

Semptomatik Laringofaringeal Reflünün Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

The evaluation of the effect of the laryngopharyngeal reflux on the respiratory function tests

Mehmet Aslan*, Emin Karaman

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Laringofaringeal reflü (LFR) hastalığı toplumda sıkça karşımıza çıkan ve hayat kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalık basit semptomlar yanında larinkste polip, stenoz gibi patolojik bulgulara neden olabilir. Bunun yanında larinks ve alt solunum yollarında asit irritasyonuna bağlı olarak solunum fonksiyonlarında etkilenme olabilir.

Bu çalışmada LFR tanısı almış hastaların proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı sonrasında laringeal semptom, bulgu ve solunum fonksiyonlarındaki değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya 24 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların reflü semptom ve bulgu skorları not edilmiştir. Bununla birlikte hastaların solunum fonksiyon testleri kaydedilmiştir. Üç aylık PPI tedavisi sonrasındaki değerler analiz edilip, değişimler analiz edilmiştir.

Hastaların semptom skoru ortalaması $30,33 \pm 6,53$ 'ten $10,33 \pm 4,72$ 'ye; bulgu skoru ortalaması $10,79 \pm 3,20$ 'den $4,29 \pm 2,78$ 'e gerilemiştir ($p < 0.001$). Solunum fonksiyon testlerinde ise parametrelerde herhangi anlamlı bir değişim olmamıştır.

LFR'li hastalarda PPI tedavisi semptom ve bulgularda gerileme olurken, solunum fonksiyon testlerinde bir değişim olmamıştır. Solunum üzerine etkiyi saptamak amacıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Reflü, larinks, proton pompa inhibitörü, solunum fonksiyon testi

ABSTRACT

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a disease that is frequently encountered in the population and affects the quality of life. This disease can cause pathological findings such as polyp, stenosis in the larynx as well as simple symptoms. In addition, respiratory function may be affected due to acid irritation in the larynx and lower respiratory tract.

The aim of this study was to investigate the alterations in laryngeal symptoms, signs and respiratory functions after the use of proton pump inhibitors (PPI) in patients with LPR.

Twenty-four patients were included in this retrospective study. The reflux symptom and finding scores of the patients included in the study were noted. Pulmonary function tests of the patients were recorded. After 3 months of PPI treatment, the values were analyzed and the changes were analyzed.

The mean symptom score was 30.33 ± 6.53 to 10.33 ± 4.72 ; the mean score of the findings decreased from 10.79 ± 3.20 to 4.29 ± 2.78 ($p < 0.001$). In pulmonary function tests, there was no significant change in parameters.

In patients with LFR, treatment with PPI decreased in symptoms and signs, but no change in pulmonary function tests. More comprehensive studies are needed to determine the effect on respiration.

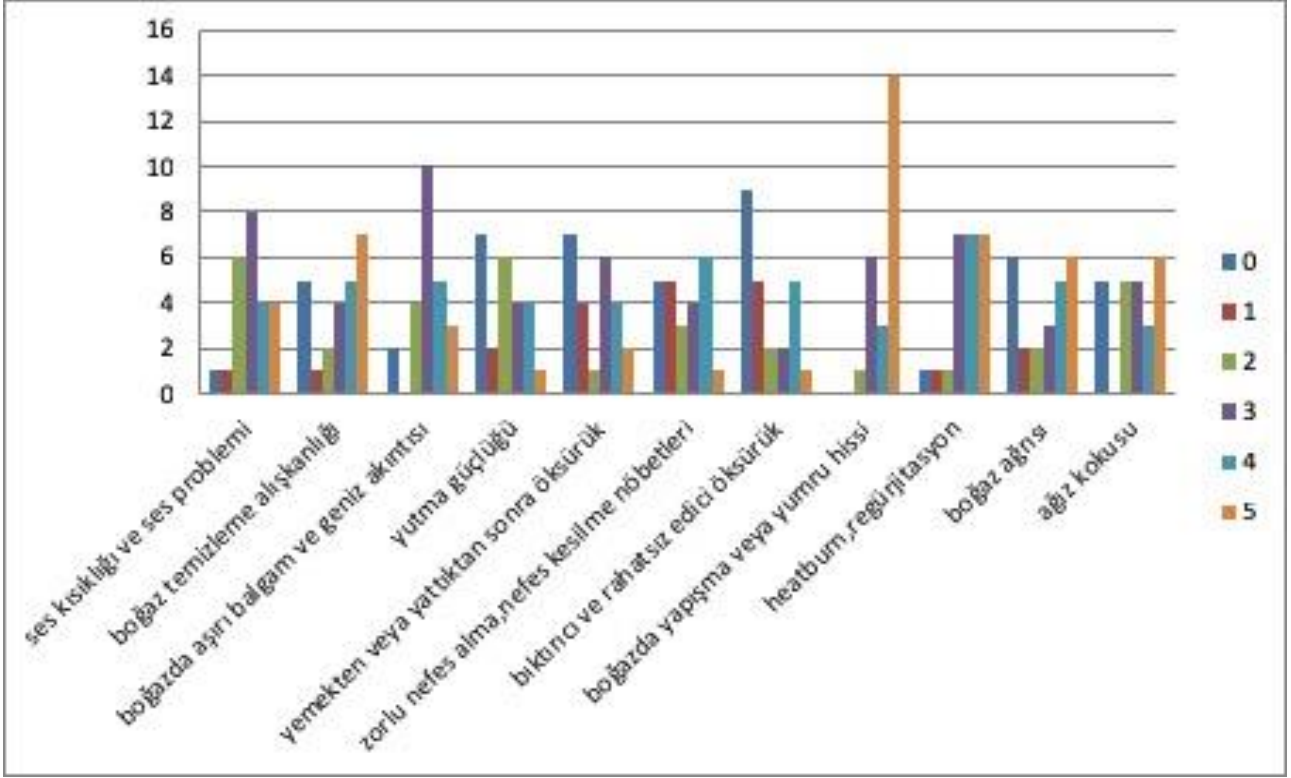
Key Words: Reflux, larynx, proton pump inhibitor, respiratory function test.

Giriş

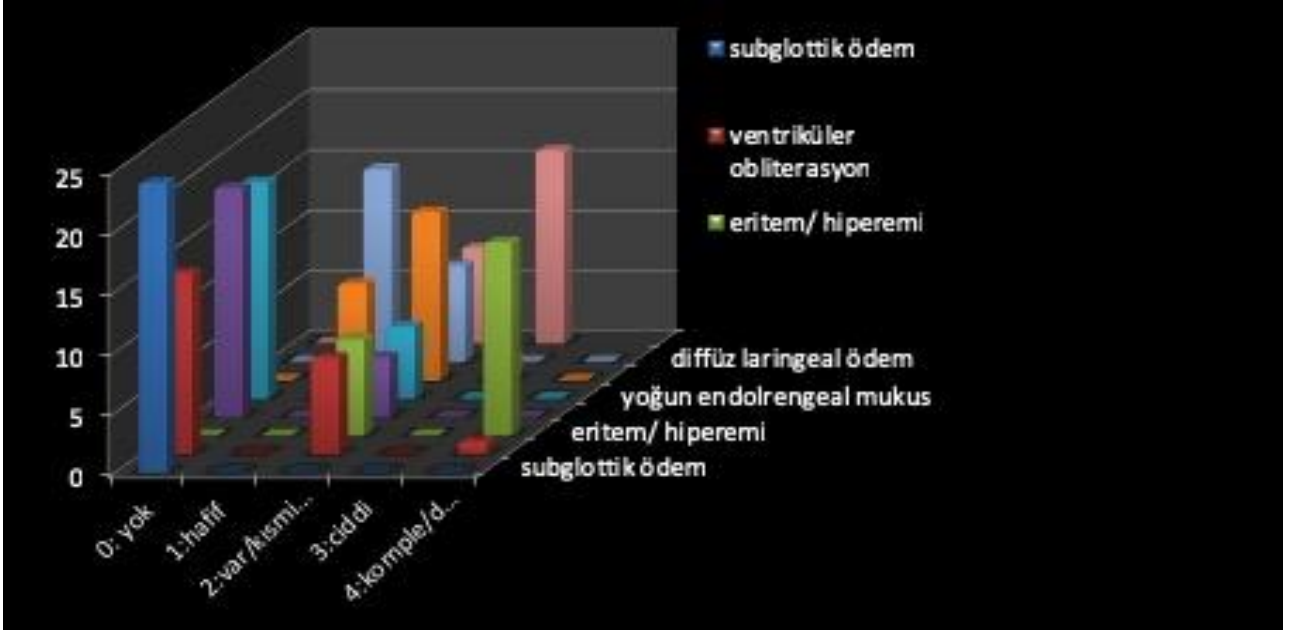
Gastroözefajial reflü (GÖR) mide içeriğinin herhangi bir efor olmadan özefagusa geçmesi olarak tanımlanmaktadır (1-6) Laringofaringeal reflü (LFR) ise gastroenterolojik semptomların ön planda olmadığı, daha çok laringofaringeal semptomların ön planda olduğu atipik tablodur (1-6,9). Amerikan Bronkoözefajial Birliği (ABÖB) mide içeriğinin özefagus dışında oluşturduğu etkileri "ekstraözefajial reflü" olarak tanımlamayı önerirken (10-11), literatürde "laringofaringeal reflü", "supraözefajial reflü" olarak tanımlanmıştır (1-2,6-7,9).

LFR; kronik larenjit, larinksin kontakt ülserleri ve granülomları, vokal kord nodülleri, Reinke ödemi, subglottik stenoz, laringotrakeal stenoz, paroksizmal larinks spazmları, kronik öksürük, globus farengeus, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (osas), larinks ve hipofarenks karsinomları gibi çeşitli Kulak Burun Boğaz (KBB) patolojileri ve semptomları ile ilişkilendirilmiştir (1-9).

Solunum yolları bir bütün olarak incelenmesi gereken bir sistemdir. Üst solunum yolu bölgesinde oluşan reflü, solunum yollarında irritasyon etkisiyle hiperreaktiviteye yol açıp solunum fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle, mevcut araştırmada LFR tanısı alan hastalarda Proton Pompa



Grafik 1. Laringofaringeal reflü hastalarının tedavi öncesi semptom skorlarının değerlendirilmesi



Grafik 2. Laringofaringeal reflü hastalarının tedavi öncesi bulgu skorlarının değerlendirilmesi

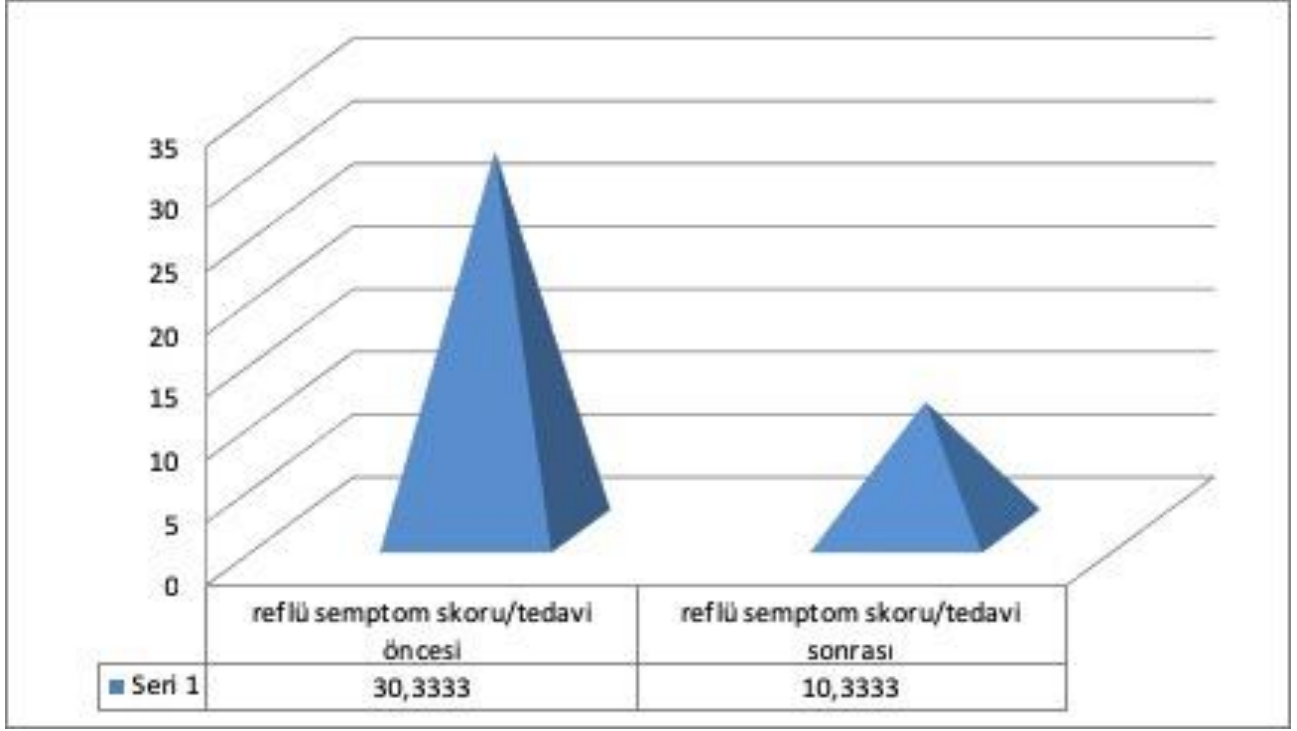
İnhibitörleri (PPI) ile üç aylık tedavinin solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2010 – Ağustos 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında, klinik

olarak LFR tanısı almış ve tedavi edilmiş hastaların dosyaları taranarak dizayn edilmiş retrospektif bir çalışmadır. Mevcut çalışmanın yapılması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (18 Aralık 2012/ B.30.2.İST.0.30.90.00/36052).

Çalışmaya dahil edilecek hasta popülasyonu seçiminde cinsiyet ve sosyal seviye farkı gözlemlenmeden 24 hasta basit rastgele örnekleme sistemi ile seçilmiştir.



Grafik 3. Laringofaringeal reflü hastalarının tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının değerlendirilmesi

Hasta popülasyonunun seçiminde özellikle ortaya konmak istenen amaca uygun olarak; hastalarda 24 saatlik pH metre (çift sensörlü) ile laringofaringeal reflü tanısı ortaya konmuş, daha önce laringofaringeal reflü tedavisi almamış, ciddi ek hastalığı bulunmayan, gebelik durumu bulunmayan, emzirme durumu bulunmayan, multiilaç kullanımı bulunmayan, pediatrik yaş popülasyonunda bulunmayan, laringofaringeal reflü tanısı konulduktan sonra 3 aylık pantoprozol 40 mg 2x1 (Panto, Sandoz, İstanbul, Türkiye) ve davranış modifikasyonu tedavi almış, tedavi öncesi ve sonrası mevcut şikayetlerinin değerlendirildiği reflü semptom skoru (RSS), reflü bulgu skoru (RBS) ve solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçları bulunan, klinik takip protokolünü aksatmamış klinik dataları yeterli ve korunmuş olan hastalardan oluşturulmasına dikkat edilmiştir.

Bu bağlamda tedavi öncesi ve sonrası reflü ilişkili semptomları ve bulguları değerlendirmek amacıyla RSS ölçeği (kaynak) ve RBS ölçeği (kaynak) anketleri kullanılmıştır. Oluşturulan hasta popülasyonunun pH metre verileri değerlendirilirken; literatürdeki tartışmalar göz önüne alınarak pH: 4.0 kriteri temel kabul edilerek tek bir reflü epizotunun olması ve pH: 5.0 altındaki hastalarda ise reflü alan indeksi göz önüne alınarak RSS ile beraber değerlendirilerek laringofaringeal reflü tanısı konulmuştur. Hastaların mevcut reflü tedavileri incelendiğinde belli bir standardın sağlanmak amacıyla; tedavi kontrolleri 3 ay içinde sorunsuz devam eden hastalar olmasına, aynı medikal ajanla tedavi edilmiş olmasına ve

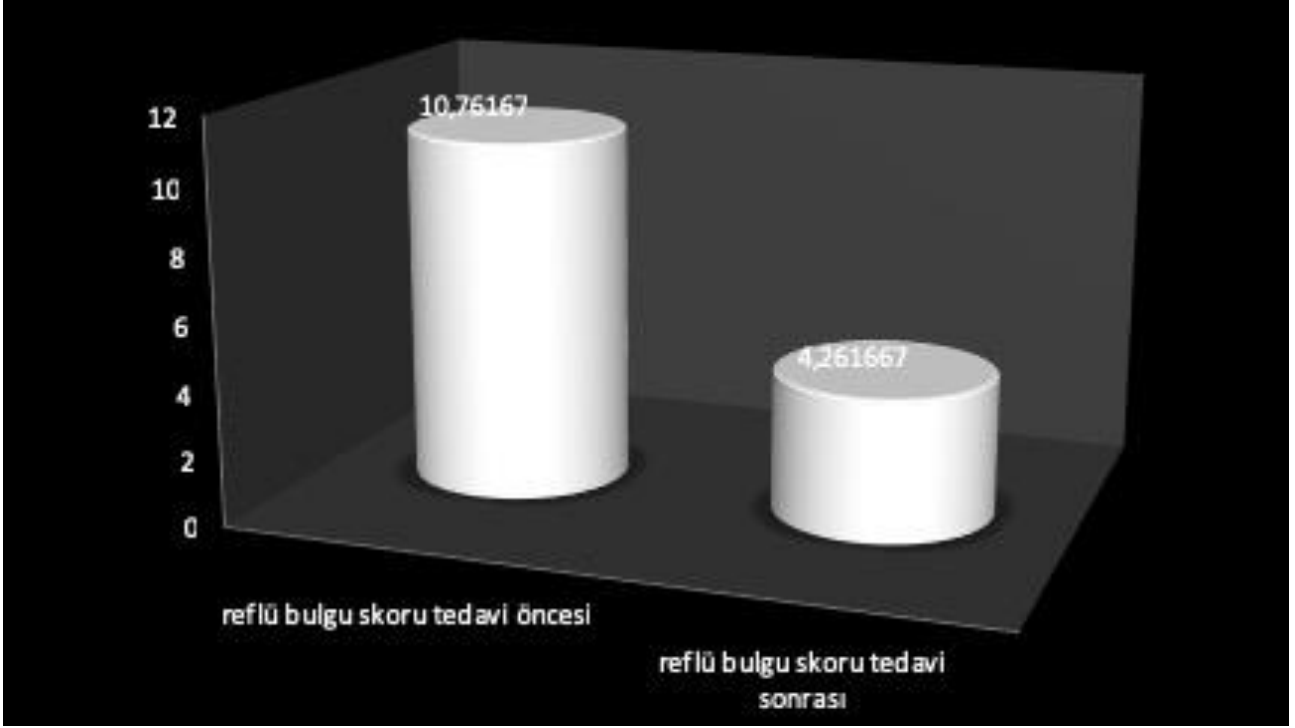
hastaların hepsine davranış modifikasyonu önerilmiş olmasına özen gösterilmiştir.

Hastaların solunum fonksiyonları göğüs hastalıkları uzmanları tarafından SFT ile analiz edilmiş olup; FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF ve MEF25-75 değerleri her hasta için tedavi öncesi ve sonrası olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir. Tüm SFT değerlendirmeleri aynı birim (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı) tarafından yapılmış olup farklı merkezlerde yapılan testler bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Mevcut veriler dökümanite edilerek, grafike edilerek sınıflandırılmış ve ortaya çıkan sonuçlar standart yüzdesel değerlendirmeler ve SPSS 16.0 for Windows istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiş olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Semptom ve bulgu skorlarındaki değişimler ile solunum fonksiyon testi sonuçları arasındaki farklar Paired T testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 15(%62,5) kadın 9 (%37,5) erkek olup yaş aralığı 24-71'dir ($43,95 \pm 12,41$) ve hastaların 19'u (%79,16) 30-60 yaş aralığındadır. Hastaların alışkanlıkları incelendiğinde ise; hastaların 7(%29,16)' sinin (3E+4K) sigara kullandığı görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi RSS değerleri $30,33 \pm 6,53$ olup; skorların 21-40 arasında olduğu görülmüştür (Grafik 1). Hastaların RSS'lerindeki en sık semptomları sırasıyla; boğazda



Grafik 4. Laringofaringeal reflü hastalarının tedavi öncesi ve sonrası bulgu skorlarının değerlendirilmesi

yapışma ve yumru hissi (globus), boğazda aşırı balgam ve geniz akıntısı ve bıkırtıcı rahatsız edici öksürük olarak bulunmuştur. Üç aylık PPI tedavisi sonrasında semptom skorları $10,33 \pm 4,72$ 'ye gerilemiştir ve tedavi öncesi-sonrası arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0.001$) (Grafik 3). Semptomlardan ise en çok boğazda yapışma, yumru hissi (globus), boğazda balgam ve geniz akıntısının ve bıkırtıcı öksürük semptomlarında belirgin iyileşme görülmüştür.

Bulgu skorları değerlendirildiğinde, tedavi öncesi $10,79 \pm 3,20$ olan skorlar, tedavi sonrasında $4,29 \pm 2,78$ 'e gerilemiştir ($p < 0.001$) (Grafik 2). Tedavi öncesinde en karşılaşılan bulgular eritem/hiperemi ve pakidermi olup, tedavi sonrasında bu bulgularda belirgin iyileşme görülmüştür ($p < 0.001$) (Grafik 4).

Hastaların solunum fonksiyonlarını analiz etmek için yapılan testte FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF ve MEF 25-75 değerleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmış olup, üç aylık tedavi sonrasında elde edilen değerler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0.103$; $p = 0.057$; $p = 0.051$; $p = 0.257$; $p = 0.240$) (Grafik 5).

Tartışma

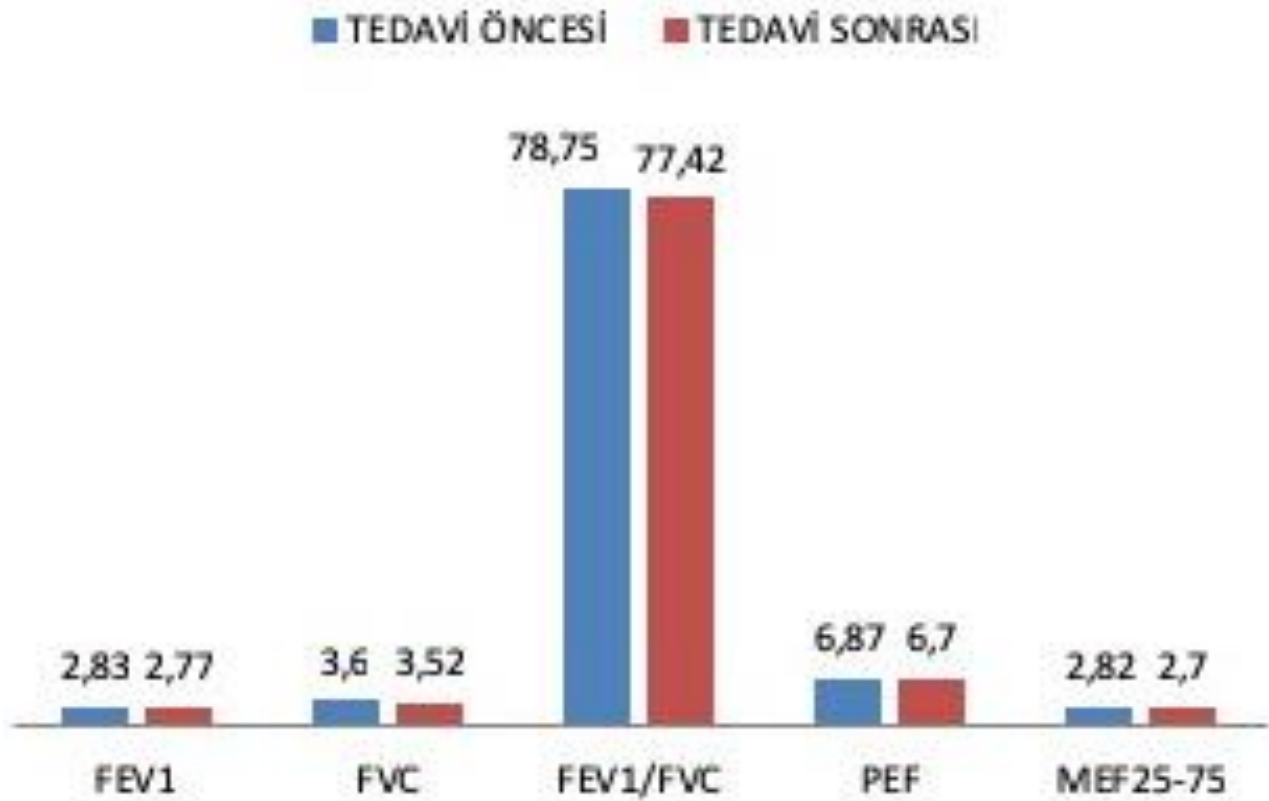
Mide içeriğindeki asit ve pepsinin ve safra içeriğinin/asitlerinin larinks, trakea, farenks ve oral kavite mukozası ile teması, üst solunum ve sindirim sisteminde non-spesifik irritasyon semptomlarına ve mukozal lezyonlarına neden olabilir. LFR'nin

patofizyolojisinde; Alt özefagus sfinkteri (AÖS), Üst özefagus sfinkteri (ÜÖS), özefagus asit klirensi, ve epitelyal doku direnç önemlidir (1-2,5,12-13). Ektraözefageal reflü (EÖR) bağlı oluşan baş boyun bölgesindeki patolojiler birkaç mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar; direkt mukozal hasarı, mide içeriğine maruziyet sonucu mukosilyer klirensin etkilenmesi, GÖR'e bağlı oluşan distal özefagus hasarı ile ortaya çıkan vagal semptomlar ve distal özefagus efferentlerinin uyarılması ile ortaya çıkan laringeal reflekslerdir (1-2,5,12,14-16). Bu mekanizmalar tek başına reflü patolojisini açıklamaya yetmezken semptomların ve bulguların ortaya çıkmasında muhtemel birkaç mekanizmanın birlikteliği söz konusudur.

Özefagus epitelinde pH 4'ün, larinks epitelinde ise pH 5'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (1,17). Bu nedenle özefajit gelişimi için yeterli reflü oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkabilir. LFR'de esas patolojiden ÜÖS bozukluğu sorumlu tutulmaktadır.

Semptomları değerlendirmek amacıyla Reflü Semptom Skoru'nu (RSS) geliştirmişlerdir (18-19). RSS EÖR/LFR'si olan hastaları değerlendirmekte kullanılan 9 soruluk bir ankettir. Araştırmacılar bu indeksin güvenilir olduğunu ifade etmişlerdir. Biz kendi çalışmamızda; literatürlerde bulunan RSS'nun boğaz ağrısı ve ağız kokusu semptomları ile modifiye edilerek RSS'nun hassaslaştırdık.

Tedavi öncesi ve sonrası RSS'leri değerlendirildiğinde RSS'lerinde ciddi gerilemeler olduğu görülmüştür.



Grafik 5. Laringofaringeal reflü hastalarının tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi $30,33 \pm 6,53$ değerden $10,33 \pm 4,72$ değere gerilemiştir. LFR'nin ciddiyetini ve bulgularını değerlendirebilmek için LFR'de sıkça saptanan 8 bulgudan oluşan RBS'yi tanımlamışlardır (18). Bizim çalışmamızda ise; RBS ve RSS'nun aynı formda toplanarak hasta değerlendirmesinin daha efektif hale getirildiğini gördük. Bizim çalışmamızda ise; hastalar RBS ile değerlendirildiğinde en sık bulguların; eritem/hiperemi ve pakidermi olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında ise en çok bu bulgularda düzelme olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası RBS'leri değerlendirdiğinde RBS'lerinde ciddi gerilemeler olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi $10,79 \pm 3,20$ değerden $4,29 \pm 2,78$ değere gerilemiştir.

LFR/EÖR hastalığının tedavi ise başlıca davranış modifikasyonu ve medikal tedaviden oluşmaktadır(2,4,6-7,9). Hastalığın hafif/ağır durumuna göre, beraberinde kronik hastalık varlığı medikal tedavinin çeşitliliğini süresini ve dozunu etkilemektedir(3,9) Cerrahi tedavi ise; beraberinde ciddi GÖRH bulunan hastalara funduplikasyon prosedürlerinin uygulanması ile çoğu zaman sınırlı kalmaktadır. Yalnız literatürde dikkati çeken davranış modifikasyonu ile birlikte medikal tedavinin etkinliğinin GÖRH'dan farklı olarak pozolojinin farklı (günde iki doz) olması ve bununla tedavide etkili olduğunun görülmesidir(1-3,8-9).

GÖR'de larinks, farenks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler, kulak ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir(1-9,12,20-21). LFR'nin kronik larinjit, larinksin kontakt ülserleri ve granülomları, vokal kord nodülleri, reinke ödemi, subglottik stenoz, laringotrakeal stenoz, paroksizmal larinks spazmları, kronik öksürük, globus farengeus, otitis media, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (osas), larinks ve hipofarenks karsinomları gibi çeşitli KBB patolojileri ve semptomları ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır(1-9,12,20-21). GÖR ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk larinks lezyonları ise kontakt ülserler ve granülomlar olmuştur (22). Literatüre bakıldığında LFR/EÖR'ye bağlı solunum sistemi ile çalışma ve verilerin kısıtlı olduğu bu alandaki bilgilerin daha çok GÖRH bağlı olarak ortaya konan çalışma ve verilere dayandığı görülmektedir. Bu bağlamda literatürde en çok astım-GÖRH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)-GÖRH ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)-GÖRH arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar, özellikle astım, bronkospazm, allerjik rinit ve allerjik astım ve obstrüktif uyku apne sendromu (osas) patolojilerine doğru kaymıştır(1-9,14-16,23).

GÖR' lü hastalardaki astım prevalansı %30 ile %90 arasında değişmektedir (14-16). Astım GÖR e, GÖR astıma neden olabilir. Astımdaki artmış intratorasik basınç ve diyaframda düzleşme gibi fizyolojik değişiklikler, antireflü bariyerini bozup GÖR'e zemin

hazırlayabilir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar da GÖR'e sebep olabilir (13). GÖR'nün astım patogeneziindeki en büyük kanıt antireflü tedavisi ile astımdaki remisyondur. Ayrıca GÖR tedavisinin astım remisyonuna katkıda bulunduğu ve astıma yönelik ilaç kullanımını azalttığı görülmüştür ve çalışmalarda astımlı vakaların çoğunda GÖR'ün sessiz bir klinik gösterdiği vurgulanmıştır.(14-16). Yapılan çalışmalarda medikal antireflü tedavisinin astım semptomlarını ve astım için kullanılan ilaç miktarını azalttığı sonucuna varılmıştır (14-16). GÖR, OSAS oluşumuna katkıda bulunurken OSAS'lı hastalarda da GÖR bulunma insidansı kontrol grublarına göre daha yüksek bulunmuştur. Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (N-CPAP) kullanımı OSAS'lı olsun olmasın GÖR'lü hastalarda iyileşmeye katkıda bulunmuş ancak yapılan antireflü tedavisi apne-hipopne indeksini azaltmamıştır (24). Ancak özellikle BMI (Body mass index) indexi yüksek hasta gruplarında LFR'nin de katkı verdiği ciddi şekilde görülmüş ancak kanıt düzeyine erişmemiştir(8). Aras ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada; eroziv özefajiti olan grupta hem LFR hemde GÖR belirtilerinin noneroziv özefajiti olan gruptan yüksek olduğu görülmüş ve RBS'lerinde de anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada; eroziv özefajiti olan grubun LFR/GÖR reflü artışı ile ilişkili olduğu ancak solunum fonksiyonlarını ve solunum fonksiyon testlerini anlamlı olarak değiştirmediği görülmüştür. Eryüksel ve ark. (26) LFR hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada KOAH'ı ve LFR'si bulunan hastaların LFR tedavisi sonrası KOAH semptomlarında anlamlı bir düzelme sağlandığını bildirmişlerdir. Chan ve ark. (27) metaanaliz incelemelerinde; PPI ile tedavi edilen astımlı hastaların sabah Ekspirasyonun zirve noktasındaki akım hızı, (tepe akım hızı, zirve ekspiratuar akım hızı) (PEF) oranında küçük ama istatiki olarak anlamlı düşüşler kaydedilmiş ancak astımlı hastaların tedavilerinde PPI'lerinin amprik kullanımını önerecek kanıt elde edilememiştir. günümüze doğru gelindiğinde özellikle GÖR, LFR ve respiratuar sistem hastalıkları arasındaki ilişki/sebep/sonuç bağlamında yapılan klinik, deneysel hayvan modelleri ve laboratuvar çalışmaları sonucunda; olayı başlatan faktörün ister reflü kaynaklı ister respiratuar sistem kaynaklı olsun birbirlerini indükleyerek mevcut patolojileri grave ettikleri görülmüştür(13-16,23,28). Son yıllardaki literatüre bakıldığında; LFR'nin astım, kronik nazofarenjit, hipertrofik laringeal, faringeal ve nazofaringeal mukozal lezyon oluşumuna sebep olduğu, ağız kokusu, bazı otitis media vakalarını nazofarenjit üzerinden tetiklediği, kronik öksürük, globus hissi, ses bozukları, laringospazmlar ve göğüs temizleme ihtiyacına yol açtığı anlaşılmaktadır(1-9,20-21).

Literatür incelemesinde görüldüğü gibi LFR ve daha çok GÖR ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi net ortaya koyan bir bilgi kanıt düzeyine henüz çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında literatüre uygunluk göstermektedir. Ancak literatürde bulunan veriler daha çok LFR/GÖRH olan hastaların solunum sistem hastalıkları ile olan ilişkisi ve bu bağlamdaki solunum fonksiyon değerlendirmesidir. Bizim çalışmamızda ise direkt LFR/EÖR kanıtlanan ve ek bir kronik hastalığı (buna solunum sistem hastalıklarında dahil) bulunmayan hastalardaki solunum fonksiyon değerlendirmesidir. İncelediğimiz hasta popülasyonunun solunum sistem hastalıkları yönünden patolojisi bulunmaması, sonuçlarımızın tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişikliğe sebep olmamasını açıklar niteliktedir. Keza literatürde de LFR/GÖR ve solunum fonksiyon testlerinde çoğu zaman anlamlı değişiklikler ortaya konamamıştır.

Yinede LFR/EÖR ve solunum sistemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve solunum fonksiyon testlerindeki değişimin anlamlı/anlamsız olduğunun incelenmesi için daha büyük hasta popülasyonları ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Semptomatik LFR'sü bulunan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yaptığımız incelemede; tedavi ile RSS ve RBS'nda anlamlı düzelme görülürken SFT'lerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Yinede LFR/EÖR ve solunum sistemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve solunum fonksiyon testlerindeki değişimin anlamlı/anlamsız olduğunun incelenmesi için daha büyük hasta popülasyonları ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol* 2017; 71(6): 7-13.
2. Giorba A, Bianchini C, Zuolo M1, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases* 2015 Feb 16; 3(2): 102-11.
3. Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018; 11(2): 141-145.
4. Joshi AA, Chiplunkar BG, Bradoo RA. Assessment of treatment response in patients with laryngopharyngeal reflux. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 69(1): 77-80.
5. Yılmaz T, Bajin MD, Günaydın RÖ, Ozer S, Sözen T. Laryngopharyngeal reflux and

- Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 8964-8970.
6. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Delvaux V, Piccaluga M, et al. Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45(1): 59.
 7. Francis DO, Patel DA, Sharda R, Hovis K, Sathe N, Penson DF, et al. Patient-Reported Outcome Measures Related to Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of Instrument Development and Validation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155(6): 923-935.
 8. Caparroz FA, Campanholo MAT, Regina CG, Park SW, Haddad L, Gregório LC, et al. Clinical and polysomnographic predictors of laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018 Apr 14. pii: S1808-8694(18)30096-X.
 9. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. Liu C, Wang H, Liu K. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Jul 4;49(7). pii: S0100-879X2016000700704.
 10. 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(1): 32-35.
 11. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(4): 785-802.
 12. Aldhahrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, et al. The Potential Role of Bile Acids in Acquired Laryngotracheal Stenosis. *Laryngoscope* 2018; 128(9): 2029-2033.
 13. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Sacconi B, Caiazzo P, Castagna R. Low back pain and gastroesophageal reflux in patients with COPD: the disease in the breath. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 325-334.
 14. Sharifi A, Ansarin K. Effect of gastroesophageal reflux disease on disease severity and characteristics of lung functional changes in patients with asthma. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014; 6(4): 223-228.
 15. Sandur V, Muruges M, Banait V, Rathi PM, Bhatia SJ, Joshi JM, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications. *J Postgrad Med* 2014; 60(3): 282-286.
 16. Mirić M, Turkalj M, Nogalo B, Erceg D, Perica M, Plavec D. Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD. *Med Sci Monit* 2014; 20: 774-781.
 17. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1-78.
 18. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111(8): 1313-1317.
 19. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(9 Suppl 2): 10-13.
 20. Boers SA, de Zeeuw M, Jansen R, van der Schroeff MP, van Rossum AMC, Hays JP, et al. Characterization of the nasopharyngeal and middle ear microbiota in gastroesophageal reflux-prone versus gastroesophageal reflux non-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(5): 851-857.
 21. Niu X, Wu ZH, Xiao XY, Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(41): e12540.
 22. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78(11): 1937-1940.
 23. Emilsson ÖI, Benediktsdóttir B, Ólafsson Í, Cook E, Júlíusson S, Björnsson ES, et al. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respir Res* 2016; 17(1): 115.
 24. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121(1): 158-163.
 25. Aras G, Yelken K, Kanmaz D, Develioglu O, Mavis O, Gultekin E, et al. Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests. *J Asthma* 2010; 47(10): 1101-1105.
 26. Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, Kocak I, Celikel T. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(8): 1267-1271.
 27. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171(7): 620-629.
 28. Zeybel GL, Pearson JP, Krishnan A, Bourke SJ, Doe S, Anderson A, et al. Ivacaftor and symptoms of extra-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis and G551D mutation. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1): 124-131.