks (mastna in začinjena hrana, citrusi, kofein, alkohol itd.),
 - vzdrževanje ali izguba telesne teže,
 - zgodnji obroki,
 - prenehanje kajenja,
 - dvignjeno vzglavje postelje med spanjem oz. počitkom in ležanje na levi strani in
 - spodbujanje rednih obrokov in izogibanje prenažanju.
 - Nadaljnja obravnava:
 - Pomembno je spremljanje simptomov in ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja.
 - Kirurško zdravljenje:
 - Fundoplikacija po Nissnu je kirurški poseg, pri katerem se zgornji del želodca (fundus) ovije okoli spodnjega dela požiralnika z namenom, da se okrepi spodnji ezofagealni sfinkter.
 - Kirurški poseg LINX, pri katerem se okoli spodnjega ezofagealnega sfinktra namesti majhen prilagodljiv obroč iz magnetnih titanovih kroglic.
 - Transoralna incizijska fundoplikacija (TIF®) je postopek, pri katerem se skozi usta namesti polipropilenski vstavek, ki izboljša funkcijo spodnjega ezofagealnega sfinktra. V primeru večje hiatalne hernije je najprej treba operirati hernijo oz. združiti operaciji.
6. Pomembno je, da se opravi ustrezna diagnostika in izključi življenje ogrožajoča stanja. Od tu naprej je ključnega pomena sporazumevanje z bolnikom, ki potrebuje oceno resnosti stanja in občutek, da je slišan. V opisanem kliničnem primeru je razvidno, da je prišlo do šuma v sporazumevanju.
- Bolniku pojasnite, da laringealni krči ne ogrožajo življenja, čeprav lahko povzročijo občutek dušenja in vzbudijo strah pred zadušitvijo. Izobraževanje bolnika o GERB in povezavi s krči lahko zmanjša strah pred resnejšimi stanji. Vprašajte bolnika, če ga zanima še kar koli o bolezni. Če ima bolnik neznatne simptome, jih lahko obrazložite na bolniku razumljiv način.
- Učenje sprostitvenih tehnik in nadzorovanega dihanja (npr. diafragmatično dihanje) pomaga preprečiti hiperventilacijo. Za kratkotrajno lajšanje anksioznosti med akutnimi krči se lahko predpišejo anksiolitiki ali blaga uspavalna. Vendar so nekatera od teh zdravil tudi miorelaksanti, ki lahko oslabijo funkcijo spodnjega in zgornjega ezofagealnega sfinktra ter posledično poslabšajo refluks.
- Svetujte tudi izogibanje sprožilcem, kot so obroki pred spanjem, kajenje in stresne situacije, da zmanjšate simptome GERB in anksioznosti. Po potrebi vzpostavite sodelovanje s psihologi za bolnike s trajno ali močno izraženo anksioznostjo. Kognitivno-vedenjska terapija lahko spremeni negativne misli, povezane s strahom pred zadušitvijo ali težavami z dihanjem.

7. Če se GERB ne zdravi, lahko pride do zapletov, kot so (1, 2, 13, 17, 23–25):
- Ezofagitis: vnetje požiralnika lahko povzroči bolečino in težave pri požiranju.
 - Stenoza požiralnika: kronično draženje lahko povzroči tvorbo brazgotin, kar zoži požiralnik in poveča tveganje za raka požiralnika.
 - Barrettov požiralnik: gre za metaplazijo epitelnih celic požiralnika, ki oblagajo požiralnik. Zaradi stalnega draženja požiralnika z želodčno kislino se celice, ki običajno obdajajo požiralnik, postopoma spremenijo v celice, ki so bolj odporne na želodčno kislino, podobne tistim v črevesju. Barrettov požiralnik povečuje tveganje za razvoj adenokarcinoma požiralnika.
 - Težave z dihanjem: refluks želodčne kisline lahko povzroči kronični kašelj, astmo ali aspiracijsko pljučnico zaradi vdihavanja želodčne vsebine v pljuča.
 - Zobne težave: kislina lahko razjeda zobno sklenino, kar lahko pripomore k nastanku kariesa in boleznim dlesni.
 - Težave z grlom in glasilkami: kronično draženje lahko povzroči hripavost, vneto grlo ali laringitis.
 - Pomanjkanje hranil: težave pri požiranju lahko privedejo do zmanjšane vnosa hrane in podhranjenosti.
 - Ponavljajoča se vnetja ušes.
 - Krvavitve.
8. Natančna patofiziologija laringealnih krčev ni dokončno prepoznana. Verjetno gre za zaščitni refleks pred aspiracijo želodčne kisline. Kemoreceptorji, ki jih oživčujeta zgornji (lat. *n. laryngeus superior*) in povratni grlni živec (lat. *n. laryngeus recurrens*), tako sprožijo refleks pri nizkem pH. Lokalno vnetje, ki je prisotno pri bolnikih z GERB, še dodatno poveča občutljivost refleksa (25–27).

LITERATURA

1. Bojan T. Gastroezofagealna refluksna bolezen. Med razgl. 2004; 43: 261–77.
2. Gastroezofagealni refluks, hiatalna kila, zgaga [internet]. Ljubljana: 24 ur [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://vizita.si/leksikon/gastroezofagealni-refluks-hiatalna-kila-zgaga.html>
3. Frazzoni L, Fuccio L, Zagari RM. Management of gastro-esophageal reflux disease: Practice-oriented answers to clinical questions. World J Gastroenterol. 2023; 29 (5): 773–9. doi: 10.3748/wjg.v29.i5.773
4. Watson S. Laryngospasm [internet]. New York: WebMD; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://www.webmd.com/heartburn-gerd/laryngospasm-causes-symptoms-and-treatments>
5. Amarnath S, Starr A, Chukkalore D, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer: A retrospective case-control study. Gastroenterology Res. 2022; 15 (4): 173–9. doi: 10.14740/gr1537
6. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
7. Vocal chord dysfunction [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17623-vocal-cord-dysfunction>
8. O'Hara J, Jones NS. Post-nasal drip syndrome: Most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. Rhinology. 2006; 44 (4): 270–3.
9. Chronic obstructive pulmonary disease [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8709-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
10. CDC: About COPD [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/copd/about/index.html>
11. Obstructive sleep apnea [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24443-obstructive-sleep-apnea-osa>
12. NIH: What are interstitial lung diseases? [internet]. Bethesda: National heart, lung and blood institute; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/interstitial-lung-diseases/symptoms>
13. Mayo Clinic: Gastroesophageal reflux disease (GERD) [internet]. Rochester: Mayo Clinic; c2024 [citirano 2024 Sep 15]. Dosegljivo na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gerd/symptoms-causes/syc-20361940>
14. Esophageal strictures [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21456-esophageal-strictures>
15. Patti MG. Gastroesophageal reflux disease differential diagnoses [internet]. New York: Medscape; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dostopno na: <https://emedicine.medscape.com/article/176595-differential?form=fpf>
16. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal reflux disease. [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [citirano 2024 Nov 23] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
17. Acid reflux & GERD [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17019-acid-reflux-gerd>
18. Wickramasinghe N, Thuraisingham A, Jayalath A, et al. The association between symptoms of gastroesophageal reflux disease and perceived stress: A countrywide study of Sri Lanka. PLoS One. 2023; 18 (11): e0294135. doi: 10.1371/journal.pone.0294135
19. Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, et al. Intravenous corticotropin-releasing hormone administration increases esophageal electrical sensitivity in healthy individuals. J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23 (4): 526–32. doi: 10.5056/jnm17067
20. Links between age and heartburn [internet]. Flowood: GI Associates & Endoscopy Center; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://gi.md/resources/articles/links-between-age-and-heartburn>
21. Cesario S, Scida S, Miraglia C, et al. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. Acta Biomed. 2018; 89 (8-5): 33–9. doi: 10.23750/abm.v89i8-5.7963
22. Tutuian R, Vela MF, Steven SS, et al. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. J Clin Gastroenterol. 2003; 37 (3): 206–15. doi: 10.1097/00004836-200309000-00004
23. Stuart A. Laryngopharyngeal reflux (silent reflux) [internet]. New York: WebMD; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://www.webmd.com/heartburn-gerd/laryngopharyngeal-reflux-silent-reflux>
24. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018; 115 (3): 214–8.
25. Chakraborty A, Anjankar AP. Association of gastroesophageal reflux disease with dental erosion. Cureus. 2022; 14 (10): e30381. doi: 10.7759/cureus.30381

26. Budde RB, Arafat MA, Pederson DJ, et al. Acid reflux induced laryngospasm as a potential mechanism of sudden death in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018; 148: 23–31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.10.003
27. Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE. Laryngopharyngeal reflux, practical manual of gastroesophageal reflux disease. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2013. pp. 154–60.