

Study of Pharynx and Laryngeal Clinical Characteristics in Gastroesophageal Reflux Patient

Dr. Moustafa Ibrahim *

Dr. Yasser Ali**

bara'at saluwm ***

(Received 11 / 12 / 2022. Accepted 5 / 2 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Gastroesophageal reflux is the reflux of stomach contents (Acid-Liquid-Gases) towards the esophageal tract, this regurgitation causes symptoms within the digestive system which known as typical gastroesophageal reflux, or it may causes symptoms outside the digestive system within the upper respiratory tract, when it is known as Atypical gastroesophageal reflux or laryngopharyngeal reflux (LPR), the symptoms of LPR are very similar to several diseases of the upper respiratory tract.

Research objective: The aim of this study is to find out the most common symptoms and clinical signs caused by gastroesophageal reflux in the pharynx and larynx, to establish early diagnosis, to identify possible treatment methods, and to study the improvement of these symptoms and signs after applying treatment.

Study materials and methods: A progressive statistical study (Prospective before and after study), which included 76 patients (54 males, 22 females) from the department of Ear, Nose and Throat (ENT) Disease at Tishreen University Hospital in Lattakia, Syria, during the period from September 2021 to August 2022. comprehensive examination was conducted for each patient with one of the following complaints (Dysphagia, Hoarseness, Globus Pharyngeus, Clearing The Throat, Chronic cough, Postnasal drip, Shortness of breath, Heartburn) and paper questionnaires were distributed to them, including Reflux Symptoms Index (RSI). All patients with RSI>13 were entered into this study and tested with laryngoscopy and pharyngoscopy investigated to looking for clinical signs. All patients were given PPI treatment in combination with diet and then followed up after 3 months of treatment. .

Results: The prevalence of symptoms and clinical signs of gastroesophageal reflux in pharynx and larynx was higher in males than females, it's most common in the age groups 30-39 years (34%), while the most common clinical symptoms were the Globus Pharyngeus 88%, Clearing The Throat 60%, Chronic cough 35%, Dysphagia 30%, Hoarseness 18%, Postnasal drip 15%, Heartburn 14%, Shortness of breath 9%. the most common clinical signs in the larynx were Diffuse erythema 69% Posterior commissure hypertrophy 61%, Laryngeal ventricular stenosis 46%, Vocal cord edema 38%, Diffuse larynx edema 35%, Granulation on the vocal cords 32%, Subglottic edema 28%, Thickening of the laryngeal mucosa 17%, after treatment Symptoms and clinical signs improved in 46 patients (60%), and the rate of improvement for each clinical symptom and each clinical sign was included in tables in our study.

Conclusion: The symptoms and clinical signs caused by gastroesophageal reflux in the pharynx and larynx are important and can't be ignored, especially since their diagnosis may be confused with several diseases affecting the upper respiratory tract, and they must be differentiated from them and an appropriate diagnosis should be made and early treatment methods should be determined before they develop into chronic diseases.

Keywords: Gastroesophageal reflux, or laryngopharyngeal reflux, Reflux Symptoms Index.

*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

**Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

***Master's student - College of Human Medicine - Lattakia - Syria

دراسة التغيرات السريرية في البلعوم والحنجرة عند مرضى القلس المعدي المريئي

د. مصطفى ابراهيم*

د. ياسر علي**

براءة سلوم***

(تاريخ الإيداع 11 / 12 / 2022. قُبِلَ للنشر في 5 / 2 / 2023)

□ ملخص □

المقدمة: القلس المعدي المريئي هو ارتجاع محتويات المعدة (حمض-سائل-غازات) باتجاه المري، عندما يسبب هذا القلس أعراض ضمن الجهاز الهضمي يعرف باسم داء القلس المعدي المريئي النموذجي، أو قد يسبب أعراض خارج الجهاز الهضمي ضمن الجهاز التنفسي العلوي وعندها يعرف باسم داء القلس المعدي المريئي غير النموذجي أو داء القلس البلعومي الحنجري الذي تتشابه أعراضه إلى حد كبير مع عدة أمراض تصيب الجهاز التنفسي العلوي.

هدف البحث: إن الهدف من هذه الدراسة هو معرفة أشيع الأعراض والعلامات السريرية التي يسببها القلس المعدي المريئي في البلعوم والحنجرة، ووضع التشخيص الباكر وتحديد طرق العلاج الممكنة ودراسة تحسن هذه الأعراض والعلامات بعد تطبيق العلاج.

المواد وطرق الدراسة: دراسة إحصائية تقدمية (Prospective before and after study)، شملت 76 مريض (54 ذكر، 22 أنثى) من مراجعي عيادة أمراض الأذن والأنف والحنجرة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سوريا خلال الفترة الزمنية الممتدة بين أيلول 2021 حتى شهر آب 2022، حيث تم أخذ القصة المرضية لجميع المرضى الذين راجعوا بأحد الشكايات التالية (عسرة بلع، بحة صوت، إحساس بوجود شيء عالق في الحلق، الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق، سعال مزمن، تنقيط أنفي خلفي، ضيق تنفس، حرقة معدة) وتوزيع عليهم استبيانات ورقية تشمل من ضمنها مقياس مشعر أعراض القلس RSI، جميع المرضى الذين كانت نتيجة المشعر أكبر أو تساوي 13 تم إدخالهم في هذه الدراسة وإجراء تنظير للحنجرة والبلعوم لديهم للتحري عن العلامات السريرية، بعدها تم إعطاء العلاج بمثبطات مضخة البروتون PPI بالمشاركة مع حمية غذائية لجميع المرضى ثم متابعتهم بعد 3 أشهر من العلاج.

النتائج: كانت نسبة شيع الأعراض والعلامات السريرية للقلس المعدي المريئي في البلعوم والحنجرة أعلى عند الذكور من الإناث، وأشيع في الفئات العمرية 30-39 سنة (34%)، بينما كانت أشيع الأعراض السريرية هي الإحساس بوجود شيء عالق في الحلق 88%، الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق 60%، سعال مزمن 35%، صعوبة بلع 30%، بحة صوت 18%، سيلان أنفي خلفي 15%، حرقة خلف القص 14%، ضيق تنفس 9%، بينما كانت أشيع العلامات السريرية في الحنجرة هي احمرار واحتقان مخاطية الحنجرة 69%، فرط ضخامة الصوار الخلفي 61%، تضيق البطين الحنجري 46%، وذمة الحبال الصوتية 38%، وذمة معممة في الحنجرة 35%، تشكلات حبيبية على الحبال الصوتية 32%، وذمة تحت المزمار 28%، تتخن الغشاء المخاطي للحنجرة 17%، بعد العلاج تحسنت الأعراض والعلامات السريرية لدى 46 مريض (60%) وتم إدراج نسبة تحسن كل عرض سريري وكل علامة سريرية ضمن جداول في دراستنا، كذلك لوحظ في الدراسة أن أشيع الأمراض المرافقة للقلس المعدي المريئي في الحنجرة هو الربو، وكان التدخين من العادات المرتبطة معه.

الخلاصة: إن الأعراض والعلامات السريرية التي يسببها القلس المعدي المريئي في البلعوم والحنجرة هامة ولا يمكن تجاهلها لاسيما أنه قد يختلط تشخيصها مع عدة أمراض تصيب الجهاز التنفسي العلوي، ولا بد من تفريقها عنها ووضع التشخيص المناسب لتحديد طرق العلاج المبكرة قبل أن تتطور إلى أمراض مزمنة.

الكلمات المفتاحية: قلس معدي مريئي، قلس بلعومي حنجري، مشعر الأعراض السريرية للقلس.

* استاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

** استاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالبة ماجستير - كلية الطب البشري - اللاذقية - سورية

مقدمة:

إن مصطلح القلس reflux مشتق من الكلمة [re "back"] أي إلى الخلف ومن كلمة [reflu "to flow"] أي الجريان نحو الخلف.

القلس المعدي المريئي Gastroesophageal Reflux هو مرور محتويات المعدة والاثني عشر إلى المري، وهي عملية فيزيولوجية طبيعية تحدث عدة مرات في اليوم خصوصاً بعد الوجبات كبيرة الحجم دون إحداث أعراض مزعجة أو أذية في مخاطية المريء.

داء القلس المعدي المريئي Gastroesophageal Reflux Diseases هو عودة محتويات المعدة والاثني عشر نحو المري على نحو أكثر من الحالة الطبيعية دون بذل أي جهد مما يؤدي إلى حدوث أعراض غير مريحة ومزعجة وطويلة الأمد لدى المريض تسبب مضاعفات في حالة الإزمان.

يقسم داء القلس المعدي المريئي إلى نوعين:

1- داء القلس المعدي المريئي النموذجي Typical GERD:

الذي تتجلى أعراضه ضمن الجهاز الهضمي وتشمل اللذع والقلس الحامضي وعسرة الهضم وقد تحدث أذية في مخاطية المري في حالات الإزمان تتراوح ما بين التهاب المري القلبي والتضيقات الهضمية ومري باريت.

2- داء القلس المعدي المريئي غير النموذجي Atypical GERD:

وهو الذي تتجلى أعراضه خارج الجهاز الهضمي ويعرف باسم داء القلس البلعومي الحنجري وهو عودة محتويات المعدة والاثني عشر إلى الحنجرة والبلعوم والأنف والرغامى مما يحرض على حدوث التهاب ضمن مخاطية هذا الطريق، في عام 1903 كان Coffin أول من شرح ظاهرة القلس البلعومي الحنجري حيث لاحظ أن ارتجاع محتويات المعدة من سائل وغاز يؤدي إلى حدوث عدة أعراض ضمن السبيل التنفسي العلوي، تزايدت حالات الإصابة بهذا الداء خلال آخر 30 عاما ويقدر أن حوالي 4-5% من المرضى المراجعين لعيادة أمراض الأذن والأنف والحنجرة مصابين به.

المواد وطرق الدراسة:

شملت هذه الدراسة 76 مريض (54 ذكر، 22 أنثى) من مراجعي عيادة أمراض الأذن والأنف والحنجرة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سوريا خلال الفترة الزمنية الممتدة بين أيلول 2021 حتى شهر آب 2022، حيث تم أخذ القصة المرضية لجميع المرضى الذين راجعوا بأحد الشكايات التالية (عسرة بلع، بحة صوت، إحساس بوجود شيء عالق في الحلق، الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق، سعال مزمن، تنقيط أنفي خلفي، ضيق تنفس، حرقنة معدة) وتوزيع عليهم استبيانات ورقية تشمل من ضمنها مقياس مشعر أعراض القلس RSI الذي يتحرى عن الأعراض السريرية التالية بحيث يحدد لكل عرض شدة تتراوح بين 0-5 درجة وحسب شدتها يختار المريض ما يشعر به (بحة صوت أو مشاكل في التصويت، الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق، زيادة المفرزات ضمن البلعوم وسيلان أنفي خلفي، صعوبة بلع الطعام والسوائل والأدوية، السعال بعد تناول الطعام أو بعد الاستلقاء، صعوبة تنفس أو نوبات من الاختناق، سعال مزعج، إحساس بوجود شيء عالق في الحلق أو كتلة ضمن البلعوم، حرقنة، ألم في الصدر، عسرة هضم، أو عودة مفرزات المعدة نحو الأعلى) جدول 1.

جميع المرضى الذين كانت نتيجة المشعر أكبر أو تساوي 13 تم إدخالهم في هذه الدراسة وإجراء تنظيف للحنجرة والبلعوم لديهم للتحري عن العلامات السريرية، بعدها تم إعطاء العلاج بمثبطات مضخة البروتون PPI بالمشاركة مع حمية غذائية (الامتناع عن تناول الأطعمة الغنية بالتوابل والأغذية الحامضية وتخفيف تناول الأطعمة الدسمة، عدم الاستلقاء مباشرة بعد تناول الطعام لمدة ساعتين على الأقل) لجميع المرضى ثم متابعتهم بعد 3 أشهر من العلاج، استبعدت الدراسة مرضى خباثات السبيل التنفسي العلوي، والمرضى الذين أعمارهم فوق 60 سنة وتحت 18 سنة.

جدول (1) مشعر الأعراض السريرية للقلس RSI	
5-4-3-2-1-0	بحة صوت أو مشاكل في التصويت
5-4-3-2-1-0	الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق
5-4-3-2-1-0	زيادة المفرزات ضمن البلعوم وسيلان أنفي خلفي
5-4-3-2-1-0	صعوبة بلع الطعام والسوائل والأدوية
5-4-3-2-1-0	السعال بعد تناول الطعام أو بعد الاستلقاء
5-4-3-2-1-0	صعوبة تنفس أو نوبات من الاختناق
5-4-3-2-1-0	سعال مزعج
5-4-3-2-1-0	إحساس بوجود شيء عالق في الحلق أو كتلة ضمن البلعوم (اللزمة البلعومية)
5-4-3-2-1-0	حرقة، ألم في الصدر، عسرة هضم، أو عودة مفرزات المعدة نحو الأعلى
	المجموع

النتائج:

كانت نسبة شيع أعراض وعلامات القلس أعلى عند الذكور بنسبة 71% مقارنة بنسبة الانتشار عند الإناث 29%، تراوحت أعمار المرضى بين 18-60 سنة بمتوسط عمري 51 سنة، حيث كان (34.21%) من المرضى ضمن الفئة العمرية 30-39 سنة تلاها المرضى ضمن الفئة العمرية (18-29) بنسبة (31.5%).

كان شيع الأعراض والعلامات السريرية أعلى عند المدخنين بنسبة 67%، حوالي 55% من مرضى الدراسة لم يعانون من أي أمراض مزمنة مرافقة، بينما لوحظ وجود الربو عند 21% من المرضى والسكري نمط ثاني عند 13% من المرضى وارتفاع الضغط الشرياني عند 10% من المرضى.

كانت أكثر الأعراض السريرية شيوعاً عند مرضى الدراسة بالترتيب جدول(2):

- 1- إحساس بوجود شيء عالق في الحلق بنسبة 88%.
- 2- الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق بنسبة 60%.
- 3- سعال مزمن بنسبة 35%.
- 4- صعوبة بلع بنسبة 30%.
- 5- بحة الصوت بنسبة 18%.
- 6- سيلان أنفي خلفي بنسبة 15%.
- 7- حرقه خلف القص بنسبة 14%.
- 8- ضيق تنفس بنسبة 9%.

كانت أكثر العلامات السريرية شيوعاً في البلعوم لدى مرضى الدراسة:

- 1- احتقان مخاطية الجدار الخلفي للبلعوم بنسبة 26%.
- 2- تشكلات حبيبيومية على الجدار الخلفي بنسبة 13%.
- 3- تسمك الغشاء المخاطي للبلعوم بنسبة 5%.
- 4- كانت أكثر العلامات السريرية شيوعاً في الفم لدى مرضى الدراسة:
- 5- احتقان السويقة الأمامية بنسبة 56%.
- 6- ضخامة اللوزة اللسانية بنسبة 39%.
- 7- لسان ملطخ بنسبة 30%.
- 8- احمرار وتوذم اللهاة بنسبة 15%.

كانت أكثر العلامات السريرية شيوعاً في الحنجرة لدى مرضى الدراسة جدول(3):

- 1- احمرار واحتقان مخاطية الحنجرة بنسبة 69%.
- 2- فرط ضخامة الصوار الخلفي بنسبة 61%.
- 3- تضيق البطين الحنجري بنسبة 46%.
- 4- وذمة الحبال الصوتية بنسبة 38%.
- 5- وذمة معمة في الحنجرة بنسبة 35%.
- 6- تشكلات حبيبيومية على الحبال الصوتية بنسبة 32%.
- 7- وذمة تحت المزمار بنسبة 28%.
- 8- نتخن الغشاء المخاطي للحنجرة بنسبة 17%.

تم تطبيق العلاج بمثبطات مضخة البروتون بالمشاركة مع الحمية الغذائية لمدة 3 أشهر على جميع مرضى الدراسة، تحسن 46 مريض من أصل 76 مريض بنسبة 60%، ولم يلاحظ أن جنس المريض أو عمره كانا يؤثران على نسبة التحسن.

تحسنت الأعراض السريرية كالتالي: إحساس بوجود شيء عالق في الحلق 61%، الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق 33%، سعال مزمن 21%، بحة الصوت 10%، حرقة خلف القص 9%، بينما لم يلاحظ أي تحسن ملحوظ في السيلان الأنفي الخلفي وصعوبة البلع وضيق التنفس.

كان للعلاج أثر واضح في تحسن العلامات السريرية التالية جدول(4):

احتقان الجدار الخلفي للبلعوم 19%، تسمك الغشاء المخاطي للبلعوم 3%، احتقان السويقة الأمامية 52%، ضخامة اللوزة اللسانية 32%، احمرار وتوذم اللهاة 18%، احمرار واحتقان مخاطية الحنجرة 59%، فرط ضخامة الصوار الخلفي 46%، تضيق البطين الحنجري 31%، وذمة الحبال الصوتية 25%، وذمة تحت المزمار 15%.

كانت نسبة التحسن أعلى عند الذكور المدخنين 58% مقارنة مع الإناث المدخنات، بينما لم يؤثر العلاج على المرضى الكحوليين، كان التحسن عند مرضى الأمراض المزمنة أفضل عند مرضى الربو الذكور 10%.

النسبة المئوية	عدد المرضى الذين تكرر لديهم العرض	الأعراض الرئيسية لدى المرضى جدول(2)
18.42%	14	بحة الصوت
88.15%	67	إحساس بوجود شيء عالق في الحلق (اللزمة البلعومية)
60.52%	46	الرغبة المستمرة بتنظيف الحلق
30.26%	23	صعوبة البلع
35.52%	27	سعال مزمن
9.21%	7	ضيق نفس
15.78%	12	سيلان أنفي خلفي
14.47%	11	حرقة خلف القص
النسبة المئوية	عدد المرضى الذين تكرر لديهم العرض	العلامات السريرية في الحنجرة جدول(3)
28.9%	22	وذمة تحت المزمار
46.05%	35	تضيق البطين الحنجري
69.7%	53	احمرار واحتقان مخاطية الحنجرة
38.15%	29	وذمة الحبال الصوتية
35.5%	27	وذمة معممة في الحنجرة
61.8%	47	فرط ضخامة الصوار الخلفي
32.8%	25	تشكلات حبيبية على الحبال الصوتية
17.1%	13	تنخن الغشاء المخاطي للحنجرة

جدول (4): يبين تحسن الأعراض السريرية لدى مرضى الدراسة بعد العلاج

P-value	المرضى الذين لم تتحسن لديهم الأعراض	المرضى الذين تحسنت لديهم الأعراض	عدد المرضى قبل العلاج	الشكايات الرئيسية لدى المرضى
0.004	2 (2.63%)	10 (13.69%)	14 (18.42%)	بحة الصوت
0.004	20 (26.31%)	47 (61.84%)	67 (88.15%)	إحساس بوجود شيء عالق في الحلق
0.03	13 (17.10%)	33 (43.42%)	46 (60.52%)	رغبة مستمرة بتنظيف الحلق
0.07	8 (10.52%)	15 (19.73%)	23 (30.26%)	صعوبة بلع
0.024	11 (14.47%)	16 (21.05%)	27 (35.52%)	سعال مزمن
0.499	6 (7.89%)	1 (1.31%)	7 (9.21%)	ضيق نفس
0.153	9 (11.84%)	3 (3.94%)	12 (15.78%)	سيلان أنفي خلفي
0.04	4 (3.61%)	7 (9.21%)	11 (14.47%)	حرقة خلف القص

المناقشة:

يسبب داء القلس المعدي المريئي عودة محتويات المعدة إلى المري وإحداثها أذية ضمن مخاطية المري محدثة بذلك عدة تظاهرات سريرية ضمن مخاطية المري، لكن أحيانا قد تعود هذه المفرزات إلى خارج المري وتسبب ما يعرف باسم القلس البلعومي الحنجري الذي يحدث أذية في مخاطية البلعوم والحنجرة، والذي غالبا ما تكون أعراضه السريرية صامتة ويكشف عنها في مراحل متأخرة عندما تسبب حدوث تغيرات سريرية مزمنة في مخاطية الحنجرة والبلعوم. تم دراسة هذا الأمر بشكل أعمق خلال السنوات الأخيرة وتبين أن القلس المعدي المريئي قد يسبب العديد من التظاهرات السريرية في الفم والبلعوم والتي قد تتشابه إلى حد كبير مع التظاهرات السريرية لأمراض أخرى تصيب هذا السبيل، إضافة إلى أهمية وضع التشخيص المبكر اعتمادا على عدة مقاييس ومشعرات وفحوص سريرية هامة واتخاذ بعدها القرار العلاجي الأفضل منعا لتطور الحالة وحدث تغيرات مزمنة غير قابلة للتراجع.

الخلاصة:

إن الأعراض والعلامات السريرية التي يسببها القلس المعدي المريئي في البلعوم والحنجرة هامة ولا يمكن تجاهلها لاسيما أنها قد تختلط تشخيصها مع عدة أمراض تصيب الجهاز التنفسي العلوي ولا بد من تفريقها عنها ووضع التشخيص المناسب لتحديد طرق العلاج المبكرة قبل أن تتطور إلى حالة مزمنة.

Reference

1. George A. Gates, MD and William W. Clark, CURRENT Diagnosis and Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery, FOURTH EDITION, 2020, p653,655,656.
2. Cummings, Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Paul w.flint, bruce h.haughy, Valerie J.lund, Fifth Edition 2010.
3. Thomas R.Van De Water, Hinrich Stecker. Otolaryngology Basic science and Clinical Review 2006, 499:516.
4. James B.Snow, Jhon Jacob Ballenger. Ballenger's otorhinolaryngology head and Neck Surgery, 16th edition 2003,1090:1108.
5. K.J.Lee, Yvonne Chan. Essential otolaryngology Head and Neck Surgery, 10th edition 2012, 529:536.
6. Feldman M, Friedman L et al. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed.: Saunders.
7. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900.
8. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos P, et al. Symptoms and signs outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a critical systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2019;129(5):1174.
9. Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. J Voice 2009;23:498-504.
10. Habermann W, Schmid C, Neumann K, et al. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in otolaryngologic practice. J Voice. 2012;26:e123-e127.
11. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112:481-491.
12. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(5):762-782.
13. 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. Ylitalo R, Lindestad P, Hertegard S.
14. Pharyngeal and laryngeal symptoms and signs related to extraesophageal reflux in patients with heartburn in gastroenterology practice: a prospective study. Clinical Otolaryngology 2005;30:347-52.
15. Murry T, Tabaei A, Aviv JE. Respiratory retraining of refractory cough and laryngopharyngeal reflux in patients with paradoxical vocal fold movement disorder. Laryngoscope 2004;114:1341-45.
16. Lechien JR, Finck C, Huet K, et al. Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective, aerodynamic, and acoustic voice assessments of responder and nonresponder patients [published online July 26, 2018]. J Voice. doi:10.1016/j.jvoice.2018.05.014.
17. Connor NP, Palazzi-Churas KLP, Cohen SB, et al. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. J Voice 2007;21:189-202.
18. Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The reliability of the reflux finding score among general otolaryngologists. J Voice. 2015;29(5):572-577.

19. McCann AJ, et al. The role of pepsin in epithelia-mesenchymal transition in idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope*. 2019;130:154.
20. Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Le Bon SD, Crevier-Buchman L, Harmegnies B, Finck C, Akst LM. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: a systematic review. *Laryngoscope*. 2019; <https://doi.org/10.1002/lary.27932>.
21. Arruda Henry MA, Martins RH, Lerco MM, Carvalho LR, Lamônica-Garcia VC. Gastroesophageal reflux disease and vocal disturbances. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):98–103.
22. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(2):253–9.
23. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193–202.
24. Karyanta M, Satrowiyoto S, Wulandari DP. Prevalence ratio of otitis media with effusion in laryngopharyngeal reflux. *Int J Otolaryngol*. 2019;2019:7460891.
25. Lechien, J.R.; Akst, L.M.; Hamdan, A.L.; Schindler, A.; Karkos, P.D.; Barillari, M.R.; Calvo-Henriquez, C.; Crevier-Buchman, L.; Finck, C.; Eun, Y.G.; et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. **2019**, 160, 762–782.
26. El-Serag HB, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):979–83.
27. Bacciu A, et al. Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(5):545–8.
28. Nathan SD, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221–9.
29. Ohki M, Kikuchi S. Nasal, oral, and pharyngolaryngeal manifestations of pemphigus vulgaris: endoscopic ororhinolaryngologic examination. *Ear Nose Throat J*. 2017;96(3):120–7.
30. Parsel SM, Wu EL, Riley CA, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux associated with laryngeal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(7):1253–64.e5.