

Pregledni prispevek/Review article

ATIPIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

EXTRAOESOPHAGEAL SYMPTOMS AND SIGNS OF GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE

Bojan Teps̃

ZR-Zdravstvo, d. o. o., Zdraviliški trg 9, 3250 Rogaška Slatina

Prispelo 2005-12-19, sprejeto 2006-03-20; ZDRAV VESTN 2006; 75: 247-51

Ključne besede GERB; atipični simptomi; nekardiogena prsna bolečina; astma; hripavost

Izveček

Izhodišča Gastroezofagealno refluksno bolezen (GERB) ima danes od 6% do 20% ljudi v razvitem delu sveta. Patološki refluks lahko ob tipičnih simptomih (zgaga, regurgitacija) povzroči tudi atipične simptome in bolezni sosednjih organov požiralnika (pljuča, ORL, usta). Visoka prevalenca GERB-a pri bolnikih z atipičnimi simptomi (prsna bolečina, kronični kašelj, kronično vnetje glasilk, kronična hripavost, erozije zob ...) pa še ni zadosten dokaz za vzročno povezanost. GERB naj bi večino omenjenih simptomov in bolezni povzročil zaradi refluksa kisline in pepsina v grlo, pljuča oz. usta (refluksna teorija) ali preko vazovagalne refleksnega mehanizma (refleksna teorija).

Zaključki Dobrih rezultatov zdravljenja z zdravili ali operativnim zdravljenjem v metodološko slabše zastavljenih raziskavah zgodnjega obdobja niso povsem potrdili rezultati novejših prospektivnih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav. Glede na zadnje raziskovalne podatke naj bi GERB vplival na približno tretjino bolnikov z nekaterimi pljučnimi oz. ORL simptomi. Trenutno ni na voljo ustreznih diagnostičnih metod za ugotavljanje, pri katerih bolnikih je GERB osnovni ali pomožni etiološki dejavnik. V večini primerov ob kliničnem sumu na povezavo posamezne bolezni z GERB-om naredimo terapevtski poskus z visokimi odmerki zaviralca protonske črpalke tri do šest mesecev. Če pa je sum na povezavo z GERB-om manjši, je na prvem mestu 24-urna pH-metrija.

Key words GERD; atypical symptoms; unexplained chest pain; asthma; hoarseness

Abstract

Background Gastroesophageal reflux disease (GERD) is very common in developed world, with the prevalence of disease is between 6 and 20%. Pathologic reflux can provoke not only typical symptoms (heartburn and regurgitation) but also atypical symptoms and diseases of extraesophageal organs (pulmonary, ENT, mouth). High prevalence of GERD in patients with unexplained chest pain, asthma, chronic cough, chronic laryngitis, hoarsness and dental erosions is not a proof of causality. GERD can cause these diseases with reflux of acid and pepsin into pharynx, larynx, lungs and mouth (reflux theory) or through vasovagal mechanisms (reflex theory).

Conclusions Good therapeutic success with medical or operative treatment in early methodologically not well conducted studies has not been completely proven in double-blind placebo controlled studies. GERD is an ethyological reason for these extraesophageal symptoms and diseases in an approximately one third of patients. With diagnostic modalities that we have now, we cannot clearly define in which patient is GERD is an ethyologic factor or a contributor, before we start the treatment. In patients suspected of having GERD, there is therapeutic option of a trial with high dose of proton pump inhibitor for 3 to 6 months. In other patients with low clinical suspicion of GERD, 24-hour pH testing should be done first.

Uvod

O gastroezofagealni refluksni bolezn (GERB) govorimo takrat, kadar zaradi patološkega vračanja soka želodca in/ali dvanajstnika v požiralnik pride do okvare sluznice požiralnika ali pa se bistveno poslabša kakovost življenja. Če so refluksni simptomi prisotni vsaj dva dni v tednu in bistveno poslabšajo kakovost življenja, so izpolnjena merila za diagnozo GERB-a (1). Vodilna simptoma sta zgaga in nehotno vračanje želodčne kisline v požiralnik. Zgago občuti vsak dan 7% ljudi, 19,8% vsak teden, vsaj enkrat mesečno pa celo 44% ljudi. Prevalenca GERB-a v svetu je med 6% in 20% (2, 3). Večina bolnikov (60–70%) ima neerozivno obliko bolezn (NERB), 30% do 40% ljudi pa ima erozivni ezofagitis (ERB). Zaplete bolezn (krvavitve, zožitve požiralnika, perforacije in prikrjšave požiralnika) lahko pričakujemo pri 10% bolnikov. Do 10% bolnikov pa v poteku bolezn razvije tudi Barrettov požiralnik (metaplazija želodčne sluznice z intestinalno metaplazijo v požiralniku) (4, 5), ki je prekanceroza.

Približno polovica do dve tretjini bolnikov z NERB-om ima patološki refluks kisline v požiralnik brez endoskopsko vidnih sprememb. Preostali bolniki iz te skupine pa imajo simptome ob fiziološkem refluksu – v tem primeru govorimo o požiralniku, občutljivem na kislino. Če bolnikovi simptomi niso povezani z vračanjem kisline v požiralnik, govorimo o bolnikih s funkcionalno zgago (6).

Zlati standard za ugotavljanje kislinskega refluksa, ki pa ni idealna diagnostična metoda zaradi možnosti lažno negativnih izvidov, je 24-urna pH metrija. Zgornja meja normale, oz. zgornja meja za fiziološki refluks, je, kadar je v požiralniku prisoten $\text{pH} < 4$ pri največ 4,2% vseh meritev znotraj 24 ur (7, 8).

Glavni simptom GERB-a je zgaga. Zgaga je pekoči občutek za prsnico v smeri od želodca proti žrelu. Običajno nastopa po jedi, še posebej pri pripogibanju. Približno 70% bolnikov z GERB-om čuti zgago. Težavna stopnja zgage ni povezana s težavnostno stopnjo GERB-a (9). Drugi tipični simptomi GERB-a so še nehotno vračanje želodčne vsebine v požiralnik (regurgitacija), pretirano slinjenje, disfagija in odinofagija. Disfagija ali težko požiranje nastane zaradi motene prenosa hrane skozi požiralnik. Prisotna je pri 40% bolnikov z dolgotrajnim GERB-om. Pri nastopu tega simptoma moramo biti zelo previdni, saj lahko nastane tudi zaradi raka na požiralniku kot tudi v primeru motene peristaltike, striktur ali Schatzkijevega obroča (10).

Odinofagija pa je simptom bolečega požiranja. Najpogosteje je posledica kemičnega ezofagitisa (zdravila), infekcijskega ezofagitisa (npr. pri imunokompromitiranih bolnikih (AIDS), po kemoterapiji, po zdravljenju s kortikosteroidi), lahko pa je prisotna tudi pri bolnikih z GERB-om (11).

Atipični simptomi in znaki GERB-a

Pri bolnikih z GERB-om lahko patološki refluks preko lokalnega delovanja kisline ali pa po refleksni poti povzroči simptome tudi v sosednjih organih požiral-

nika. V študiji Lockeja je celo do 79,9% bolnikov z GERB-om imelo katerega od atipičnih simptomov. Običajno je pri enem bolniku prisotnih več atipičnih simptomov in znakov hkrati (3):

- pljučni: kronični kašelj, astma, aspiracijska pljučnica, intersticijska pljučna fibroza, sindrom nenadne smrti novorojenčkov;
- ORL: hripavost, kronični laringitis, globus, razjede in granulomi glasilk, laringealna stenoza, rak grla, halitoza, faringitis, otitis;
- ostali: atipična srčna bolečina, erozije zob.

V študiji pro-GERD, ki je v Evropi vključila 6215 bolnikov z GERB-om, je 34,9% bolnikov z ERB-om in 30,5% z NERB-om imelo tudi atipične simptome in bolezenske znake. Najpogosteje so se pojavili nekardiogena prsna bolečina (14,5%), kronični kašelj (13%), laringealni simptomi in bolezn (10,4%) in astma (4,8%) (12).

Endoskopske študije in uporaba 24-urne pH-metrije so pokazali veliko povezanost GERB-a s simptomi in z bolezenskimi znaki zunaj požiralnika. GERB je bil prisoten pri 75% bolnikov s kronično hripavostjo, 78% bolnikov z laringealno stenozo, 34% do 89% bolnikov z astmo, 20% bolnikov s kroničnim kašljem. ERB so našli pri 30% do 40% bolnikov z astmo in 20% bolnikov z laringitisom (13–17). Epidemiološki podatki o povezanosti različnih bolezn pa niso zadosten dokaz za vzročno povezanost. Zato so potrebni dokazi z nekaterimi drugimi diagnostičnimi testi oz. dokaz, da je vzročno zdravljenje, npr. z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ), uspešnejše kot placebo pri zdravljenju atipičnih simptomov in znakov.

Nekardiogena prsna bolečina

Srce in požiralnik imata enak embriološki izvor. Zato ni čudno, da je lahko bolečina v prsnem košu, ki izhaja iz požiralnika, podobna srčni bolečini. Skoraj 75% bolnikov z bolečino v prsnem košu nima bolezn srca (18). Vsak bolnik z bolečino v prsnem košu mora imeti najprej kardiološko obdelavo, ki vključuje natančen pregled, obremenilno testiranje, ultrazvočno preiskavo srca in v primeru suma na pomembno ishemično bolezen srca tudi koronarografijo. Pri bolnikih, kjer je kardiološki razlog za bolečino izključen, v 50% odkrijemo GERB, v 33% motnjo peristaltike požiralnika in v 27% mišično-skeletni ali psihiatrični razlog za bolečino (pri enem bolniku je lahko več bolezenskih sprememb; 19–21). Za dokaz GERB-a sta najprimernejša 24-urna pH-metrija in test z zaviralcem protonske črpalke. Če se bolečina v prsnem košu zmanjša za več kot 50% po tednu dni zdravljenja z omeprazolom 40 mg zjutraj in 20 mg zvečer, je ta test z 78,3% občutljivosti in 85,7% specifičnosti dokaz GERB-a.

Astma

Prevalenca GERB-a pri astmatikih je zelo visoka, v različnih študijah med 34 in 89%. Velika razlika v podatkih o prevalenci je posledica različnih meril za diagnozo GERB-a, bodisi anamnestičnih ali pa potrjenih s 24-urno pH-metrijo (21). Refluks kisline, dokazan s 24-urno pH-metrijo, pa je lahko pri bolnikih z astmo nem tudi v 24 do celo 65% bolnikov (15, 23). Na GERB

moramo posebej pomisliti pri tistih bolnikih z astmo, kjer se bolezen prvič pojavi v odrasli dobi, pri astmi, ki se poslabša po jedi, po naporu ali ponoči, in pri astmi, ki je zelo zahtevna za zdravljenje. Povezavo med GERB-om in astmo razlagata refleksna in refluksna teorija. Refleksna teorija trdi, da kislina v požiralniku sproži preko vagusnega živca refleksno bronhokonstrikcijo (24). Refluskna teorija pa trdi, da mikroaspiracija kisline v bronhialno vejevje povzroči vnetje in bronhokonstrikcijo. Pri živalih se po dodajanju kisline v bronhije rezistenca poveča za štirikrat (25). Oba mehanizma sta lahko prisotna pri istem bolniku (26). Nekateri raziskovalci govorijo celo o t. i. krogu GERB-astma. Bronhokonstrikcija in kašelj namreč spodbujata refluks, slednji pa ponovno bronhokonstrikcijo. Reflusk kisline v požiralnik tudi poveča nevrološko bronhialno odzivnost na druge stimulanse, npr. metilholin (27).

Pri ugotavljanju povezave med GERB-om in astmo uporabljamo 24-urno pH-metrijo, gastroskopijo in test z ZPČ. Najboljši dokaz povezanosti je dober klinični odgovor na zdravljenje z ZPČ. Rezultati različnih študij pa si med seboj precej nasprotujejo. Metaanaliza osmih randomiziranih, s placebom kontroliranih študij je pokazala izboljšanje astme in zmanjšanje potrebe po jemanju zdravil pri 60% bolnikov, pri 25% bolnikov pa tudi izboljšanje funkcionalnih testov (28). Povsem nasprotne zaključke pa ima študija Cochrain, metaanaliza dvanajstih študij, objavljenih v zadnjih letih, ki ni uspela dokazati izboljšanja simptomov astme pri bolnikih z GERB-om po zdravljenju z ZPČ (29).

Kronični kašelj

GERB je v 21% primerov razlog za kronični kašelj in je kot povzročitelj kroničnega kašlja na tretjem mestu za kroničnim nosnim izcedkom (41%) in astmo (24%) (30). Nastanek kroničnega kašlja si danes razlagamo lahko tako z refleksno kot tudi z refluskno teorijo. Znano je, da lahko kronični kašelj povzroči GERB, ki ponovno poslabša kašelj. Pozitivni rezultat 24-urne pH-metrije še ni dokaz za etiološko povezanost. V prospektivni, s placebom kontrolirani študiji so dokazali, da le pri 35% bolnikov, ki imajo patološki izvid 24-urne pH-metrije, dosežemo ozdravitev kroničnega kašlja po dveh tednih zdravljenja z 2×40 mg omeprazola (31).

Idiopatska pljučna fibroza

GERB je lahko razlog za idiopatsko pljučno fibrozo, kar so dokazali v poskusih na živalih. Pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo so pri 90% bolnikov odkrili tudi GERB (32). Pomembno vlogo naj bi imel GERB tudi pri nastanku pljučne fibroze pri bolnikih s sklerodermo, ki imajo že tako slabo peristaltiko požiralnika in nižji tonus spodnje mišice zapiralke požiralnika (33). Vse bolnike z idiopatsko pljučno fibrozo je zato potrebno trajno zdraviti z visokimi odmerki ZPČ.

ORL simptomi in bolezni

Vsaj 10% bolnikov, ki obišejo specialista ORL zaradi simptomov s področja ust, nosu ali grla, naj bi imelo

težave zaradi GERB-a. GERB naj bi bil razlog hripavosti, ki se težko zdravi, pri 80% bolnikov; za 25 do 50% bolnikov z globusom in naj bi bil pomemben dejavnik tudi pri nastanku raka na grlu (34, 35). Najverjetnejša razlaga za povezanost GERB-a z omenjenimi boleznimi je reflusk kisline in pepsina v žrelo oz. grlo in to predvsem ponoči (36). Pri približno 60% bolnikov s kroničnim laringitisom so ugotovili kislinski reflusk, ki je povzročal tudi ulceracije glasilk, polipe in granulome (37). Novejše raziskave, ki so uporabljale 24-urno pH-metrijo v žrelu, pa so dokazale povezavo patološkega refluksa z boleznimi grla le pri 28% bolnikov. Vsi ti bolniki so tudi dobro odgovorili na zdravljenje z ZPČ (38). Zaradi težav pri pH-metriji v žrelu in možnih artefaktov danes te diagnostične metode ne priporočamo v vsakodnevni praksi. V diagnostične in terapevtske namene v glavnem uporabljamo zdravljenje z visokimi odmerki ZPČ, ki traja tri do šest mesecev. Wong s sodelavci je pri pregledu devetih študij ugotovil, da je po zdravljenju z ZPČ prišlo do izboljšanja pri 50 do 90% bolnikov (39). Novejše randomizirane, s placebom kontrolirane prospektivne študije pa tega dobrega terapevtskega odgovora v celoti ne potrjujejo. Nekatere študije celo ne pokažejo bistvenih razlik v izboljšanju simptomov pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (40, 41). Število bolnikov v teh študijah je sorazmerno majhno, zato bo potrebno počakati na rezultate večjih prospektivnih dvojno slepih študij.

Ustna votlina

Znano je, da GERB lahko povzroči erozije zob predvsem na notranji in okluzalni ploskvi sprednjih zob in zob spodnje čeljusti. Proces poteka počasi, zato je predvsem pomembno, da nanj sploh pomislimo. Potrebno je zdraviti tako GERB kot tudi zobe lokalno (42, 43).

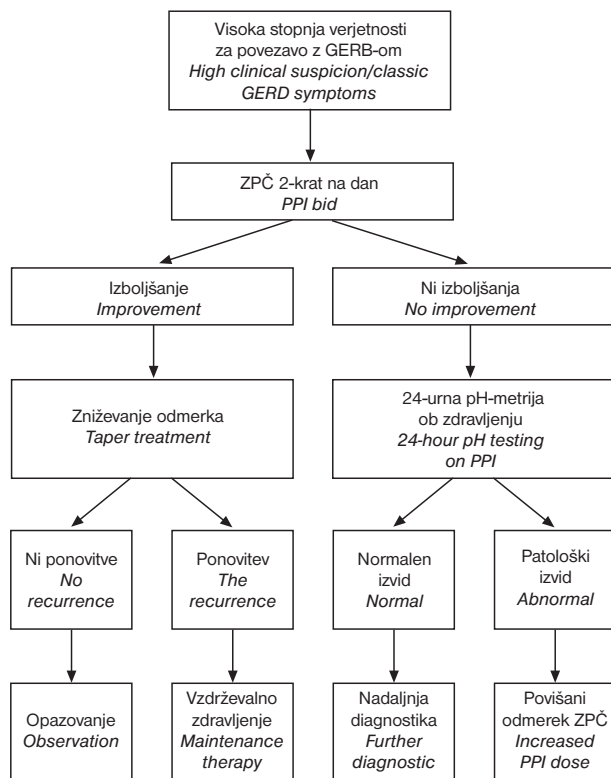
Zaključki

Rezultati študij, ki so bile objavljene pred 10 leti, nekatere izmed njih so bile tudi metodološko slabo zastavljene, so govorili o veliki etiološki povezanosti GERB-a z boleznimi dihal, boleznimi s področja ORL in ustne votline. V teh študijah je zdravljenje GERB-a zelo dobro vplivalo tudi na zdravljenje bolezni zunaj požiralnika. Novejše prospektivne dvojno slepe s placebom kontrolirane študije pa žal temu v celoti več ne pritrjujejo.

Bolnike s simptomi in znaki iz skupine atipičnih simptomov GERB-a mora najprej pregledati specialist ustrezne stroke (kardiolog, pulmolog, specialist ORL). Med možnimi razlogi za bolezen je potrebno pomisliti na GERB tudi, če bolniki nimajo tipičnih simptomov GERB-a. Manjša skupina bolnikov z boleznimi, ki lahko sodijo tudi med atipične simptome in znake GERB-a, bo dobro odgovorila na zdravljenja z ZPČ. Zdravljenje mora trajati vsaj od tri do celo šestih mesecev, kar je dosti dlje, kot je priporočena doba zdravljenja za bolnike z GERB-om. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo po treh mesecih. Svetuje se zdravljenje z visokimi odmerki ZPČ (npr. 40 mg omeprazola).

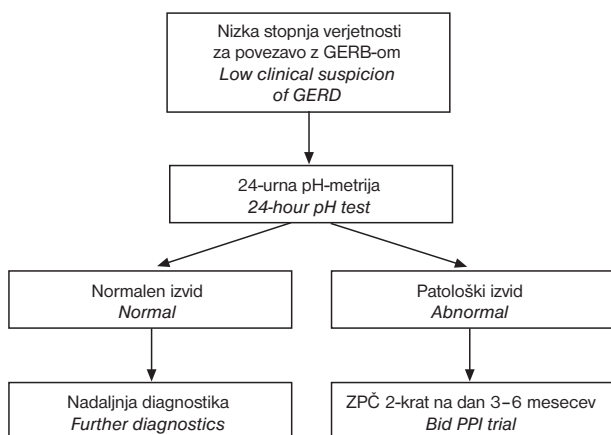
Pri boleznih, pri katerih je GERB manj verjetni etiološki razlog, nam je lahko v pomoč 24-urna pH-metrija (globus, pekoče žrelo ali jezik).

Priporočen pristop k diagnostiki in zdravljenju bolnikov z atipičnimi simptomi in znaki GERB-a prikazuje ta sliki 1 in 2 (44).



Sl. 1. Diagnostika in zdravljenje bolnikov z atipičnimi simptomi GERB-a.

Figure 1. Algorithm for the diagnosis and treatment of extraesophageal presentations of GERD.



Sl. 2. Diagnostika in zdravljenje bolnikov z atipičnimi simptomi GERB-a (manjša možnost povezave z GERB-om).

Figure 2. Algorithm for the diagnosis and treatment of extraesophageal presentations of GERD (low clinical suspicion).

Literatura

- Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management - The Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 Suppl 2: S 1-16.
- The Gallup Organisation. A Gallup survey on heartburn across America. Princeton NY: The Gallup Organisation Inc.; 1988.
- Locke GR, Talley NJ, Fett SH, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted Country, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448-56.
- Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; S1 Suppl 1: 24-9.
- Jones RH, Hungin ADS, Philips J. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe; clinical presentation and endoscopic findings. Eur J Gen Pract 1995; 1: 149-54.
- Tepeš B. Gastroezofagealna refluksna bolezen. Med Razgl 2004; 43: 261-77.
- Fross R, Offman JJ. Gastroesophageal reflux disease - should we adopt a new conceptual frame work? Am J Gastroenterol 2002; 97: 1901-9.
- Dobman R, Costel DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure. Results of ambulatory dual probe pH monitoring. Am J Gastroenterol 1993; 9: 25-9.
- Berstad A, Hatlebakk JJ. The predictive value of symptoms in gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1995; 211: 1-4.
- Decktor DL, Allen ML, Robinson M. Esophageal motility, heartburn and gastroesophageal reflux. Variations in clinical presentation of esophageal dysphagia. Dysphagia 1990; 5: 211-5.
- Geisinger RR. Endoscopic biopsies and cyological brushings of the esophagus are diagnostically complementary. Am J Clin Pathol 1995; 103: 295-9.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on Pro GERD Study. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1155-20.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD). A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991; 101: 1-78.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology 1990; 99: 613-20.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. Chest 1993; 103: 1662-9.
- Larrain A, Carasco E, Galleguillos F. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. Chest 1991; 99: 1330-5.
- Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ. Prevalence of esophagitis in asthmatics. Gut 1992; 33: 872-6.
- Neverns F, Jonsens J, Piessens J. Prospective study on prevalence of esophageal chest pain in patients referred on a elective basis to a cardiac unit for suspected myocardial ischemia. Dig Dis Sci 1991; 36: 229-35.
- Cherian P, Smith LF, Bardhan KD. Esophageal tests in the evaluation of non cardiac chest pain. Dis Esophagus 1995; 8: 129-35.
- Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB. Twenty-four hour esophageal pH monitoring: The most useful test for evaluation non-cardiac chest pain. Am J Med 1991; 90: 576-83.
- Lantinga IJ, Sproffkin RP, McCroskery JH. One year psychological follow up of patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 62: 209-13.
- Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95 Suppl: 523-32.
- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med 2000; 34-9.
- Shan CA, Harding SM, Haile JM. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: an intra esophageal acid infusion study using state of the art technology. Chest 1994; 106: 731-7.
- Tuchman DN, Boyle JT, Pack AJ. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. Gastroenterology 1984; 87: 872-81.

26. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med* 2000; 108 Suppl 4A: S153-8.
27. Herve P, Denjcon A, Jian R. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to metacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 986-9.
28. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux treatment improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux: a critical review of the literature. *Chest* 1998; 87: 872-81.
29. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1.
30. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl 8: 58-64.
31. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomised study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-8.
32. May EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. *Chest* 1976; 69: 512-5.
33. Johnson DA, Drane WE, Curran J. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 583-93.
34. Gayner EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 801-5.
35. Champion GL, Richter JE. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease: chest pain, pulmonary and ear, nose, throat manifestations. *Gastroenterologist* 1993; 1: 18-33.
36. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8: 75-89.
37. Ohlman L, Olofsson J, Tibbling L. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: 228-30.
38. Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N, Hilbel A, Oleynikov D, Pope CE, Pellegrini CA. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 183-94.
39. Wong RKH, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl 8: S 15-22.
40. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, Levine PA. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Laryngoscope* 2001; 111: 2147-51.
41. Eherer AJ, Hobermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs GJ. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 462-7.
42. Gregory Head BL, Curtis DA, Kim L, Cello J. Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Prosthet Dent* 2000; 83: 675-80.
43. Lazarchik DA, Filler SJ. Dental erosion: predominant oral lesion in gastroesophageal disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl 8: S 33-8.
44. Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 837-45.