



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SERVİKAL ÖZOFAGUS YERLEŞİMLİ HETEROTOPIK GASTRİK
MUKOZA İLE LARENGOFARENGEAL REFLÜ İLİŞKİSİ

Dr. Hande EZERARSLAN

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şefik Halit AKMANSU

ANKARA

2011

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince, her zaman desteğini gördüğüm, yetişmemde büyük emeği geçen, saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK'e, tezimin hazırlanmasında önemli katkıları olan ve yardımlarını esirgemeyen, cerrahi sanatını öğrenmemde büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Şefik Halit AKMANSU'ya, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Sefa KAYA'ya ve bana ve asistan arkadaşlarıma destek olup yol gösteren Yrd. Doç. Dr. Güçlü Kaan BERİAT'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimimin ilk yılında kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum Anabilim dalının kurucu başkanı Prof. Dr. Rıza KESER'i saygıyla anarım.

Bu çalışmada emeği geçen Doç. Dr. Sedef KURAN, Dr. Zişan ÖZGÜLER, Dr. Mehmet ÇOBAN'a ve hem tezimde hem de diğer çalışmalarımnda istatistik konusunda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ALHAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta Dr. Melek DEMİRDAĞ olmak üzere tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan, geleceğime ışık tutan annem Gülten ARSLAN'a, çalışmalarımnda bana yol gösteren ağabeyim Dr. Uğur ARSLAN'a, desteklerini esirgemeyen babama, her zaman yanımda olan eşime ve enerji kaynağım, oğlum Gökhan'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürler...

Dr. Hande EZERARSLAN

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Resimler ve Şekiller Dizini.....	vii
Grafikler ve Tablolar Dizini.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Larenks Embriyolojisi.....	4
2.2. Larenks Anatomisi.....	5
2.2.1. Larenks Boşluğu.....	5
2.3. Larenks Histolojisi.....	11
2.4. Larenks Fizyolojisi ve Fonksiyonları.....	11
2.4.1. Sfinkter Fonksiyonu.....	11
2.4.2. Solunum Fonksiyonu.....	12
2.4.3. Fonasyon Fonksiyonu.....	12
2.4.4. Yutma Fonksiyonu.....	13
2.4.5. Öksürük Fonksiyonu.....	14
2.4.6. Fiksatif Fonksiyonu.....	14
2.5. Özofagus Embriyolojisi.....	14
2.6. Özofagus Anatomisi.....	15
2.7. Özofagus Histolojisi ve İnnervasyonu.....	17
2.8. Mide Histolojisi.....	19
2.9. Servikal Özofagus Yerleşimli Heterotopik Gastrik Mukoza.....	19

2.10. Özofagus Fiziolojisi Ve Anti-Reflü Bariyerler.....	22
2.10.1 Yutma.....	22
2.10.2 Özofageal Peristaltizm.....	23
2.10.3 Antireflü Bariyerler.....	24
2.11. Larengofarengeal Reflü Hastalığı.....	28
2.11.1 Tanı.....	28
2.11.2 Tedavi.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTISMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	67
SUMMARY.....	68
KAYNAKLAR.....	70
EKLER	
Ek 1.....	83
Ek 2.....	84

KISALTMALAR

AJC: American Joint Comitee

AÖS: Alt özofageal sfinkter

BTH: Boğazda takılma hissi

BTİ: Boğaz temizleme ihtiyacı

DARI: Distal ayakta reflü indeksi

DARS: Distal ayakta reflü süresi

DLÖ: Diffuz larengeal ödem

DR: Distale reflü

DS: DeMeester Skoru

DS+ : DeMeester Skoru $\geq 14,7$

DTRI: Distal toplam reflü indeksi

DTRS: Distal toplam reflü süresi

DTRSA: Distal toplam reflü sayısı

DURI: Distal uzanarak reflü indeksi

DURSA: Distal uzanarak reflü sayısı

E: Eritem – hiperemi

G: Granulom

GÖ: Gıcık öksürük

GÖR: Gastroözofageal reflü

HGM: Heterotopik gastrik mukoza

Hp: Helikobakter pilori

H&E. : Hemotoksilen ve Eozin

KEM: Kalın endolarengeal mukus

KVÖ: Kord vokal ödemi

LFR: Larengofarengeal reflü

MYGA: Mide yanması, göğüs ağrısı

NAG: Nefes alma güçlüğü

NF: Nissen funduplikasyonu

PARS: Proksimal ayakta reflü süresi

PARSA: Proksimal ayakta reflü sayısı

PASW: Predictive Analytics Software

PKH: Posterior komissür hipertrofisi

PNA: Postnazal akıntı

PPİ: Proton pompa inhibitörleri

PR: Proksimale reflü

PTRI: Proksimal toplam reflü indeksi

PTRS: Proksimal toplam reflü süresi

PTRSA: Proksimal toplam reflü sayısı

PURİ: Proksimal uzanarak reflü indeksi **PS:** Psödosulkus

RBS: Reflü Bulgu Skoru

RBS1: Tedavinin 1. ayındaki Reflü Bulgu Skoru

RBS3: Tedavinin 3. ayındaki Reflü Bulgu Skoru

RSI: Reflü Semptom İndeksi

RSI1: Tedavinin 1. ayındaki Reflü Semptom İndeksi

RSI3: Tedavinin 3. ayındaki Reflü Semptom İndeksi

SK: Ses kısıklığı

ÜÖS: Üst özofagus sfinkteri

VO: Ventriküler obliterasyon

YSÖ: Yemek sonrası – yatarken öksürük

YZ: Yutma zorluğu

RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 2.1. Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarının endoskopik olarak görünümü.

Resim 2.2. Özofagus yerleşimli HGM adacıklarının mikroskopik olarak görünümü.

Şekil 2.1. Larenks boşluğu.

Şekil 2.2. Endolarenksin direkt görünümü.

Şekil 2.3. Vokal kordun histolojisi.

Şekil 2.4. Özofagus anatomisi.

Şekil 2.5. Özofagus histolojisi.

Şekil 2.6. Üst özofageal sfinkter anatomisi.

Şekil 2.7. Alt özofagus sfinkter anatomisi.

GRAFİKLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Grafik 4.1. Servikal özofagus yerleşimli HGM adacığı bulunan (Grup 1) ve bulunmayan (Grup 2) LFR hastalarındaki Reflü Semptom İndeks değerlerinin tedavi öncesi (RSI), tedavinin 1. ayı (RSI1) ve tedavinin 3. ayındaki (RSI3) ortalamaları.

Grafik 4.2. İki grup arasında tedavi öncesi (RBS), tedavinin 1. ayındaki (RBS1) ve tedavinin 3. ayındaki (RBS3) Reflü Bulgu Skor ortalamalarının karşılaştırılması.

Grafik 4.3. Grup 1’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında semptomlarındaki değişiklikler.

Grafik 4.4. Grup 2’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında semptomlarındaki değişiklikler.

Grafik 4.5. Grup 1’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında bulgularındaki değişiklikler.

Grafik 4.6. Grup 2’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında bulgularındaki değişiklikler.

Grafik 4.7. Gruplar arasında DR (Distale reflü), PR (Proksimale reflü) ve DS+ (DS \geq 14,7) oranlarının karşılaştırılması.

Grafik 4.8. Histopatolojik olarak HGM’de tespit edilen mukoza tipleri.

Grafik 4.9. Birinci grupta yer alan hastalarda Helikobakter pilori (H.p.) varlığının dağılımı.

Tablo 2.1. Bazı hormonların, ilaçların ve yiyeceklerin de AÖS basıncı üzerine etkileri.

Tablo 2.2. Reflü Semptom İndeksi (RSI).

Tablo 2.3. Reflü Bulgu Skoru (RBS).

Tablo 4.1. İki grup arasında semptomlar arasındaki farklılıklar.

Tablo 4.2. İki grup arasında bulgular arasındaki farklılıklar.

Tablo 4.3. Semptomların RSI ile olan ilişkisi.

Tablo 4.4. Bulguların RBS ile olan ilişkisi.

Tablo 4.5. İki grup arasındaki pH metre parametreleri arasındaki farklılıklar.

Tablo 4.6. İkinci grupta yer alan hastaların semptomlar ve bulguları ile pH metre parametreleri arasındaki ilişki.

Tablo 4.7. Grup 1’de yer alan hastalarda Helikobakter pylori saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki farklılıklar.

1. GİRİŞ

Larengofarengeal reflü (LFR) gastroözofageal reflünün atipik bir formudur ve mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın üst özofageal sfinkterin üzerine erişecek şiddetteki geri kaçıdır. Mide içeriğindeki asit ve pepsinin larenks, trakea, farenks ve oral kavite mukozası ile teması solunum ve sindirim sisteminde nonspesifik irritasyon semptomlarına ve mukoza lezyonlarına yol açabilir. Gastroözofageal reflü (GÖR)'ün bu atipik şekillerinin oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astmaya, kronik intersitisyel akciğer hastalıkları ve ani bebek ölümlerine neden olabildiği bilinmektedir. Atipik klinik şekiller arasında geniş bir hasta grubunda görülen LFR'de kronik larenjit, larenksin kontakt ülserleri ve granülomları, vokal kord nodülleri, reinke ödemi, subglottik stenoz, larengotrakeal stenoz, paroksizmal larenks spazmaları, kronik öksürük, globus farengeus, larenks ve hipofarenks kanserleri gibi çeşitli patolojiler ve semptomlar ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Larenks üst özofageal sfinkter üzerinde sindirim kanalına en yakın komşuluğu olan organdır ve larenksin hipofarenkse komşu posterior kısmında görülen bu lezyonların etyolojisinde reflüden şüphe edilmiş olması doğaldır.

Larengofarengeal reflü tanısında hastaların tedavi öncesi semptom ve bulgularının değerlendirilmesi ve ampirik olarak verilecek proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımı sonrası semptom ve bulgularda gerilemenin saptanması pratik ve takiplerde kolaylıkla kullanılabilir bir tanı yöntemidir. Ancak LFR tanısı için en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip test yöntemi 24 saatlik çift kanallı özofageal pH monitörizasyonudur. PH monitörizasyonun sonuçları değerlendirilirken incelemede teknik zorluklar bulunduğu ve hastalarda reflü özelliklerinin çok değişken olabileceği dikkate alınmalıdır. LFR'nin intermitant karakterli olduğu hastalarda incelemenin yapıldığı gün olmadığı takdirde, pH

monitörizasyonu reflüyü tespit etmesi mümkün olmayabilir. Ayrıca bu pH metre problemlerinin pH 4'ün altındaki değerlere daha sensitif olduğu, fakat larenks mukoza hasarının pH 5'in altındayken oluşmaya başladığı bilinmektedir.

Servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza (HGM) ise özofagus üst 1/3'ünde özofagus mukozasından hafif kabarık, iyi sınırlı, kırmızı – turuncu renkte, tekli, ikili veya üçlü şekillerde olabilen gastrik epitel adalarının yer almasıdır (1,2). İlk kez 1805 yılında Schmidt tarafından tanımlanmıştır ve nedeni konjenital olarak özofagus kolumnar epitelinin fetal gelişim döneminde skuamoz epitele farklılaşması sırasında oluşan artıklardan köken aldığı ve Barret özofagusu ve asit reflüsü hasarı sonucu oluştuğu gibi teorilerle açıklanmaktadır (3,4). Semptomatik servikal özofagus yerleşimli HGM'nin patofizyolojisinde esas etken, dokunun bulunduğu bölgede asid üretmesidir.

Servikal özofagus yerleşimli HGM bulunan hastalarda semptom, klinik bulgular ve komplikasyonun temelinde yatan etken, olmaması gereken yerde asid salgılanmasıdır. Bu lezyona bağlı olarak oluşabilecek semptomlar ve lokal komplikasyonlar arasında kuru öksürük, pakidermi, stenoz, özofotrakeal fistül, hemoraji, perforasyon ve hatta malign transformasyon yer almaktadır. Bu lezyonun üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında görülme sıklığı, endoskopist tarafından farkedilmesine bağlı olarak, % 0.29 ile % 10 arasında değişmektedir. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonrasında konulabilmektedir.

Bu çalışmada Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra, LFR olduğu düşünülen ve Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde servikal özofagus yerleşimli HGM tespit edilen hastalar semptomları, larengeal bulguları, amprik tedaviye olan yanıtları ve 24 saatlik çift problu pHmetre sonuçları ile karşılaştırmalı olarak

değerlendirildi. Ayrıca servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları tespit edilen hastalarda Helikobakter pylori varlığı da araştırıldı.

Çalışmamızda servikal özofagus yerleşimli HGM bulunan hastalarda LFR semptom ve bulgularının varlığı, ampirik tedavi sonrası semptom ve bulgularda oluşan değişiklikler, hastaların semptom ve bulguları ile tespit edilen lezyonun çapı, lezyondaki mide mukozanın tipi, Helikobakter pylori varlığı ve 24 saatlik çift problu pH metre sonuçları arasında ilişki olup olmadığının saptanması ve bu hastaların diğer LFR hastalarının semptomları, bulguları, ampirik tedaviye verdikleri yanıtları ve 24 saatlik pHmetre sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LARENKS EMBRİYOLOJİSİ

Larenksin gelişimi embriyonal hayatın 3-4. haftasında başlar. Supraglottik kısım 3. ve 4. brankiyal arklardan köken alır ve oral kavite ile orofarenksin gelişimi ile ilişkilidir. Glottis ve subglottis ise akciğer ve trakea ile birlikte 6. arktan gelişir. Larenksin kıkırdaklarının embriyonel hayatın 5. ayında gelişmeye başlar. Bu kıkırdaklardan tiroid kartilaj 4. ve 6. brankial arktan, aritenoidler, corniculat , cuneiform kartilaj ve epiglot 4. brankial arktan, cricoid kartilaj ise 6. brankial arktan gelişir. Larenks kaslarından kricothyroideus 4. brankial arktan diğer kaslar ise 6. brankial arktan gelişir. 4. brankial arkın siniri n. larengeus superior, 6. brankial arkın siniri ise n. larengeus inferior dır.

Larenksin epitelyal dşemesi laringotrakeal túbün kraniyal ucunun endoderminden gelişir. Larengeal epitelin hızla çoğalması geçici olarak larengeal lümenin tıkanmasıyla sonuçlanır. Onuncu haftaya kadar larenks rekanalize olur. Yeniden kanalize olma işlemi sırasında larengeal ventriküller oluşur. Bu girintiler plica vocalis ve plica vestibularis kalıntıları oluşturan müköz membran kalıntıları ile sınırlanır. Glottisin açılmasındaki bir kesinti glottik (larengeal) web'e neden olur. Web sıklıkla anterior glottiste, infraglottik alanda, supraglottik olarak yalancı vokal kordlar arasında veya posterior komissürde gözlenir.

Larenks ve epiglottisin büyümesi doğumdan sonraki ilk üç yılda hızlıdır. Yeni doğanlarda 1-4.servikal vertebralar arasında yer alan larenks, puberteye kadar yavaşça aşağıya iner. Puberte sonrası 3-6.servikal vertebralar arasında normal yerini alır.

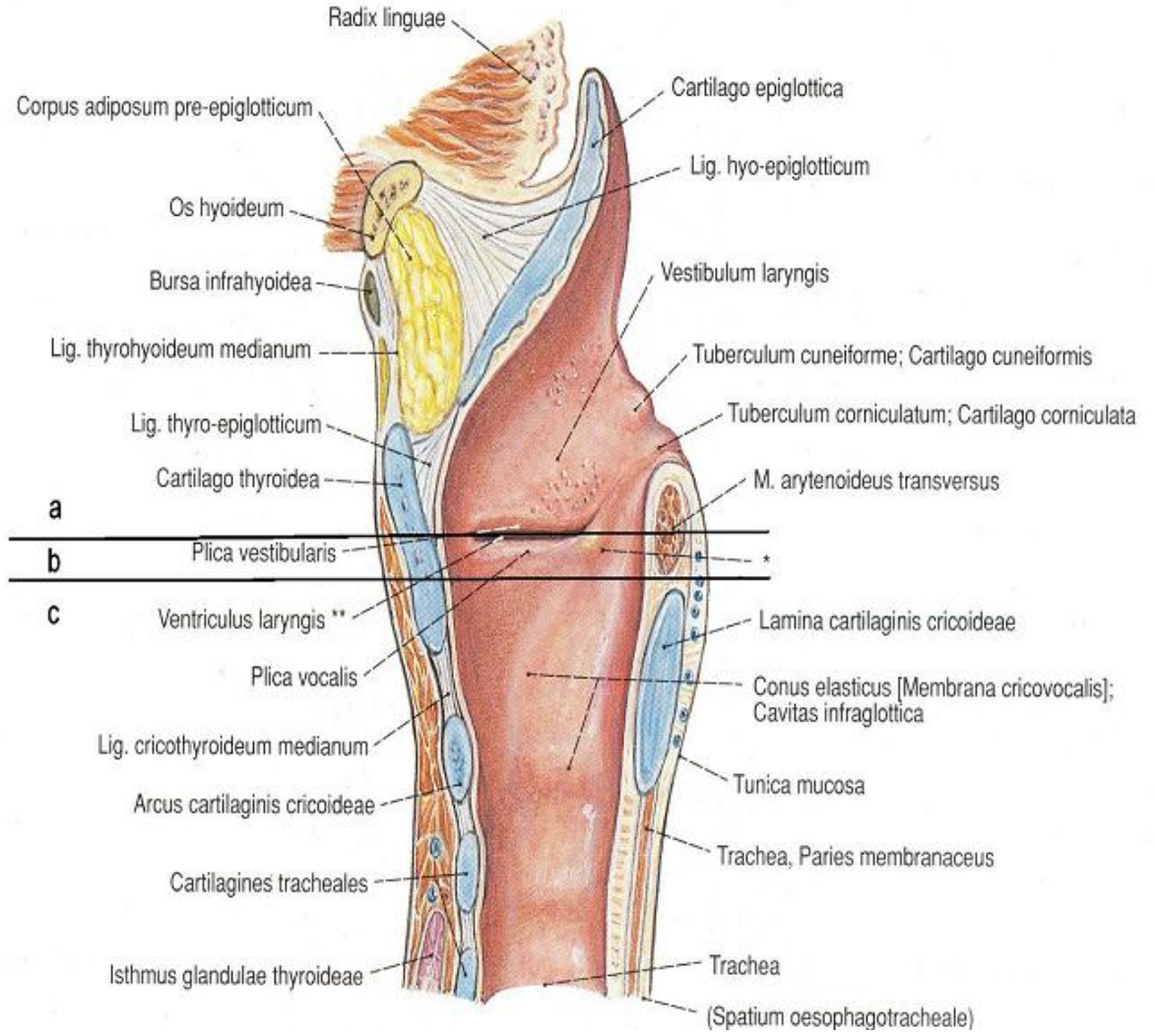
2.2. LARENKS ANATOMİSİ

Larenks solunum yollarının bir parçasını oluşturup, boynun ön orta bölümünde hiyoidin altında yer alır. Büyüklüğü ve boyundaki yeri yaşa ve cinse göre değişir. Çok mobil bir organdır. Solunum, konuşma, yutma ve öksürük gibi fonksiyonlarda önemli rol oynar. Yutkunma ile aşağı yukarı hareket ettiği gibi, ince ses çıkarırken yükselir, kalın ve pes seslerde alçalır.

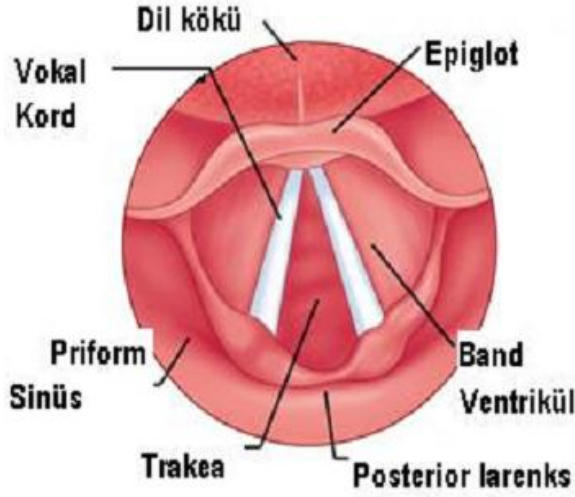
Üst kenarı serbest olup epiglotun lateral kenarları ariepiglotik kıvrım, aritenoid bölge ve interaritenoid aralık tarafından oluşturulur. Alt kenarı krikoid kartilajın alt kenarından geçen bir planla sınırlıdır. Anterolateral duvarını tirohyoid membran, tiroid kartilaj laminası, krikotiroid adale ve membran, krikoid kartilajın ön arkusu yapar. Posterior kenarını ise aritenoidler, interaritenoid aralık ve krikoid laminası oluşturur.

2.2.1. LARENKS BOŞLUĞU

Larenksin iç yüzeyinde birbiri üzerinde yerleşmiş iki çift plika larenksi üç kompartmana ayırır. Üstteki plikalara ventriküler bantlar, alttakilere ise vokal kordlar adı verilir. Üst bölüm vestibulum larengis olup ventriküler bantların üstünde kalır. Orta bölüm ventriküler band ve vokal kordlar arasındaki ventriküldür. Alt bölüm vokal kordların altında subglottik bölgedir (Şekil 2.1,2.2).



Şekil 2.1. Larenks boşluğu. a) Supraglottik bölge, b) Glottik bölge, c) Subglottik bölge.



Şekil 2.2. Endolarenksin direkt görünümü.

SUPRAGLOTİK BÖLGE (VESTİBÜL)

Önde epiglot, lateralde ariepiglottik kıvrımlar ve posteriorda aritenoid ve kornikulat kıkırdaklar ile bunları örten mukoza ile sınırlandırılır.

Ventriküler bantlar larenks vestibülüne doğru uzanan kabartılardır. Üzeri düzgün mukoza ile örtülüdür ve müköz glandlar içerir. Ventriküler bantları örten epitelyum respiratuar epiteldir ve skuamoz metaplazi sık görülür. Submukozada bol miktarda serömüsinöz glandlar vardır.

Ventrikül ya da morgagni sinüsü, vokal kord ve ventriküler band arasındaki küçük boşluktur. Girişi dar bir yarıktır ve fonasyon sırasında genişler. Ventrikülün ön ucunda larengeal sakkül denilen bir divertikül mevcuttur. Sakkülün boyutları değişken olmakla birlikte nadiren tiroid kıkırdak üst kenar seviyesini geçer. Sakkülün anormal dilatasyonu sonucu olarak gelişen hava dolu larengosel sakkül kökenli bir mukoselden ayırt edilmelidir. Ventrikül silyalı epitelle döşeli olup serömüsinöz glandlar içerir. Çevresinde tiroaritenoid kas vardır ve bu kasın kontraksiyonu ile sakkulus içindeki salgı vokal korda doğru boşalır.

Fonasyon için vokal kordların daime nemli kalmasını sağlayan bu salgı saf ses elde etmek için çok gereklidir.

Priform sinüs medialde ariepiglottik kıvrım, aritenoid ve krikoid üst kısmı ile lateralde ise tirohiyoid membran ve tiroid lamina iç yüzeyi ile oluşan bir oluktur. Superiorda lateral glossoepiglottik kıvrımdan başlar. İnferiorda sinüsün apeksi krikoid üst kenar seviyesinde özofagus girişi ile ilişkilidir. Priform sinüs içinde iki önemli nokta görülür. Önde sinüs tabanındaki küçük kıvrım süperior larengeal sinirin seyrini belirler. Sinirin submukozal rotası sinüs içinde topikal uyuşturulmasını mümkün kılar. İkinci ve daha değişken olan nokta tiroid kartilaj üst boynuzunun sinüs içine olan çıkıntısıdır. İleri yaşlarda görülen bu protrüzyon neoplazi ile karıştırılmamalıdır.

Larenks mukozası siliyalı yalancı çok katlı kolumnar hücreli epitel ve skuamöz hücreli epitel olmak üzere iki türdür. Larenksin çoğunluğu solunum epiteli ile döşeli olmasına karşın epiglot üst kısmı, ariepiglottik kıvrımların üst kısmı ve vokal kıvrımların serbest kenarları skuamöz hücreli epitelyum ile kaplıdır. Bu döşeyici epitelin altında değişken bir bazal membran ve bu ikisini ayıran gevşek bir stroma tabakası mevcuttur. Bu gerçek fibröz tabaka vokal kıvrımlarda ve epiglot larengeal yüzünde yoktur. Bu tabakanın epiglot larengeal yüzünde olmayışı inflamatuvar durumlarda epiglot lingual yüzdeki şiddetli ödem mevcudiyetinden sorumlu tutulmaktadır.

GLOTİK BÖLGE

Erişkinlerde glotis larenksin en dar yeridir.

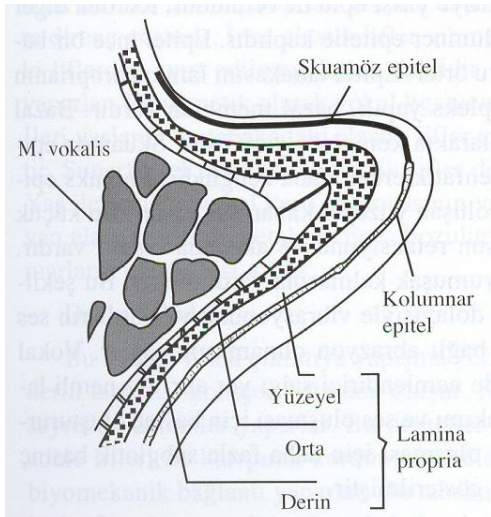
Vokal kordlar mukoza ile örtülü elastik dokular olup önde tiroid kıkırdak ile arkada aritenoidin vokal çıkıntısı arasında uzanırlar. Kordlar arasında yer alan açıklığa “ Rima glottidis “ adı verilir. Kordlar maksimum açıldığında rima glottidis erkekte 19 mm kadında 12 mm genişliğe ulaşır. Rima glottidisin ön 3/5’ini vokal kordlar arka 2/5’ini

aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısı yapar. Önde membranöz kordlar birleşerek anterior komissür tendonunu oluştururlar. Bu tendon önde tiroid kıkırdağa bağlanır ve Broyles ligamenti adını alır.

Gerçek ve yalancı kord vokallerin şekilleri biyomekanik olarak önemlidir. Koronal kesitte bakıldığında yalancı kordların yaprakçıkları aşağıya, gerçek kordlarınkiler ise yukarıya doğru yönlenmiş valv benzeri yapı olarak görünürler. Dolayısı ile yalancı kordlar havanın dışarı akımlarını pasif olarak engellerken gerçek kordlar ise havanın içeri girişine karşı koyarlar.

Vokal kordlarda histolojik olarak beş tabaka bulunur (Şekil 2.3):

- Örtü; 1. Epitel, 2. Laminaproprianın superfizyel tabakası
- Geçiş (Transition); 3. Lamina proprianın orta ve 4. Derin tabakaları
- Gövde (Body); 5. Vokal kas lifleri.



Şekil 2.3. Vokal kordun histolojisi (Şematik). (Kaya S. Anatomi. In Kaya S. Larenks Hastalıkları, ed 1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002; 53)

Her bölümün farklı içeriği ve fiziksel yapısı vardır. Bu nedenle örtü ve vücudun mobilite ve vibrasyon yetenekleri farklıdır. Lamina propriyanın her üç tabakasında içerisinde fibröz proteinlerin, interstisyel proteinlerin, karbonhidratların ve yağların bulunduğu bir ekstraselüler matrikse sahiptir. Fibröz proteini vokal korda paralel yerleşen elastin ve kollajen lifleri oluşturur. Dinamik özellikleri fazla gerilmeden sonra kolaylıkla orijinal şekline dönebilen elastin lifler süperfisiyal tabakada daha kuvvetli ve strese dayanıklı kollajen lifler ise daha çok orta ve derin tabakada bulunurlar.

Reinke aralığı lamina propriyanın yüzeysel tabakası ile ilgilidir. Reinke aralığı kordun serbest kenarından 2 mm kadar uzaklıktadır. Vokla kord kanserlerinin bu aralığa ilerlemesi ile artık lenfatik sisteme geçiş söz konusudur. Bu boşluğun ödemi polipoid dejenerasyon, polipoid kordit, Reinke ödemi, polipoid vokal kord, polipoid hipertrofi gibi isimler alır.

Vokal kası tiroaritenoid kasın en medialindeki lifler oluşturur. Rekürens sinir lifleri kas içerisinde ağ yaparlar. Vokal kordların otonom inervasyonu ise üst servikal ganglion ve vagus tarafından sağlanır. Bu fibriller içerdikleri nöropeptidler ile emosyonel streslerde oluşan ses değişikliğini sağlar.

SUBGLOTTİK BÖLGE

Subglottik kavite glottisten aşağıda, krikoid kıkırdak alt kenarına kadar yayılır. Lateral sınırını konus elastikus ve krikoid kıkırdak duvarları oluşturur. Krikoid kartilaj düzeyinde boşluk yuvarlaktır.

Glottis ve subglotik bölge ayırımı için farklı görüşler vardır. Birisi skuamoz ile respriatuvar epitelyum arası sınırdır. Vokal kordların alt yüzeyindeki skuamoz epitelyum de glotise dahil edilir. Bazısı krikoidin üst kenarı, kordun serbest kenarının bir cm aşağısını kabul eder. American Joint Comitee (AJC) glottis-subglottis sınırını ventrikül tabanından itibaren 1 cm aşağısı olarak kabul eder (5).

2.3. LARENKS HİSTOLOJİSİ

Larenks yenidoğanda vokal kord dışındaki alanlarda silialı epitelle, altıncı ayda yalancı vokal kord skuamöz epitelle döşelidir. Dil ya da epiglotun anterioru da stratifiye skuamöz epitelle örtülüdür.

Epiglot lingual (ön) yüz stratifiye skuamöz epitelyum ile, larengeal (arka) yüz stratifiye skuamözden respiratuar tip epitele doğru değişir.

Supraglottik kısım respiratuar tip epitelyum ile, glottis stratifiye skuamöz epitelyum ile, infraglottik kısım respiratuar tip epitelyum ile döşelidir. İki tip epitel arasındaki geçiş ya keskin olur veya 1-2 mm'lik bir transizyonel zon içerir.

2.4. LARENKS FİZYOLOJİSİ ve FONKSİYONLARI

2.4.1. SFİNKTER FONKSİYONU

Yutma sırasında larenksin kapanması larenks fizyolojisinin en vital yönü olup su ve katı gıdaların girişinde akciğerleri korur. Solunum ve sindirim yolları farenkste çapraz yapar. Larenksin kapanması ise, rima glottisin kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi olmak üzere 3 admda olur. Glottik kapanma refleksi bir olaydır ve superior larengeal sinirin stimülasyonuna cevap olarak tiroaritenoid kasının aniden kasılmasıdır. Larenks aditusunun şimik, termal ve dokunma ile uyarılması, superior larengeal sinirin elektriksel uyarılmasına eşdeğer şekilde rekürensın adduktor dallarını uyarır.

Burada bağ doku, adale ve mukozadan yapılmış ariepiglottik plikaların ve epiglotun arkada aritenoidlere doğru uzanması büyük rol oynar. Ariepiglottik plikalar ayrıca ortaya doğru birbirine yaklaşırlar. Epiglotun yanlarından geçen gıdalar ariepiglottik plika ve hipofarenks lateral duvar arasında oluşan oluktan özofagusu geçerler.

2.4.2. SOLUNUM FONKSİYONU

Solunum sırasında gereksinime göre larenks girişinin çapı değişir. Glotik hareketler solunum merkezinden kontrol edilir. Kandaki karbondioksit ve oksijen basıncına bağlı olarak değişirler. Glotik aralığın genişliği akciğerlerdeki hava miktarı ile de kontrol edilir. İnciriyumda kordlar ayrılır. İnciriyasyonun derinliğine bağlı olarak glotis aralığı genişler. Diafragma hareketleri ile larenks açılır. Ekspiriyumda larenks parsiyel olarak kapanır. İnciriyasyondan sonra diyafram gevşemeye başlar. Hipoksi ve hiperkapnide vokal kord hareketleri etkilenir. Bu işlemler pulmoner reseptörler ve solunum merkezinde vagal efferentlerle sağlanır.

2.4.3. FONASYON FONKSİYONU

Larenks ses çıkaran bir organdır. Larenkste sesin meydana gelmesinde çeşitli komponentler rol oynarlar. Bunlar havanın basıncı, vokal kordların gerilmesi, rima glotisin şekli, solunum yollarının durumu, genişliğidir. Bazı fiziksel etkenler de olaya katılırlar. Özellikle sinir sisteminin etkisiyle adelerde uzama ve kasılma meydana gelir. Büyük bir kuvvet ile glotis kapanır. Subglottik basınç artar. Glottik ses rezonatör organlarda şekillenir. Akciğerlerden gelen ekspirasyon havası rimayı kapatan vokal kordlara alttan basınç yapar. Hava basıncı belirli bir düzeye ulaşınca, kordarı gergin tutan kasların kuvvetini yener. Kordları yanlara doğru iterek rimayı açar. Vokal adeler izotonik kontraksiyonda iken, ses oluması için izometrik kontraksiyona geçerler. Havanın rimadan geçmesiyle, alttan gelen basınç azalır. Kordlar eski durumuna geçerek rimayı kapatırlar. Vokal kordların çok kısa aralıklarla ortalama saniyede 400-600 defa yaptıkları ritmik hareketler ve sonunda rimanın aynı şekilde açılıp kapanması, rimadan geçen hava akımında dalgalanma oluşturur. Rimadan geçen hava dalgaları kordlara çarparak, onları titreştirir. Böylece ses dalgaları meydana gelir.

Yüksek kortikal merkezlerin akustik ürünleR oluşturmak üzere vokal trakttaki spesifik kas grupları ile ilişkiye girmesine ise konuşma denilir.

2.4.4.YUTMA FONKSİYONU

Yutma esnasında adalelerin sfinkter etkisi ile larenks girişi kapanır. Epiglotun yanlarından lokmanın özefagusa kayması sağlanır. Ayrıca yutma sırasında larenksin yükselmesi, lokmanın özefagusa girişine yardım eder. Larenks aditusunun dil kökü altında kalması ile lokma aditusu çaprazlayarak özefagusa gider. Bu sırada vokal kordlar adduksiyon durumuna geçerler. Larenks sfinkterindeki gevşeme trakeaya kaçan partiküller nedeni ile öksürüğe neden olur.

Hipofarenkse yabancı madde kaçtığında, sensöryel uyarılarla larenksin sfinkterik fonksiyonu harekete geçer. Yutma sırasında solunumun durması, farenkse yiyecek girdiğinde dokuzuncu ve onuncu kranyal sinirlerle taşınan, bir refleks harekettir. Bu refleks farenks ve larenks müköz membrannda büyük miktarda bulunan, end-organ reseptörleri tarafından tetiklenir.

Larengeal mukozanın en fazla inerve edildiği bölgeler, epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik bantlar, ventriküler bantlar ve interaritenoid mesafedir. Glottik sfinkterin kapanması, superior larengeal sinirin internal dal ile santral olarak taşınan stimulus ile başlatılan refleks bir harekettir. Hyoid kemik larenksle eş zamanlı olarak yukarı ve öne doğru hareket eder. Superior larengeal sinirin elektriksel uyarımı ile yutma hareketi, glottik sfinkterin kapanması ve respirasyonun inhibisyonu meydana gelir. Kapanma gerçek vokal kordların kapanmasıyla başlar, daha sonra ventriküler bantlar birbirine ve epiglotun tabanna yanaşırlar. Posterior komissür, aritenoidlerin karşılıklı yanaşması ve içe doğru rotasyonu ile kapatılır.

Yutma sırasında larenks girişini koruyan mekanizmalar şunlardır; 1) Solunum refleksinin inhibisyonu, 2) Glottik sfinkterin kapanması, 3) Larenksin elevasyonu ve öne doğru yer değitirmesi ile girişin, dil kökü ile koruma altına alınması, 4) İspirasyon başlamadan önce yenen materyalin farenksten temizlenmesi.

2.4.5.ÖKSÜRÜK FONKSİYONU

Larenks öksürük ve balgamin dışarı atılmasında rol oynar. Öksürük, istemli veya larenks ve alt solunum yollarındaki reseptörlerin uyarılmasına sekonderdir. Öksürüğün üç fazı vardır. İlk faz inspratuvar fazdır. Larenks hızlı ve derin bir inhalasyona izin verecek şekilde genişçe açılır. İstemli öksürük esnasında, inspiratuar eforun derecesi, istenen öksürük şiddetine göre değişebilir. İkinci fazı glottisin sıkıca kapanması ve ekspiatar kasların güçlü aktivasyonu ile olur. Yalnızca vokal kordların yanaşması hava kaçışını engelleyemeyeceği için, öksürük mekanizmasında ventriküler bantların önemli bir yeri vardır. Artan subglotik basınç, belli noktaya ulaştığında larenks aniden genişçe açılarak, saniyede 6-10 litre hava akımı oluşur.

2.4.6. FİKSATİF FONKSİYONU

Karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak vermek amacı ile larenks kapanarak intratorasik basıncı artırır. Efor gerektiren durumlarda larenksin bu fonksiyonu önemli rol oynar.

2.5. ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ

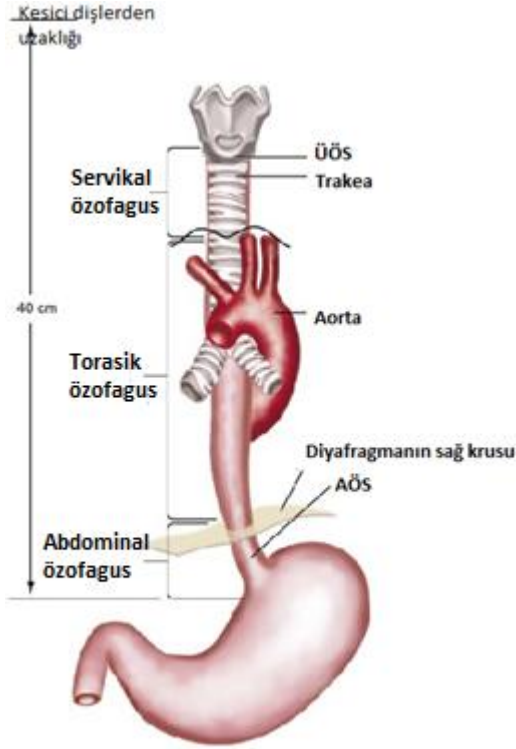
Gelişen fetusta, orofarenks ve gastrointestinal traktusun komponenti olan özofagus ve respiratuar traktus komponentleri olan larenks, trakea, bronşlar ve akciğerler ortak bir tüpten gelişirler (6). Gestasyonun dördüncü haftasında, endodermden oluşan bu tüpün ventral yüzeyinde, respiratuar traktusun epitelini ve glandlarını oluşturmak üzere, bir divertikül

gelişir. Bu divertikül giderek uzar ve splankinik mezenşime dönüşür ve primitif respiratuar traktusun ilk tomurcuklarını oluşturur. Eş zamanlı olarak dorsal tüpün lümeni proliferatif epitelyum ile dolmaya başlar. 10. hafta ile birlikte lümen oluşmaya başlar. 16. haftada ise ileride özefagusu döşeyecek olan epitelyum kolumnar epitelden stratifiye skuamoz epitelyum ile yer değiştirir.

2.6. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus lümeni 7. gestasyon haftasında gelişir. 13. haftada ganglion hücreleri ayrılabilir ve peristaltik aktivite mevcuttur. Yutkunma intrauterin 16. haftada başlamakta ve bu süreçteki aksama (özofageal atrezi, üst gastrointestinal sistem atrezileri, anensefali) sıklıkla polihidroamnios ile sonuçlanmaktadır.

Özofagus farenks ile mideyi birleştiren, yemeklerin transportunu sağlayan kaslardan oluşan bir sindirim sistemi organıdır. Özofagus 6. vertebra seviyesinde krikoid kıkırdak alt kenarından başlayıp, servikal ve torakal vertebraların önünde boynu, üst ve arka mediasteni geçerek midenin onbirinci torakal vertebra hizasında yer alan kardiyal orifisinde sona erer. Proksimal sınırını üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) denen, anatomik olarak inferior farengeal konstriktör ve krikofarengusun birleşiminin karşı geldiği bölge oluşturur. Alt özofageal sfinkter (AÖS) ise diaframatik hiatusta 2-4 cm sirküler olarak kalınlaşmış tonik olarak kontrakte olan düz kaslardan oluşur. Özofagus uzunluğu yaş, cins ve tipe göre değişkenlik gösterir. Erkeklerde bu uzunluk 23-30 cm, ortalama 25 cm, iken kadınlarda 20-26 cm, ortalama 23 cm, olarak kabul edilir. Çapı ise erişkinlerde 13-35 mm arasında değişir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Özofagus anatomisi. (Liebermann-Meffert D. Anatomy, embryology, and histology. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J et al, editors. Esophageal Surgery. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2002. p 8'den modifiye edilmiştir.)

Üç ayrı darlığı vardır. Birincisi krikofarengeal darlık, krikoid kıkırdak seviyesinde özofagus başlangıcındadır. İkinci darlık trakea bifurkasyonu arkasındaki darlıktır (T-4 vertebra seviyesinde bronkoartik darlık). Üçüncü darlık ise özofageal hiatustan karın boşluğuna geçtiği noktadaki darlıktır (diyafram seviyesi). En dar yeri krikofarengeal bölgedir, bunu bronkoartik bölge izler.

Servikal özofagus trakea ve vertebral kolon arasında yerleşmiştir. Rekürren larengeal sinir, her iki yanda trakea ve özofagus arasında bir olukta bulunur. Tiroid bezinin her iki dış yan lobunun alt bölümü özofagusun ön ve dış yanında bulunur. Ortak karotid arter her iki dış yanda yer alır.

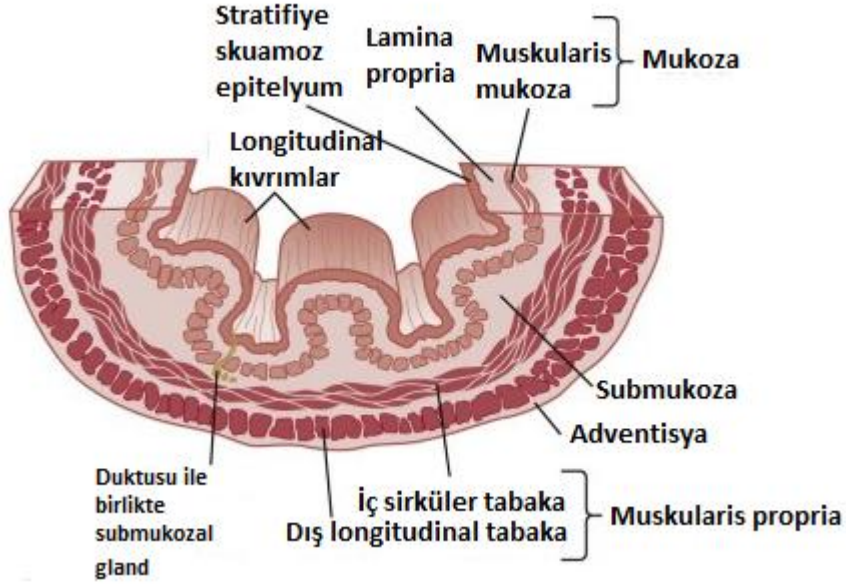
2.7. ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ ve İNNERVASYONU

Özofagusun histolojik yapısı, bütün gastrointestinal kanalın yapısında olduğu gibi, dört tabakadan oluşur. Bu tabakalar; en içte lümeni döşeyen mukoza, bunun altında submukoza ve daha sonra muskularis propriadır. Gastrointestinal sistemin genel yapısından farklı olarak özofagusun mezenter ve seroza tabakası yoktur. Seroza yerine adventisya adı verilen, ince ve gevşek bir konnektif doku tabakası ile sarılmıştır.

Mukozal tabaka keratinize olmamış çok katlı yassı epitel, fibröz bağ dokusunun lamina propriası ve çoğunlukla longitudinal olarak yerleşmiş olan ince bir düz kas tabakası olan muskularis mukozadan oluşur.

Submukozal tabaka lamina propriadan daha gevşek bir bağ dokusundan oluşur.

Musküler tabaka farklı tip kaslar içerir. Üst üçte birlik bölüm istemli çizgili kas, orta üçte birlik bölüm istemli çizgili kas ve düz kasların bir karışımı, alt üçte birlik bölüm ise düz kaslardan oluşur. Kaslar iç ve dış tabakalarda farklı yerleşim gösterir. İç musküler tabaka sirkülerdir ve spiral olarak düzenlenmiştir. Dış musküler tabaka longitudinaldır (Şekil 2.5). Krikoid kıkırdağın arka yüzünün içyan kenarına kısa tendon benzeri bir yapıyla tutunur ve buradan özofagusun her iki yanından dönerek özefagusun 2-3 cm distalinde arkada orta hatta karşı tarafın kas tabakasıyla birleşir. Böylece, özefagus arka duvarının başlangıcında sadece sirküler kas tabakasına sahip olan üçgen bir alan (Laimer-Haeckerman alanı) oluşur.



Şekil 2.5. Özofagus histolojisi. (Neutra MR, Padykula HA. The gastrointestinal tract. In: Weiss L, editor. Histology, Cell and Tissue Biology. 5th ed. New York, NY: Elsevier Science; 1983. p 664'den modifiye edilmiştir.)

Farenks ve özofagusun üçte birlik üst bölümünün kas yapısı çizgili kas tipindedir. Bu nedenle bu bölgelerde oluşan kasılmalar sadece glossofarengus ve vagus sinirleri içindeki somatik sinir uyarılar tarafından kontrol edilir. Özofagusun üçte bir alt bölümünün kas yapısı düz kas niteliğindedir. Ancak özofagusun bu bölgede myenterik sinir sistemi ile olan bağlantılar dolayısıyla vagus sinirleri tarafından kontrol edilir. Özofagusa giden vagus sinirleri kesildiği zaman özofagusun myenterik pleksusu birkaç gün içinde yeteri kadar duyarlı hale gelerek, vagus sinirlerinin desteği olmadan da kuvvetli sekonder peristaltik dalgalara neden olabilirler.

2.8. MİDE HİSTOLOJİSİ

Makroskopik olarak 5 bölgede ayırılır; antrum, kardiya, fundus, korpus, pilor. Fundus ve korpus histolojik yapı olarak aynıdır.

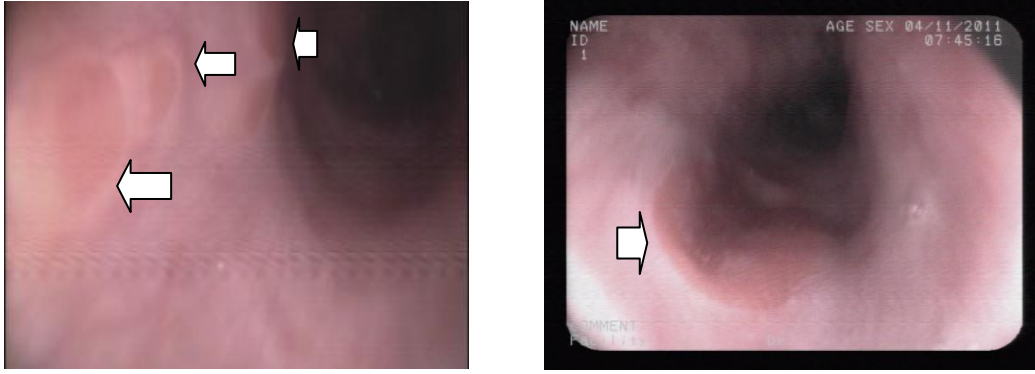
Kardiya 1,53 cm genişliğinde, dar sirkuler bir şerittir. Özofagus ile mide arasında geçit oluşturur. Lamina propriası basit ya da dallanmış kardiyak bezler içerir, salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim salgılar, ancak HCl salgılayan birkaç pariyetal hücre de bulunabilir.

Fundus ve korpusun lamina propriası dallanmış, tubuler gastrik (fundik) bezlerle doludur. Bu hücrelerin 3-7'si birlikte bir gastrik çukurcuğa açılır. Gastrik bezlerdeki epitelyal hücrelerin dağılımı düzenli değildir. Bezlerin boyun parçasında; farklılaşmamış hücreler, pariyetal hücreler ve muköz boyun hücreleri, tabanında ise pariyetal hücreler, asil (zimogen) hücreler ve enteroendokrin hücreler bulunur. Pariyetal hücreler gastrik sıvıda bulunan hidroklorik asit sentezini yapar. Esas hücreler pepsin ve lipaz enzimlerinin sentezini yapar. Enteroendokrin hücreler ise serotonin salgırlar.

Pilorda gastrin salgılayan hücreler bulunur. Gastrin, gastrik bezlerin pariyetal hücreleri tarafından sentezlenen asidin salgılanmasını uyarır (7).

2.9. SERVİKAL ÖZOFAGUS YERLEŞİMLİ HETEROTOPIK GASTRİK MUKOZA

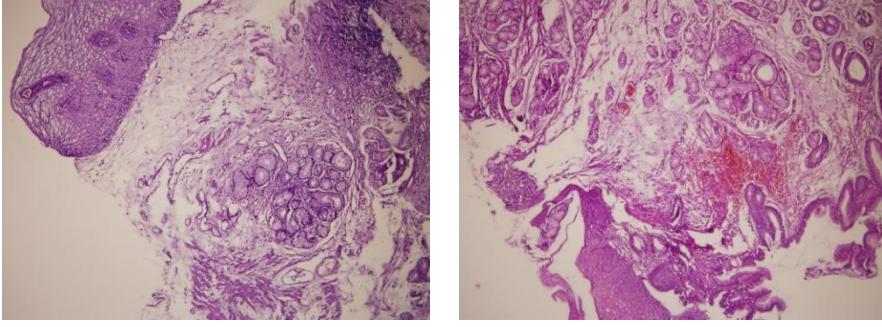
Heterotopik gastrik mukoza (HGM) gastrointestinal sistemin konjenital anomalisidir ve ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistem boyunca görülebilir (8,9). Servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza ise özofagus üst 1/3'ünde özofagus mukozasından hafif kabarık, iyi sınırlı, kırmızı – turuncu renkte, tekli, ikili veya üçlü şekillerde olabilen gastrik epitel adalarının yer almasıdır(1, 2) (Resim 2.1).



Resim 2.1. Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarının endoskopik olarak görünümü (Beyaz oklar HGM alanalarını işaret etmektedir.).

İlk kez 1805 yılında Schmidt tarafından fundus tipi epiteli olan atipik gastrik mukoza adacıkları şeklinde proksimal özofagusta saptanmıştır (10). HGM'nin nedeni farklı teorilerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Konjenital olduğu ve servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarının özofagus kolumnar epitelinin fetal gelişim döneminde skuamoz epitele farklılaşması sırasında oluşan artıklardan geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca özofageal epitelizasyonun eksik kalması sonrasında gelişen konjenital bir anomali olduğunu (11) savunan otörler vardır. Bir diğer teori ise mikst teori olup ve regürjitasyon veya enfeksiyon gibi nedenlere bağlı travmaya bağlı skuamoz hücre kaybı ve takip eden iyileşme sonucu ektopik gastrik mukozanın bu bölgede oluşmasıdır (12).

Servikal özofagus yerleşimli HGM histolojisinde özofagus duvarı kas yapısının, özofagus mukozasının ve mide mukoza adacığının bir arada görülmesi tipiktir. Mide mukozası antral, fundik veya transizyonel tipte görülebilir (13) (Resim 2.2).



Resim 2.2. Mikroskopik incelemede özofagusa ait çok katlı yassı epitel dokusunun ve kas dokusunun hemen yanında heterotopik gastrik mukoza'ya ait glandüler doku izlenmektedir. (H&E. X 40 ve H&E. X 100)

Bu lezyonun üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında görülme sıklığı, endoskopist tarafından farkedilmesine bağlı olarak, % 0.29 ile % 10 arasında değişmektedir (14,15).

Yapılan çalışmalarda servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarında gastrin analogu maddelerle stimüle edildiklerindedey asit salgısı oluşturdukları ve oluşan bu asit salgısının komplikasyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (11,16).

Litaretürde servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları nedeniyle oluşabilecek lokal komplikasyonlar arasında stenoz, özofagotrakeal fistül, hemoraji, perforasyon ve hatta malign transformasyon yer almaktadır (17-21).

Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları genellikle başka bir nedenden dolayı üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda saptanmaktadır. Fakat yapılan az sayıda çalışmalarda özellikle boğazda yanma hissi, retrosternal yanma, kuru ve uzun süreli öksürük ve sürekli boğaz temizleme ihtiyacı gibi üst özofageal semptomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (22,23). Semptomatik özofageal HGM'nin patofizyolojisinde esas etken,

dokunun o bölgede asid üretmesidir. Semptom, klinik bulgular ve komplikasyonun temelinde yatan etken, olmaması gereken yerde asid salgılanmasıdır (11).

2.10. ÖZOFAGUS FİZYOLOJİSİ VE ANTI-REFLÜ BARIYERLER

Özofagusun başlıca iki görevi vardır: Birincisi ağza alınan besinlerin mideye ulaşmasını sağlamak, ikincisi ise gastrointestinal içeriğin reflüsüne engel olmaktır. Bu fonksiyonlarını gerçekleştirebilmek için yutma eylemi ve peristaltikdalgalrın varlığı gerekmektedir.

2.10.1 YUTMA

Yutma eyleminin gerçekleşmesi için ağız boşluğu, farenks, özofagus ve midenin üst kısmının kontraksiyonları koordine olmalıdır. Bu koordinasyon sadece besinlerin özofagusa ilerletilmesi içi değil, aynı zamanda burun, solunum yollarına kaçıışı da engellemek için gereklidir. Besinler orofarenkse geçince yumuşak damağın hareketi ve farenksin superior konstrüktör kaslarının kasılması ile nazofarenks kapanır. Aynı anda solunum durur, larenks kaslarının kasılması ile larenks yukarıya doğru hareket eder ve glottis kapanır. Bu arada üst özofageal sfinkterin (ÜÖS) gevşemesi ve farengeal kasların kasılması ile besinler özofagusa iner.

Yutma eylemi istemli olarak başlar, istemsiz ve refleks olarak devam eder. Yutmanın farengeal fazında orofarenksten kaynakanan impulslar, trigeminus ve glossofarengeal sinirlerin duysal kısımlarıyla, medulla oblangatada ağızdan gelen tüm duysal impulsları alan traktus solitarius ile yakın ilişkisi bulunan bir alana taşınırlar. Bundan sonra yutma işleminin ardışık fazları beyin sapında sırasıyla medullanın retiküler formasyonu ve ponsun alt bölgelerine dağılmış olan nöronal alanlar tarafından otomatik olarak kontrol edilir. Medulla ve ponsun alt bölümünde bulunan ve yutmayı kontrol eden alanların hepsi birden deglutasyon ya da yutma merkezi olarak adlandırılır.

Yutma merkezinden farenks ve üst özofagusa giderek yutmaya neden olan impulslar 5, 9, 10, ve 12. kraniyal sinirler ve hatta birkaç superior servikal sinirle taşınırlar.

2.10.2 ÖZOFAGEAL PERİSTALTİZM

Özofagusta hareketi sağlayan kaslar içte sirküler, dışta longitudinal kaslardır. Krikofarengeal kas ÜÖS oluşturur ve özofagus proksimal 1/3'ünde yer alan kaslar gibi çizgili kas yapısındadır. Özofagus alt 1/3 kasları düz kas olup, orta 1/3'ünde yer alan kaslar karışık yapıdadır.

Özofagusta esas olarak primer ve sekonder peristaltizm olarak iki tip peristaltik hareket mevcuttur. Primer peristaltizm basitçe yutmanın farenks fazı esnasında farenkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Peristaltik kontraksiyonlar distale doğru 2-6 cm/sn hız ile ilerler. Yirmibeş santimetrelilik özefagustan besinlerin geçişi 7-10 saniyelik bir sürede tamamlanır. Besinlerin mideye geçişi ile AÖS basıncı istirahat seviyesine ulaşır. AÖS istirahat basıncı mide içindeki basınçtan ortalama 20 mmHg daha yüksektir.

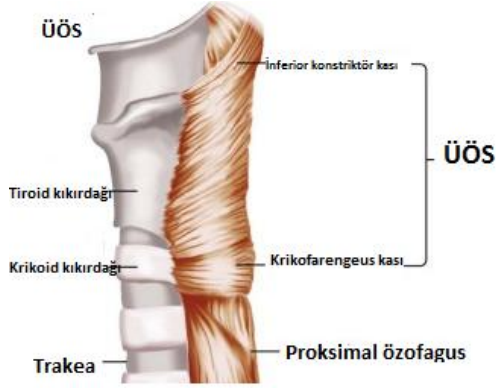
Farengeal kontraksiyonlar olmaksızın özofagusun gerilmesine bağlı oluşan kontraksiyonlara sekonder peristaltik dalgalar denilmektedir. Bu dalgalar özefagusta besin kalması ya da reflü ihtivasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sekonder dalgalar kısmen özofagusun miyenterik sinir sistemi içindeki intrinsek devreler, kısmen de vagusun afferent lifleri ile özofagustan medullaya, oradan da yine vagusun efferent lifleri ile tekrar özofagusa iletilen refleksler aracılığı ile başlatılır. Sekonder peristaltik dalgalar istemsizdir ve hissedilmezler.

2.10.3 ANTİREFLÜ BARIYERLER

Özofagus farenksten mideye madde geçişinde rol oynayan bir pasajdır. Aynı zamanda gazların ve mide içeriğinin normal retrograd akımına izin verir. Maddelerin giriş ve çıkışında kontrol ÜÖS ve AÖS'ndedir. Reflü oluşumunu engelleyen faktörler arasında ÜÖS, AÖS, özofageal asit klerensi ve epitelyum direnci, tükürük salgısı ve gastroduodenal fonksiyonlar yer alır. Reflü, özofagus anti-reflü bariyerlerinin yapısı veya fonksiyonlarındaki bozulma sonucunda ortaya çıkar. Reflünün başlamasıyla anti-reflü bariyerlerdeki disfonksiyon giderek artar ve oluşan kısır döngü nedeniyle reflü sürekli hale gelir.

Üst Özofageal Sfinkter (ÜÖS)

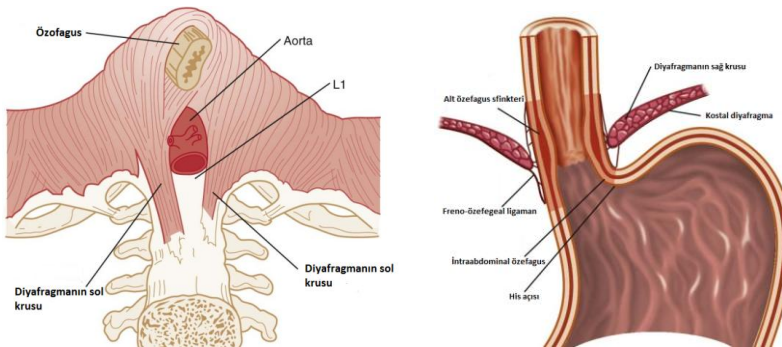
Yutma, öğürme gibi özel fizyolojik ihtiyaçlar halinde açılan, istirahatte farengoözofageal bileşkenin kapalı durmasını sağlayan yüksek basınçlı bir alandır(24). Anatomik olarak krikofarengus, tirofarengus ve proksimal servikal özefagustan oluşmaktadır. Bu sfinkter komplet musküler bir çember değildir, krikoid kıkırdağa yapışan C şeklinde bir askı şeklindedir (Şekil 2.6). Krikofarengus kasını kontrol eden motor sinirler beyin sapında nukleus ambiusta bulunur ve nukleus traktus solitariusun stimülasyonu ile kasılır. Duyusal afferent sinirleri ise glossofarengeal sinir ve sempatik sinirler ile sağlanır. Bu duyuşsal afferent lifler aracılığı ile farenkse yükselen asidik içeriğın farenksle daha fazla temasını engelleyen "farengosfinkterik kontraktıl refleks" veya larenksle temas eden reflü içeriğinin aspirasyonunu önleyen "farengoglottal kapanma refleksi" oluşur. Bu refleks arkında oluşun sorunlar ile özellikle larengofarengeal reflü arasında ilişki olabilir (25).



Şekil 2.6. Üst özofageal sfinkter anatomisi (AGA Clinical Teaching Project. Esophageal disorders: Upper esophageal sphincter anatomy, slide 14, American Gastroenterological Association, 1995'den modifiye edilmiştir.).

Alt Özofeal Sfinkter (AÖS)

AÖS en önemli antireflü bariyeridir. AÖS anatomik olarak diyaframatik krura ile çevrilidir (Şekil 2.7). Bu bölgede aşağı özofagus sfinkterinde bir anormallik olmadan geçici sfinkter gevşemesine bağlı oluşan spontan reflü ve sfinkterin hipotansif olması nedeniyle oluşan reflü meydana gelebilir. Reflü hastalığında asitli mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasının sebebi özofagus ve mide lümenlerinin basınçlarının birbirlerine yakın olması nedeniyle oluşan ortak bir kavite meydana getirmeleridir (Common Cavity Phenomenon). Bazı hormonların, ilaçların ve yiyeceklerin de AÖS basıncı üzerine etkileri vardır (Tablo 2.1).



Şekil 2.7. Alt özofagus sfinkter anatomisi

Tablo 2.1. Bazı hormonların, ilaçların ve yiyeceklerin de AÖS basıncı üzerine etkileri.

	AÖS BASINCINI ARTTIRAN	AÖS BASINCINI AZALTAN
Hormonlar / peptidler	Gastrin	Sekretin
	Motilin	Kolesistokinin
	P maddesi	Somatostatin
		VIP
Nöral ajanlar	α -adrenerjik agonistler	α - adrenerjik antagonistler
	β -adrenerjik antogonistler	β - adrenerjik agonistler
	Kolinerjik agonistler	Kolinerjik antagonistler
Yiyecekler	Protein	Yağ
		Çikolata
		Nane
Diğer faktörler	Histamin	Teofilin
	Antiasitler	Prostaglandin E ₂ ve I ₂
	Metaklopramid	Serotonin
	Domperidon	Meperidin
	Sisaprid	Morfin
	Prostaglandin F _{2α}	Dopamin
	Baklofen	Kalsiyum kanal blokörleri
		Diyazepam
		Barbituratlar

Özofageal Asit Klirensi

Mide içeriği üç farklı mekanizma ile temizlenir; 1) Özofagusun primer peristaltizmi, 2) Tükürüğün alkali etkisi, 3) Yerçekimi. Tükürük pH'ı 6,5 – 7,5 arasındadır ve peristaltik hareketlerle temizlenemeyen az miktardaki asidik mide materyalini nötralize eder.

Nöromusküler hastalıklarda, total larinjektomiden sonra (26) gelişen özofageal motilite bozukluklarında ve tükürük bikarbonatının azaldığı durumlarda reflü ve semptomları ortaya çıkabilir (27). Bilinen başka bir hastalığı bulunmayan posterior larenjitli hastalarda primer ve sekonder peristaltizmin normal olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle peristaltizm bozukluğunun LFR etyopatogenezinde primer etken olduğu düşünülmemektedir.

Özofagus Mukoza Direnci

Mukoza direnci etkileyen faktörler arasında mukus, bikarbonat iyonları, durgun su tabakası ve epitelyum hücrelerinin direnci yer alır. Durgun su tabakası özofagus epitelyum hücrelerinin üzerinde yer alır. Bunun da üzerinde bulunan mukus pepsinin mukozaya penetrasyonuna engel olur. Hidrojen iyonları durgun su tabakasındaki bikarbonat ile nötralize edilir. Epitel hücreleri yenilenmesi ile hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ve hücre içi hidrojen iyonu değişim mekanizmalarının faaliyetleri sağlanmış olur.

Özofageal epitelin respiratuar epitele göre direnci daha fazladır. Küçük miktardaki reflü materyali özofagusta hasar oluşturmazken, respiratuar mukozaya oldukça fazla etkilemektedir. Asidifiye pepsin hücreler arası bağları kopararak larengeal epitelin bariyerini kırar (28). Pepsin pH 4'ün altında iken yüksek aktiviteye sahiptir fakat pH 5'de iken enzim aktivitesinin % 30'nu gerçekleştirir ve tekrar pH 6,5' yükselene kadar aktivitesini sürdürür (29,30).

2.11. LARENGOFARENGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Mide içeriğinin öğürme ve kusma olmaksızın özofagus içerisinde yükselerek, özofagus sfinkterini aşır larenks, farenks, trakea ve oral mukozaya temas etmesi sonucunda oluşan hastalığa larengofarengeal reflü (LFR) adı verilir. LFR atipik reflü, ekstraözofageal reflü, larengeal reflü, farengoözofageal reflü, reflü larenjit, supraözofageal reflü olarak da isimlendirilir.

Larengofarengeal reflü (LFR) gastroözofageal reflünün (GÖR) ekstraözofageal manifestasyonlarından biri olarak ilk defa 1968 yılında J. Cherry (31) ve Malcomson (32) tarafından tanımlanmıştır ve bu çalışmalarda LFR'ye bağlı tanımlanan ilk lezyonlar larenksin ülser ve granülomları şeklinde rapor edilmiştir.

LFR gastroözofageal reflüden(GÖR), ortaya çıkan semptomlar, oluşma mekanizması, kullanılan tanı ve tedavi yöntemleri açısından farklılıklar gösterir. LFR fizyopatolojisinde, özofagus fizyolojisinde anlatılan, alt özofagus sfinkter tonusunun azalması, üst özofagus sfinkter fonksiyon bozukluğu, gastrik hipersekresyon gibi anti-reflü bariyerlerin bozulması yer almaktadır. Ancak antireflü mekanizmalarda bozulma olmaksızın da farklı sebeplere bağlı olarak LFR görüldüğü bilinmektedir (33).

2.11.1 TANI

Tanıda kullanılan yöntemler reflünün kendisini ya da reflüye bağlı komplikasyonları (ülser, ödem, granülom gibi) saptamaya yöneliktir.

Semptomlar

Hastadan iyi alınmış bir anamnez LFR tanı ve tedavisinde kritiktir. LFR semptomları arasında kronik disfoni, intermitan disfoni, vokal güçsüzlük, seste çatallanma, kronik boğaz temizleme ihtiyacı, boğazda aşırı mukus, postnazal akıntı, kronik öksürük, disfaji, globus

farengeus, göğüste yanma, regüjitasyon, hava yolu obstrüksiyonu, paroksizmal laringospazm ve wheezing sayılabilir.

LFR hastalığında en sık rastlanan ses bozukluğu şekli ses kısıklığıdır ve reflü içeriğinin neden olduğu hasarın derecesine göre bu semptom seste çatallanmalarla başlayıp, ses tellerinde kalıcı değişiklikler oluşması ile sürekli hal alabilir (34,35).

LFR'e bağlı olarak alt solunum yollarında da irritasyon oluşabilir ve kronik ve tekrarlayan öksürük, aspirasyon pnömonisi ve astım aktivasyonları görülebilir (36-38). Gastrik içeriğin mikroaspirasyonu sonucunda bronşiektazi meydana gelebilmektedir. LFR ve havayolu stenozu, uyku apnesi, laringospazm ve nazal konjesyon arasında güçlü ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39).

LFR'nün farengeal semptomları arasında ise globus farengeus, boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü, odinofaji ve disfaji sayılabilir.

Geniş semptom yelpazesine sahip LFR hastalığının semptomlarının varlığı ve derecesini belirlemek amacıyla, yapılan bir çalışmada toplam 9 sorudan oluşan 'Reflü Semptom İndeksi' (RSI) geliştirilmiştir. Bu indeks hastanın şikayetlerini sıfırdan beşe (0: Yok, 1: çok az; 2: az; 3: orta; 4: şiddetli; 5: çok şiddetli) kadar derecelendiren toplam dokuz sorudan oluşan bir ankettir (Tablo 2.2). Araştırmacılar bu indeksin güvenilir olduğunu, çoğaltılabilen ve geçerli bulguları sağladığını göstermişlerdir (40).

Tablo 2.2. Reflü Semptom İndeksi (RSi).

Son birkaç ay içinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?	0: Hiç etkilemedi; 5: Aşırı etkiledi.					
Ses kısıklığı ya da ses ile ilgili sorun	0	1	2	3	4	5
Boğaz temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
Geniz akıntısı veya aşırı boğaz salgısı	0	1	2	3	4	5
Yutma zorluğu (Yiyecek / sıvı veya ilaç tabletleri)	0	1	2	3	4	5
Yemek sonrası ya da yatınca öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes alma güçlüğü, boğulma hissi	0	1	2	3	4	5
Gıcık öksürüğü (Rahatsız edici öksürük)	0	1	2	3	4	5
Boğazda takılma hissi (Bir şey yapışıp kalmış hissi)	0	1	2	3	4	5
Mide yanması, göğüs ağrısı, ağza acı su gelmesi	0	1	2	3	4	5

Bulgular

Larenks rijid ve/veya fleksible larengoskoplarla indirekt olarak değerlendirilebilir. Videoendoskopi ve stroboskopi tedavinin etkilerini ve reflü ile ilişkili güç algılanabilen lezyonların tespitinde kullanılabilir.

Fizik muayenede LFR'li hastalarda en sık görülen larenks bulguları arasında posterior larenjit (41), pakidermi (42,43), interaritenoid granülom, kronik nonspesifik larenjit, aritenoidler üzerinde ülser ve subglottik stenoz yer almaktadır.

Aritenoid kıkırdaklar üzerindeki, interaritenoid bölge ve vokal kordların posterior kısımlarındaki ödem ve hiperemiye posterior larenjit (35, 44) adı verilir. Aynı bulgu için kullanılan terimler arasında asit larenjiti (42) ve reflü larenjit (45) sayılabilir. Kronik irritasyona bağlı olarak posterior larengeal mukozada hiperkerotoz ile birlikte kalınlaşma oluşabilir. Bu bulguya ise pakidermi adı verilir.

Vokal kordların alt yüzeyinin anteriordan posteriora kadar uzanan ödemli görüntüsüne psödosulkus vokalis adı verilir. Gerçek sulkus vokalisten farkı, psödosulkus vokalis posterior

larenkse kadar uzanırken gerçek sulkus vokalis vokal proseste sonlanmasıdır. Psödosulkus vokalisin LFR için sensitivitesi %70, spesifitesi ise %77 dir (46).

Vokal kordda ödem LFR'de görölebilir. Bu ödem hafif olabileceği gibi polipoid görünüm de kazanmış olabilir.

Vokal kord ve yalancı kordların ödemlenmesi sonucunda ventrikülün parsiyel veya tam obliterasyonu görölür. Yeterli anti-reflü tedavi ile ventrikül tekrar normal haline geri döner (47).

Yapılan bir çalışmada hastalığın derecesini ve bulgularını değerlendirmek ve standartize edebilmek için ‘ Reflü Bulgu Skoru’ (RBS) tanımlanmıştır (48). Bu skorda larenkste infraglottik ödem, ventriküler obliterasyon, hiperemi, vokal kord ödemi, yaygın larengeal ödem, posterior kommisür hipertrofisi, granülasyon ve kalın endolarengeal mukus varlığını değerlendirmektedir ve derecelerine göre puanlanmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Reflü Bulgu Skoru (RBS).

REFLÜ BULGU SKORU	
Psödosulkus (İnfraglottik ödem)	0 Yok 2 Var
Ventriküler Obliterasyon	0 Yok 2 Parsiyel 4 Komplet
Eritem-Hiperemi	0 Yok 2 Aritenoidler 4 Diffüz
VC ödemi	0 Yok 1 Hafif 2 Orta 3 Ciddi 4 Polipoid
Diffüz Larengeal Ödem	0 Yok 1 Hafif 2 Orta 3 Ciddi 4 Tıkayıcı
Posterior Kommissür Hipertrofisi	0 Yok 1 Hafif 2 Orta 3 Ciddi 4 Tıkayıcı
Granulasyon	0 Yok 2 Var
Kalın Endolarengeal Mukus	0 Yok 2 Var
Toplam	

LFR'de bu bulguların yanında oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir. Reflü bulunan hastalardaki astım prevalansı %30 ile %90 arasında değişmektedir (49). Epiglottisteki kemoreseptörler, pH değeri 2,5 ve altına düştüğünde refleks laringospazmı tetiklediği gösterilmiştir (39). Ayrıca OSAS ile reflü arasındaki ilişki de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (50).

LFR orta kulak mukozasını da etkilemektedir. Bir çalışmada ventilasyon tüpü takılan çocuklardan alınan aspirat örneklerinde yüksek miktarda pepsin seviyelerine rastlanılmıştır (51).

Laboratuvar Tanı Testleri

LFR hastalığın asıl nedeni larengeal dokularda anormal asite bağıoluşan etkilerdir. Tanısında da hipofarenkstekide ve larenkstekide asiti saptamak esastır. Bu nedenle GÖR'e bağı ortayay çıkan özofajiti göstermeye yönelik yapılan baryum kontrastlı özofagografi, asit perfüzyon testi, özofagoskopi ve özofagus mukoza biyopsisi, radyoizotopik sintigrafi LFR tespitinde yetersiz kalmaktadır (27).

Özofagoskopi ve Özofagus Mukoza Biyopsisi

Özofagus bütünlüğünü değerlendirmek ve varsa Barret özofagusu saptayabilmek için klasik özofagogastroskopi veya transnazal fiberoptik özofagoskopi uygulanmalıdır (52). Servikal özofagusun değerlendirilmesinin de LFR tanısında detaylı şekilde yapılması gerekmektedir. Larenkse olan komşuluğu nedeniyle heterotopik mide mukozası varlığı gibi servikal özofagusta yer alan lezyonlarda LFR sıklığı artmaktadır. Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları görölme sıklığı yapılan çalışmalarda % 0.29 ile 10 arasında değişirken postmortem çalışmalarda bu sıklık % 70 olarak belirtilmektedir (14, 15). Bu oranların farklılığı lezyonun proksimal lokalizasyonu ve zor muayene edilebilir bir alanda olması nedeniyle endoskopistin bu lezyonlara dikkat edip etmediği ile ilişkili olabilmektedir ve endoskopist özofagogastroskopi sırasında şüphede edilen vakalarda servikal özofagusun da dikkatli değerlendirilmesi konusunda uyarılmalıdır.

Özofagus Manometrisi

pH monitorizasyonu öncesinde alt ve üst özofagus sfinkterinin yerini saptamada önemlidir. ÜÖS yerini saptamak amaçlı manometri dışında direk görüş altında proksimal probu ÜÖS'in tam üstüne gelecek şekilde, distal probu ise eksternal olarak özofagus anatomisine göre ayarlayarak veya sabit 15-20 cm'lik mesafeye yerleştirilme şekilde uygulanan yöntemde proksimal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %70, distal probun doğru

yerleştirilme yüzdesi %3-40 bulunmuştur. Fakat pH probunu doğru bir şekilde yerleştirmek için manometri kullanılması direkt yerleştirmekten daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (53).

Manometri farengoözofageal fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Farengeal manometrik inceleme özellikle disfaji ve globus farengeusa ait bilgi edinmede önemlidir.

24 Saatlik Çift Probu Farengoözofageal Ph Monitorizasyonu

1960'lı yıllarda tanımlanan bu testin bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir (54,55).

24 saatlik pH monitörizasyonunun reflü tanısı için sensitivitesi %90, spesivitesi %98 civarındadır ve günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip olması nedeniyle reflü tanısında en iyi test olarak kabul görmektedir (27). LFR için 24 saat çift problu (eşzamanlı özofagus ve farenks probu) ambulatuvar pH monitörizasyonu spesifik ve duyarlı bir yöntemdir (56). Özellikle farengeal prob pozitifliği LFR için tanısaldır (57) .

Prob yerleştirilirken distal kaydedicinin yeri alt özofageal sfinkterin 5 cm üzerinde olacak şekilde kateter sabitlenmekte, kaydedici aralığı 15 cm olan bir kateter kullanıldığında proksimal kaydedici alt özofageal sfinkterin 20 cm üzerinde ve üst özofageal sfinkterin biraz altında kalmaktadır. Proksimal kaydedicinin standart lokalizasyona yerleştirildiği uygulama ile, distal kaydedicinin standart yerleştirildiği uygulama arasında, distal kaydediciden elde edilen pH verileri açısından ihmal edilebilir düzeyde bir fark olduğu bildirilmiştir (58).

pH monitörizasyonu, özofagusa yerleştirilen kateter, pH monitörü, kişisel bilgisayar ve pH verilerinin değerlendirildiği yazılımdan oluşan bir sistemle gerçekleştirilir. Özofagusa yerleştirilen kateter üzerinde bulunan okuyuculardan her 3-4 saniyede bir alınan pH değerleri monitör tarafından 24 saat boyunca kaydedilir ve inceleme bittiğinde kişisel bilgisayara

aktarılan bu veriler bir yazılım yardımıyla değerlendirilir. Test süresi üzerinde yapılan çalışmalarda, sürenin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir (59).

24 saatlik çift problu pH metre ölçümlerinde özofagusun asite maruz kalması pH 4.0'ün altında olduğu zaman yüzdesi ile parametreleştirilmiştir. Özofageal asit klirensi ise 5 dk'dan uzun süren reflü sayısı ve en uzun reflü süresi ile parametreleştirilmiştir. Ayrıca bir sirkadyen siklus süresince ayakta ve yatar durumda ortaya çıkan reflü epizodları ayrı parametreler halinde değerlendirilmiştir (60).

Bu test için prob yerleştirilmeden önce dijital veri kaydedicisi programlanır, sonra pH'sı 4 ve 7 olan solüsyonlarda in-vitro kalibre edilerek pH 1.7 olan solüsyonda test edilir. Kalibrasyondaki %10 'luk sapmalar tolere edilebilir kabul edilmektedir. Daha büyük sapmalarda ise kalibrasyon tekrarlanmalıdır. Kalibrasyonun pH 4 ve pH 7 değerlerinde yapılması, yapılan bir çalışmada 50 asemptomatik kontrol grubunda yer alan kişilerin %94'ünde intraözofageal pH değerlerinin 4-7 arasında sapmaları nedeniyledir (61).

pH monitörizasyonu ideal olarak hastanın günlük aktivitesini sürdürdüğü iş ve ev ortamlarında yapılmalıdır; hospitalizasyon gereken durumlarda da hastalardan mümkün olduğunca günlük alışkanlıklarına yakın aktivitelerde buldukları bir inceleme süresi geçirmeleri istenmelidir. Hastalar incelemeden önceki üç gün içinde alt özofageal sfinkterde gevşemeye neden olabilecek veya mide asit salgısını değiştirebilecek hiçbir ilacı kullanmamalıdır. İnceleme sırasında asidik gazlı meşrubatların, kateter hassasiyetini etkileyebilecek çok sıcak ve soğuk içeceklerin alımı kısıtlanmakta, kahve, çay ve süt alımına sadece yemek yeme sırasında veya sonunda izin verilmektedir. Hastalar 24 saatlik inceleme süresince monitör üzerindeki işaretleyicileri kullanarak ve bir günlük formu doldurarak yemek yeme, yatma ve reflüyle ilişkili semptomlarının zamanlarını kaydetmektedirler.

İnceleme sonunda pH monitöründeki veriler, veri aktarma arabirimi ile bir kişisel bilgisayara nakledilerek bilgisayar yazılımı yardımıyla değerlendirilmektedir.

Normal kişilerde intraözofageal pH 5 'in üzerindedir. pH 'nın 4 'ün altına düşmesi asit sıvısının özafagusa reflüsünü gösterir (62). Distal özofageal prob için normal değerlerde birlik olunmasına rağmen proksimal farengeal proba ilgili tartışmalar mevcuttur. Farengeal probda pH seviyesinin 5 ve altına düşmesi LFR için pozitif kabul edilmektedir. Çünkü pepsin pH düzeyi 5'te aktiftir ve özofagus gibi antireflü bariyerleri olmayan larenks mukozasını etkilemektedir (63). LFR'de proksimal kanaldan elde edilen kayıta, distal kanaldaki pH düşüşü ile paralellik gösteren 4.0'ın altına her bir pH düşüşü LFR atağı olarak kabul edilir. Ayrıca Türkiye' de çok merkezli yapılan çalışmada proksimal kanalda "pH'nın 4.0 'ün altında olduğu süre yüzdesi" LFR tanısı için kriter olarak değerlendirilmiş ve yapılan hesaplamalarda patolojik üst sınır %0.1 olarak tespit edilmiştir (64).

Proksimal ve distal kanaldan alınan pH verilerinde pH 4'ün altında olduğu süre yüzdesi dışında reflü ataklarının sayısı, en uzun reflü atağının süresi, 5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı gibi birçok parametre ölçülebilir. pH'nın 4.0 'ın altında olduğu süre yüzdesi" kullanımı, en güvenilir kriter olarak kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır (65).

Ayrıca GÖR için DeMeester ve arkadaşları bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (66). Buna göre DeMeester skoru 22 ise hastada anormal GÖR olduğu kabul edilmektedir.

Hastada LFR teşhisini bu testle koyarken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Çünkü subglottik stenozu, larengeal ödemi, lökoplakisi veya rekürren granülomu olan bir hastada tek bir LFR epizodu dahi anlamlı olabilirken, larenks muayenesi normal olan tamamen asemptomatik bir kişide bir iki LFR epizodu normal kabul edilebilir (57).

Reflü tanısındaki seçeneklerden birisi de ampirik deneme tedavisine alınan cevabı değerlendirmektir. Ancak, ampirik tedavide tanıya ulaşma yönteminin yanlış pozitif ve yanlış

negatif sonuçlarının da olabileceği unutulmamalıdır (67). pH monitörizasyonu olanağı bulunmuyorsa, klinik olarak LFR' den şüphelenilen hastalarda çift doz proton pompa inhibitörü ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin birinci ayında hastaların semptomatik cevabı kontrol edilmeli, ampirik tedaviye cevap alınmayan hastalarda semptomlardan sorumlu olabilecek diğer etyolojik nedenler bir kez daha araştırılmalı, başka bir neden bulunamıyorsa deneme tedavisine süresi üç aydan kısa olmamak üzere devam edilmelidir. Bir aylık tedavi ile hastaların ancak üçte birinde tam semptomatik düzelme olurken, bu oran üç aylık tedavide üçte ikiye çıkmaktadır (68).

2.11.2 TEDAVİ

LFR tedavisinde ilk adım yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemelerdir. Yağdan fakir, proteinden zengin bir diyet, alkol ve tütün kullanımının ve karın içi basıncı arttıracak sıkı giysileri giymelerinin engellenmesi ilk basamaktır (69). Bu sosyal tedbirlere ek olarak asit supresyon tedavisi ve cerrahi tedavi diğer seçenekler arasında yer alır.

Farmakolojik tedavide kullanılacak ilaçlar arasında antiasitler, aljinik asit, H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar yer alır. Fakat bunlardan antiasitler ve aljinik asitin LFR'de tedavi etkinlikleri kanıtlanamamıştır (70).

H₂ reseptör blokörleri (simetidin, ranitidin, famotidin) H₂ reseptörler seviyesinde histaminin pariyetal hücre stimülasyonunu selektif olarak inhibe ederek gastrin, kolinerjik uyarım ve gıda alımı ile olan mide asit sekresyonunu azaltırlar ancak, diğer hidrojen iyonu yapım yollarına etkili olmadıklarından total asit supresyonu sağlayamazlar bu nedenle LFR tedavisinde yetersiz kalırlar ve tedavi sonrası nüks oranları oldukça fazladır (71).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) arasında omeprazol (20 mg), lansoprazol (15-30 mg), pantoprazol (20-40 mg), rabeprazol (20-40 mg), esomaprazol gibi ilaçlar yer alır. Bu ilaçlar asit sekresyonunun son ortak yolu olan H,K-ATPase enzimini spesifik olarak inhibe

ederler. 24 saatlik intragastrik asiditede belirgin azalma yaptıkları gibi hem bazal hemde uyarılmış gastrik asit sekresyonunu uzun süreli ve oldukça efektif bir şekilde inhibe ederler. Günümüzde en sık kullanılan iki PPI olan omeprazol ve lansoprazol benzer etkinliktedir. Tek fark ilk 2 haftada lansoprazolün etkisinin daha hızlı ortaya çıkmasıdır (72). Rabeprazolün etki başlama süresinin daha kısa olduğu ve bu etkinin parsiyel geri dönüşümlü olduğu söylenmektedir (73). Esomoprozol diğerlerine oranla daha uzun süre intragastrik pH'ı 4'ün üzerine çıkarır (2-4 saat) (74). PPI'leri içinde pantoprozolun IV formu vardır. Tenatoprozol ise yeni bir PPI olup uzun plazma yarı ömrüyle diğerlerinden ayrılır (75).

Ayrıca serotinerjik ajanlar (prokinetik), potasyum kompetitif asid blokerleri, histamin H₃ agonistleri ve antigastrin ajanların da LFR'de kullanımı faydalı olabildiğini gösteren çalışmalar vardır (76).

Larenks reflü hasarına özofagustan çok daha duyarlı olduğu için LFR tedavisi GÖR tedavisine göre daha agresif ve uzun olmalıdır. Ayrıca asid supresyonu özellikle hastanın sabah yataktan kalktığı vakitler ile geç öğleden sonra olarak nitelendirilen akşam yemeği öncesi yapılmalıdır (77). Çünkü sabah alınan bir PPI ortalama 14 saat etkili olmakta bu nedenle de günde tek doz PPI tedavisi pek çok hastada etkili olamamaktadır (78). LFR'de antireflü etkinliğini optimize edebilmek için ilaç yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

LFR tedavisinde yüksek doz PPI'ya rağmen başarısızlıklar olabilmektedir; günde 4 doz PPI ile %10 medikal başarısızlık bildiren çalışmalar vardır (78). Antireflü tedavisinde hedefler gastrik asid inhibisyonu ile larenksteki inflamatuvar olayın durdurulması ve vücudun normal anti-reflü savunmasının yeniden sağlanmasıdır. Amerikan Otolaringoloji -Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi LFR tedavisi olarak günde 2 kez minimum 6 aylık PPI'ü tedavisi önermektedir (77).

Medikal tedavi minimum 6 ay sürmelidir. Bu sürenin sonunda hasta asemptomatik olursa, ilaç dozu ve sıklığı azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Ancak ilaç kesilmeden önce hasta mutlaka LFR nüksü açısından bilgilendirilmelidir. Bazı hastalarda tedaviden aylar yıllar sonra bile LFR nüksü olabilmektedir. Bazı LFR hastalarının da hayat boyu tedaviye ihtiyaçları vardır.

PPI tedavisine cevap alınamazsa, hasta cerrahi açıdan değerlendirilir (79). Medikal tedaviden yarar görmeyen, tedavi kesildiğinde sık nüksler görülen, asid supresif tedaviye intoleransı olan, tedaviyi reddeden ve şiddetli reflüye bağlı üst solunum sistemi komplikasyonları (subglottik stenoz, epitelial displazi gibi) bulunan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu vardır (79).

Cerrahi tedavi ile farmakolojik tedaviye cevap alınamayan hastalarda %75 ve üzerinde başarı elde edilmektedir (43). Nissen funduplikasyonunda (NF) gastroözofageal bariyerler onarılarak gastroduodonal içeriğin özofagusa kaçıışı engellenir. Sonuçlar genellikle kalıcıdır. Günümüzde fundoplikasyon operasyonları (Nissen, Hill veya Toupe) laparoskopik olarak da uygulanabilmekte ve hastalar kısa sürede günlük aktivitelerine geri dönebilmektedirler. Lindstrom ve arkadaşlarının (80) yaptıkları çalışmada NF uygulanan 29 LFR'li hastanın %86'sında asid supresif tedavi kesilmiştir. Wright and Rhodes'un (81) laparoskopik Hill operasyonu uygulanan 145 hastalık serisinde cerrahi sonrası %90 LFR semptomlarında düzelme ve %73 astımda düzelme veya gelişme izlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine ses kısıklığı, kronik veya tekrarlayan öksürük, globus farengeus ve sık boğaz temizleme ihtiyacı gibi LFR şikayetleri ile başvuran ve diğer larengeal hastalıkları ekarte edilen, RSİ 13'ün, RBS 7'nin üzerinde olan toplam 45 (36 (% 80)'sı kadın, 9(% 20)'u erkek, yaş ortalaması $39,76 \pm 14,07$ olan) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar, herhangi bir sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, astım), akut veya kronik enfektif enflamatuvar hastalığı olmayan ve sürekli ilaç (teofilin, nitrat, antikolinerjikler, kalsiyum kanal blokörleri, oral kontraseptif gibi) kullanım öyküsü olmayan hastalardan seçildi.

Malignite düşünülen hastalar ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde hiatal hernisi tespit edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Her hastadan çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam formu alındı.

LFR tespit edilen hastalara tedavi için günde iki kez yemeklerden önce alınacak şekilde lansoprazol 30 mgr tablet peroral olarak başlandı. Her hasta tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve üçüncü ayı olmak üzere 3 kez muayene edildi. Her muayene öncesi hastalardan RSI'ndeki 9 soruyu içeren formun doldurmaları istendi (Tablo 2.1). Larenks Bulgu Skorunu hesaplamak için ise indirekt larengoskopi görüntüleri 90 ° Storz endoskop kullanılarak kaydedildi. Standartizasyon sağlamak amacıyla indirekt laringoskopi tek hekim tarafından gerçekleştirildi. İndirek larengoskopi görüntüleri hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir Kulak Burun Boğaz hekimi tarafından tanı ve tedavi süreleri bilinmeden değerlendirildi ve endoskopik bulgular skorlandı. Hastalar psödosulkus vokalis, ventriküler obliterasyon, eritem, larengeal ödem, vokal kord ödemi, diffüz larengeal ödem, interaritenoid bölgede hipertrofi,

granülasyon ve kalın endolarengeal mukus varlığı dikkate alınarak, RBS anketi kullanılarak değerlendirildi (Tablo 2.2).

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza (HGM) adacıkları tespit edilen hastalarda lezyonun kesici dişlere olan uzaklığı ve lezyonun en geniş yerinden çapı ölçüldü. Tanıyı kesinleştirmek için histopatolojik örnekler alındı. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Patoloji Bölümü laboratuvarında elde edilen örneklerden 5 µm parafin kesitler alındıktan sonra hemotoksilen eozin ile boyama yapılarak mide mukozasının tipi ve Giemza ile boyama yapılarak Helicobakter pilori varlığı araştırıldı.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları tespit edilen 21 hastadan (17'si kadın, 4'ü erkek) çalışma grubu, edilmeyen 24 hastadan (19'u kadın, 5'i erkek) ise kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol gruplarına özofagus gövde ve alt özofageal sfinkter (AÖS) manometrik incelemesi ve çift kanallı 24 saatlik PH monitorizasyonu Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü Motilite Laboratuvarında MMS (Medical Measurement Systems) marka (ver. 8.4i Beta) su perfüzyonlu manometri sistemi ve 8 kanallı Dent-sleeve katateri kullanılarak yapıldı. Özofagus gövde ve alt özofageal sfinkter (AÖS) manometrik incelemesinde kalibrasyonu takiben AÖS bulunup ıslak yutmalar yaptırıldı ve özofagus gövde ve AÖS incelemesi yapıldı. Ardından çift kanallı 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulandı. Hem çalışma hem de kontrol grubundaki hastaların hiçbirine tetkik öncesinde gastroözofageal reflü nedeniyle medikal tedavi verilmemişti. pH monitörizasyonu için dispozbl iki sensörlü, 15 cm aralıklı pH katateri kullanıldı (Comfort Tec - Sandhill Scientific, Inc.). İşlemden bir hafta önce üst özofageal sfinkteri gevşetecek veya gastrik sekresyonları uyuracak tedbirlerin yapılmaması önerildi. 24 saatlik pH monitörizasyonu sırasında gazlı, asitli, baharatlı ve sıcak yiyecek ve içeceklerin alınmasına izin verilmedi. İşlemden önce pH probu ph'sı 7 ve 1 olan tampon solüsyonlarda kalibre edildi. PH metre probu manometrik incelemede tespit edilen

AÖS'in 5 cm üzerine ve ikinci prob ise bunun 15 cm proksimalinde olacak şekilde yerleştirildi. Tüm hastaların ölçümler esnasında oral alımları takip edildi. 24 saatlik kayıtlarının tamamlanması sonrasında veriler PC ortamına aktarıldı. Analizler PC Polygram software'de değerlendirildi.

Distal ve proksimal probtaki pH seviyesinin 4.0'ün altındaki süresi, sayısı, beş dakikadan uzun süren reflü süresi, reflü indeksi 2 ayrı pozisyonda ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirildi; Ayakta ve yatarken. Ayrıca distal kanal DeMeester skor sonucu değerlendirilmeye alındı. Toplam reflü indeksi proksimalde %1'in, distalde % 4'ün üzerinde olduğunda proksimal ve/veya distale reflü varlığı olarak kabul edildi (82,83). DeMeester skoru 14,7 ve üzeri olması da reflü varlığını göstermekte idi.

Bir hasta 24 saatlik pH monitörizasyonu tolere edemediğinden, yedi hastanın ise bu uygulamayı kabul etmemesi nedeniyle toplam 37 hastaya 24 saatlik pH monitorizasyonu uygulanabildi.

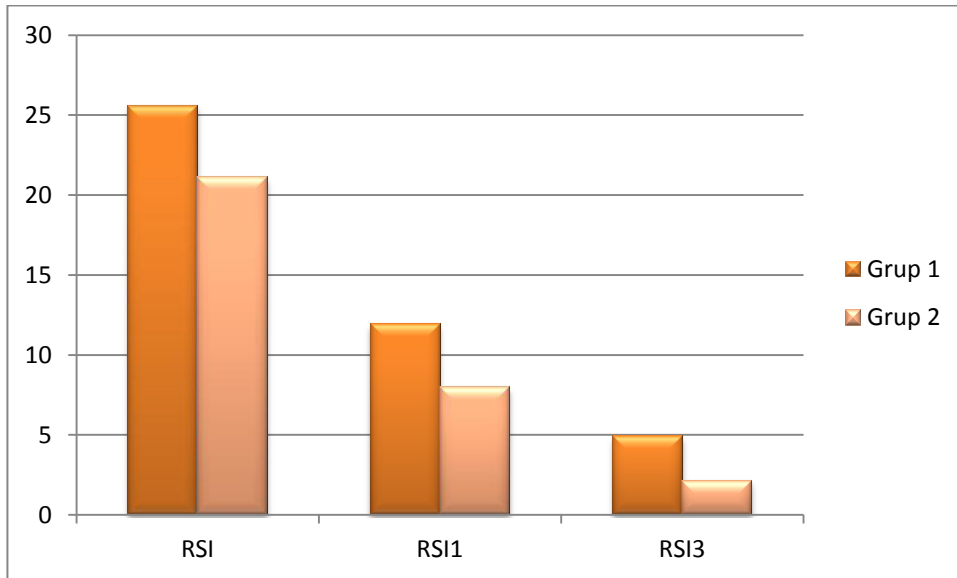
Elde edilen tüm veriler PASW (Predictive Analytics Software) Statistics 18.0 programına aktarıldı. Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile verilerin normal dağılımı olmadığı sonucuna varıldı. Gruplar arası farklılığı saptamak amacıyla iki grup içeren verilerin karşılaştırılması için Mann – Whitney U testi ve ikiden fazla grup içeren veri için Kruskal – Wallis H testi kullanıldı. Grup içi ve gruplar arası ilişki düzeyini saptamak için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Gruplanmış veri için (var - yok) için ki-kare analizi ile değerlendirmeler yapıldı.

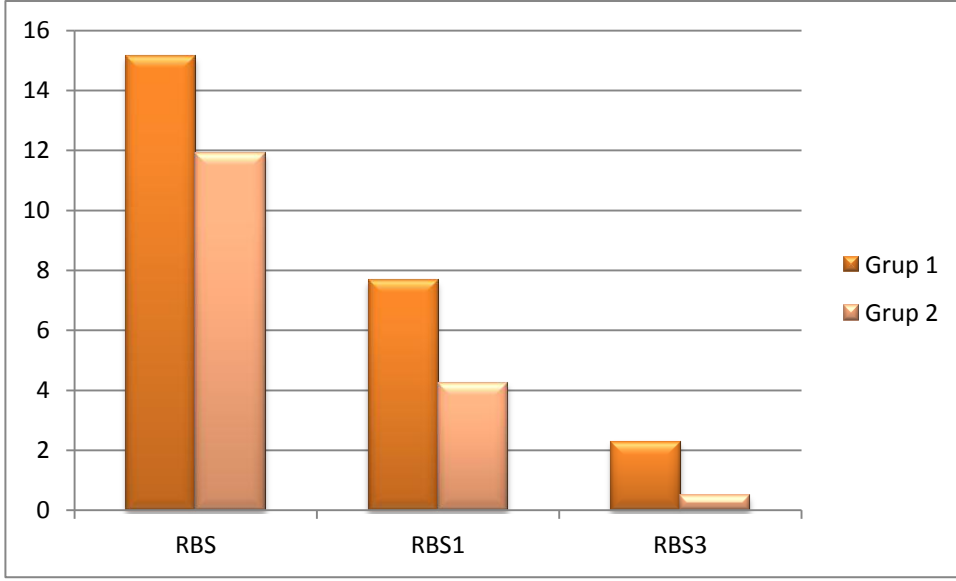
Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 3. aylarındaki karşılaştırmalar için iki grup içeren verilerde Wilcoxon; ikiden fazla grup içeren verilerde Friedman analizi kullanıldı. İkiden fazla grup içeren verilerin çoklu karşılaştırmalarında ise Bonferroni düzeltmesi kullanılarak analizlerin değerlendirilmesi yapıldı ($p < 0,017$).

4. BULGULAR

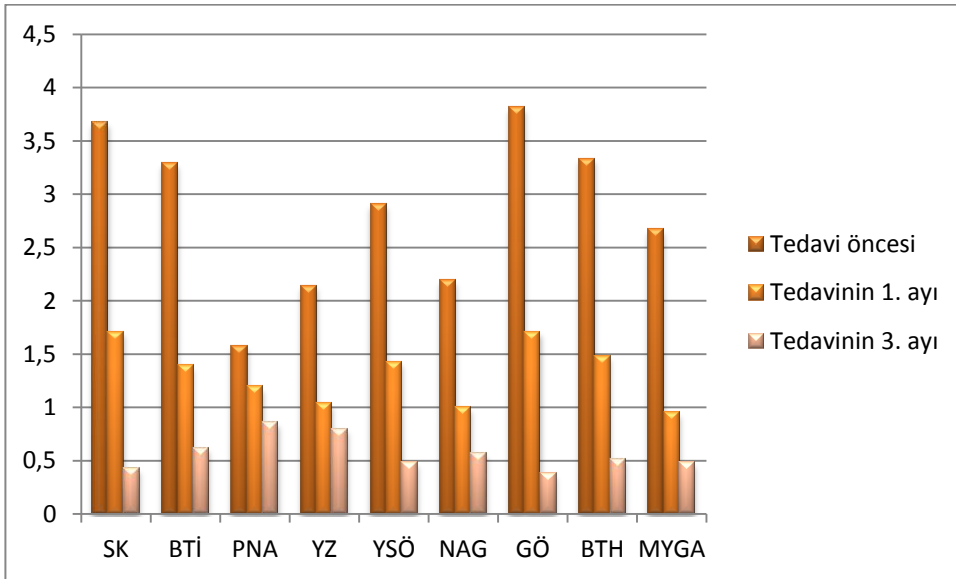
Araştırmaya 21 adet servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları olan (Grup 1) ve 24 adet servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları olmayan (Grup 2) toplam 45 LFR hastası alındı. Her iki grupta yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayında ve tedavinin üçüncü ayındaki ‘Reflü Semptom İndeks’ ortalaması ve ‘ Reflü Bulgu Skor’ ortalaması karşılaştırıldığında birinci grupta tedavi öncesi RSI ve RBS ortalamaları sırasıyla $25,57 \pm 3,53$ ve $15,14 \pm 3,42$ iken, iken ikinci grupta bu ortalamalar $21,08 \pm 4,40$ ve $11,92 \pm 2,62$ idi ($p < 0,05$). Tedavinin birinci ayında RSI ve RBS ortalamaları sırasıyla birinci grupta $11,90 \pm 2,77$ ve $7,67 \pm 3,18$, ikinci grupta $7,96 \pm 3,06$ ve $4,25 \pm 2,13$ ($p < 0,05$) olup tedavinin üçüncü ayında birinci grupta RSI ve RBS ortalamaları sırasıyla $4,90 \pm 2,71$ ve $2,28 \pm 2,19$ ’a, ikinci grupta ise $2,13 \pm 1,97$ ve $0,50 \pm 0,59$ ’a geriledi ($p < 0,05$) (Grafik 4.1 ve 4.2). Semptom ve bulgulardaki grup 1 ve grup 2’deki tedaviye bağlı değişim ise grafik 4.3, grafik 4.4, grafik 4.5 ve grafik 4.6’da gösterilmiştir.



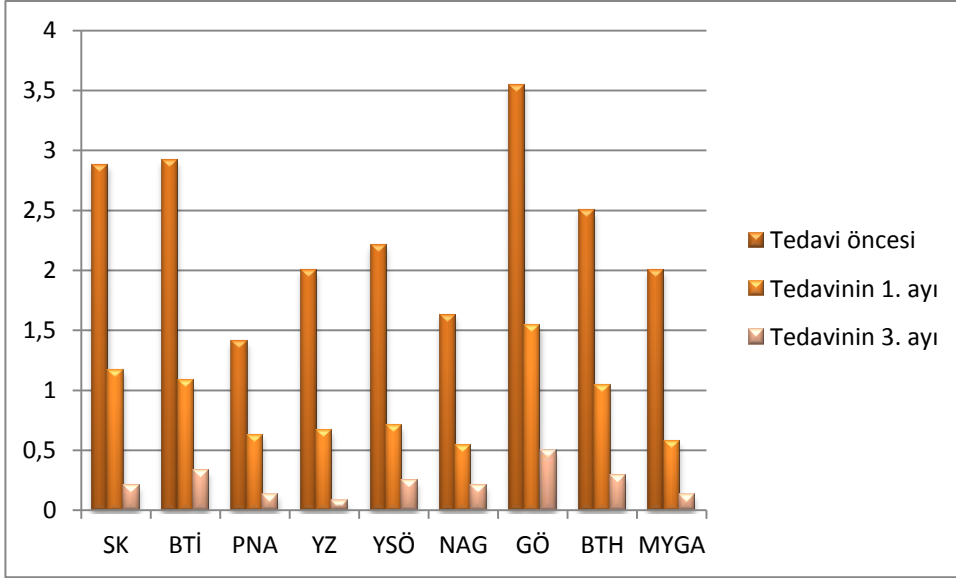
Grafik 4.1. Servikal özofagus yerleşimli HGM adacığı bulunan (Grup 1) ve bulunmayan (Grup 2) LFR hastalarındaki Reflü Semptom İndeks değerlerinin tedavi öncesi (RSI), tedavinin 1. ayı (RSI1) ve tedavinin 3. ayındaki (RSI3) ortalamaları.



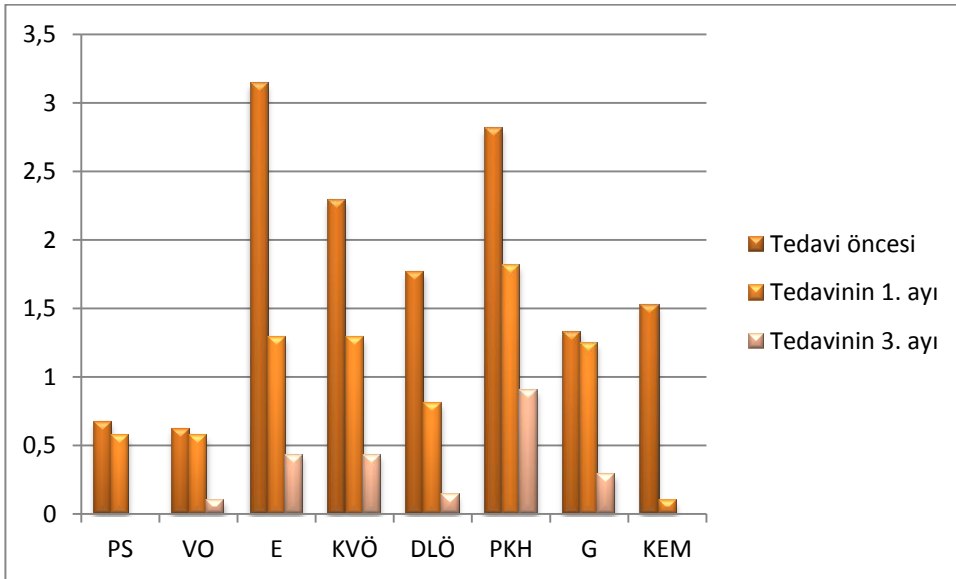
Grafik 4.2. İki grup arasında tedavi öncesi (RBS), tedavinin 1. ayındaki (RBS1) ve tedavinin 3. ayındaki (RBS3) Reflü Bulgu Skor ortalamalarının karşılaştırılması.



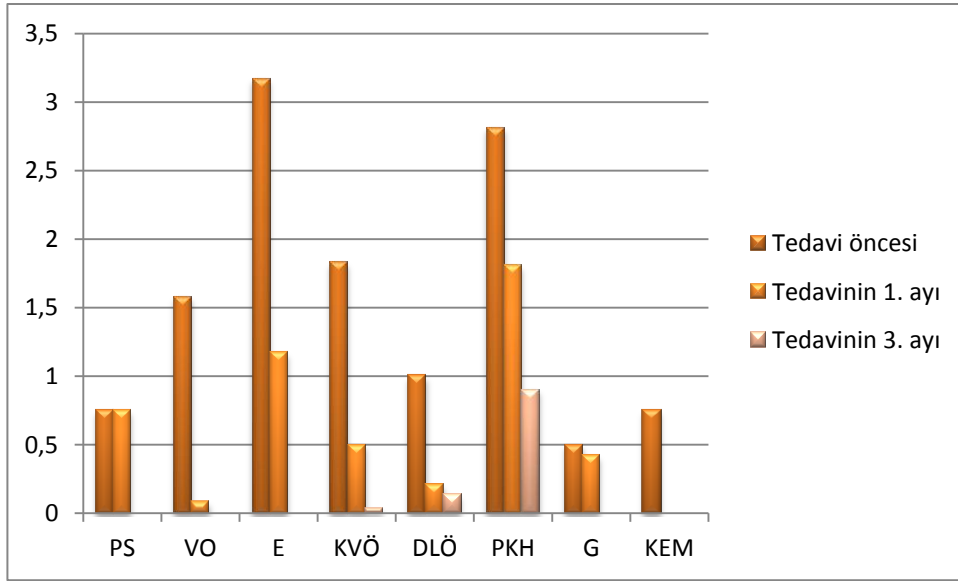
Grafik 4.3. Grup 1’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında semptomlarındaki değişiklikler (SK: Ses kısıklığı, BTİ: Boğaz temizleme ihtiyacı, PNA: Postnazal akıntı, YZ: Yutma zorluğu, YSÖ: Yemek sonrası – yatarken öksürük, NAG: Nefes alma güçlüğü, GÖ: Gıcık öksürük, BTH: Boğazda takılma hissi, MYGA: Mide yanması, göğüs ağrısı.)



Grafik 4.4. Grup 2’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında semptomlarındaki değişiklikler .



Grafik 4.5. Grup 1’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında bulgularındaki değişiklikler (PS: Psödosulkus, VO: Ventriküler obliterasyon, E: Eritem – hiperemi, KVÖ: Kord vokal ödemi, DLÖ: Diffuz larengeal ödem, PKH: Posterior komissür hipertrofisi, G: Granulom, KEM: Kalın endolarengeal mukus.).



Grafik 4.6. Grup 2’de yer alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin üçüncü ayında bulgularındaki değişiklikler.

İki grup arasında semptomlar ayrı ayrı incelendiğinde tedavi öncesinde ses kısıklığı, yemek sonrası veya yatarken öksürük, boğazda takılma hissi, mide yanması ve göğüs ağrısı şikayetlerinde, tedavinin birinci ayında ses kısıklığı, burun ve geniz akıntısı, yemek sonrası veya yatarken öksürük, mide yanması ve göğüs ağrısı şikayetlerinde, tedavinin üçüncü ayında ise burun ve geniz akıntısı ve yutma zorluğu şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo 4.1). İki grup arasındaki bulgular arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ise Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İki grup arasında semptomlar arasındaki farklılıklar. (SK: Ses kısıklığı – Tedavi öncesi, SK1: Ses kısıklığı – Tedavinin birinci ayında, PNA1: Burun ve / veya geniz akıntısı – Tedavinin birinci ayında, PNA3: Burun ve / veya geniz akıntısı – Tedavinin üçüncü ayında, YZ3: Yutma zorluğu - Tedavinin üçüncü ayında, YSÖ: Yemek sonrası, yatarken öksürük, YSÖ1: Yemek sonrası, yatarken öksürük – Tedavinin 1. ayında, BTH: Boğazda takılma hissi – Tedavi öncesi, MYGA: Mide yanması, göğüs ağrısı – Tedavi öncesi, MYGA1: Mide yanması, göğüs ağrısı – Tedavinin birinci ayında)

	Grup 1			Grup 2			p
	n	ort	ss	n	ort	ss	
SK	21	3,67	0,66	24	2,88	0,74	0,001
SK1	21	1,71	0,56	24	1,17	0,56	0,001
PNA1	21	1,19	0,93	24	0,63	0,65	0,025
PNA3	21	0,86	0,79	24	0,13	0,34	0,000
YZ3	21	0,57	0,68	24	0,08	0,28	0,003
YSÖ	21	2,90	0,77	24	2,21	0,83	0,004
YSÖ1	21	1,43	1,25	24	0,71	0,69	0,033
BTH	21	3,33	0,73	24	2,50	0,66	0,000
MYGA	21	2,67	0,73	24	2,00	0,72	0,004
MYGA1	21	0,95	0,50	24	0,58	0,50	0,022

Tablo 4.2. İki grup arasında bulgular arasındaki farklılıklar. (VO1: Ventriküler Obliterasyon – Tedavinin birinci ayında, E3: Eritem _ Hiperemi – Tedavinin üçüncü ayında, KVÖ: Kord vokal ödemi – Tedavi öncesi, KVÖ1: Kord vokal ödemi – Tedavinin birinci ayında, KVÖ3: Kord vokal ödemi – Tedavinin üçüncü ayında, DLÖ: Diffuz larengeal ödem - Tedavi öncesi, DLÖ1: Diffuz larengeal ödem - Tedavinin birinci ayında, PKH: Posterior kommisür hipertrofisi - Tedavi öncesi, PKH1: Posterior kommisür hipertrofisi - Tedavinin birinci ayında, PKH3: Posterior kommisür hipertrofisi - Tedavinin üçüncü ayında, G: Granülasyon - Tedavi öncesi, G1: Granülasyon - Tedavinin birinci ayında, KEM: Kalın endolarengeal mukus - Tedavi öncesi.)

	Grup 1			Grup 2			p
	n	ort	ss	n	ort	ss	
VO1	21	1,62	0,80	24	1,58	0,83	0,026
E3	21	0,43	0,81	24	0,00	0,00	0,012
KVÖ	21	2,29	0,64	24	1,83	0,48	0,011
KVÖ1	21	1,29	0,71	24	0,50	0,51	0,000
KVÖ3	21	0,43	0,93	24	0,04	0,20	0,025
DLÖ	21	1,76	0,70	24	1,00	0,59	0,000
DLÖ1	21	0,81	0,51	24	0,21	0,41	0,000
PKH	21	2,80	0,68	24	2,33	0,56	0,220
PKH1	21	1,81	0,75	24	1,13	0,61	0,003
PKH3	21	0,90	0,70	24	0,46	0,51	0,029
G	21	1,33	0,97	24	0,50	0,88	0,006
G1	21	1,24	1,00	24	0,29	0,72	0,006
KEM	21	1,52	0,87	24	0,75	0,99	0,010

Semptom ve bulguların herbirinin RSI ve RBS ile olan ilişkileri ise Tablo 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir.

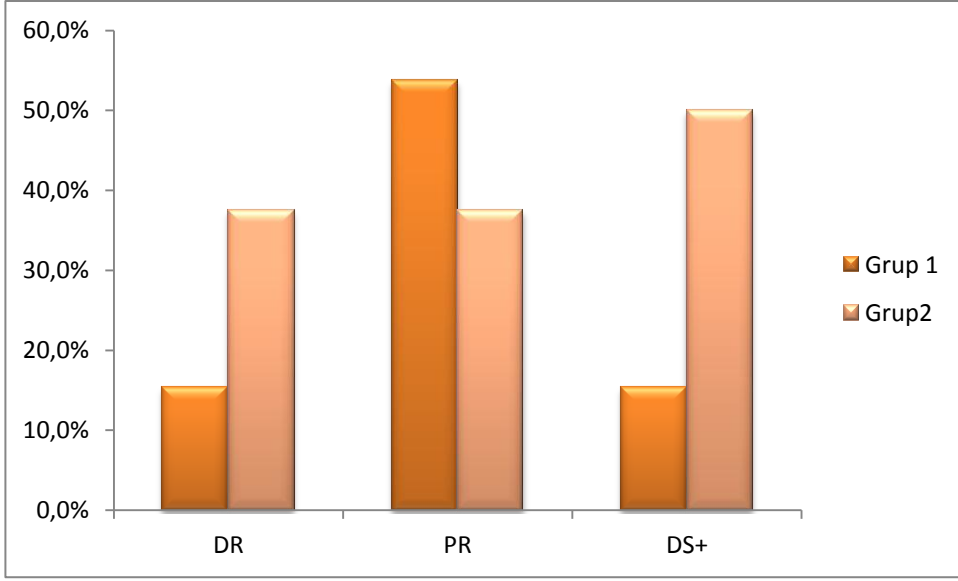
Tablo 4.3. Semptomların RSI ile olan ilişkisi.

		SK	BTİ	PNA	YZ	YSÖ	NAG	GÖ	BTH	MYGA
RSI	ρ	0,63	0,55	0,5	0,5	0,71	0,72	0,66	0,594	0,47
	P	0	0	0,001	0	0	0	0	0	0,001

Tablo 4.4. Bulguların RBS ile olan ilişkisi.

		PS	VO	VKÖ	DLÖ	PKH	G	KEM
RBS	ρ	0,571	0,544	0,682	0,603	0,343	0,334	0,659
	P	0	0	0	0	0,021	0,025	0

Çalışmaya alınan hastaların toplamında % 29,7 oranında distale, % 43,2 oranında proksimale reflü izlenmiştir. Birinci grupta 24 saatlik pH metre distale reflü %15,4, proksimale reflü % 53,8 iken ikinci grupta distale reflü % 37,5, proksimale reflü ise % 37,5 oranında bulunmuştur ($p > 0,05$). DeMeester skoru ise birinci grupta % 15,4, ikinci grupta ise % 50 olmak üzere toplamda % 37,8 oranında 14,7'den yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Grafik 4.7).



Grafk 4.7. Gruplar arasında DR (Distale reflü), PR (Proksimale reflü) ve DS+ (DS $\geq 14,7$) oranlarının karşılaştırılması.

Gruplar arasında pH metre değerleri incelendiğinde ise DeMeester skoru, distal ayakta reflü indeksi, distal ve proksimal uzanarak reflü indeksi, distal ve proksimal uzanarak reflü süre ve sayısında anlamlı farklılıklar izlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İki grup arasındaki pH metre parametreleri arasındaki farklılıklar (DS: DeMeester Skoru, DARI: Distal ayakta reflü indeksi, DURİ: Distal uzanarak reflü indeksi, DARS: Distal ayakta reflü süresi, DURSA: Distal uzanarak reflü sayısı, DTRSA: Distal toplam reflü sayısı, PURİ: Proksimal uzanarak reflü indeksi, PARS: Proksimal ayakta reflü süresi, PARSA: Proksimal ayakta reflü sayısı).

	Grup 1			Grup 2			p
	n	ort	ss	n	ort	ss	
DS	13	13,66	22,59	24	18,13	14,95	0,039
DARI	13	5,93	12,83	24	7,42	6,24	0,033
DURİ	13	0,36	0,92	24	2,04	3,41	0,034
DARS	13	49,00	97,92	24	56,59	54,86	0,029
DURSA	13	5,23	12,40	24	16,83	18,49	0,003
DTRSA	13	73,46	80,16	24	105,13	75,80	0,047
PURİ	13	0,01	0,28	24	0,38	0,80	0,013
PARS	13	17,69	23,48	24	11,38	12,23	0,005
PARSA	13	42,54	27,31	24	29,33	27,36	0,014

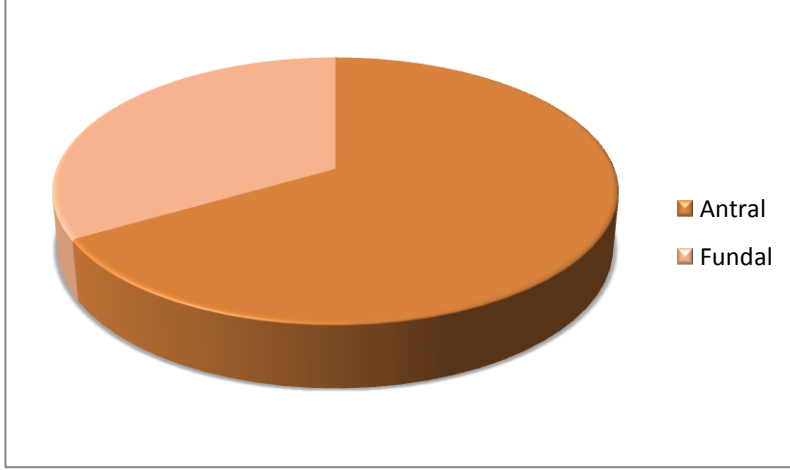
İki grup arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisinde tespit edilen bulgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Hastaların hiçbirinde yapılan motilite çalışmasında özefagus motor bozukluğu saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında alt özofagus sfinkter basıncı arasında anlamlı fark bulunmadı.

Grup içi analizlerde ikinci grupta yer alan hastaların semptom ve bulguları ile pH metre sonuçları arasında korelasyon tespit edilenler Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. İkinci grupta yer alan hastaların semptomlar ve bulguları ile pH metre parametreleri arasındaki ilişki (DS: DeMeester skoru, DTRI: Distal toplam reflü indeksi, DTRS: Distal toplam reflü süresi, DTRSA: Distal toplam reflü sayısı, PTRI: Proksimal toplam reflü indeksi, PTRS: Proksimal toplam reflü süresi, PTRSA: Proksimal toplam reflü sayısı).

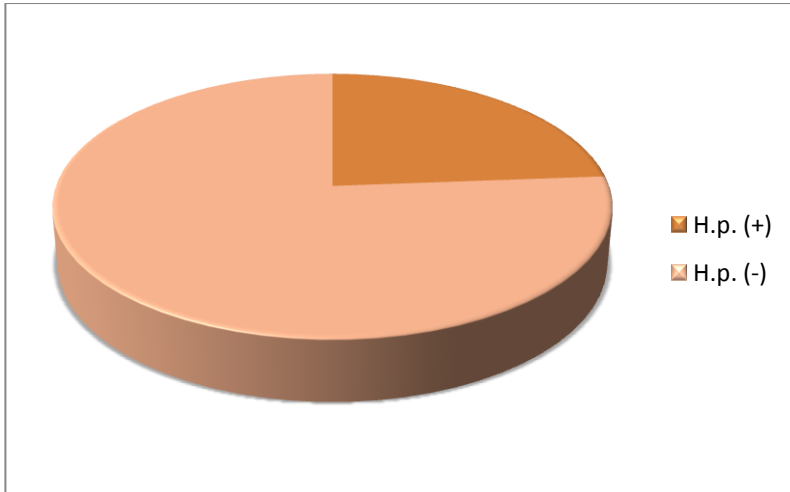
	DS		DTRI		DTRS		DTRSA		PTRI		PTRS		PTRSA	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
SK	0,49	0,016	0,475	0,019	0,473	0,02	0,459	0,024	0,529	0,008	0,526	0,008	0,403	0,051
BTİ	0,61	0,002	0,567	0,004	0,567	0,004	0,621	0,001	0,269	0,203	0,121	0,573	0,126	0,556
YZ	0,454	0,026	0,441	0,031	0,438	0,032	0,341	0,103	0,513	0,01	0,501	0,013	0,482	0,017
BTH	0,489	0,015	0,352	0,091	0,307	0,145	0,428	0,037	0,531	0,008	0,525	0,008	0,467	0,021
RSI	0,66	0	0,554	0,005	0,583	0,003	0,475	0,019	0,518	0,01	0,54	0,006	0,203	0,341
PS	0,41	0,05	0,342	0,101	0,336	0,108	0,405	0,05	0,263	0,262	0,262	0,217	0,243	0,252
RBS	0,545	0,006	0,451	0,027	0,466	0,022	0,4	0,053	0,218	0,305	0,227	0,285	0,05	0,818

Yapılan histopatolojik incelemelerde servikal özofagus yerleşimli HGM tespit edilen hastaların 14 (% 66,7)'ünde antral tip, 7 (% 33,3)'sinde ise fundik tip epitelyum bulunmaktaydı(Grafik 4.8).



Grafik 4.8: Histopatolojik olarak HGM’de tespit edilen mukoza tipleri.

Birinci gruptaki hastaların 5’inde (% 23,8) Helikobakter pozitif iken, 16’sında (% 76,2) negatif idi (Grafik 4.9). Birinci grupta HGM adacıklarında Helikobakter pylori saptanan ile saptanmayan hastalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı parametreler Tablo 4.7 ‘de gösterilmiştir. HGM adacıklarının çapı, mukoza tipi ve kesici dişlere olan uzaklığı ile diğer tüm parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.



Grafik 4.9: Birinci grupta yer alan hastalarda Helikobakter pylori (H.p.) varlığının dağılımı.

Tablo 4.7. Grup 1’de yer alan hastalarda Helikobakter pylori (Hp) saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki farklılıklar.

	H. p. (+)			H. p. (-)			p
	n	ort	ss	n	ort	ss	
PNA	5	0,8	0,45	16	1,81	0,66	0,003
PNA1	5	0,4	0,55	16	1,44	0,89	0,013
YZ3	5	1,2	0,84	16	2,81	0,83	0,034
YSÖ3	5	1	0	16	0,31	0,48	0,009
BTH	5	4	0,71	16	3,13	0,62	0,023
BTH1	5	2,4	0,55	16	1,19	0,66	0,004

5. TARTIŞMA

Servikal özefagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adacıkları ilk defa 1805 yılında Schmidt tarafından fundus tipi epitel olan atipik gastrik mukoza adacıkları şeklinde proksimal özofagusta saptanmıştır (10). Bu lezyon genellikle gastroözofageal bileşkenin 15 – 20 cm yukarısında yerleşir ve endoskopi sırasında ektopik mide dokusu özofagus mukozasından hafif kabarık, sınırları belirgin, kırmızı turuncu renkli lezyonlar olarak görülür ve boyutları milimetre ile birkaç santimetre arasında değişebilir. Tang ve ark. yedi yıllık bir dönemde 1821 hastaya yapmış oldukları üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, 20 hastada (%1) HGM saptamışlardır. Lezyon, boyut olarak 5 ile 12 mm arasındadır ve özofagusun %10 ile %20' sini çevrelemektedir (10). Bizim çalışmamızda yer alan mukoza adacıklarını en büyüğünün çapı 12 mm iken en küçüğü 3 mm (ortalama: $7,62 \pm 2,34$) çapında idi ve bu lezyonların üst kesici dişlere olan uzaklığı en fazla 23 cm iken en yakını 14 cm'de (ortalama: $19,14 \pm 2,33$) yer alıyordu. Bizim çalışmamızda, yapılan az sayıda çalışmalarda olduğu gibi adacıkların çapı ve üst kesici dişlere olan uzaklığı ile hastanın semptomları, bulguları ve 24 saatlik çift kanallı pH metre sonuçları arasında korelasyon bulunmadı (84).

HGM'nin konjenital olduğu ve servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarının özofagus kolumnar epitelinin fetal gelişim döneminde skuamöz epitele farklılaşması sırasında oluşan artıklardan geliştiği düşünülmektedir. Gestasyonel yaşamın 10. haftasında özofagus tek katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Beşinci ayda skuamöz epitel, özofagusun orta 1/3 bölümünde görülmeye başlar ve buradan distal ve proksimale doğru yayılır. Eğer bu işlem tamamlanamazsa, bazı kolumnar hücreler doğumda kalabilmekte, buna bağlı olarak da özofagus üst 1/3'lük bölümünde mideye ait glandlar izlenmektedir (85). HGM etyolojisinde bir diğer teori ise, mikst teori olup regürjitasyon veya enfeksiyon gibi nedenlere bağlı travmaya bağlı skuamöz hücre kaybı ve takip eden iyileşme sonucu ektopik gastrik mukozanın bu bölgede oluşmasıdır (12). Bizim çalışmamızda HGM saptanan hastalarda

DeMeester skoruna göre distale reflü bulunma oranı sadece % 15,4 olarak saptanmıştır ve diğer LFR bulunan hastalara göre (% 50) distale reflü oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,005$). Bu da HGM etyolojisinde konjenital faktörlerin daha ön planda olabileceğini akla getirmektedir.

HGM'nin histopatolojik görünümü oldukça karakteristik olup antral ya da fundal tip hücrelerden oluşur (86). Yapılan bir çalışmada histolojik olarak 25 (%54) olguda antral tip mukoza, 5 (%11) olguda fundik tip, 16 (%35) olguda transizyonel mukoza bulmuştur (13). Aynı çalışmada HGM'da *Helicobacter pylori* (Hp), %73 oranında saptanmıştır (13). Yapılan çalışmalar HGM'nin asid üretebildiğini ve bunun da Hp kolonizasyonu için ideal bir yerleşim alanı olabileceğini göstermektedir (87, 88). Asid üretimi pentagastrin stimülasyonu takiben Kongo kırmızı boyası, standart fiberoskop ile yerleştirilen pH elektrod ve sürekli ambulatuvar pH moniterizasyon ile gösterilmiştir (16, 89, 90). Ayrıca üst özofagus HGM'de Hp kolonizasyonu mide Hp yoğunluğu arasında ilişki bulunabilir ve bir başka hipotez ise Hp ile kolonize HGM'nin Hp'nin oral- oral geçişinde potansiyel rezervuar, antibiyotiklerin bölgeye ulaşım güçlüğünden dolayı tedaviye yanıtızlıkta rol oynayabileceğidir. Bizim çalışmamızdaki servikal özofagus yerleşimli HGM saptanan hastaların 14 (% 66,7)'ünde antral tip, 7 (% 33,3)'sinde ise fundik tip epitelyum bulunurken, HGM saptanan hastaların 5 (% 23,8)'inde Hp pozitif iken, 16 (% 76,2) 'sinde Hp negatif idi.

Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları genellikle başka bir nedenden dolayı üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda saptanmaktadır. Fakat yapılan az sayıda çalışmalarda özellikle boğazda yanma hissi, retrosternal yanma, kuru ve uzun süreli öksürük ve sürekli boğaz temizleme ihtiyacı gibi üst özofageal semptomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (22, 23). Yapılan az sayıda çalışmada posterior larenjitli hastalarda HGM görülme sıklığında (% 11,4) artış saptanmıştır, ancak bu hastalarda proksimale reflü saptanmamıştır (91).

Galan ve ark. bu lezyonlardan asid salınımını 24-saat özofageal pH metre ile göstermeye çalışan ilk araştırmacılarıdır (90). Uyarım yapmaksızın HGM'nin asid salgılama yeteneğini göstermişlerdir. Buna ek olarak HGM asid salınımı ile hasta semptomlarının birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Nitekim proton pompa inhibitörleri tedavisi sonrası semptomlar belirgin olarak gerilemiş, tedavi esnası yapılan kontrol pH metre monitörizasyonunda asid salınımının kesildiğini doğrulamışlardır (90). Bu çalışmada hastalardaki öksürük ve boğaz ağrısı semptomu da belirgin olarak gerilemiştir. Bu sonuç asid reflüsünün özofagus dışı belirtilerinin HGM ilişkili olabileceği tartışmalarını da başlatmıştır. Yine bu çalışmada yama alanında ki pH'nın 4'ün altında olduğunu ve bunun distal asid üretimi ile ilişkili olmadığını çünkü proksimal asid salınımının sadece ayakta pozisyonunda gerçekleştiğini gösterdiler. Proksimal özofagustaki asit salınımının neden distal özofagusu mukozasını etkilemediğini ise tükürük salgısının küçük hacimli nötralizan etkisi ile olduğu savını ileri sürmüşlerdir. Daha ötesi nokturnal asid salınımından sorumlu histamin ilişkili salınım biçiminden ziyade yemek ilişkili salınım biçimi olduğu ortaya konmuştur. Benzer sonuçlar farklı araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (92, 93).

Asit üreten, fonksiyonel olarak aktif HGM adacıklarında belirti oluşturma yeteneği HGM çapı ile ilişkili olabilir. Poyrazoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada disfaji ile HGM boyutu arasında ilişki saptanmıştır. Bu desteklemektedir ki semptom varlığı sadece HGM varlığı ile değil aynı zamanda pariyetal hücre miktarı ile de ilişkilidir (94).

Çalışmamızda grup içi analiz yapıldığında heterotopik mukozanın tipi ve lezyonun çapı ile semptomlar, bulgular ve 24 saatik pHmetre çalışması sonuçları arasında ilişki bulunmazken, Hp tespit edilen hastalarda semptomlardan postnazal akıntı ve boğazda takılma hissinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ayrıca çalışmamızda HGM olan hastalarda % 53,8 oranında proksimale reflü saptanırken, LFR olan hastalarda bu oran % 37,5 idi ($p < 0,005$).

Servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları görülme sıklığı yapılan çalışmalarda % 0.29 ile 10 arasında değişirken postmortem çalışmalarda bu sıklık % 70 olarak belirtilmektedir (14, 15). Akbayır ve arkadaşları; 660 hasta ile yaptıkları bir çalışmada HGM sıklığını %1.67 (95), Yüksel ve arkadaşları 9437 hasta ile yaptıkları bir başka çalışmada HGM sıklığını %1.8 (96) ve Kekilli ve ark. 14935 hasta ile yaptıkları çalışmada HGM sıklığını %0,4 (97) olarak bildirmişlerdir. Bu oranların farklılığı HGM'nin predominant lokalizasyonunun, üst özofagus sfinkterinin hemen altında olmasıdır. Hasta intoleransı ve üst özofagus sfinkterinin tekrarlayan kontraksiyonları, bu alanın değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca endoskopistin bu lezyonlara dikkat edip etmediği ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada endoskopist servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adacıklarını tespit etmek için tetikte ise hastalığın prevalansı % 2.27 iken, eğer değilse prevalans % 0.29 olarak saptanmıştır (14). Benzer şekilde bir başka çalışmada ise bu oranlar % 2.6 ve % 0.4 olarak bildirilmiştir (98). Bizim çalışmamızda bu oran % 2.2 olarak bulunmuştur ve endoskopistin üst özofagus bölgesini de dikkatlice incelemesine bağlanmıştır.

Larengofarengeal reflü (LFR) hastalığı mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini aşır, larenks, farenks, trakea ve oral mukozaya temas etmesi sonucunda oluşan ve kuru ve uzun süreli öksürük, sürekli boğaz temizleme ihtiyacı, ses bozuklukları, yutkunma güçlüğü gibi servikal özofagus yerleşimli HGM'ye bağlı oluşan semptomlara benzeyen semptomlarla seyreden bir hastalıktır. LFR gastroözofeal reflüden fizyopatolojik olarak bazı farklara sahiptir. Özofagusta larenks ve farenksten farklı olarak mukozal bikarbonat üretimi, primer peristaltizm gibi asit hasarını önleyen koruyucu mekanizmalar mevcuttur (27). Her iki hastalık mukozaların asit ve pepsin teması sonrasında hasar ile oluşmaktadır. Fakat larenks mukozası asit ve pepsine özofagusa göre daha duyarlıdır ve pepsinin aktive olması için ortamda asit gerekmektedir (99). HGM adacıklarının asit salgılama potansiyelleri göz önünde

bulundurulduğunda servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları pepsini aktive ederek daha fazla hasara neden olabilir.

J.Cherry (31) ve K.Malcoson'un (32) ilk kez 1968'de GÖR'ün ekstraözofageal manifestasyonlarından olan LFR'ü tanımlaması ile birlikte günümüze kadar tanı ve tedaviye yönelik yüzlerce çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara rağmen tanıya götüren yollar arasında %100 sensitif ve spesifik bir yöntem yoktur. 24 saatlik pH monitörizasyonu %90 sensitivitesi ve %98 spesifitesi ile günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip yöntem olması nedeniyle reflü tanısında en iyi test olarak kabul görmektedir (27, 43).

24 saatlik çift kanallı pH monitörizasyonunun yanlış pozitif sonuç verme olasılığı düşüktür ve böyle bir sonuç çoğunlukla teknik problemlere bağlıdır. Reflüsü olup da pH monitörizasyonunda patolojik reflü saptanmayan, yani incelemenin yanlış negatif sonuç verdiği hastalar da bulunabilir. Testin yanlış negatif sonuçlarının nedenleri arasında reflünün intermittan karakterinin olabilmesi yanı sıra larenkse komşu servikal özofagusta heterotopik gastrik mukoza adacıkları bulunması durumunda olduğu gibi larenks mukozasında hasar oluşturabilecek kadar asit salgısının olup pH 'ın 4 'ün altına düşmemesi nedeniyle algılanamadığı durumlar da yer alabilir.

LFR tanısında bir başka yöntem olan semptom ve bulguların skorlanması yönteminin güvenilirliği ve kullanılabilirliği çalışmalarla kanıtlanmıştır (40, 48). Biz çalışmamızda RSİ ve RBS sınır değerlerinin üzerinde olan yani reflü olarak düşündüğümüz hastalara ve servikal özofagusta HGM tespit edilen hastalara ampirik tedavi başlayıp tedavi sonrası hastaların semptomlarını ve endoskopik görüntülerini tekrar skorladık. Bu şekilde semptomları ve bulguları kantitatif hale getirdik ve tedavi sonrası skorlardaki düzelme ile hastalarda tanıya ulaştık. Ayrıca bu hastaların semptom ve bulgularını 24 saatlik çift kanallı pHmetrik değerleri ile karşılaştırdık.

Belafsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi RSİ 21,2 olan 25 LFR hastasının 6 aylık tedavi sonrası RSİ si 12,8 e düşmüştür. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan asemptomatik kişilerde RSİ ortalama 11,6 bulunmuştur. Buna göre RSİ 13 üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (40). Daha önceki çalışmalarda semptomlar sıklıklarına göre 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olacak şekilde skorlanıp total larengeal semptom skoru elde edilmiştir (68, 100, 101). Ancak bu skorlama sistemi tüm semptomları içermediği gibi hastalığın şiddetini de tam olarak göstermemektedir. Bu nedenlerden dolayı biz çalışmamızda semptom ve bulguları kantitatif hale getirmek için RSİ kullandık. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda RSI ortalaması $23,18 \pm 4,57$ iken, üç aylık tedavi sonrasında bu ortalama $3,42 \pm 2,44$ 'ye gerilemiştir. Ayrıca servikal özofagus yerleşimli HGM saptanan hastalarda RSI ortalaması $25,57 \pm 3,53$ iken LFR'sü olan hastaların ortalaması $21,08 \pm 4,40$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,005$).

Belafsky ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 24 saat çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortaması 11,5; tedavi sonrası 2. Ayda 9,3 ; 4. ayda 7,3; 6. ayda 6,1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan kontrol grubunda ise ortalama 5,2 bulunmuştur (%95). Buna göre %95 doğrulukla RBS >7 ise hastada LFR vardır denilmiştir (48). Diğer skorlama sistemlerinden Beaver'in (102) tanımladığı Laringofarengeal Reflü Hastalığı İndeksi (larenkste ödem veya eritem, lökoplaki, nodül, polip, pakidermi, web, granülom'u içeren) ile yapılan çalışmada 6 haftalık PPI tedavisi sonrası larengeal muayenede iyileşme gözlenmiştir. Powitzky (103) 6 larengeal bulguyu (psödosulkus, ventrikül obliterasyonu, posterior kommissürde kalınlaşma, granülom, aritenoidlerde eritem, vaskülarite) kapsayan yeni bir skorlama yapmış ve asemptomatik olanlara göre daha yüksek skorlar elde etmiştir. Tüm bu skorlama sistemlerine karşın RBS, LFR'nin objektif ölçümünde güvenilir ve geliştirilebilir bir yöntemdir (47). Bu metod bütün glottik ve supraglottik anatomiye içine alarak toplam bir reflü skoru oluşturmaktadır. Tedaviye

cevabın değerlendirilmesi açısından da diğer bahsettiğimiz skorlama sistemlerinden üstündür, çünkü nodül, granulom ve polip gibi düzelmesi zaman alacak parametrelerin skorlandığı bir sistemde kısa süreli tedavi ile cevabın değerlendirilmesi ve tanıya gidilmesi mümkün değildir. Bu nedenlerden dolayı biz çalışmamızda bulguları skorlamak için RBS kullandık. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda RBS ortalaması tedavi öncesinde $13,42 \pm 3,40$ iken, üç aylık tedavi sonrasında bu ortalama $1,33 \pm 1,78$ 'e gerilemiştir. Ayrıca servikal özofagus yerleşimli HGM saptanan hastalarda tedavi öncesinde RBS ortalaması $15,14 \pm 3,42$ iken diğer grubun ortalaması $11,92 \pm 2,62$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,005$).

LFR hastalığında en güvenilir tanı yöntemi, ilk kez Amerikan Bronkoözofagus Derneği tarafından onay alan, antireflü tedavisi ile semptomlardaki iyileşme durumu olarak düşünülmektedir (104). Serag ve arkadaşları yaptıkları randomize çift kör çalışmada larenjitli hastalara günde iki kez 30 mg lansoprazol tedavisi verip; 3 ay sonra plasebo ile kıyasladıklarında lansoprazol ile larengeal semptomlarda %50 gerileme plasebodaki %10' a göre anlamlı bulunmuştur (105). Yapılan bir başka çalışmada PPI tedavisiyle posterior larenjitli hastaların %67 iyileşme saptamıştır (68).

Yapılan bir başka çalışmada 24-saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliği, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, posterior larenjit bulunan ve fizik muayene bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur. Ayrıca bu yazıda posterior larenjit bulgusu olan hastalarda LFR saptanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalardan da bahsedilmektedir (43). Ulualp ve arkadaşlarının (106) çalışmasında hem farengeal asid reflüsü bildirilen hem bildirilmeyen posterior larenjitli hastalarda asid supresif tedaviye cevap alınmıştır. Bu gibi pH monitörizasyonun yalancı negatif sonuçları göz önünde bulundurulduğunda posterior larenjitli hastada asid reflüsü bildirilsin yada bildirilmesin asid supresif tedavi önerilmiştir (106, 107).

Ampirik tedavi için seçilecek ilaç ve bu ilacın dozu önemlidir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) %80 etkinliği kanıtlanmış, kolay uygulanabilir, uzun süre kullanımlarında güvenli ilaçlardır (108). Yapılan çalışmalarda günde iki kez PPI tedavisi LFR üzerinde günde bir kez PPI tedavisine göre daha etkili bulunmuştur ve hastaların %90'ında özofagustaki asid yoğunluğunu düzenlediği görülmüştür (68, 109). Yapılan diğer çalışmalarda da PPI kullanımı ile hastalarda %50-81 arasında iyileşme saptanmıştır (44, 110). PPI'a cevap vermeyen hastalarda bazı yazarlar yatmadan önce H2RA kullanılmasını önermektedirler fakat Park ve arkadaşlarının (109) çalışmasında böyle bir ek yapılması semptomların düzelmesinde bir fark yaratmamıştır. Günümüzde bilinen tüm PPI'leri (omeprozol, rabeprazol, lansoprozol, esomeprozol ve pantoprozolün) temel miligram ölçütlerinde benzer etki gücüne sahiptirler (111). Bu ilaçların özelliklerindeki temel farkları incelediğimizde rabeprazol biraz daha hızlı etkiye başlama (112), esomoprozol intragastrik pH'ı daha uzun süre 4'ün üzerine çıkarma (2-4 saat) (74), pantoprozol intravenöz formu olan PPI olması yönü ile diğerlerine üstünlük gösterir. Tenatoprozol ise yeni bir PPI olup uzun plazma yarı ömrüyle diğerlerinden ayrılır (75). Bizim lansoprozolü tercih etmemizdeki sebep 30 mg olan tek preparat olması ve fiyat üstünlüğüdür. Park'ın da (109) belirttiği gibi PPI tercihinde ilacın maliyeti ve hastanın ekonomik durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.

LFR hastalığında ampirik tedavide genellikle 1 - 3 ay günde iki kez PPI kullanılır (81). Bazı araştırmacılar tedavinin birinci ayında, bazıları ikinci ve üçüncü aylarında anlamlı bir iyileşme saptamışlardır. DelGaudio'nun (100) çalışmasında hastaların semptomları ve larenks bulgularında düzelme 8 hafta sonunda gözlenmiştir. Buna göre LFR tedavisinde anlamlı sonuç elde edebilmek için en az 8 haftalık bir tedavi gerekmektedir denilmiştir. Vaezi ve arkadaşları (113) PPI ile reflü larenjit tedavisinde 2. ayın sonunda %47, 4. ayın sonunda ise %64 lük bir iyileşme sağlamışlardır. Hanson'ın (114) çalışmasında 3 aylık antireflü tedavi ile hastaların %96' sında şikayetler azalırken, Garrigues'in (107) çalışmasında 3 aylık PPI

tedavisinden sonra hastaların yarıya yakınında iyileşme görülmüş, 6.ayda bu iyileşme %60 lara yükselmiştir. Bizim de çalışmamızda üç aylık amprik tedavi ile hastalarda RSI ortalamasının $23,18 \pm 4,57$ 'den tedavinin birinci ayında $9,8 \pm 3,51$ 'e, tedavinin üçüncü ayında $3,42 \pm 2,44$ 'e, RBS ortalamasının ise $13,42 \pm 3,4$ 'den tedavinin birinci ayında $5,84 \pm 3,15$ 'e, tedavinin üçüncü ayında $1,33 \pm 1,78$ 'e gerilediği görüldü. Bu sonuçlara göre bizim hasta grubumuzda semptom ve bulgularda daha çabuk bir iyileşme gözlenmektedir. Ayrıca biz tedavinin birinci ayında semptom ve bulgularda anlamlı bir düzelme izledik ve buna göre diyebiliriz ki bir aylık tedavi ampirik tedavi için yeterlidir.

LFR bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda bazı bulguların LFR'de daha spesifik olduğu düşünülmüştür. Örneğin psödosulkusun % 90 oranda LFR ile uyumlu bulunduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (46) sadece ventrikül obliterasyonunun patolojik LFR'de pH monitorizasyonu ile uyumlu bulunduğunu söyleyen yazılar da olmuştur (103). Bizim çalışmamızda bulgulardan LFR hastalığı ile uyumluluğu en yüksek olanlar sırasıyla vokal kord ödemi ve kalın endolarengeal mukus olarak tespit edildi. 24 saatlik çift kanallı pH metre sonuçlarına göre ise psödosulkus ile distale reflü varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,005$).

24 saatlik pH monitörizasyonu Miller ve arkadaşları ve Spencer tarafından 1960' lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (54, 55). 24 saatlik pH monitörizasyonunun sensitivitesi %90, spesivitesi %98 civarındadır ve günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip olması nedeniyle reflü tanısında en iyi test olarak kabul görmektedir (27).

Normal kişilerde intraözofageal pH 5 'in üzerindedir. pH 'nın 4 'ün altına düşmesi asit sıvısının özofagusa reflüsünü gösterir. pH 4.0 eşik değerinin belirlenmesi pek çok çalışmaya dayanır. Pirozis yakınmasının pH 4.0'ün altında ortaya çıktığı (62), asemptomatik gönüllülerde pH 4.0 değerinin normal değerleri belirlemede pH 3.0 ve pH 5.0 değerlerine

oranla en iyi ayırımı sağladığı (115) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Vitale ve ark.'ları (116), semptomatik ve kontrol grubunu ayırmada en iyi 60 eşik değerinin pH 4.0 olduğunu saptamışlardır. DeMeester ve ark.'ları (117) pH 4.0 değerini eşik değer olarak kabul etmiş ve bir reflü epizodunu; pH'nın 4.0'ün altına düşmesi ve tekrar pH 4.0'ün üzerine çıkması olarak tanımlamışlardır.

LFR'de amaç, reflünün larenks ve hipofarenks seviyesine kadar yükselip yükselmediğini araştırmak olduğu için, pH monitörizasyonunda mutlaka iki kanallı kateter kullanılmalıdır (27). Monitörizasyon süresi üzerinde yapılan çalışmalarda ise sürenin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir (59, 118). Biz de bu nedenlerden dolayı çalışmamızda 24 saatlik çift probu pHmetre cihazı kullandık.

24 Saatlik çift prob pH monitörizasyonu LFR tanısında günümüzde kullanılan tanı araçları içerisinde en spesifik ve de en sensitif araç olarak kabul edilir. Çünkü farengal ve özofageal aside maruz kalındığının varlığını gösterir. Ancak 24 saatlik çift prob pH monitörizasyonu mükemmel bir test değildir ve halen tartışmalar vardır. Literatürde 24 saatlik çift prob pH monitörizasyonunun normal değerleri hakkında ortak veriler oluşturulamamıştır. Distal probda pH değerinin 4.0' dan daha düşük olduğu zaman yüzdesi fizyolojik ve patolojik reflü arasında en faydalı ayırıcı olarak kabul edilmektedir (65).

Proksimal kanalda patolojik LFR kararının verilmesi için fizyolojik ile patolojik arasındaki sınırın ne olacağı konusunda literatürdeki farklı çalışmalarda farklı kriterler olduğu görülmektedir; bazı laboratuvarlar tek, bazıları iki LFR atağını anormal kabul etmekte, bazıları da "pH 'nın 4.0'ün altında olduğu süre yüzdesi" için kendi belirlediği patolojik seviye sınırını kullanmaktadır (41, 45).

Türkiye'de çok merkezli ve KBB kliniklerinde 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada 24 saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliğinin oranı, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, çoğunluğunda posterior larenjit bulunan ve fizik muayene

bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur (64). Oranlar arasındaki farkın anlamlı olmadığı bu veriler, fizik muayenede LFR ile uyumlu larengoskopik bulguların LFR tanısına her zaman işaret etmediğini, pH monitörizasyonu yapmadan ampirik tanı koymak için fizik muayene bulguları ne olursa olsun, semptomların esas alınması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmadaki fizik muayene bulgularının belirleyici olmadığına dair bulgunun aksine, posterior larenjit bulgusu olan hastalarda LFR saptanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (41).

Prob yerleştirilmesi 24 saatlik çift prob pH monitörizasyonunda diğer bir tartışmalı konudur. Mukozal kontakt kaybı, prob deplasmanı, oral alım sebebiyle pH değişimleri proksimal probun intermitant kuruma ve nemlenmesi yanlış test sonuçlarında suçlanan problemlerdir (119). Posterior farenkste proksimal probun varlığı irritasyona bağlı sekonder asid reflüsüne sebep olabileceği bildirilmektedir. Bu da yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (120). Yalancı negatif sonuçlar ise % 20 – 50 gibi çok yüksek oranlarda bildirilmektedir (121). Böylece test sonuçlarının negatif olması semptomların varlığında LFR tanısını ekarte ettiremez, halbuki pozitif test sonucunda ise semptomlar teyit edilmiş olur.

Bizim çalışmamızda servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları olan hastalarda proksimale reflü % 53,8, distale reflü ise % 15,4 olarak, LFR olan hastalarda ise bu yüzdelerin her ikisi de % 37,5 tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize 24 saatlik çift prob pH monitörizasyonunda distale reflü değerlerinde elde edilen yanlış negatif sonuçların nedenleri arasında servikal özofagus yerleşimli HGM adacıklarının varlığının da eklenebileceğini göstermektedir. Çünkü bu lezyonlar proksimalde asit salgılamaktadır. Ayrıca pH monitorizasyonu pH 5'in altına da sensitif olsa bu hastalarda çok daha fazla oranda proksimale reflü saptanabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma ile servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları olan hastalarda RSI 13'ün ve RBS 7' nin üzerinde tespit edilmiş olup bu hastalara verilen üç aylık amprik proton pompa inhibitör tedavisi sonrasında semptom ve bulgularda belirgin gerileme görülmüştür. Bu hastalar izole LFR olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesindeki RSI ve RBS ortalamaları daha yüksek bulunmuştur ve şiddetli LFR tespit ettiğimiz hastalarda etyolojide servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza varlığı da düşünülmelidir. Yapılan 24 saatlik pHmetre çalışmasında ise servikal özofagus yerleşimli HGM adacıkları saptanan hastaların % 54'ünde proksimale, % 15'inde distale reflü saptanmıştır. Olasılıkla orta ve küçük çaplı HGM'ler asid salgılayabilme özelliğine sahiptirler, ancak HGM'de ki küçük hacimli pariyetal hücre kitlelerinin mide ile karşılaştırıldığında ki kısa zaman diliminde düşük asid salınım kapasitesi ile salgıladıkları asid miktarı ambulatuvar pH metre ile tespit edilebilir ölçüde değildir. Yine servikal özofagusta HGM olan her hastada asit salgısı saptamamızın nedeni kronik intermittan asid salınımı vakalarında intraözofageal pH ölçümünün düşük duyarlılığına bağlı olmuş olabilir. Ayrıca her hastanın 24 saatlik pHmetre incelemesi o hastaya özgü olarak incelenmeli ve her hasta için mutlaka klinik semptom ve bulgularıyla birlikte değerlendirilip LFR varlığı hakkında karar verilmelidir.

Sonuç olarak 24 saatlik pHmetre çalışmasında izole proksimale reflü tespit edilen hastalarda ve şiddetli LFR olan hastalarda etyolojide servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza varlığı da düşünülmelidir sonucuna varılmıştır. Ayrıca üst GİS endoskopisinde servikal özofagus yerleşimli HGM tespit edilen hastalar mutlaka Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanı tarafınca da muayene edilerek tedavi birlikte planlanmalıdır.

ÖZET

Amaç: Özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adacıkları ile larengofarengal reflü hastalığı arasında korelasyon varlığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında reflü semptom indeksi 10'un, reflü bulgu skoru 7'nin üzerinde olan toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adacıkları tespit edilen 21 hastadan çalışma grubu, edilmeyen 24 hastadan ise kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ve kontrol gruplarına özofagus manometrik incelemesi ve çift kanallı 24 saatlik PH monitorizasyonu yapıldı. Servikal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adacıklarında Helikobakter pilori varlığı araştırıldı ve ayrıca hastalara amprik tedavi başlanarak tedavinin etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: HGM saptanan hasta grubunda tedavi öncesi RSI ve RBS ortalamaları sırasıyla $25,57 \pm 3,53$ ve $15,14 \pm 3,42$ iken, iken ikinci grupta bu ortalamalar $21,08 \pm 4,40$ ve $11,92 \pm 2,62$ idi ($p=0.001$, $p=0.001$). Tedavinin üçüncü ayında bu ortalamaların birinci grupta sırasıyla $4,90 \pm 2,71$ ve $2,28 \pm 2,19$ 'a, ikinci grupta ise $2,13 \pm 1,97$ ve $0,50 \pm 0,59$ 'a gerilediği görüldü ($p < 0,05$). Çalışmaya alınan hastaların toplamında % 29,7 oranında distale, % 43,2 oranında proksimale reflü izlenmiştir. Birinci grupta 24 saatlik pH metre distale reflü %15,4, proksimale reflü % 54 iken ikinci grupta distale reflü % 38, proksimale reflü ise % 38 oranında bulunmuştur ($p=0.152$; $p= 0,27$). Heterotopik mukoza saptanan hastaların 14 'ünde antral tip, 7 'sinde ise fundik tip epitelyum bulunmaktaydı. Bu gruptaki hastaların 5'inde (% 23,8) Helikobakter pozitif iken, 16'sında (% 76,2) negatif idi.

Sonuç: Şiddetli larengofarengeal reflü düşünölen ve 24 saatlik pH metrede izole proksimale reflü saptanan hastalarda heterotopik gastrik mukoza adacıkları da etyolojik faktörler arasında düşünölmelidir.

Anahtar Sözcükler: Larengofarengeal reflü, Mide mukozası, 24 saat özofageal pH monitorizasyonu

SUMMARY

Aim: Our aim was to investigate the possible correlations between the HGM islands located in esophagus and laryngopharyngeal reflux disease.

Material and Methods: Between May 2010 and April 2011 forty five patients who had both RSI>10 and RSS>7 were included in our study. Out of 45 patients patients who were detected to have HGM islands located at the cervical esophagus level formed first and the rest 24 patients formed second group. Manometric examination and double channeled 24-hour pH monitorization was performed to all the patients. In HGM islands Helicobacter pylori was investigated and also empiric therapy was started to patients and effect of therapy was evaluated.

Results: Mean RSI and RFS before treatment were 25.6 ± 3.5 and 15.1 ± 3.4 in group 1, 21.1 ± 4.4 and 11.9 ± 2.6 in group 2 ($p=0.001$, $p=0.001$). In third month of treatment mean RSI and RFS were degraded in first group respectively to $4,90 \pm 2,71$ and $2,28 \pm 2,19$, in second group $2,13 \pm 1,97$ and $0,50 \pm 0,59$ ($p < 0,05$). 29.7% of patients who underwent pH monitorization had distal reflux and 43.2% of them had proximal reflux. In the 1st group, distal reflux was observed in 15.3% patients and proximal reflux was found in 54% patients whereas in the 2nd group, distal reflux was observed in 38% patients and proximal reflux was found in 38% patients ($p=0.152$; $p= 0,27$). And 14 patients had antral and 7 patients had fundal type gastric mucosa with Helicobacter positive in five (23,8 %) patients.

Conclusion: According to these results in severe laryngopharyngeal reflux with isolated proximal reflux heterotopic gastric mucosa may be an etiological factor.

Key words: Laryngopharyngeal Reflux, Gastric mucosa, Ambulatory 24-hour Esophageal pH Monitoring.

KAYNAKLAR

1. Jabbari M, Goresky CA, Lough J, Yaffe C, Daly D, Côté C. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology*. 1985;89(2):352-6.
2. Lauwers GY, Wahl SJ, Urmacher CD. Multifocal ectopic gastric mucosa of the cervical esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1991 ;86(6):793-4.
3. Silvers WS, Levine JS, Poole JA, Naar E, Weber RW. Inlet patch of gastric mucosa in upper esophagus causing chronic cough and vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Jan;96(1):112-5.
4. Macha S, Reddy S, Rabah R, Thomas R, Tolia V. Inlet patch: heterotopic gastric mucosa-another contributor to supraesophageal symptoms? *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):379-82.
5. Kaya S. Larenks Hastalıkları. In Kaya S. *Anatomi*. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002; 19-34.
6. Achildi O, Grewal H: Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40:219-44.
7. Basic Histology.L.Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O Kelley. ed. 11. 2005 McGraw-Hill comp inc: Chapter15; page:287-98
8. Wetmore RF, Bartlett SP, Papsin B, Todd NW. Heterotopic gastric mucosa of the oral cavity: a rare entity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;66(2):139-42.
9. Steele SR, Mullenix PS, Martin MJ, Ormseth E, Wepler E, Graham J, Place RJ. Heterotopic gastric mucosa of the anus: a case report and review of the literature. *Am Surg*. 2004;70(8):715-9.

10. Tang P, McKinley MJ, Sporrer M, Kahn E. Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. *Arch Path Lab Med* 2004; 128: 444-447.
11. Rahden BHA, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol* 2004;99:543-51.
12. Rattner HM, Kinley MJM. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus. *Gastroenterology* 1986;90:1309.
13. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol* 2003;98:1266-70.
14. Maconi G, Pace F, Vago L, Carsana L, Bargiggia S, Bianchi Porro G. Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 ;12(7):745-9.
15. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut.* 1991 ;32(9):968-72.
16. Nakajima H, Munakata A, Sasaki Y, Yoshida Y. pH profile of esophagus in patients with inlet patch of heterotopic gastric mucosa after tetragastrin stimulation. An endoscopic approach. *Dig Dis Sci.* 1993 Oct;38(10):1915-9.
17. Ward EM, Achem SR. Gastric heterotopia in the proximal esophagus complicated by stricture. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(1):131-3.
18. García AO, Mazzadi SA, Raffo L, Bonfanti M, Salis GB, Arra A, Chiocca JC. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: report of a case with a fistula. *Dis Esophagus.* 2002;15(3):262-5.

19. Abe T, Hosokawa M, Kusumi T, Kusano M, Hokari K, Kagaya H, Watanabe A, Fujita M, Sasaki S. Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(6):644-5.
20. Bataller R, Bordas JM, Ordi J, Llach J, Elizalde JI, Mondelo F. Upper gastrointestinal bleeding: a complication of "inlet patch mucosa" in the upper esophagus. *Endoscopy*. 1995;27(3):282.
21. Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez-Valladares L, González O, Pérez Aguirre E, Furió V, Remezal M, Torres A, Balibrea JL. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus ("inlet patch"): a rare cause of esophageal perforation. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3047-50.
22. Salminen P, Ovaska J. Heterotopic gastric mucosal patch in patients with reflux laryngitis: an entity of clinical interest? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(5):361-3.
23. Chong VH, Jalihal A. Cervical inlet patch: case series and literature review. *South Med J*. 2006;99(8):865-9.
24. Kahrilas PJ: Upper esophageal sphincter function during antegrade and retrograde transit. *Am J Med* 1997;103:56-60.
25. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R: Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 1998; 108:1354-1357.
26. Hanks JB, Fisher SR, Meyers WC, Christian KC, Postlethwait RW, Jones RS: Effect of total laryngectomy on esophageal motility. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 331-334
27. 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; 101:1-64.
28. Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW et al. Laryngeal epithelial defences against laryngopharyngeal reflux: investigations of e-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:913–21
 29. Piper DW, and Fenton BH. PH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506–508.
 30. Panetti M, Pearson JP, Dettmar PW, et al. Active pepsin in airway secretions: Possible evidence for new supraesophageal pH criteria. *Gastroenterology* 2001; 120:A118–A119.
 31. Cherry J, Margulies SI :Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968; 78: 1937-1940
 32. Malcomson, K.G. Globus Hystericus vel Pharyngis (A Reconnaissance of Proximal Vagal Modalities). *J Laryngol Otol* 1968, 82:219-230.
 33. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. The pharyngosophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER) [abstract]. *Gastroenterology* 1987;92:1694
 34. Toohill RJ, Kulin JC :Role of refluxed acid in pathogenesis of larygeal disorders.*Am J Med* 1997; 103:100-106.
 35. Kambic V, Radsel Z: Acid posterior laryngitis, etiology, histology, diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 1237-1240.
 36. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ: A systematic evaluation of mechanism in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 211-216.

37. Goodall RJ, Earis JE, Cooper DN, Bernstein A, Temple JG: Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36: 116-121.
38. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JA, Bennett FM: Chronic cough due to gastroesophageal reflux. *Chest* 1993;104: 1511-1517.
39. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996; 106:1502-5.
40. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002 ;16:274-7.
41. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):672-7.
42. Delahunty JE. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol*. 1972;86(4):335-42.
43. Yorulmaz İ. Larengefarengal reflü, derleme. *KBB-Forum* 2002; 1(1):22-34.
44. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ: Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96: 321-326.
45. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL: Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995, 109: 1575-1582.
46. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudousulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
47. Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002; 81: (Suppl 2) 10-13.
48. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score(RFS) . *Laryngoscope* 2001;111: 1313-1317.
49. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2255–9.

50. Gislason T, Janson C, Vermeire P. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158–63.
51. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M. Reflux of gastric juice and glue ear in children [letter]. *Lancet* 2002;359:493.
52. Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ;125:588-9.
53. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN. Ambulatory 24-Hour Double-Probe pH Monitoring: The Importance of Manometry. *Laryngoscope* 2001;111:1970 –1975.
54. Miller, F.A. , DoVale, J. And Gunther, T. Utilization of Inlying pH Probe for Evaluation of Acid-Peptic Diathesis. *Arch Surg*, 1964;89:199-203.
55. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56:912-914.
56. Williams R, Ali G, Wallace K, Cook I. Esophagopharyngeal acid regurgitation: dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999;117:1051–1061.
57. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 14-18.
58. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG: Simultaneous two level oesophageal pH monitoring in healthy controls and patients with oesophagitis: comparison between two positions. *Gut* 1994;35: 304-308.
59. Bianchi Porro G, Pace F: Comparison of three methods of intraesophageal pH recordings in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Scand J Gasytoenterol* 1988;23: 743-750.

60. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA et al.: Tecnique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surc* 1980;79: 656-70.
61. DeMeester TR, Stein HJ: Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring-what is abnormal? *Igakushion Med Publ Inc. New York* 1991: 81-92.
62. Jhonson LF: Historical perspective on esophageal pH monitoring. Ambulatory esophageal pH monitoring. Practical approach and clinical applications. *Igakushion Med Publ Inc. New York* 1991:1-12.
63. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses healt and disease: Preliminary studies. *Ann Otol Laryngol* 2001;110 :1099-1108.
64. Yorulmaz İ: Atipik gastroözafageal reflü semptomları bulunan hastalarda 24-saatlik özofageal pH monitörizasyonunda reflü insidansı ve özellikleri. *Kulak Burun Boğaz ve Baş boyun Cerrahisi Dergisi* 1997;5: 176-183.
65. Kahrilas PJ, Quigley EMM: Clinical esophageal pH recording: a technical review for practise guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-96.
66. Johnson F, DeMeester TR: Development of 24 hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8: 52-58.
67. Shaw GY, Searl JP, Young JL, Miner PB: Subjective, laryngoscopic and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 1996;10: 410-418.
68. Wo JM, Grist WJ, Gussack G, Delgaudio JM, Waring JP: Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospectve study. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 2161-2165.
69. Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC: A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:782-786.

70. Graham DY, Lanza F, Dorsch ER: Symptomatic reflux esophagitis: A double-blind controlled comparison of antacids and alginate. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1977; 22:653-658.
71. Stanciu C, Bennett JR: Alginate/antacid in the reduction of gastroesophageal reflux. *Lancet* 1974; 26:109-111.
72. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM: Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1749.
73. Lew EA, Barbuti RC, Kovacs TOG et al.: An ascending single-dose safety and tolerance study of an oral formulation of rabeprazole (E3810). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 667-72.
74. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2616–2620.
75. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:655–662.
76. Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:1041–1049.
77. 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;127:32-5.
78. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 7-9.

79. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux . ENT Journal 2002;81: (Suppl 2) 24-26.
80. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ. Nissen Fundoplication Surgery for Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux (EER). Laryngoscope 2002, 112:1762 –1765.
81. Meyer TK, Olsen E and Merati A . Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2004, 12:519–524.
82. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure : Results of ambulatory dual-probe pH monitoring. Am J Gastroenterol 1993; 88:25-9.
83. Adhami T, Richter JE. Twenty-four hour pH monitoring in the assessment of esophageal function. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Jul;13(3):241-54.
84. Korkut E, Bektaş M, Alkan M, Ustün Y, Mecoc C, Ozden A, Soykan I. Esophageal motility and 24-h pH profiles of patients with heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus. Eur J Intern Med. 2010;21(1):21-4.
85. Lauwers GY, Scott GV, Vauthey JN. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in cervical ectopic gastric mucosa: rare evidence of malignant potential of so-called "inlet patch". Dig Dis Sci 1998; 43:901-907.
86. Ueno J, Davis SW, Tanakami A, et al. Ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus: Detection and radiographic findings. Radiology 1994;191:751-3.
87. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Study of Helicobacter pylori colonization of patches of heterotopic gastric mucosa (HGM) at the upper esophagus. Dig Dis Sci 1993; 38: 142-146.
88. Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag SJ. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? Gastrointest Endosc 2001; 53: 717-721.

89. Hamilton JW, Thune RG, Morrissey JF. Symptomatic ectopic gastric epithelium of the cervical esophagus. Demonstration of acid production with congo red. *Dig Dis Sci* 1986;31: 337-42.
90. Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1574-6.
91. Akbayir N, Sokmen HM, Calis AB, Bolukbas C, Erdem L, Alkim C, Sakiz D, Mungan Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? *Scand J Gastroenterol*. 2005 40:1149-56.
92. Kim EA, Kang DH, Cho HS, Park DK, Kim YK, Park HC, Kim JH. Acid secretion from a heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus demonstrated by dual probe 24-hour ambulatory pH monitoring. *Korean J Intern Med*. 2001; 16: 14-7.
93. Cuddihy PJ, Maheshwar A, Griffith H. Symptomatic heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *J Laryngol Otol*. 1998; 112: 979-81.
94. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Daglı AF, Ataseven H, Celebi S, Yalniz M. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological, demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract*. 2007; 29.
95. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:891-6.
96. Yuksel I, Uskudar O, Koklu S, et al. Inlet patch: Associations with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:910-4.
97. Kekilli M, Sayılır A, Yeşil Y, Beyazıt Y, Önal İK, Kurt M, Taş A, İbiş M, Akdoğan M, Şaşmaz N. Servikal özofagustaki heterotopik gastrik mukozanın endoskopik sıklığı;

- bir referans merkez çalışması Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2009; 8 (3): 119-122.
98. Azar C, Jamali F, Tamim H, Abdul-Baki H, Soweid A. Prevalence of endoscopically identified heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: endoscopist dependent? J Clin Gastroenterol. 2007;41(5):468-71.
99. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. Ann Otol Laryngol 1987; 96:387-92.
100. DelGaudio JM, Waring JP. Empiric Esomeprazole in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Laryngoscope 2003; 113:598 – 601.
101. Shaw GY and Jeff P . Laryngeal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Before and After Treatment With Omeprazole. Southern Medical Journal 1997; 90:1115-22.
102. Beaver ME, Stasney CR, Weitzel E, et al.: Diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease with digital imaging. Otolaryngol Head Neck Surg 2003, 128:103–108.
103. Powitzky ES, Khaitan L, Garrett CG. Symptoms, quality of life, videolaryngoscopy, and twenty-four-hour triple-probe pH monitoring in patients with typical and extraesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003, 112: 859–865.
104. Sasaki CT, Toohill RJ. Introduction. Ann Otol Rhino Laryngol Suppl 2000;184:2–3.
105. El-Serag HB, Lee P, Buchner A. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2001;96:979–83.
106. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis . Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 16-22.

107. Garrigues V, Gisbert L, Bastida G, Ortiz V, Bau I, Nos P, Ponce J. Manifestations of gastroesophageal reflux and response to omeprazole therapy in patients with chronic posterior laryngitis : an evaluation based on clinical practice. *Dig Dis Sci.* 2003 Nov;48(11):2117-23.
108. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jan;116(1):41-6.
109. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response. *Laryngoscope* 2005; 115:1230–1238.
110. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147–2151.
111. Hellstrom PM, Vitols S: The choice of proton pump inhibitor: Does it matter? *Pharmacol Toxicol* 2004, 94:106–111.
112. Holtmann G, Bytzer P, Metz M,. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:479–485.
113. Vaezi MF, Douglas MH, Ours TM. ENT manifestations of GERD: a large prospective study assessing treatment outcome and predictors of response [abstract]. *Suppl:A118. Gastroenterology* 2001;120.
114. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ: Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995 Jul;104:550-555.

115. Wallin L, Madsen T: 24-hour simultaneous registration of acid reflux and peristaltic activity in the esophagus: A study in normal subjects. *Scan J Gastroenterol* 1979;14: 561-6.
116. Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S: Computerized 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring and esophagogastroduodenoscopy in the reflux patients. *Ann Surg* 1984;200: 724-8.
117. DeMeester TR, Ching-I Wang, Jhonson F: Comparison of clinical test for detection of gastroesophageal reflux. *Eur Surg Res* 1979;11: 13.
118. Boesby S: Gastroesophageal acid reflux and sphincter pressure in normal human subjects. *Scand J Gasytoenterol* 1975;10: 731-736.
119. Ulualp SO, Toohill RJ :Larngopharyngeal reflux:state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000 ;33:785-801.
120. Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G: ENT Manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000;95(suppl. 8): 15-22.
121. Vaezi MF, Schroeder PR, Richter JE: Reproducibility of proximal pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 825-9.

EK-1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Sağlık İşletmesi



Sayı :B.10.4.İSM.4.06.00.15-PER.ŞB-929 /5988
Konu : EPK Kararı

31.5.2010

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İlgi: 04.05.2010 tarihli ve 22 sayılı yazınız

Üniversiteniz Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Hande EZERARSLAN'ın (Özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza adaları ile reflü larenjit ilişkisi) konulu tez çalışması Hastanemizde yapmak istemesi hakkındaki ilgi sayılı yazınız Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulumuzun 14.05.2010 tarih ve 239 sayılı toplantısında incelenmiş olup, yürütülmesi uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa PAÇ
Baştabip

Prof.Dr. M. Emin TEKELİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Kızılay Sokak No:4 06100 Sıhhiye/ANKARA
Telefon : (0312) 306 10 12
e-posta : personel@tyih.gov.tr
TYİH-FRM-TKY-018/12.12.2006/01

Belge Geçer : (0312) 312 41 20
Elektronik Ağ : www.tyih.gov.tr

Bilgi için: Personel ve Evrak Birimi
Per.Ş.F.Zikri POLAT

