











Araştırma Makalesi | Research Article

NON-EROZİF REFLÜ HASTALIĞININ TANISINDA İMPEDANS-PH METRENİN ROLÜ: KLİNİK BULGULAR VE REFLÜ KARAKTERİZASYONU

THE ROLE OF IMPEDANCE-PH MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF NON-EROSIVE REFLUX DISEASE: CLINICAL FINDINGS AND REFLUX CHARACTERIZATION

✉  Yasemin Bakkal Temi^{1*},  Altay Çelebi²,  Ömer Şentürk³,  Deniz Öğütmen Koç⁴,  Göktuğ Şirin²,  Uğur Korkmaz⁵,
 Ali Erkan Duman²,  Gökhan Dindar⁶,  Neslihan Bozkurt⁷,  Sadettin Hülagü²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ³Medikal Park Göztepe Hastanesi, İstanbul, Türkiye. ⁴Gaziosmanpaşa Taksim İlk Yardım Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye. ⁵Lokman Hekim İstanbul Hastanesi, İstanbul, Türkiye. ⁶Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli, Türkiye. ⁷Beykoz Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye.



Öz

Amaç: Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusu geri dönmesiyle gelişen semptomlar ve komplikasyonlardan oluşur. Non-eroziv reflü hastalığı (NERH) olan hastalarda, pH metre sıklıkla normal bulunsa da semptomların devam ettiği saptanmıştır. Bu çalışma, NERH hastalarında impedans-pH metrenin tanındaki rolünü ve reflü karakterizasyonunun klinik bulgularla ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Eylül 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne tipik reflü semptomlarıyla başvuran ve endoskopik incelemede özofajit tespit edilmeyen 40 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 24 saatlik ambulator özofageal impedans-pH monitörizasyonu verileri manuel olarak analiz edildi. Klinik semptomlar ile impedans-pH verileri arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 42 (22-65) yıl olup, 23'ü (%58) kadın, 17'si (%42) erkektir. Pirozis sıklığı haftada birden fazla olan hastaların %95,8'inde hafif asit reflü tespit edilmiştir (p=0,029). Asit reflü grubunda pirozis şiddeti anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken (p=0,04), gaz reflüsü olan hastalarda hafif asit reflü sayısı daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,005).

Sonuç: Çalışmamız, non-eroziv reflü hastalarında yalnızca asit reflüsünün değil, hafif asit reflüsünün de semptom gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Özofajit gelişmese bile gaz ve karma reflü tiplerinin semptomlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. İmpedans-pH monitörizasyonu, asit dışı reflülerin tanısında pH metreden daha kapsamlı bilgi sağlamaktadır ve NERH hastalarının yönetiminde öncelikli bir tanı yöntemi olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İmpedans-pH monitörizasyonu, Non-eroziv reflü hastalığı, asit dışı reflü

ABSTRACT

Objective: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by symptoms and complications resulting from the backflow of gastric contents into the esophagus. Although pH monitoring often appears normal, symptoms persist in patients with nonerosive reflux disease (NERD). The objective of this research was to examine the effectiveness of impedance pH monitoring in identifying NERD and explore its relationship with reflux characteristics and clinical observations.

Method: The data of 40 patients who presented with classic reflux symptoms and were found to have no esophagitis upon endoscopic examination at the Kocaeli University Gastroenterology Clinic between September 2009 and February 2011 were retrospectively analyzed. The 24-hour ambulatory esophageal impedance-pH monitoring data were manually analyzed. The relationship between the clinical symptoms and impedance pH data was also assessed.

Results: The patients' average age 42 (range, 22-65) years, with 23 (58%) females and 17 (42%) males. Acid reflux was detected in 95.8% of the patients who experienced heartburn more than once per week (p=0.029). The severity of heartburn was significantly higher in the acid reflux group (p=0.04), whereas the number of patients with mild acid reflux was significantly higher among those with gas reflux (p=0.005).

Conclusion: The findings of our research indicate that both severe and mild forms of acid reflux may contribute significantly to symptom manifestation in individuals diagnosed with non-erosive reflux disease. It has been found that gas and mixed reflux types are associated with symptoms, even in the absence of esophagitis. Compared to pH monitoring alone, impedance-pH monitoring offers a more comprehensive assessment for identifying non-acid reflux. As such, it should be considered the preferred diagnostic approach when managing patients with NERD.

Keywords: Impedance-pH monitoring, Non-erosive reflux disease, non-acid reflux

* İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Yasemin Bakkal Temi; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 41001, Umuttepe, İzmit, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75, e-mail/e-posta: yasemintemi1@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 21.10.2024

Kabul/Accepted: 24.02.2025

Online Yayın/Published Online: 28.02.2025

Giriş

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa geri kaçması sonucu gelişen semptomlar ve komplikasyonlarla karakterize, klinik açıdan önemli bir sağlık sorunudur. GÖRH, dünya genelinde yaklaşık %10-25 oranında bir prevalansa sahiptir.^{1,2} GÖRH, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayalı olarak üç farklı fenotipte sınıflandırılmaktadır: Eroziv olmayan reflü hastalığı (NERH), eroziv özofajit, ve Barrett özofagusu. NERH, endoskopik incelemede özofagus mukozasının normal olarak görüldüğü, ancak reflü semptomlarının varlığı ile tanımlanır.³ NERH reflü hastalığının en sık karşılaşılan tipi olup, yaklaşık %60-70 oranında görülmektedir.⁴ GÖRH genellikle pirozis ve regürjitasyon gibi semptomlarla kendini göstermekle birlikte, atipik olarak, göğüs ağrısı, diş erozyonu, kronik öksürük, larenjit veya astım gibi ekstraözofageal semptomlarla da ortaya çıkabilir.^{5,6}

Geleneksel olarak, GÖRH tanısında kullanılan 24 saatlik pH-metre yöntemi, yalnızca asit reflüsünü tespit etme kapasitesine sahiptir. Bu sınırlılık, hastaların önemli bir bölümünde tanısız yetersizliklere yol açabilmekte ve asit dışı ya da zayıf asit reflülerin varlığını ortaya koyamamaktadır. Bu durumda, yanlış bir şekilde "fonksiyonel heartburn" tanısı konulması riski artmakta ve hastaların uygun tedaviye yönlendirilmesi zorlaşmaktadır. İmpedans-pH monitörizasyonu ise reflü materyalinin pH değerine ek olarak fiziksel özelliklerini (gaz, sıvı, karma) de değerlendirerek daha kapsamlı bir tanısız yaklaşım sunmaktadır. Bu yöntem, reflü türlerinin daha doğru bir şekilde sınıflandırılmasına ve özellikle asit dışı reflülerin tanınmasına imkan sağlar.⁷

Bu çalışmada amaç, NERH olan hastalarda, özofageal impedans-pH monitörizasyonu kullanarak reflü türlerini (asit reflü, zayıf asit reflü, asit dışı reflü ve reflü olmayan) saptamak ve bu türlerin klinik semptomlarla ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu çalışmada, Eylül 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne pirozis ve/veya regürjitasyon gibi tipik reflü semptomları ile başvuran ve konvansiyonel endoskopi ile özofajit tespit edilmeyen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, reflü semptom anketini eksiksiz doldurmuş ve 24 saatlik intralüminal özofageal impedans-pH monitorizasyonu tamamlanan, Son 4 hafta içerisinde proton pompa inhibitörü (PPI) veya H2 reseptör blokeri kullanmayan hastalar dahil edildi. Endoskopik özofajit tespit edilenler veya eksik veri bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (KOÜ.İAEK 2010/49).

İntralüminal özofageal impedans-pH monitorizasyonu işlemi öncesinde, hastaların alt özofagus sfinkter yerini tayin etmek için manometrik inceleme yapıldı. Hastalar, ambulatuvar impedans-pH metre ile 24 saat boyunca günlük aktivitelerine devam etti. Bu süreçte elde edilen

kayıtlar manuel olarak analiz edildi. Reflü epizotları, impedans ve pH değişikliklerine göre asit, zayıf asit ve asit dışı reflü olarak sınıflandırıldı. Sıvı, gaz ve karma reflüler, toplam zaman ve pH<4 geçen süreler, reflü epizot sayıları ve diğer ilgili parametreler ayrı ayrı değerlendirildi. Değerlendirme yapılırken, Zerbib ve ark. 2005 yılında sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmadaki normal değerler referans alındı.⁸

Reflü semptomlarının değerlendirilmesinde, Ege Üniversitesi tarafından doğrulanmış ve Türk popülasyonu için uyarlanmış bir reflü anketi kullanıldı.⁹ Bu ankette yer alan regürjitasyon ve pirozis süresi, sıklığı ve şiddeti, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü, hazımsızlık, şişkinlik, gibi parametreler incelendi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 17.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda "ki-kare testi" uygulanmış, ancak alt gruplardaki hasta sayısının yetersiz olduğu durumlarda "Fischer's exact testi" tercih edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığı ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için, bu değişkenlerin analizi nonparametrik yöntemlerden "Mann-Whitney U testi" ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya, klasik reflü semptomları olan ve endoskopisinde özofajiti bulunmayan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 42±13 yıl (22-65) olarak hesaplanmıştır. Kadın hasta sayısı 23 (%57,5), erkek hasta sayısı 17 (%42,5) olarak belirlenmiştir. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26,5±4,7 kg/m² (19,5-35,8) olarak saptanmıştır.

Semptomların Sıklığı, Şiddeti ve Süresi

Hastalarda pirozis sıklığı; 13 hastada (%32,5) haftada 1 kez, 13 hastada (%32,5) haftada 2-6 kez, 11 hastada (%27,5) her gün, 3 hastada (%7,5) ise hiç görülmemiştir. Pirozis şiddeti %52,5 hastada orta, %22,5'inde şiddetli, %17,5'inde ise hafif olarak değerlendirilmiştir. Regürjitasyon sıklığı ise hastaların %55'inde haftada 2-6 gün, %17,5'inde her gün ve %27,5'inde haftada 1 kez olarak tespit edilmiştir. Göğüs ağrısı (%55), yutma güçlüğü (%40), hazımsızlık (%80) ve şişkinlik (%82,5) gibi semptomlar da sıklıkla bildirilmiştir. Pirozis ve regürjitasyon süreleri sırasıyla 4,12±3,17 yıl ve 3,80±2,85 yıl olarak hesaplanmıştır.

Semptomlar ve İmpedans Bulguları Arasındaki İlişki

Pirozis semptomu haftada 1'den fazla olan 24 hastanın 23'ünde hafif asit reflü saptanırken, pirozisi haftada 1 ve daha az olan 16 hastanın yalnızca 5'inde hafif asit reflü görülmüştür (p=0,029). Diğer semptomlar ile hafif asit reflü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan hasta gruplarında

yapılan analizlerde semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

DeMeester pH skoru 14,72'nin üzerinde olan ve toplam asit reflü yüzdesi $\geq 4\%$ olan hastalar "asit reflü grubu", diğer hastalar ise "asit dışı reflü grubu" olarak sınıflandırılmıştır. Asit reflü grubu ile reflüsü olmayan grup karşılaştırıldığında, pirozis şiddeti asit reflü grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur

($p=0,04$). Asit reflü hastalarında pirozis sıklığı, regürjitasyon sıklığı ve şiddeti daha yüksek olmasına rağmen, reflüsü olmayan gruptaki düşük hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

Asit dışı reflü grubu ile reflüsü olmayan grup karşılaştırıldığında, asit dışı reflü grubunda pirozis sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,05$). Ancak diğer parametrelerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 1. Semptomlar ve İmpedans Bulguları Arasındaki İlişki

Klinik bulgu	Hafif Asit Reflü (n=34)			Asit Dışı Reflü (n=3)			Asit Reflü (n=16)			Reflüsü Olmayan (n=5)		
	p	OR	GA	p	OR	GA	p	OR	GA	p	OR	GA
Pirozis sıklığı	0,03	10,4	1,1- 100,6	1,0	1,4	0,1-16,4	0,4	2,3	0,5-10,3	0,1	0,1	0,0-1,3
Pirozis şiddeti	0,2	3,9	0,6-23,4	0,6	0,7	0,6-0,9	0,7	1,7	0,3-8,7	0,1	0,2	0,0-1,2
Regürjitasyon Şiddeti	0,3	3,3	0,6-19,4	0,5	0,7	0,6-0,9	0,7	1,4	0,3-7,1	0,1	0,2	0,0-1,4
Göğüs Ağrısı	0,6	1,2	1,0-1,4	0,4	3,2	0,2-42,2	0,3	1,2	1,0-1,5	1,0	0,8	0,7-0,9
Yutma Güçlüğü	1,0	1,4	0,2-8,7	0,6	3,3	0,3-39,7	0,3	2,9	0,1-16,2	0,6	0,3	0,0-3,3
Hazımsızlık	0,3	1,3	1,1-1,6	0,5	0,5	0,3-39,7	0,7	0,4	0,0-4,0	0,6	0,8	0,6-0,9
Şişkinlik	1,0	0,9	0,1-9,5	1,0	0,8	0,7-0,9	0,6	1,5	0,6-1,4	1,0	0,8	0,1-8,7

OR: Olasılık oranı GA: Güven aralığı

Reflü Türlerinin Klinik ve İmpedans Bulguları ile Karşılaştırılması

Gaz, sıvı ve karma reflü türleri değerlendirildiğinde, gaz reflü ortalaması $85,60 \pm 87$ (1-403), karma reflü $97,15 \pm 89,8$ (6-462) ve sıvı reflü $30,8 \pm 28,9$ (0-134) olarak bulunmuştur. Klinik semptomlar açısından, pirozis sıklığı ve şiddeti ile sıvı, gaz ve karma reflü arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,5$, $p=1,00$, $p=0,20$).

Reflü Türleri ile İmpedans Bulgularının Karşılaştırılması

Sıvı reflüsü olanlarda hafif asit reflü sayısı ortalama 145,69 iken, olmayanlarda 77,26 olarak bulunmuştur ($p=0,005$). Gaz reflüsü olan hastalarda, hafif asit reflü sayısı ortalama 114,97 iken, gaz reflüsü olmayan hastalarda bu değer 26,57 olarak tespit edilmiştir ($p=0,005$). Gaz reflüsü olan hastalarda asit reflü sayısı belirgin şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Karma reflüsü olan hastalarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,016$).

Tartışma

Pirozis ve regürjitasyon, GÖRH'ün en sık görülen semptomları arasında kabul edilmektedir.¹⁰ Bununla birlikte, semptomların varlığı tek başına ayırıcı tanıya ulaşmak için yeterli değildir.^{10,11} Bu semptomlara sahip hastalar, GÖRH spektrumunun yanı sıra, akalazyza, özofageal dismotilite veya fonksiyonel mide yanması gibi 'reflü dışı' durumlarla da karşı karşıya olabilirler. Tipik olarak bu semptomlarla başvuran hastalara PPI tedavisi önerilir ve çoğu zamanda semptom iyileşmesine katkı sağlayabilir.¹² Çalışmamızda asit reflü grubu ile reflüsü olmayan grup karşılaştırıldığında, pirozis şiddeti asit reflü grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Bu semptomatik hastaların PPI tedavisine verdikleri dramatik iyileşmeyi destekler.

Gastroözofageal reflü hastalığında tipik semptomlardan pirozis ve regürjitasyon, genellikle asit reflü ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda, hafif asit reflüsü ile pirozis sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p=0,029$). Bu bulgu, NERH'de yalnızca asit reflüsünün değil, hafif asit reflüsünün de semptom oluşumunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Savorino ve ark. yapmış olduğu çalışma, asit dışı reflünün de semptomları tetikleyebileceğini göstermiştir.¹³ Bu sonuçlar, asit reflü materyali dışındaki reflülerinde semptomu neden olabileceğini destekler.

Bu çalışmada pirozis dışında kalan klinik parametrelerin, impedans-pH monitörizasyon verileri ile örtüşmediğini ve bu semptomların tek başına reflü tanısı koymada yeterli olmadığını tespit ettik. Özellikle regürjitasyon, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü, hazımsızlık ve şişkinlik gibi semptomlar, impedans-pH metre ile ölçülen reflü tipleri arasında anlamlı farklar göstermemiştir. Bu bulgular, kesin tanı için objektif testler ile değerlendirme yapılmasının önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Uluslararası diğer çalışmalar da benzer şekilde, klinik semptomların reflü tanısında tek başına yeterli olmadığını ve fonksiyonel testlerin gerekliliğini vurgulamaktadır.¹⁴

İmpedans-pH monitorizasyonu, yalnızca reflü materyalinin asidik, hafif asidik veya asit dışı özelliklerini ölçmekle kalmayıp, aynı zamanda reflü bolusunun fiziksel özelliklerini de değerlendiren önemli bir yöntemdir. Bu teknik sayesinde sıvı, gaz ve karma reflü tipleri objektif olarak ölçülebilmektedir. Yapılan analizlerde, gaz ve karma reflü ortalamaları daha yüksekken, sıvı reflü ortalaması daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Karma reflünün NERH'da daha sık semptomu neden olabileceği görülmüştür.^{15,16} Bulgularımız, gaz ile karma reflü tiplerinin, özofajit gelişmeksizin semptomlara neden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle dahil etme kriterlerini karşılayan yalnızca 40 hastanın yer almasıdır. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini ve istatistiksel gücünü sınırlamaktadır. NERH ve asit dışı reflü arasındaki ilişkinin daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için prospektif daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, asit dışı reflü özofagus mukozasına daha az zarar vermekle birlikte, non-erozif reflü hastalarında reflü semptomlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamız, NERH hastalarının hafif asit reflüsüne karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Özellikle PPI tedavilerine yanıt vermeyen hastaların yönetiminde asit dışı reflünün dikkate alınması gerekmektedir. Asit dışı reflü hastalarının önemli bir orana sahip olduğu ve pH-metrenin tek başına yetersiz kaldığı NERH tanısında impedans-pH metre ilk tercihlerden biri olmalıdır.

Açıklama

28. Ulusal Gastroenteroloji Haftası (16-21 Kasım 2011 Antalya) sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Etik Komitesi'nden alınan onay doğrultusunda retrospektif olarak yürütülmüştür (KOÜ.İAEK 2010/49).

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada, herhangi bir birey veya kurumla çıkar çatışması mevcut değildir.

Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Yazar Katkısı

YBT, AÇ, ÖŞ, SH: Çalışmanın fikrinin geliştirilmesi, hipotezin oluşturulması ve çalışma tasarımının hazırlanması; YBT, DÖK, GŞ, UK, AED, GD, NB: Materyal hazırlama, veri toplama ve analizinin gerçekleştirilmesi, istatistiksel değerlendirme; YBT: Makalenin ilk taslağının yazılması; AÇ, ÖŞ, SH: Makalenin nihai halinin düzenlenmesi ve yayın sürecinin eleştirilmesini.

Kaynaklar

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-1456. doi:10.1016/s0016-5085(97)70025-8
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-880. doi:10.1136/gutjnl-2012-304269
3. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1901-1909. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05912.x

4. Fass R. Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease (NERD): Comparison of Epidemiologic, Physiologic, and Therapeutic Characteristics. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(2):131. doi:10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d
5. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(1):71-91. doi:10.1016/j.gtc.2012.11.004
6. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920; quiz 1943. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
7. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Savarino V, Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1881-1889. doi:10.1007/s10620-017-4625-8
8. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):1011-1021. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02677.x
9. Kitapcioglu G, Mandiracioglu A, Bor S. Psychometric and methodological characteristics of a culturally adjusted gastroesophageal reflux disease questionnaire. *Dis Esophagus*. 2004;17(3):228-234. doi:10.1111/j.1442-2050.2004.00413.x
10. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl):S15-23. doi:10.1016/s0002-9270(03)00011-x
11. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335(8683):205-208. doi:10.1016/0140-6736(90)90287-f
12. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):267-275. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01659.x
13. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1053-1061. doi:10.1038/ajg.2009.670
14. Soto Pérez JC, Icaza ME, Vargas F, Valdovinos Díaz MA. [Non-erosive gastroesophageal reflux disease. Incidence of clinical forms, characteristics of esophageal exposure to acid and symptomatic correlations]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2003;68(2):113-119.
15. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):443-447. doi:10.1136/gut.2007.130104
16. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout AJPM. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2470-2475. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00945.x