

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK-BURUN-BOĞAZ ANABİLİM DALI

**SES KISIKLIĞI NEDENİYLE BAŞVURAN VE 24 SAATLİK  
PH MONİTORİZASYONUNDA REFLÜ SAPTANAN  
HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ SONRASINDA  
SEMPTOM, FİZİK MUAYENE VE AKUSTİK SES ANALİZİ  
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN  
ARAŐTIRILMASI**

Dr. Fazilet ALTIN

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez DanıŐmanı: Prof.Dr. Erkan N. Özudoğru

ESKİŞEHİR 2006

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım, Prof. Dr. Emre CİNGİ'ye, Prof. Dr. M. Cem KEÇİK'e, Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU'ya, Prof. Dr. Cemal CİNGİ'ye, Doç. Dr. Armağan İNCESULU'ya, Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÇAKLI'ya, Yrd. Doç. M. Kezban GÜRBÜZ'e; kliniğimizde birlikte çalıştığım meslektaşlarım Op. Dr. E. Elif ALTUNTAŞ'a, Op. Dr. Murat BEKTAŞ'a, Op. Dr. Sevilay KÜÇÜK'e, Op. Dr. Ali DULUM'a, Op. Dr. Handan SEKİLİ KOYUNCU'ya, Op. Dr. Pınar YAĞMUR'a; çalışma arkadaşlarım Dr. Ercan KAYA'ya, Dr. Önder İHVAN'a, Dr. Beklen Sami ÜRE'ye, Dr. AYTEKİN YAZ'a, Dr. METİN ERDİNÇ'e, Dr. M. ÖZGÜR PINARBAŞLI'ya ve Dr. GÖKÇE KURT'a; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR'a ve Araştırma Görevlisi Ertuğrul ÇOLAK'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1-ÖZET.....	III
2-SUMMARY.....	.IV
3-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
4-GENEL BİLGİLER.....	3-24
5-GEREÇ VE YÖNTEM.....	25-30
6-BULGULAR.....	31-42
7-TARTIŞMA.....	43-48
8-SONUÇ.....	49-50
9-KAYNAKLAR.....	50-58

## **KISALTMALAR:**

LFR: Larengofarengeal Reflü

GÖR: Gastroözefageal Reflü

AÖS: Alt Özofageal Sfinkter

ÜÖS: Üst Özofageal Sfinkter

RSİ: Reflü Semptom İndeksi

RSS: Reflü Saptama Skoru

PPI: Proton Pompa İnhibitörleri

HNR: Harmonicto noise ratio

NNE: Normalized Noise Energy

## ÖZET:

Bu çalışma, 26.2.2004-1.5.2005 tarihleri arasında çeşitli ses şikayetleri ile değerlendirilen ve 24 saatlik pH monitorizasyonu sonucunda LFR tanısı konulan 23 hasta (21 tanesi kadın, 2 tanesi erkek, ortalama yaş 43.08) ile yapılmıştır.

LFR tanısı konulan hastalarda yaşam ve diyet modifikasyonu sonrasında ilk 2 ay yüksek doz uygulanan PPI tedavisi hastaların semptomlarını azaltmış fakat tam iyileşme 6 aylık tedavi sonrasında olduğu görülmüştür. Bu nedenle antireflü tedavinin 6 aya kadar devam etmesi gerektiği düşünüldü.

Hastalarda uygulanan medikal tedavinin semptomlar üzerindeki etkisini takip etmekte kullanılan RSİ toplam puanlarının tedavi öncesi ortalaması 20.73 olarak bulunurken, 6 aylık PPI tedavisi sonrasında bu değer 4.34 olduğu tespit edildi.

Hastaların teleskopik larengeal bulgularının değerlendirilmesinde kullanılan RSS'da elde edilen RSS toplam puanlarının ortalaması tedavi öncesi 15.00, tedavinin 2. ayında ise 5.21 ve tedavinin 6. ayında ise 1.17 olarak tespit edildi.

Hirano kriterleri göz önünde bulundurularak oluşturulan videolarengeostroboskopik değerlendirme formu incelemesi sonucunda larengeal irritasyon bulgularının 6 ay sonunda düzeldiği tespit edildi.

Ses şikayetleri olan LFR hastalarında ses kalitesinde değişikliklerin olduğu ve bu değişikliklerin larengeal irritasyon bulguları ile ilişkili olduğu düşünüldü. Semptom ve kiniksel iyileşme ile birlikte hastaların ses kalitesinde de düzelme olduğu, bu düzelmenin akustik ses analizi parametrelerine de yansıdığı bulundu.

Sonuç olarak özellikle profesyonel ses kullanıcıları başta olmak üzere LFR hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen reflüye bağlı ses değişikliklerinde, tedavi etkinliğinin takibinde objektif ses analizinin etkin ve faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

## **SUMMARY:**

In this study, 23 patients (21 female, 2 male, mean age 43.08) who were evaluated between 26.2.2004-1.5.2005 with some voice problems and diagnosed as “Laryngopharyngeal Reflux Disease” by 24 hour pH monitorization were included.

In these patients, 2 months treatment with “Proton Pump Inhibitor” as well as dietary and lifestyle modification diminished symptoms although complete recovery was seen after the end of 6 months treatment together with dietary and lifestyle modification.

For documentation of symptoms changing, “Reflux Symptom Index” was used. The mean value of total scores of patients before treatment was 20.73, after 6 months it was decreased to value of 4.34.

Telescopic laryngeal findings of patients were evaluated by use of “Reflux Findings Score”. The mean value of total scores of patients before treatment was 15.00, after 2 months treatment 5,21 and after 6 months treatment 1.17.

“Videolaryngostroboscopic Examination Form” was composed by using Hirano criteria's. After 6 months treatment, it has been estimated that findings of laryngeal irritation due to reflux improved.

In patients with reflux, it was thought that voice problems were related with laryngeal irritation. While improvement in symptoms and clinical findings, improvement in voice quality was seen and demonstrated by means of aqustical voice analysis parameters.

As a result, although it is important especially in patient with professional voice users, voice problems are seen in all patients with reflux disease and effect quality of life. At the end of study, we concluded that objective voice analysis is good tool for follow up these patients.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mide içeriğinin geğirme ve kusma olmaksızın özofagusa içine kaçması “Gastroözofageal Reflü (GÖR)” olarak tanımlanır. Latince “Reflü” (re:geri, flux:akış) kelimesinin Türkçe’deki karşılığı geri akış demektir. Normal şartlarda fizyolojik olarak yemekten sonra reflü meydana gelebilir (Fizyolojik reflü) (1). Gün içerisinde özellikle yemeklerden sonra olan 50 reflü atağının normal olduğu değerlendirilmiştir (2,3).

Günümüzde reflü semptomlar ve reflünün ulaştığı düzeye göre iki farklı klinik formda görülür:

a-) Gastroenterolojik semptomların ön planda olduğu GÖR,

b-) Otorinolarenolojik semptomların ön planda olduğu larengofarengal reflü (LFR).

Mide içeriğinde bulunan asit ve pepsin özofagus, larenks, farenks ve oral kavite mukozası ile temasa geçerek sindirim ve solunum sistemi mukozasında irritasyon ve hasara neden olmakta bu da çeşitli semptomlara yol açmaktadır.

Gastroenterolojik olarak gelişmeler çok eskilere dayansa da ilk olarak “peptik özofajit” tanımlaması 1935 yılında Winkeltein tarafından yapılmıştır (4). Winkeltein hidroklorik asit ve pepsin reflüsüne bağlı olarak özofageal inflamasyonu, klinik semptomları, endoskopik ve radyolojik bulgularını tanımlamayı başarmıştır.

1968 yılında vokal kordlardaki kontakt ülser ile LFR arasındaki ilişki yayınlanana kadar LFR klinik olarak bilinmemekteydi (5). Daha sonraki çalışmalarda LFR’nin birçok larengal bulgularla ilişkili olduğu ortaya konuldu. LFR tanısında kullanılan pH monitorizasyonu daha öncesinde bilinmesine rağmen 1980’li yıllarda ise ses ve boğaz şikayetleri olan hastalarda ambulator pH monitorizasyonu kullanılarak reflü varlığı dökümente edilmeye başlandı (6,7). 1986 yılında Wiener ve ark. distal özofagus ile birlikte eş zamanlı olarak hipofarenkse de prob yerleştirerek “double-probe”(çift kanallı) pH monitorizasyonunu gündeme getirdiler (8).

Özofagus ve larenksin aside verdiği cevap birbirinden farklıdır. Özofagusla karşılaştırıldığında insan larenksi peptik aside daha duyarlıdır (9,10). Yapılan bir çalışmada 24 saatlik özofageal reflü epizodlarında normalin üst sınırı 50 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yapılan kliniksel deneylerde haftada üç kere olan reflü epizotlarının bile ciddi larengal hasara neden olabileceği belirtilmiştir (11,12). Buradan da anlaşıldığı üzere farenks

ve larenkste çok daha az aside veya pepsine maruz kalırsa bile özofagusa oranla çok daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (2). Yani hastada özofajit oluşturmayan reflü larenksi daha fazla etkileyerek LFR tablosuna yol açabilir.

LFR hastalarda önemli ses problemlerine yol açmakta bu da hastanın yaşam kalitesini anlamlı derecede etkilemektedir. Bizim çalışmamızda LFR'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki ses kalitesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER:

### ANATOMİ VE FİZYOLOJİ:

Özofagus müsküler tüp Şeklinde bir organ olup farenksten mide kardiasına doğru uzanım gösterir. Anatomik lokalizasyonu 6.servikal vertebra ve 11.torasik vertebra arasına düşer. Üst seviyede krikofarengal bileŐkede ve alt düzeyde gastrozofagal bileŐkede olmak üzere iki adet sfinkterik yapısı mevcuttur.

Diyafragmanın ve özofagus alt ucunun anatomik iliŐkisi farklılıklar göstermekle birlikte genellikle diyafragmanın sağ krusu özofagus hiatusunu oluşturur. Diyafragması hasarlı olan hastalarda reflü daha kolay oluşmaktadır. Alt zofageal sfinkter fonksiyonuna katkısı olan bir diğer anatomik faktör “Kardiak Aı”dır. Kardiak aı özofagusun mideye girerken yaptığı aıdır ve valv etkisi gösterir. Bu aı ortalama olarak 21 ° olup 7 ° ile 60 ° arasında deęiŐmektedir (12).

Özofagusun intraabdominal kısmının alt özofageal sfinkter fonksiyonuna katkıda bulunduğu dŐnlmektedir. Özofagusun alt ucu intraabdominal kavitedeki basına aynı oranda maruz kalır. Diğer bir deyişle intraabdominal basının artması özofagus alt ucunun basınını da arttırarak özofagusun kapanmasına katkıda bulunur (13). Özofagusun intraabdominal segmentinin uzunluğu da reflü için önemlidir. İnaabdominal segmentin uzun olması reflü ihtimalini azaltmaktadır.

Frenozofageal ligament olarak bilinen abdominal fasyadan orijin alan fibroelastik yapı diğer önemli anatomik oluŐumdur. Bu ligamentin alt özofageal sfinkterin görevine katkıda bulunduğu dŐnlmektedir (14,15).

Özofagus fizyolojisinde iki yüksek basınç alanı ve gövdenin peristaltik hareketleri göz önünde bulundurulmalıdır. Üst zofagus sfinkteri daima tonik kasılma halindedir ve istirahat basını 100 mmHg’ya ulaŐabilir. Bu tonik kasılma sayesinde havanın özofagusa kaçması ve özofagus içeriğinin de farenkse rejrtitasyonu nlenmiŐ olur. İstirahat halinde motor aktivitesi olmayan özofagus gövdesinde temelde iki peristaltik hareket gözlenir. 3-4 cm/san sıklıkla ve 60-140 mmHg basınçta olan primer peristaltik hareketler yutma sonrası gıdaların mideye geçiŐini sağlarlar. Daha düşük basınçlı olan sekonder peristaltik hareketler ise lokmanın mideye geçişi sonrası ortaya çıkar, özofagusa reflü olan mide içeriğinin ve geride kalan gıda artıklarının temizliğini sağlar.

Sonuç olarak gerek özofagusun anatomik yerleşimi gerek peristaltik hareketleri reflüyü önlemek açısından önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalardan herhangi birinde olabilecek patolojiler reflü oluşumunu kolaylaştırır (16).

### **REFLÜYÜ ÖNLEYEN DOĞAL BARIYERLER:**

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda bulunan antireflü bariyerleri vardır. Bu antireflü bariyerleri şunlardır:

- a- Alt özofageal sfinkter
- b- Özofageal asit klirens mekanizması
- c- Epiteliyal direnç
- d- Üst özofageal sfinkter

Özofageal asit klirens mekanizması ve epiteliyal direnç primer olarak özofagusun savunma bariyeridir. Larenkste bu yapıların bulunmaması da larenksin reflüye olan hassasiyetine katkıda bulunmaktadır.

#### I- Alt özofageal sfinkter (AÖS):

Anatomik olarak gösterilmesi zor olan AÖS, fonksiyonel olarak radyolojik ve manometrik çalışmalarla gösterilebilen bir sfinkterdir. Gastrik reflünün önlenmesinde en önemli bariyerdir. Distal özofagusta muskularis proprianın kalınlaşması ile oluşan AÖS'nin asıl fonksiyonu yutma esnasında gevşeyerek besinlerin özofagusa geçmesini sağlamak ve gastrik kasılma sırasında ise yüksek basıncı oluşturarak mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasını engellemektir (17). AÖS basıncı düz kasların intrinsik tonu, miyenterik plexus, vagus aracılığı ile olan santral sinir sistemi uyarıları ve bazı lokal hormonal mediatörler arasındaki denge kontrol etmektedir. Gastrin, anjiyotensin II, pitressin ve motilin AÖS'nin bazal tonusunu artırır (18).

#### II- Özofageal asit klirens:

Normal sağlıklı bireylerde olan reflü özofagusun asit klirensi ve epiteliyal direnç mekanizması ile temizlenebilmektedir. Reflünün mukozal hasar oluşturması gastrik içeriğin mukoza ile olan temas süresine, hasar potansiyeline, özofagusun gastrik içeriği temizleme ve nötralize etme kapasitesine bağlıdır.

Özofagusun peristaltik hareketleri ve tükürüğün bikarbonat düzeyi reflünün hasarından korunmakta önemli basamaktır. Fizyolojik reflü esnasında özofageal peristaltizm kısa sürede

reflüyü temizlemektedir. Özofagusun primer peristaltik hareketi proksimal özofagusa lokmanın geçişi ile, sekonder peristaltik hareketi ise distal özofagusa doğru oluşan reflü ile uyarılmaktadır. Distal özofagusa verilecek olan 15 cc. asit, özofagusun sekonder peristaltik hareketi ile 15 dakikada temizlenebilmektedir (17). Reflü oluşması esnasında yutma refleksi uyarılarak tükürük miktarı ve içeriğindeki bikarbonat düzeyi artar ve özofagusa ulaşarak tamponlayıcı görev görür.

### III-Epителиyal direnç mekanizması:

Özofagusta bulunan histolojik katmanlı bariyer de mukoza hasarı oluşmasını önlemede önemli rol oynar. Mukus, yüzey bikarbonatı, epitelial hücre membranı ile intersellüler bağlantılar ve post-epitelial metabolik tamponlama sistemi bariyeri oluşturan elemanlardır. Mukus viskoelastik yapısı ile yüzeyi örterek pepsin gibi büyük moleküllerin penetrasyonu engeller, fakat hidrojen iyonu gibi küçük molekülleri engellemede yetersizdir (12). Bikarbonattan zengin su tabakası bir alt katmanı oluşturur ve alkalen bir ortam meydana getirerek asidi tamponlar. Daha alt katmanda bulunan intersellüler bağlantılar mukusu geçmeyi başaran pepsin, tripsin ve asidi nötralize etmekte önemlidir. Tüm bu bariyerleri aşabilen asidik materyal, epitelial ve subepitelial kan akımının oluşturduğu post-epitelial metabolik tamponlama ile karşılaşır. Subepitelial kan akımı hücre hasarı sırasında oluşan lokal toksik etkili maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarken, tamponlama için gerekli olan bikarbonatı ve doku onarımı için gereken yapı taşlarını da epitele taşımada önemli rol oynar (19).

Mukus ve tükürük miktarını azaltan, özofagusta motilite bozukluğuna yol açan sorunlardan baş-boyun bölgesine radyoterapi, Sjögren sendromu, skleroderma, kistik fibrozis, progresif sistemik skleroz gibi hastalıklar hem GÖR'ün ortaya çıkmasına hem de komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlayabilir (20).

### IV- Üst özofageal sfinkter (ÜÖS):

ÜÖS anatomik olarak gösterilebilen superior ve inferior farengeal konstrüktör adalelerinin liflerinden oluşan bir sfinkterdir. Nöral innervasyonu farengeal pleksus, vagus (parasempatik uyarı) ve glossofarengeal sinir (duyusal innervasyon) aracılığı ile olur (12). ÜÖS'in iki önemli fonksiyonu inspirasyon sırasında hava yutmasını engellemek ve GÖR'de özofageal üst kısımda bariyer olarak görev görerek mide içeriğinin üst solunum yollarına ve akciğerlere kaçmasını önlemektir (12,18). GÖR'ü olan hastalarda ekstralarengeal

semptomların oluşması için ÜÖS’de de gevşemenin olması gerekmektedir. ÜÖS’de AÖS gibi uyku esnasında gevşemektedir. Özofagus distal ucuna ulaşan asit refleksi olarak ÜÖS’nin kasılmasına neden olur (12).

## **PATOFİZYOLOJİ:**

GÖR gelişmesinde suçlanan birçok mekanizma vardır. Daha önceleri hiatal herni reflü patogenezinin sorumlu tutulurken son yapılan çalışmalarda farklı mekanizmalar öne sürülmüştür:

### *a-) AÖS hipotansiyonu/ AÖS’in geçici gevşemeleri:*

AÖS basıncındaki değişiklikler reflü patofizyolojisinde rol oynayan en önemli faktör gibi görünmektedir. AÖS basıncını düşürerek reflüye neden olan faktörler şunlardır:

- \* Hiatal herni
- \* Sistemik hastalıklar ( hipotiroidi, diabetes mellitus, amiloidoz, skleroderma)
- \* Hormonlar (sekretin, kolesistokinin, glukagon, gastrik inhibitör peptid-GİP, vazoaaktif intestinal peptid-VİP, progesteron, nörotensin)
- \* Diyetle alınan gıdalar (yağlı ve/veya baharatlı yiyecekler, alkol, çikolata, gazlı içecekler, nane vb.)
- \* Çeşitli ilaçlar ve maddeler (kafein, nikotin, teofilin, nitratlar, antikolinergik ajanlar, dopamin, morfin, meperedin, lidokain, diazepam, nitroprusid, kalsiyum kanal blokörleri,  $\beta$ -adrenerjik agonistleri,  $\alpha$ -adrenerjik antagonistleri, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, oral kontraseptifler)
- \* Hamilelik (artmış intraabdominal basınç ve progesteron düzeyi reflüye neden olur)

### *b-) Peristaltik disfonksiyon, yetersiz asit nötralizasyonu:*

Özofageal klirens ve tükürüğün nötralizasyon etkisinin önemli bariyer oluşturdıkları daha önce bahsedilmişti. Kahir ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada GÖR hastalığı olan kişilerde özofagusun primer ya da sekonder peristaltik hareketlerinde azalma sonucu özofageal klirens süresinin uzadığını saptanmıştır.

Tükürük volümü ve içeriği de reflü bariyerinde önemli rol oynar. Bazı farmakolojik ajanlar, otoimmün hastalıklar ve postradyoterapi gibi kserostomiye neden olan faktörler AÖS basıncını normal olan kişilerde bile reflü özofajitine neden olabilmektedir (18).

### c-) Gastrik faktörler:

Reflü şiddetinin gastrik volüm fazlalığı ve gastrik içerik komponentleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Gastrik içerikte bulunan pepsin ve hidroklorik asit mukozal yüzeyleri tahriş edici etkiye sahiptir. Yüksek hacimli öğünlerle beslenme, stres, sigara ve alkol gibi gastrik hipersekresyona neden olan durumlar ile mide boşalmasını geciktiren mekanik obstrüksiyon, diyabetik nöropatik gastroparezi gibi nörojenik hastalıklar da reflü ile sonuçlanır. Mide içeriğinin farenkse kaçmasını engelleyen “farengosfinkterik kontraktıl refleksi” ve asidin larenksle teması sonrasında aspirasyonu engelleyen “farengoglottal kapanma refleksi”nde oluşan patolojiler de yine reflüyü kolaylaştırır (20).

### **LFR SEMPTOMLARI:**

Reflünün neden olduğu otolarenkolojik semptomlar larengeal ve farengeal semptomlar olarak incelenebilir. Larengeal semptomları ses bozuklukları, kronik öksürük, sık boğazını temizleme alışkanlığı, larengospazm atakları oluştururken, farengeal semptomları ise globus farengus, boğaz ağrısı, ağrılı yutma oluşturmaktadır.

### *Ses bozuklukları:*

Reflüsü olan hastalar genellikle seslerindeki değişmeden şikayet ederler. Non-spesifik larenjiti olan hastalarda en sık semptom ses kısıklığıdır (18). Ses kısıklığı şiddeti, reflü sırasında gastrik içeriğin miktarı ve vokal kord mukozasına temas süresi ile değişkenlik gösterir. Erken dönemde enflamasyona bağlı olarak hastalar genellikle tekrarlayan kısa süreli kısıklıktan şikayet ederler. Reflünün erken belirtileri seste çatallaşma ve kırılmadır (22). Hastalar yüksek frekanslardaki tiz sesleri çıkarmakta zorlandıklarını ifade ederler. Genellikle sesini profesyonel olarak kullanan hastalar bunun farkına vararak başvururlar. Reflü tedavi edilmezse ilerleyen dönemde oluşacak olan mukozal hasara bağlı olarak ses kısıklığı şiddeti artarak süreklilik kazanır (20).

### *Kronik öksürük:*

Kronik öksürük sekiz haftadan uzun süreli semptomu olan hastalarda kullanılan bir terimdir (23,24). Yapılan bir çalışmada kronik öksürük şikayetiyle başvuran hastalarda etiyojinin postnazal akıntı ve astımdan sonra üçüncü sıklıkta reflü olduğu belirtilmiştir (25).

Kronik öksürüğü ve reflüsü olan hastalarda reflünün diğer semptomları görülmeyebilir. Başka bir deyişle reflü “sessiz” olabilir. Genellikle nokturnal öksürüğün

reflüye bağı olarak oluştuğu düşünölmektedir ve bu hastalar PPI tedavisinden fayda görürler (23). Yapılan bir çalışmada iki aydan daha uzun süren kronik öksürüğü olan 13 hastada diğör tanısal testler yapıldıktan sonra 24-saatlik pH monitorizasyonu uygulanmış ve hastaların büyük çoğunluğunda atipik reflü saptanmıştır. Bu hastalara uygulanan PPI tedavisi sonrasında öksürüğün geçtiğı gösterilmiştir (24,26).

#### *Sık boğaz temizleme alışkanlığı:*

Kronik öksürükte olduğu gibi irritasyonun refleks mekanizmalarını uyarması ile oluşur. Hastalar boğazlarını temizleme ve balgam çıkarma isteklerinden yakınırılar. Öksürük ve boğaz temizleme sırasında vokal kordların birbirine şiddetli çarpması LFR'nin oluşturduğu enflamasyona katkıda bulunur. LFR hastalarında reflü şiddeti ile ilişkili olabilecek bulgunun boğazı temizleme hissi olduğu belirtilmiştir (27).

#### *Larengospazm atakları:*

Larengospazmın ortaya çıkması ya gastrik içeriğın aspirasyonu ya da uyarılmış olan nörojenik refleks mekanizmalarıyla ortaya çıkar ve bazen ani ölümlere bile neden olabilir (28). Loughlin ve Koufman (29) larengospazm geçiren hastaların çoğunluğunda reflü saptamış ve oluşan larengospazmın da antireflü ile ortadan kalktığını göstermişlerdir. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada supraglottik larenkte yerleşmiş olan aside cevap veren reseptörlerin olduğu saptanmıştır. Bu reseptörlerin uyarılması ile refleks larengospazm ve santral apne oluşmaktadır. Refleksin afferent ucunu süperior larengeal sinir oluşturmaktadır. Bilateral olarak bu sinirin kesilmesi köpeklerde larengospazm oluşmasını engellediğı gösterilmiştir (30). Hava açlığı ile uyanan hastalarda reflü de akılda tutulmalıdır (20,31).

#### *Globus farengeus:*

“Boğazında yabancı cisim hissi” olarak tarif edilebilen globus farengeus mekanik, enflamatuar veya neoplastik nedenlere bağı olarak da görölebilir. Globus farengeusun GÖR hastalığı ile ilişkili olduğu konusunda birçok otör hemfikirdir. Bu semptomun ortaya çıkmasındaki mekanizmalar şunlardır (18):

- Gastrik içeriğın larengofarengeal yapılara direkt teması sonrasında oluşan yaygın enflamasyon,

- Larengofarengal yapılarla direkt temas olmadığı durumda özofajitin oluşturduğu huzursuzluk,
- Özofageal reflü nedeniyle ÜÖS’de oluşan refleks hipertonsite.

#### *Servikal disfaji ve odinofaji:*

Servikal disfaji sıvı veya katı gıdaların özofagusa geçmesindeki zorluk olarak tanımlanabilir. Disfaji serebral, periferik nöropati, müsküler, krikofarengal disfonksiyon ve lokal irritasyona bağlı olarak görülebilir. Servikal disfajinin GÖR’deki mekanizması tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte reflü sırasında gastrik içeriğin mukozaya teması ile oluşan enflamasyon disfaji veya odinofajiye neden olabilir. Ayrıca reflünün oluşması ile krikofarengal kasta oluşan hipertonsitenin de disfajiye neden olabileceği düşünülmektedir (18). Henderson (32)’un yaptığı bir çalışmada GÖR hastalığı dökümente edilen hastaların %50’inde disfajinin olduğu saptanmıştır.

#### **LFR’İN KLİNİK BULGULARI:**

LFR tanısı düşünülen hastalarda larenksin ve hipofarenksin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için larenks aynası, fiberoptik larengoskopi, rijid larengoskopi veya videostroboskopi kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan yöntem fiberoptik larengoskopi olmasına karşın videostroboskopi de vokal kord hareketlerinin gözlemlenmesinde tercih edilmektedir.

LFR hastalarında larenks muayenesinde saptanacak olan bulgular şunlardır:

**a-) Posterior larenjit, Larenks mukozasının arka 1/3 kısmında, vokal kordlarda ödem±eritem:** LFR hastalarında sıklıkla karşılaşılan posterior komisür ödemi ve eritemi posterior larenjit olarak adlandırılır. Larenks muayenesinde posterior larenjiti olan hastalar reflü yönünden araştırılmalıdır (33). Hiperemi LFR tanısı için diagnostik değildir, fakat olguların yarısına yakınında görülmektedir (34,35,36). Eritem aritenoidlere lokalize ya da tüm larenkste yaygın olarak görülebilir.

**b-) Granülom/ kontakt ülser:** Larengal granülomların etiyolojisinde reflü akılda tutulmalıdır. Granülomlar vokal proseslerdeki akut mukozal ülserasyona, reflüye ve boğaz temizleme esnasındaki vokal travmaya bağlı olarak oluşabilir (37,38,39,40). Tek başına vokal travma larenks granülomuna ve kontakt ülsere neden olabilir fakat LFR’de bu bulguların

oluşumunu kolaylaştırır. Hastaların çoğunda antireflü tedavi sağlamakla beraber sesin kötü kullanımını gibi diğer faktörler de düzeltilmelidir (41). Larengeal vokal proses granülomu LFR ile yakın ilişkili olan bir bulgudur. Gerek LFR varlığı gerekse granülom oluşması hastaların ses kalitesini ciddi anlamda etkiler. Granülom saptanan LFR hastalarına antireflü tedavi ile beraber verilecek olan ses eğitimi ile granülomda ciddi regresyon oluştuğu gösterilmiştir (42).

**c-) Posterior komisür hipertrofisi:** İnteraritenoid mukozanın kalınlaşması ile ortaya çıkar. Hafif, orta ya da şiddetli derecede olabilir (43).

**d-) Polipoid dejenerasyon (Reinke ödemi):** Reinke ödemi larengeal mukozanın uzun süreli irritasyonu sonucu oluşur ve genellikle bilateraldir. Sigara içenlerde, LFR ve hipotiroidizm hastalarında görülebilir. Antireflü tedavi ve sigaranın bırakılması genellikle yararlı olurken bazı hastalarda cerrahi drenaj gerekebilir (31).

**e-) Pakidermi larenjitisi:** Posterior komisür ve gerçek kord vokallerin arka üçte bir kısmında yerleşen, histolojik olarak akantoz ve parakeratoz ile karakterize hiperplastik dokudur (44). Larengeal pakidermi LFR hastalarında sık saptanan bir bulgudur. Fakat LFR ile pakidermi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İzole olarak rastlanılan pakidermi LFR ile ilişkili olmayabilir (45).

**f-) Krikoaritenoid artrit:** Reflüye bağlı enflamasyon sonrasında görülebilir (1).

**g-) Subglottik stenoz:** LFR subglottik ve posterior glottik stenozun primer sebebidir (31,46). Subglottik stenoz saptanan hastaların % 92'sinde pH metre ile dökümente edilen reflü saptanmıştır (3). Bu hastalarda tedavi protokolünü agresif antireflü tedavi ve cerrahi oluşturur.

**h-) Psödosulkus vokalis:** Son zamanlarda yapılan çalışmalarda psödosulkus vokalisin LFR tanısında tanısal olduğunu düşündürmektedir. Ön komisürden posterior larenkse doğru uzanan infraglottik ödem larengeal psödosulkus adlandırılır. Larengeal psödosulkus saptanan hastalar LFR yönünden araştırılmalıdır (47,48,49). Ancak yaşlanan larenksin özelliği olan psödosulkus vokalis ileri yaşlarda LFR olmaksızın görülebilir (43).



**ı-) Vokal kord nodülü:** Nodüller genellikle fonksiyonel ses bozukluklarına bağlı olarak oluşurlar. Kuhn ve ark. (50) yaptıkları bir çalışmada vokal kord nodülü bulunan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LFR daha sık bulunmuştur. Özellikle ses terapisine dirençli olan nodüllerde antireflü tedavi gerekmektedir.

**i-) Ventriküler obliterasyon:** Larengeal ventrikül gerçek vokal kord ile band ventrikül arasında bulunur. Larenkste oluşan ödem ventriküler obliterasyona neden olur. Etkin bir antireflü tedavi ile bu obliterasyon ortadan kalkmaktadır (2).

**j-) Larenks kanseri:** Larenks kanserinin etiyolojisinde sigara ve alkol kullanımı en sık neden olmasına karşın özellikle sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserinde LFR'nin neden olabileceği dşnlmektedir (31). LFR'nin izole olarak larenks kanserine neden olduğu gösterilememekle birlikte ilişkisi de tam olarak ekarte edilememiştir (51,51). Koufman(3)'ın yaptığı 31 larenks kanserli hastaların % 84'nde reflü saptarken, reflü saptanan hastaların % 58'inde sigara iciliği olduğunu göstermiştir. Sigara ve alkol AS basıncını düşürerek, özofageal dismotiliteyi artırarak, mukozal direnci azaltarak, gastrik boşalmayı geciktirerek ve gastrik sekresyonu artırarak GR'n oluşmasını kolaylaştırır (12).

#### **LFR 'DE TANI:**

LFR tanısında ilk yapılacak adım iyi bir anamnezdır. Hasta dikkatli olarak sorgulanmalı, diyet özellikleri, sigara-alkol kullanımı ve kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir. İkinci olarak hastaya KBB fizik muayenesi ve larengoskopik muayene yapılmalıdır. Larengoskopide daha önce belirtildiği gibi aritenoid kıkırdaklar üzerinde , interaritenoid bölgede ve epiglotun larengeal yüzünde eritem görülmesi LFR için tipiktir (19). LFR tanısı düşünülen hastalarda daha sonraki basamağı laboratuvar tanı testleri alır.

zofajit tablosunun ön planda olduğu GR tanısında kullanılan laboratuvar tanı testleri atipik semptomların ön planda olduğu LFR tanısında yetersiz kalmaktadır. Reflü tanısı için kullanılan testler değerlendirildiğinde LFR ve GR için farklı spesifite ve hassasiyete sahip oldukları görülmektedir. Tablo 1'de testlerin sensivite ve spesifiteleri gösterilmiştir (20).

Tablo 1: GÖR ve LFR’de kullanılan tanı testleri

<b>Özofajiti tespit etmeye yönelik tanı testleri</b>	Sensivite	Spesifisite
Özofagoskopi	++	+++
Özofagus mukoza biyopsisi	+++	+++
Baryumlu kontrast grafisi	++	++
Asit perfüzyon (Bernstein) testi	+++	++
<b>Reflüyü tespit etmeye ve ölçmeye yönelik tanı testleri</b>	Sensivite	Spesifisite
Radyoizotopik sintigrafi	++	+++
Standart (kısa süreli) asit reflü testi	+++	+++
Uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu	++++	++++

Baryumlu özofagus grafisi: Kullanılan en eski testlerden biri olan baryumlu özofagus grafisi kolay uygulanabilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilebilir. Reflü miktarını saptamaktan ziyade altta yatan hiatal herni gibi anatomik bozuklukları ya da eroziv özofajit ve strüktürler gibi GÖR komplikasyonlarını göstermek amaçlı kullanılır. Ayrıca baryumlu grafi ile özofagus klirensi de değerlendirilebilir. Baryumlu kontrast grafinin sinofluroskopi eşliğinde yapılmasının pH monitorizasyonu kadar sensitif olmadığı gösterilmiştir (20). Baryumlu özofagus grafisi normal olan fakat reflü şikayetleri bulunan hastalarda özofagoskopi yapılmalıdır (53).

Özofagoskopi ve özofagus biyopsisi: Tipik GÖR semptomları olan hastalarda distal özofagusda bulunan hiperemi ve eritem özofagoskopi ile görülebilir. Daha ileri dönemlerde mukozal erozyonlar ve ülserasyonlar da görülebilir. Şüphelenilen mukozal yüzeylerden biyopsi alınabilir, özellikle Barrett özofagusu veya malignansi ayırımında oldukça yararlıdır. Histolojik olarak reflü özofajit bazal hücre hiperplazisi, uzamış stromal pili, eozinofilik ve nonspesifik polimorfonükleer/lenfosit infiltrasyon ile karakterizedir (54). Tipik GÖR hastalığı olan kişilerde özofagoskopi tanıda altın standarttır (12). Fakat LFR hastalarında tipik özofajit tablosu görülmediği için özofagoskopi anlamlı sonuç vermemektedir.

Asit perfüzyon (Bernstein) testi: Özofagusun distal kısmı yerleştirilen nazogastrik sonda yardımı ile önce 15 dak. normal serum fizyolojik ile yıkanır, daha sonra sürekli olarak 6 ml/dak. hızda 0,1 N hidroklorik asit verilir. Verilme işlemine reflü oluşana kadar ya da en az 45 dak. devam edilir. Eğer hasta retrosternal ağrı veya göğüs ağrısından yakınırsa test pozitif olarak kabul edilir (55). Bu test özellikle atipik göğüs ağrısı olan hastalarda etiolojide reflüyü araştırmak için tercih edilir. Asit perfüzyon testi özofajit için spesifik değildir. Yapılan bir çalışmada GÖR semptomları olmayan fakat özofagus motilite bozukluğu olan hastalarda da testin pozitif olabileceği gösterilmiştir (12).

Gastroözofageal sintigrafi: Bu teknikte mide içerisine 99m teknesyum içeren 300 ml. serum fizyolojik hastaya içirilir ve gamma kamera kullanılarak supin pozisyonda reflü tespit edilmeye çalışılır (12). Güvenirliliği tartışmalı olmakla beraber reflüyü kantitatif olarak ölçebilir. Otolarengolojik hastalarda sensitivitesi %11 olarak rapor edilmiştir (56).

Özofageal manometre: Özofageal manometre özofagusun motor aktivitesi hakkında değerli bilgiler verir, özofagusun peristaltik hareketlerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Anormal manometre sonuçları özofagus patolojileriyle oluşan reflüde saptanır. Fakat özofageal manometre reflü tanısından çok konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi planlanması için kullanılmaktadır (18). Son dönemlerde özofageal manometre çift problu pH metre kateterlerinin doğru lokalizasyona yerleştirilmesinde kullanılmaktadır (5,57). Manometre ayrıca farengoözofageal fonksiyon değerlendirilmesinde de oldukça faydalıdır. Bu nedenle globus farengeusu ve disfajisi olan hastalarda tercih edilmelidir (58).

Lipid yüklü makrofajların saptanması: Akciğer sıvısında makrofajlar içinde lipid inklüzyonların olmasının trakeobronşial sisteme asit aspirasyonu sonrası oluşabileceği düşünülmüştür. GÖR hastalığı olan komplikasyonlu çocukların akciğer sıvılarında lipid yüklü makrofajların arttığı gösterilmiş olmasına rağmen lipid yüklü makrofajlara pulmoner fibrozis, bronşiektazi gibi hastalıkların da neden olması testin spesifitesini tartışmalı hale getirmiştir (18,59). Ayrıca trakeobronşial sıvının alınması testin uygulanım gücünü ortaya koymaktadır.

Larengeal duyu testi: Larengeal duyu testi izole olarak LFR tanısında kullanılsa da yapılan çalışmalarda LFR hastalarında larengeal duyu kaybı olduğu gösterilmiştir (58).

Larenkste bulunan ‐larenkofarengal hassasiyet‐ insanların aspirasyonunu engelleyen bir mekanizmadır. Stroke ve arkadaşları anestezi sırasında ve LFR hastalarında bu mekanizmanın bozulduğunu göstermişlerdir (60). Aviv ve ark. (61) yaptığı bir çalışmada disfajisi olan ve reflü tanısı konulan hastalarda antireflü tedavi sonrasında duyu defisit düzeldiği gösterilmiştir. Ayrıca yine aynı araştırmacılar larengeal duyu defisitinin larengeal ödem şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Larengeal duyu testi tedavinin etkinliğini ölçmede kullanılabilir, larengeal defisit düzeldiğinde semptomlar da düzelmiş demektir ( 58).

Kısa süreli pH ölçümü: Özofagusun kısa süreli pH ölçümü için birçok yöntem kullanılmakla beraber standart asit reflü testi en sık tercih edilenidir. Testin yapılması için mideye pH kateteri yerleştirilir ve 300 ml. 0.1 N hidroklorik asit yavaşça verilir. Daha sonra pH kateteri AÖS'nin 5 cm. üzerine çekilerek hastadan derin nefes alma, valsava manevrası, öksürük gibi reflüyü provoke eden manevraları yapması istenir. pH düzeyinin 4'ün altına inmesi test için pozitif demektir (12).

Uzun süreli pH monitorizasyonu: Uzun süreli pH monitorizasyonu LFR tanısında kullanılan önemli bir testtir. Miller ve Spencer tarafından 1960' lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmış olan uzun süreli pH monitorizasyonu LFR tanısında altın standart olarak tercih edilir (62,63).

Tek problu uzun süreli pH monitorizasyonu özofagusa yerleştirilen kateter, pH monitörü, kişisel bilgisayar ve pH verilerinin değerlendirildiği bir sistem aracılığı ile yapılır. Özofagusa yerleştirilen kateter 24 saat boyunca her 3-4 saniyede alınan pH değerini kaydeder. Toplanan bilgiler bilgisayara aktararak yazıcı yardımı ile dökümente edilir. Eğer ölçüm süresi 24 saatten az olursa testin sensitivitesi düşer. 24 saat pH monitorizasyonunun sensitivitesi %90, spesifitesisi ise % 98 olarak belirtilmiştir (3,64). pH monitorizasyonunda yanlış negatif sonuçlar olabilir. Prob doğru lokalizasyonda olmayabilir ya da hastanın reflüsü intermitan karakterde ise monitorizasyon sırasında reflü saptanmamış olabilir. Eğer klinik şüphe devam ediyorsa pH monitorizasyonu tekrarlanmalıdır.

LFR patofizyolojisinde farengal reflü önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalarda farengal reflü tespiti için eş zamanlı farengal ve özofageal kateterin kullanıldığı çift problu ambulator 24-saatlik pH monitorizasyonu kullanılması tanı için daha önemlidir. Bu tetkikte farengal kateter ÜÖS'nin hemen üstüne, özofageal kateter ise AÖS'nin 5 cm.

üzerine yerleştirilir. Eğer farengeal prob daha yukarıya yerleştirilirse mukoza ile temas etmediği için kuruyabilir. Bu da yanlış sonuçlara neden olabilir. Doğru farengeal reflü özofageal probdaki pH düşmesini takiben oluşan farengeal probdaki pH düşmesidir. Bu nedenle doğru farengeal reflüyü saptamak için 4 kriter değerlendirilir (58):

- pH düzeyinin 4 'ün altına düşmesi ( ya da 5'in altında olması),
- distal özofagusta asit ile karşılaşmayı takiben farengeal probda oluşan pH düşmesi,
- yeme veya yutma sırasında pH düşmesi olmaması,
- proksimal probda hızlı ve keskin bir düşüşün olması.

Yapılan çalışmalarda insan pepsini 5'in altındaki pH düzeylerinde aktif olmaktadır. pH düzeyinin 5'in altına düşmesi ile ciddi larengeal hasarın oluştuğunu gösteren yayınlar vardır (65). Buna karşılık tartışmalı olmakla beraber LFR tanısında tanısal pH değeri 4 olarak kabul edilmesi daha doğru olacaktır (66).

#### Yeni uygulanan yöntemler:

a-) Multikanal intraluminal empedans monitorizasyonu: Yeni bir teknik olup pH derecesi ne olursa olsun bolusun özofagusa geri kaçışını ölçen bir testtir (67,68). Geriye kaçan bolusun özofagusta ne kadar ilerlediğini ve özofageal klirensi ölçebilen, eğer pH kateteri ile beraber kullanılırsa asidik veya nonasidik reflü ayırımını yapabilen bir tekniktir. Bu testin asidik bir ortama ihtiyaç duymaması avantajdır. Multikanal intraluminal empedans monitorizasyonu ve pH monitorizasyonunu endike olduğu durumlar şunlardır (58):

- yüksek doz PPI tedavisi kullanmış ya da cerrahi funduplikasyon yapılmış hastalarda semptomların devam etmesi,
- erken postprandial veya prandial semptomlar,
- paradoksik vokal kord hareketleri,
- kronik öksürük,
- pediatri ve yenidoğan reflüsü tanısı.

Ford (69)'un yaptığı bir çalışmada yaşam tarzı değişikliği ile beraber yeterli dozda PPI kullanan hastalarda ileri tetkik için multikanal intraluminal empedans monitorizasyonunun pH monitorizasyonu ile beraber kullanılmasını önermiştir. Araştırmacı bu testin hem sıvı hem gaz reflüyü saptaması nedeniyle reflüde tercih edildiğini ifade etmiştir.

Kronik öksürük ve LFR hastalarında paradoksik vokal kord hareketlerinin bozulduğu ileri sürülmüş ve bu hastalara uygulanan solunum egzersizleri ile vokal kord hareketlerinin düzeldiği gösterilmiştir (70).

b-) Pepsinin immünoassay ile tespiti: yeni geliştirilmekte olan bu testte hastalardan alınan solunum yolu sekresyonlarında pepsinin saptanmasının LFR tanısında yardımcı olacağı,ucuz ve noninvaziv olması nedeniyle tercih edileceği düşünülmektedir (58). Knight ve ark. (71) yaptıkları bir çalışmada, boğazdan alınan balgam örneklerinde immünoassay yöntemle pepsin bakılarak elde edilen sonuçlar 24 saatlik pH monitorizasyonu ile karşılaştırılmıştır. Balgamda pepsinin saptanmasının pH monitorizasyonuna göre hassas olduğu ve daha az invaziv bir teknik olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada larenks mukozasında pepsinin varlığı ve buna bağlı olarak oluşan Karbonik anhidraz izoenzim III kullanımının LFR hastalarında bulunan mukozal hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

c-) Diğer tetkikler: Telemetrik kapsül kullanılarak yapılan 48-saatlik pH monitorizasyonu LFR tanısında kullanılan yeni bir yöntemdir. Kapsül yerleştirilirken hastaya sedasyon uygulanmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (73).

Transnazal özofagoskopi son dönemlerde LFR tanısında önemli rol oynamaktadır. Uygun hasta seçimi yapıldıktan sonra genel anestezi altında yapılan rijid endoskopi ve sedasyon ile yapılan fleksible özofagoskopi ile kıyaslanınca transnazal özofagoskopi kolay uygulanma ve tanısal değeri nedeniyle tercih edilmelidir. KBB hekimlerince özellikle klinikte hasta değerlendirirken kullanılabilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (74,75).

LFR tanısı için ileri sürülen diğer bir yöntemde orofarengal sintigrafidir. LFR şüphesi olan hastalarda yardımcı olmakla birlikte GÖR'ü olan hastalarda daha ileri tetkik gerektiği gerektiği de akılda tutulmalıdır (76).

Larenks mukozasının özofagus mukozasına göre aside daha hassas olması nedeniyle her farengal reflünün LFR olarak kabul edilmesi halen tartışmalıdır. Yapılan bir çok çalışmada asemptomatik hastalarda da farengal reflü olabileceği iddia edilmiş, hatta Smith ve ark. (77) tarafından 24 saat içinde üç LFR atağının normal kabul edilebileceği ileri sürülmüştür. Koufman(58)' a göre ise farenkse olan bir reflü bile ekstraözofageal reflü olarak değerlendirilmiş olup, reflünün öneminin hastalara bağlı olduğu düşünülmektedir. Başka bir deyişle asemptomatik hastada bir reflü atağı daha az önem arz ederken, larengal ödemi, subglottik stenozu, lökoplaki veya rekürren granülomu olan hastalarda bir reflü bile klinik açıdan anlamlıdır.

## **LFR'DE TEDAVİ:**

LFR tedavisinde ilk olarak kullanılan rejimler antiasit uygulanması ve yaşam tarzının değiştirilmesi olup takiplerde hastaların yeterli fayda görmedikleri saptanmıştır (78). İlaç sektöründeki gelişmelerle birlikte H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmış, fakat hastaların sadece % 50'sinin bu tedaviden fayda gördüğü belirtilmiştir (79).

1980'li yıllarda proton pompa inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle LFR tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (78). PPI direkt olarak parietal hücrelerdeki asit oluşumunun son basamağındaki anahtar enzim olan Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz enzimini bloke ederek etki gösterirler. Böylece asit yapımını azaltarak hem dokuların aside maruziyetini hem de aktivasyon için asidik ortama ihtiyaç duyan pepsinin aktivitesini engellemiş olurlar. Yapılan klinik çalışmalar PPI'nin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.

LFR tedavisi başlıca kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

- 1-) Yaşam tarzında ve alışkanlıklarda yapılan değişiklikler,
- 2-) Medikal tedavi,
- 3-) Cerrahi tedavi.

### 1-) Yaşam tarzında ve alışkanlıklarda yapılan değişiklikler:

Reflüye karşı korunma sağlayan doğal bariyerlerin fonksiyonlarını bozduğu düşünülen alışkanlıkların ve yaşam koşullarının modifikasyonu LFR hastalarının hepsine uygulanması gereken yöntemdir. Hastalara bulunulması gereken öneriler:

- \* Sigara ve alkolün bırakılması,
- \* Fazla kiloların verilmesi,
- \* Dar giysi giyiminden kaçınılması,
- \* Yatak başının 15-30 cm. yükseltilmesi,
- \* Yatmadan 3 saat önce yemenin kesilmesi,
- \* Bir seferde fazla miktarda yemek yeme yerine sık sık az miktarda beslenme,
- \* Diyet (yağlı besinler ;acı, ekşi ve baharatlı yiyecekler; kızartmalar; domates, soğan ve sarımsak; kafeinli içecekler; çikolata ve naneden kaçınılması; proteinden zengin beslenmenin tercih edilmesi) (proteinli gıdalar AÖS basıncını artırırken yağlı yiyecekler ise AÖS basıncını azaltarak mide boşalmasını geciktirirler),
- \* AÖS basıncını azaltan ilaçların mümkün olduğunca kısıtlanması ( $\alpha$  blokörler,  $\beta$  agonistler, Ca<sup>++</sup> kanal blokörleri, nitratlar, diazepam).

Yapılan bir çalışmada posterior larenjiti olan hastalarda günlük yaşam aktivitesinin düzenlenmesi ile %51 hastada larengeal enflamasyonun gerilediği gösterilmiştir (80). Bu nedenle hastalara günlük yaşam aktivitesinin düzenlenmesinin önemi anlatılmalı ve mümkün olduğunca uygulaması sağlanmalıdır.

### 2-Medikal tedavi:

- a-) Antiasitler (hydrotalcide)
- b-) H2 reseptör blokörleri (cimetidine, famotidin)
- c-) Prokinetik ajanlar (alt özofageal sfinkter basıncını artırır ve gastrik boşalımı yavaşlatır. Cicaprid, Metoclopramide) (Bu ilaçlar gastroözofageal motilite bozukluğu varsa tercih edilirler)
- d-) Sitoprotektif ajanlar (sucralfat)
- e-) Proton pompa inhibitörleri (lansaprazol, pantoprazol, omeprazol vb.)

### 3- Cerrahi tedavi:

6-12 aylık medikal tedaviye cevap vermeyen ileri derecede reflüsü olan hastalarda tercih edilir. Cerrahi tedavinin belirli basamakları vardır:

- Özofagusun distal segmentinin intraabdominal olarak yaklaşık 3-4 cm. mobilizasyonu
- Bu kısmın en yakın dokuya asılması (genellikle mideye)
- Böylelikle lümenin kardiadaki girişinin daraltılması.

Son basamak funduplikasyonun değişik varyasyonları oluşturulmuştur: Nissen, Belsey, Skinner, Thal ve Hill. funduplikasyon ameliyatı geçirmiş hastalarda gecikmiş mide boşalması ile karşılaşıldığında hastalara pilorotomi veya piloroplasti gerekebileceğini belirtmişlerdir (18).

LFR ve GÖR hastalıkları hakkındaki bilgiler özetlenecek olursa bu iki hastalık patofizyoloji, klinik bulgular, tanısal kriterler ve tedaviye cevap konusunda birbirinden farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar Tablo 2’de özetlenmiştir.



Tablo 2: GÖR ve LFR arasındaki farklar (12)

	GÖR	LFR
<b>Semptomlar</b>		
Retrosternal yanma ve/veya rejürtitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji, globus	+	++++
<b>Bulgular</b>		
Özofajit	++++	+
Larengeal enflamasyon	+	++++
<b>Tanımsal testler</b>		
Eroziv veya Barrett özofajiti	+++	+
Anormal özofageal pH monitorizasyonu	++++	++
Anormal farengeal pH monitorizasyonu	+	++++
Özofageal dismotilite	+++	+
Anormal özofageal asit klirensi	++++	+
<b>Reflü paterni</b>		
Süpin (nokturnal) reflü	++++	+
Ayakta (güniçi) reflü	+	++++
<b>Tedaviye cevap</b>		
Diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin etkisi	++	+
H2 reseptör blokörlerine cevap	%85	%65
Günde tek doz PPI tedavisine cevap	+++	+
Günde iki doz PPI tedavisine cevap	++++	+++

## **OBJEKTİF SES ANALİZİ:**

Foniatri ses ve konuşma bozukluklarını inceleyen bir bilim dalıdır. Ses ve konuşmanın oluşmasında rol oynayan periferik organlar Kulak Burun Boğaz Hastalıkları'nın anatomik bölgesinde yer aldığı için, ses patolojileri KBB Hekimlerini de yakından ilgilendirmektedir.

Ses oluşumunda kabul gören “Aerodinamik Miyoelastik Teori”ye göre, akciğerlerden dışarı atılan hava kapalı glottis altında birikerek hava kolonunu oluşturur ve bu hava glottisten geçerken kord vokallerin titreşmesine neden olur. Bu olay sesin oluşmasındaki esas faktördür, titreştirilen hava supraglottik bölge ve oral-nazal kavitede rezonansa uğrayıp artikülasyon sağlanır.

Ses ve konuşma bozukluklarının tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile konulabilmektedir. Fonasyon bozukluklarında sesin değerlendirilmesi bir çok teknikle yapılabilmektedir. Muayeneyi yapan hekimin kulağı ile yaptığı ses değerlendirilmesi perseptüel ses analizi olarak adlandırılır. Subjektif bir yöntem olduğu için sonuçlar değerlendirmeyi yapan kişilere göre farklılık gösterebilir, hatta aynı kişi tarafından farklı zamanlarda yapılan değerlendirmeler bile birbirinden farklı olabilir. Bu nedenle objektif ses analizleri geliştirilmiştir (81,82). Objektif ses analiz yöntemleri de ses kayıt şekli, mikrofon tipi, mikrofon- hasta uzaklığı, kayıt ortamı gibi birçok parametrelere bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Ses analiz sistemleri sesin frekansını, şiddetini, frekans ve şiddetteki değişiklikleri, içerdiği harmonik ve gürültü miktarını farklı parametreler halinde ölçebilir. Ses analizinde sık kullanılan bazı parametreler şunlardır (81,82,83):

### **1. Temel frekans (Fo):**

Larenks seviyesinde oluşan pirimitif sesin frekansına temel frekans denir ve Hertz (Hz) ile ifade edilir. Bir saniye içinde meydana gelen glottik siklusun sayısıdır. Her bir glottik siklusun süresine de periyot denir ve milisaniye (ms) ile ölçülür. Temel frekansın perseptüel karşılığı “perde (pitch)”dir (83).

### **2- Pertürbasyon ile ilgili parametreler:**

Düz fonasyon sırasında ideal olanı frekansta değişiklik olmamasıdır. Fakat fonasyonda görev alan organlara bağlı olarak temel frekansta istem dışı düzensizlikler ortaya çıkar. Bu düzensizlikler “frekans pertürbasyonu” ya da “jitter” olarak adlandırılır.

Mutlak Jitter ( $\mu$ s): Analiz edilen ses örneğindeki her periyodun kendinden sonraki periyotla farkının mutlak değerinin ortalamasıdır.

Jitter (%): Mutlak jitterin temel frekansa bağlı olarak değişiklik göstermesini engellemek için mutlak jitterin ortalama periyoda bölünmesi ile elde edilir.

### **3- Ses şiddeti:**

Ses dalgalarının basınç büyüklüğünün perseptüel karşılığıdır. Birimi dB SPL olarak ifade edilir ve pratikte fonetogram elde etmek için kullanılır.

### **4- Amplitüd Pertürbasyonları:**

“Shimmer” adı verilen amplitüd pertürbasyonu ses sinyallerindeki çok kısa süreli amplitüd değişikliklerini ölçmek için kullanılır.

Shimmer (dB): Her periyodun tepe amplitüdü bir sonraki periyodun tepe amplitüdü ile karşılaştırılarak hesaplanır.

Shimmer (%): Her periyodun sonra gelen periyotla arasındaki şiddet farkının mutlak değerinin ortalaması ortalama periyot şiddetine bölünmesi ile elde edilir.

### **5- Spektral Parametreler:**

Ses spektrumunda yer alan, temel frekansın katlarından oluşan harmonikler ile bunların dışındaki gürültü sesleri ile ilgili parametrelerdir. Kompleks bir seste temel frekansın tam katları harmonikleri oluşturur, eğer tam katları değilse gürültü olarak değerlendirilir. Gürültü komponenti glottisin vibratuar siklus sırasında tam kapanmamasına bağlı olarak türbılan hava akımının oluşmasından veya glottisin düzensiz vibrasyonundan kaynaklanır. Yüksek frekanslardaki harmonik komponentlerin kaybı, vibratuar sikluslar sırasındaki kısa ya da tam olamamasına bağlıdır (84).

Harmonik gürültü oranı (Harmonic to noise ratio-HNR) (Hz): Harmonik enerjinin gürültü enerjisine oranıdır.

Normalize gürültü enerjisi (Normalized noise energy-NNE) (Hz): Harmonik enerjinin total vokal enerjiden çıkarılması ile hesaplanır.

## 6- Diğer Parametreler:

Ses kısıklığı ve sesteki kabalaşmalar ( hoarseness ve harshness): Ses gürültü oranı artmıştır. Glottisin tam kapanmaması ile oluşan türbülant hava akımına ya da düzensiz vibrasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Yani vokal kordun vibratuvar bozukluklarında ses kısıklığı ve seste kabalaşma olur.

Havalı ses (breathyness): Fonasyon sırasında dışarıdan duyulabilen hava kaçıışı olur. Ses berraklığını kaybetmiştir. Tam olmayan vokal kord kapanmasına neden olan periferik ve santral nörolojik sorunlarda ya da kitlesel lezyonların varlığında ortaya çıkabilir.

Ötümsüz Zaman Yüzdesi (Percent Voiceless Time) (%): Ötümsüz zamanın total fonasyon zamanı içindeki yüzdesidir.

Frekans Değişim Aralığı (FO Range): Gerek habitüel ton ve frekansta, gerekse sesin en pesten en tize çıkarılması esnasında en düşük ve en yüksek frekanslar arasındaki Hz veya semitone (12 semitone=1 oktav) cinsinden farkıdır.

Tremor: Kişinin kontrolü altında olmadan ortaya çıkan ritmik ses perdesi ve ses yüksekliği değişikliklerini tarif eder. Hemen tamamı santral fonatuar mekanizmaları etkileyen nörolojik bozukluklardan kaynaklanır.

## VIDEOLARENGOSKOPIK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Talbot kanununa göre retina üzerine düşen bir görüntü 0,2 sn süre ile korunur. Eğer görüntüler 0,2 sn'den daha kısa süre retinaya düşecek olurlarsa, bu görüntüler farklı hareketlerin fragmanları da olsa aynı görüntüymüş gibi algılanır. Devamlı ışık altında, fonasyonda saniyede yaklaşık olarak 250 kez vokal kordlar titreşirler. İnsan gözü bu kadar hızlı harekette ayrıntıları fark edemez. Kord vokal vibratuvar kenarının bütünlüğü, iyi bir vibrasyon özelliği için gereklidir. Vibratuvar hareketin değerlendirilmesi, videolaringostroboskopi, glottografi, fotoglottografi ya da elektroglottografi ile mümkün olur (85).

'Strobos' Yunanca dönme anlamına gelir, videolaringostroboskopide kullanılan stroboskopik ışık vokal kord serbest kenarının mukozal örtü tabakasının hareketlerinin yavaş olarak değerlendirilmesini sağlar. Vokal kord vibrasyonu oldukça karışıktır ve sıradan bir ışık altında görülmeyen vibratuvar asimetriler, küçük boyutlu kitleler, submukozal skarlar stroboskopik ışık altında saptanabilir. Yavaş dalga hareketlerini izlerken stroboskopi ışığı temel frekanstan yaklaşık 2 Hz. fark ile ışık vermekte ve farklı glottik siklusların farklı noktalarını göstermektedir (83).

Videolarenostroboskopik değerlendirmede dikkate alınan parametreler şunlardır:

**a) Vokal kord hareketlerinin simetrisi:** Her iki vokal kordun simultane bir şekilde gözlenmesi ile değerlendirilir. Normalde her iki vokal kord birbirinin ayna görüntüsü şeklinde hareket ederler. Eğitilmiş bir seste; simetri daha belirgin gözlenebilirken, eğitilmemiş seslerde faz asimetrisi yaygındır. Klinik olarak önemli asimetriler pozisyon, gerilim, elastisite, viskozite, şekil, kitle ve mekanik özellikler arasındaki farklılığa bağlı olabilir.

**b) Periyodisite:** Periyodisite kısaca vokal kordların düzenliliğidir. Düzenli bir periyod vokal kordların mekanik özelliklerinin ve ekspiratuar gücün dengeli kullanımına bağlıdır. Düzensiz periyodisite ise ekspiratuar havanın sabit akım sürdürme yetersizliği (örn: nöromusküler hastalıklar) ve vokal kordların mekanik özelliklerindeki önemli değişikliklerden meydana gelir. Bu değerlendirme hem vokal kordlar dinlenme halinde iken hem de vibrasyon halindeyken yapılmalıdır.

**c) Vibrasyon amplitüdü ve mukozal dalga:** Vokal kordlardan birisine bakılarak değerlendirilir. Vokal kordların fonasyondaki maksimal açılma pozisyonunda orta hattan uzaklıkları olarak ifade edilir. Vokal kord hareketindeki küçük amplitüd vokal kord kitleleri, diğer mekanik etkenler, artan sertlik ve vibratuar segmentlerin kısalığına bağlıdır. Amplitüd subglottik basıncın artırılması ile artırılır. Kist ve nodül gibi yumuşak doku kitlelerinden çok fazla etkilenmez. Mukozal dalga ise mukozanın vokal kord yüzeyi boyunca mediolateral kayma hareketidir. Kuruluk, mukozal sertlik, skar dokusu, ödem, epitelyal hiperplazi ve sulkus vokaliste mukozal dalga azalır. Artan subglottik basınçla beraber ve ciddi sıvı içeriği olan polipoid dejenerasyonlarda mukozal dalga da artar.

**d) Adinamik (non-vibratuar) segmentler:** Mukozanın ve lamina proprianın kompleks anatomisini bozan ciddi vokal kord yaralanmalarının izlendiği skarın belirtisidirler. Daha önceki operasyonlar, kanama ya da travmanın sonucu olabilirler. Sadece stroboskopik ışık altında ya da yüksek hızlı hareketli resimlerde görülürler. Devamlı ışık altında ise vokal kordlar genelde normaldir, ancak hastada ses kısıklığı vardır.

**e) Glottal kapanma:** Tam olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kum saati şeklinde, Bowing tarzda tüm glottisi kaplayan, arka açık veya ön açık şekillerde kapanma yetersizlikleri görülebilir.

**f) Supraglottik yapıların vibrasyonu:** Kord vibrasyonlarının bozulduğu durumlarda kompensatuar olarak ortaya çıkar.

## GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamızın gerecini, fakültemiz etik kurul onayı alındıktan sonra, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine 26.2.2004-1.5.2005 tarihleri arasında çeşitli ses şikayetleri ile başvuran ve 24 saatlik pH monitorizasyonu sonucunda LFR tanısı konulan 23 hasta oluşturmaktadır.

Olgu seçimi yapılırken, ses şikayetleri yanı sıra LFR'nin diğer bazı semptomlarının da bulunduğunu ifade eden hastalar rutin Kulak Burun Boğaz muayenesi yapıldıktan sonra fleksible larengoskopi ile değerlendirildi. LFR'ye uygun muayene bulguları olan hastalarda kişisel onayları alındıktan sonra "MMS-Medical Measurement Systems Orion Ambulatuvar pH metre Sistemi" ile "Synectics Portugal pH Kateteri çift Sensor 15 cm." pH kateteri kullanılarak pH monitorizasyonu yapıldı. İşlem öncesinde her iki prob simültane olarak pH  $7.00 \pm 0.005$  ve pH  $0.95 \pm 0.005$ 'de kalibre edildi. Özofageal kateter asidik pH'yı gösterdiğinde probun yerleştiği düşünülerek burun sırtına sabitlendi. Hastalara mümkün olduğunca günlük aktivitelerine devam etmeleri söylenerek kayıt işlemine başlandı. 24 saatlik kayıt işlemi sonrasında bilgiler "MMS Database DbMMS v7.3, The Netherlands" programı kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede total kayıt zamanının %4'ünden daha uzun süre pH'nın 4 ve altında bulunan 23 hasta LFR hastası olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. %4 'ün altında değerleri olan 7 hasta çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgular tedavi öncesi, tedavinin 2. ayı ve tedavinin 6. ayında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildiler:

### 1- Anamnez Bulgularının Değerlendirilmesi:

LFR ile ilgili şikayetlerin değerlendirilmesi Koufman (86) tarafından önerilen "Reflü Semptom İndeksi (RSİ)" ile yapıldı (Tablo3). Değerlendirme sonucunda her hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası aldığı toplam puanları belirlendi.

Tablo 3: Reflü Semptom İndeksi

SON AY İÇERİSİNDE AŞAĞIDAKİ PROBLEMLER SİZİ NE KADAR ETKİLEDİ?	0: HİÇ ETKİLEMEDİ	1	2	3	4	5: AŞIRI DERECEDE ETKİLEDİ
Ses kısıklığı ya da sesle ilgili sorun	0	1	2	3	4	5
Boğazı temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta zorluk	0	1	2	3	4	5
Yemekten sonra ya da yatınca öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes alma problemleri	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici öksürük	0	1	2	3	4	5
Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi	0	1	2	3	4	5
Göğüste yanma ağrı hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi	0	1	2	3	4	5
TOPLAM PUAN:						

## 2- Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi:

Videolarenkostroboskopi öncesi halojen ışıkla yapılan teleskopik larenks muayene kayıtları yine Koufman(87) tarafından önerilen “Reflü Semptom Skoru (RSS)” ile değerlendirildi (Tablo 4). Yine değerlendirme sonrasında her hastanın tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. aylarında aldığı toplam puanları belirlendi.



Tablo 4: Reflü Saptama Skoru

Subglottik Ödem	0:yok 2:var
Ventriküler obliterasyon	0:yok 2:paRSİyel 4:komplet
Eritem/Hiperemi	0:yok 2: sadece aritenoidlarde 4: yaygın
Vokal kord ödemi	0:yok 1:hafif 2:orta 3:şiddetli 4:polipoid
Yaygın larengeal ödem	0:yok 1:hafif 2:orta 3:şiddetli 4:tıkayıcı
Posterior kömisür hipertrofisi	0:yok 1:hafif 2:orta 3:şiddetli 4:tıkayıcı
Granüloma/granülasyon	0:yok 2:var
Kalın endolarengeal mukus	0:yok 2:var
TOPLAM PUAN:	

### 3- Videolarenostroboskopik İnceleme:

Olguların videolarenostroboskopik incelemeleri Karl Storz 8020 stroboskopik ışık kaynağı, Sony marka monitor, Telem-C marka kamera kontrol ünitesi, Sony marka video kayıt cihazı, boyun mikrofonu, MAI Condenser marka ses kayıt mikrofonu, Hopkins 8707 DJ-90 Karl Storz marka teleskoptan oluşan ünite kullanılarak yapıldı.

Tüm olguların videolarenostroboskopik kayıtlarındaki bulgular Hirano (88) tarafından tarif edilen kriterler dikkate alınarak oluşturulan “Videolarenostroboskopik Değerlendirme Formu”(Tablo 5) yardımıyla, aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi.

### 4- Objektif Ses Analizi:

Olguların objektif ses analizi Dr Speech Tiger Inc Seattle bilgisayarlı ses analiz programının Vocal Assessment ve Real Analysis bölümleri kullanılarak yapıldı. Vocal Assessment programında kayıtlar EM-616 Condenser marka mikrofonla 20 cm uzaktan modal sesle 3 sn süreyle /a/ sesi çıkarılması istenerek yapıldı. Real Analysis programı kullanılarak yapılan kayıt ise aynı mikrofonla yine 20 cm uzaklıktan 3 saniye içinde çıkarabildiği en pes sestem, en tiz sese yükselme sırasında yapıldı.

Objektif ses analizlerinde aşağıdaki parametreler dikkate alındı:

1. Jitter (%)
2. Shimmer (%)
3. FO tremor (Hz)
4. Ortalama FO (Mean FO) (Hz)
5. Habitüel Fonasyonda En Yüksek ve En Düşük Frekans Farkları (Max FO- Min FO Range) (Hz)
6. NNE (dB)
7. HNR (dB)
8. Amplitude tremor FO- Min FO Range) (Hz)
9. Tırmalayıcı Ses Karakteri (Harsh Voice)
10. Kısık Ses Karakteri (Hoarse Voice)
11. Soluklu Ses Karakteri (Breathy Voice)
12. Average Intensity (dB)
- 13- En Yüksek ve En Düşük Ses Şiddeti Farkı (Max Int-Min Int Range) (dB)

14- Percent Voiceless Time (ötümsüzlük zamanı) (%)

15- Çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farkları (FO Range) (Hz ve semitone)

Tablo 5: Videolarenngostroboskopik Değerlendirme Formu

		0	1	2	3	4	5
Vokal Kord Kenarları		Pürüzsüz, Düzgün					Pürtüklü, Düzensiz
Latero medial Hareket Amplitude	R	1		2		3	4
		Yok	Normalden az		Normal		Normalden fazla
	L	1		2		3	4
Mukozal Dalga	R	1		2		3	4
		Yok	Normalden az		Normal		Normalden fazla
	L	1		2		3	4
Non-vibratuar Bölüm	R	0	1	2	3	4	4 5
		% 0-19	% 20-39	% 40-59	% 61-79	% 81-% 99	% 100
	L	0	1	2	3	4	5
Glottik Kapanma		Komplet	önde açık	düzensiz	Bowing(orta açık)	arka açık	Kum saati görünümü
			1	2	3	4	5
Faz Kapanma			Açık faz baskın (fısıltı)				Kapalı faz baskın(hiper addüksiyon)
Periodisite			1	2	3	4	
			Düzensiz	Bazen düzenli	Çoğunlukla düzenli	Her zaman düzenli	
Supraglottik Vibrasyon			Var:				Yok

## **5- Medikal Tedavi ve Sonuçların İstatiksel Analizi:**

Tüm olgularımıza uyguladığımız tedavi rejimi ise şöyle idi:

a-) Yaşam ve beslenme değişikliklerinin öğretilmesi: Hastalara sıkı kemerli giysiler giymemeleri, yatmadan en az 3 saat kadar önce yemek yemeyi kesmeleri, yatak başlarını yükseltmeleri, sık sık az miktarda beslenmeleri, yağlı besinler; acı, ekşi ve baharatlı yiyecekler; kızartmalar; domates, soğan ve sarımsak; kafeinli içecekler; çikolata ve nanelen kaçınılması, proteinden zengin beslenmenin tercih edilmesi, sigara ve alkolden uzak durmaları önerildi.

b-) Medikal tedavi: Olguların tümüne ilk 2 ay günde 2 defa p.o. 40 mg., sonra 4 ay süreyle günde tek doz p.o. 40 mg. pantaprazol uygulandı.

Elde ettiğimiz sonuçların anlamlılığı Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından parametrik değerler İki Yönlü Varyans Analizi ve Wilcoxon Signed Ranks Testi ile, nonparametrik değerler ise Friedman Tekrarlayan Ölçüm Varyans Analiz testiyle karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen olgular 21 tanesi kadın (%91.30) ve 2 tanesi erkek (%8.69) hasta olmak üzere toplam 23 hastadan oluşmaktadır. Olgularımızda en küçük yaş 18, en büyük yaş 72 olup ortalama yaş 43.08 idi.

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan RSİ toplam puanları Tablo 6'da; en yüksek, en düşük ve ortalama değerleri ise Tablo 7'de verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası RSİ değerleri "Wilcoxon Signed Ranks Testi" ile karşılaştırıldığında semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme saptanmıştır ( $p \leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 6: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası RSİ toplam puan sonuçları

Hasta numarası	Tedavi öncesi toplam puanı	Tedavinin bitimi toplam puanı
1	21	8
2	19	9
3	30	8
4	16	3
5	14	2
6	21	7
7	36	5
8	14	3
9	16	4
10	17	4
11	21	4
12	24	4
13	14	3
14	19	4
15	20	4
16	19	4
17	24	5
18	19	5
19	16	5
20	21	4
21	22	7
22	25	3
23	29	5

Tablo 7: RSİ toplam puanlarının en yüksek, en düşük ve ortalama değerleri

	En Y¼ksek	En D¼ř¼k	Ortalama
Tedavi ncesi RSİ toplam puanı	36.00	14.00	20.73
Tedavi Sonrası RSİ toplam puanı	8.00	2.00	4.34

RSİ' de sorgulanan semptomların ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri de yine "Wilcoxon Signed Ranks Testi" ile karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir. Tablolardan anlaşıldığı üzere tedavi öncesi ve tedavi sonrasında semptomların anlamlı derecede d¼zeldięi gr¼lm¼řtir.

Tablo 8: Semptomların tedavi öncesi ve sonrası istatiksels değerlendirmeleri

Semptomlar	Tedavi ncesi ve sonrası karşılaştırılması
Ses kısıklığı ya da sesle ilgili sorun	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Boğazı temizleme ihtiyaı	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta zorluk	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Yemekten sonra ya da yatınca ks¼r¼k	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Nefes alma problemleri	$P \leq 0.05^*$ Anlamlı fark var
Rahatsız edici ks¼r¼k	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var
Göę¼ste yanma ağrı hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi	$P \leq 0.001^{***}$ Anlamlı fark var

Olguların yapılan teleskopik muayenelerindeki larenks bulguları "Refl¼ Saptama Skoru (RSS)" ile değerlendirildi. Tablo 9' da t¼m olgularımızın RSS değerleri; Tablo 10'de ise en y¼ksek, en d¼ř¼k ve ortalama değerler verilmiştir. Tedavi ncesi, tedavinin 2. ayı ve tedavinin 6. ayında elde edilen sonuçlar "Friedman Tekrarlanan l¼m Varyans Testi" ile karşılaştırıldı, elde edilen değerler Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 9: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası RSS toplam puan sonuçları

Hasta numarası	Tedavi öncesi toplam puanları	Tedavinin 2. ayı toplam puanları	Tedavinin 6. ayı toplam puanları
1	12	5	1
2	23	11	4
3	16	7	4
4	11	3	0
5	12	3	0
6	21	9	1
7	21	13	7
8	16	8	0
9	8	0	0
10	18	5	0
11	12	2	0
12	18	11	7
13	8	1	0
14	11	1	0
15	16	3	0
16	13	1	0
17	16	5	1
18	18	5	1
19	15	6	1
20	10	0	0
21	15	6	1
22	10	2	0
23	21	11	3

Tablo 10: RSS toplam puanlarının en yüksek, en düşük ve ortalama değerleri

	En Yüksek	En Düşük	Ortalama
Tedavi Öncesi RSS toplam puanı	23.00	10.00	15.00
Tedavinin 2.ay1 RSS toplam puanı	13.00	0.00	5.21
Tedavinin 6.ay1 RSS toplam puanı	5.00	0.00	1.17

Tablo 11: RSS toplam puanlarının istatistiksel karşılaştırılması

RSS	Karşılaştırılması
Tedavi öncesi RSS toplam puanı -Tedavinin 2. ayındaki RSS toplam puanı	$P \leq 0.001$ *** Anlamli fark saptandı
Tedavi öncesi RSS toplam puanı -Tedavinin 6. ayındaki RSS toplam puanı	$P \leq 0.001$ *** Anlamli fark saptandı
Tedavinin 2. ve 6. aylardaki RSS toplam puanı	$P \leq 0.001$ *** Anlamli fark saptandı

RSS'de kullanılan her bir parametre ayrıca kendi içinde aynı test kullanılarak karşılaştırıldı (Tablo 12).



Tablo 12: RSS parametrelerinin ayrı ayrı karşılaştırılması

RSS parametresi	0-2.ay	0-6.ay
Subglottik Ödem	p>0.05 Anlamli fark saptanmadı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Ventriküler obliterasyon	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Eritem/Hiperemi	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Vokal kord ödemi	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Yaygın larengeal ödem	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Posterior kömisür hipertrofisi	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Granüloma/granülasyon	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Kalın endolarengeal mukus	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı

Olguların yapılan videolarengeostroboskopik muayenelerindeki larenks bulguları Hirano (88) kriterleri göz önünde bulundurularak oluşturulan “Videolarengeostroboskopik Değerlendirme Formu” ile değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 13’ da verilmiştir. Tedavi öncesi, tedavinin 2. ayı ve tedavinin 6. ayında elde edilen sonuçlar “Friedman Tekrarlanan Ölçüm Varyans Testi” ile karşılaştırıldı.

Tablo 13: Videolaringoskopik değerlendirme bulgularının istatistiksel karşılaştırılması

Bulgu	0-2.ay	0-6.ay
Vokal Kord Kenarları Düzensizliği	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Lateromedial Hareket Amplitudü	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Mukozal Dalga	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Non-vibratuar Bölüm	p>0.05 Anlamli fark saptanmadı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Büyükklüğü	p>0.05 Anlamli fark saptanmadı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Glottik Kapanma	p>0.05 Anlamli fark saptanmadı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Faz Kapanma	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı
Periyodisite	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı	P≤0.001*** Anlamli fark saptandı

Olguların hem teleskopik hem de videolaringostroboskopik muayenelerinde anlamlı derecede düzelme olduğu görüldü. Olgularımızın hiçbirinde supraglottik vibrasyon saptanmadığı için değerlendirilmeye alınmadı.

Olguların objektif ses analizinde elde edilen parametrik değerler “İki Yönlü Varyans Analizi” ile karşılaştırılarak değerlendirilmeye alındı.

Tablo 14: Olguların Jitter (%) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	2,86	1,66	1,45
En düşük	0,14	0,15	0,13
Ortalama	0,51	0,34	0,28

Olguların Jitter (%) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( p>0.05), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür (0.01<p≤0.05\*).

Tablo 15: Olguların Shimmer (%) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	9,26	8,92	6,96
En düşük	1,29	0,27	0,19
Ortalama	4,07	3,39	2,57

Olguların shimmer(%) ölçümlerinde 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür ( $0.001<p\leq 0.01^{**}$ ).

Tablo 16: Olguların FO Tremor (Hz) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	14,30	12,59	4,70
En düşük	1,00	1,00	1,00
Ortalama	4,36	3,32	1,66

Olguların FO Tremor (Hz) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür ( $0.01<p\leq 0.05^*$ ).

Tablo 17: Olguların ortalama FO (Mean FO) (Hz) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	280,42	297,44	315,01
En düşük	120,81	122,36	114,50
Ortalama	214,12	222,58	227,81

Olguların ortalama FO (Mean FO) (Hz) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür ( $0.01<p\leq 0.05^*$ ).

Tablo 18: Olguların habitüel fonasyonda en yüksek ve en düşük frekans farkları (Max FO- Min FO Range) (Hz) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	112,13	108,47	47,87
En düşük	5,93	8,05	6,21
Ortalama	23,65	20,79	15,76

Olguların habitüel fonasyonda en yüksek ve en düşük frekans farkları (Max FO- Min FO Range) (Hz) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay ve 0.ay ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0.05$ ).

Tablo 19: Olguların NNE (dB) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	-2,18	-1,76	-1,24
En düşük	-16,90	-16,07	-17,64
Ortalama	-8,02	-8,72	-10,70

Olguların NNE (dB) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (  $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür ( $0.01<p\leq 0.05^*$ ).

Tablo 20: Olguların HNR (dB) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	25,28	24,72	29,97
En düşük	9,87	12,20	13,75
Ortalama	17,51	19,34	22,02

Olguların HNR (dB) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (  $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür ( $p\leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 21: Olguların Amplitude Tremor (Hz) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	5,17	13,52	4,70
En düşük	1,00	1,00	1,00
Ortalama	2,02	2,46	1,70

Olguların Amplitude Tremor (Hz) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay ve 0.ay ile 6. ay arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 22: Olguların tırmalayıcı ses karakteri (Harsh Voice) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	3,00	3,00	1,00
En düşük	0,00	0,00	0,00
Ortalama	1,30	0,65	0,26

Olguların tırmalayıcı ses karakter (Harsh Voice) değerlerinin karşılaştırılmasında hem 0. ay ile 2. ay arasında istatikselsel olarak anlamlı azalma ( $0.01<p\leq 0.05^*$ ), hem de 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatikselsel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ( $p\leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 23: Olguların kısık ses karakteri (Hoarse Voice) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	3,00	3,00	2,00
En düşük	0,00	0,00	0,00
Ortalama	1,73	1,08	0,47

Olguların kısık ses karakteri (Hoarse Voice) değerlerinin karşılaştırılmasında hem 0. ay ile 2. ay arasında istatikselsel olarak anlamlı azalma ( $0.001<p\leq 0.01^{**}$ ), hem de 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatikselsel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ( $p\leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 24: Olguların soluklu ses karakteri (Breathy Voice) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	3,00	3,00	3,00
En düşük	0,00	0,00	0,00
Ortalama	2,17	1,69	0,86

Olguların soluklu ses karakteri (Breathy Voice) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ( $p\leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 25: Olguların habitüel fonasyon sırasındaki ortalama şiddet (Average Intensity) (dB) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	87,40	85,15	85,01
En düşük	49,95	43,93	43,89
Ortalama	78,99	74,07	68,90

Olguların habitüel fonasyon sırasındaki ortalama şiddet (Average Intensity) (dB) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür ( $0.001<p\leq 0.01^{**}$ ).

Tablo 26: Olguların en yüksek ve en düşük ses şiddeti farkı (Max Int-Min Int Range) (dB) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	40,82	35,49	29,23
En düşük	3,09	5,84	6,79
Ortalama	16,60	14,61	12,88

Olguların en yüksek ve en düşük ses şiddeti farkı (Max Int-Min Int Range) (dB) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay ve 0.ay ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 27: Olguların ötümsüzlük zamanı yüzdesi (Percent Voiceless Time) (%) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	90,32	77,42	4,84
En düşük	0,00	0,00	0,00
Ortalama	21,24	11,39	0,35

Olguların ötümsüzlük zamanı yüzdesi (Percent Voiceless Time) (%) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ( $0.001<p\leq 0.01^{**}$ ).

Tablo 28: Olguların çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farkları (FO Range) (Hz) ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	364,39	331,52	597
En düşük	10,44	13,58	41,76
Ortalama	137,56	182,23	224,81

Olguların çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farkları (FO Range) (Hz) değerlerinin karşılaştırılmasında 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artma görülmüştür ( $p\leq 0.001^{***}$ ).

Tablo 29: Olguların çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farklarının Semitone olarak ölçüm sonuçları

	0.ay	2.ay	6.ay
En yüksek	19,00	24,00	21,00
En düşük	1,00	1,00	2,00
Ortalama	8,08	10,78	12,39

Olguların çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farklarının Semitone olarak ölçüm sonuçları değerlerinin karşılaştırılmasında hem 0. ay ile 2. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $0.001 < p \leq 0.01^{**}$ ), hem de 0.ay ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür ( $p \leq 0.001^{***}$ ).



## TARTIŞMA:

LFR hakkında klinik bilgiler elde edilmeye başlandıkça Kulak Burun Boğaz bölümünce değerlendirilen hastalardaki reflü semptomlarının GÖR hastalarının “tipik” semptomlarından farklı olduğu fark edildi. Larenks ve hipofarenksin gastrointestinal sistemle olan yakın komşuluğu larengeal lezyonlardan reflünün sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Özellikle son dekatta yapılan birçok çalışma GÖR ve LFR’nin önemli bir problem olduğuna dikkati çekmektedir.

GÖR’nün atipik formlarından olan LFR mide içeriğinin ÜÖS düzeyini aşacak düzeyde geri kaçmasıdır. Tipik olarak GÖR’ün kliniğinde özofajite bağlı olarak retrosternal yanma ve regürjitasyon görülürken, ekstraözofageal reflüde ise semptomlar tutulan organa göre farklılık gösterebilir. Wiener ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada GÖR tanısı için kullanılan klinik testlerin LFR hastalarında normal bulunabileceği buna karşılık hastalarda ekstraözofageal reflünün olabileceği gösterilmiştir. Ekstraözofageal reflüde larenks, farenks, oral kavite, burun, paranazal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanılabilir.

Farenks ve larenkste çok daha az asite veya pepsine maruz kalırsa bile özofagusa oranla çok daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (89). Bir başka deyişle larenks özofagustan 100 kat daha fazla peptik hasara duyarlıdır (9,53). Yani hastada özofajit oluşturacak kadar reflü olmazken meydana gelen reflü larenksi daha fazla etkileyerek LFR tablosuna yol açabilir.

LFR’nin klinik olarak en sık rastlanılan semptomları kronik ya da aralıklarla ortaya çıkan ses kısıklığıdır. Bununla beraber ses yorgunluğu, boğazda gıcık hissi, postnazal akıntı, boğazda aşırı balgam, kronik öksürük, yutma zorluğu, boğazda takılma hissi, ani oluşan nefes almada zorluk ve hatta bazen larengospazm da sayılabilir (29,31,90,91).

24 saatlik çift problu pH monitorizasyonu LFR tanısında bir çok otör tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir (92). Noordzij ve ark. (27) yaptıkları bir çalışmada pH monitorizasyon sonuçlarının şiddeti ile hasta semptomları arasında ilişki bulamamıştır. Bu nedenle çalışmamıza dahil ettiğimiz olgularda pH monitorizasyonundaki reflü şiddeti dikkate alınmamıştır ve LFR tanısı için 24 saatlik çift problu pH monitorizasyonu kullanılmıştır.

LFR tedavisinde ilk tercih PPI'dir. Birçok otör LFR tedavisinde PPI kullanılmasında hemfikir iken, tedavi süresi ve dozu hakkında tartışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada LFR tanısı için günde iki doz ve 4 ay süreyle verilen PPI tedavisinin LFR tedavisinde de etkili olduğu ileri sürülmüştür (78,93). GÖR'ün supraözofageal komplikasyonlarının tartışıldığı Birinci Multidisipliner Ulusal Sempozyum'da LFR tedavisi için günde iki doz PPI'nın başlanması ve tedavinin 4 hafta ile 6 ay kadar sürdürülmesi gerektiği kararlaştırılmıştır (94). Böylece LFR semptomları tedavi edilirken uzun dönem komplikasyonları da engellenmiş olacaktır. Çalışmamızda hastalarımıza oral olarak iki ay süreyle günde 2 doz 40 mg. ve sonraki dört ay günde 1 doz 40 mg. pantaprazol olmak üzere toplam 6 aylık tedavi uygulanmıştır.

Koufman(3)'a göre LFR'nin en sık semptomu ses kısıklığı/disfonidir. Koufman(5)'in yaptığı bir başka çalışmada ses kısıklığı olan hastaların % 50'sinde LFR olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızı oluşturan olgularda da en sık ve şiddetli yakınma ses kısıklığı idi.

LFR hastalarının klinik takiplerinde kullanılmak üzere Koufman ve ark. (95) hastaların kendilerinin uygulayabileceği, mevcut LFR'yi dökümente etmek ve takip amaçlı kullanılacak "Reflü Semptom İndeksi (RSİ)" oluşturmuşlardır. RSİ toplam 9 sorudan oluşan, her bir sorunun 0 ile 5 arasında değerlendirildiği skaladır. Bu skaladaki maksimum değer 45'tir. Yazarlar aynı yazılarında 25 hastaya RSİ skalası vermişler, 6 aylık PPI tedavisi sonrasında tekrarlamışlardır. Sonuçların istatistiksel karşılaştırılmalarında anlamlı bir düzelme olduğunu belirterek, RSİ'nin hem kolay uygulanabilir olduğunu hem de güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca yazarlar RSİ toplam değerinin 13'ün üzerinde anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer şekilde Cohen ve ark. (96) RSİ'nin İbranice versiyonunu hazırlayarak hastalara uygulamış ve sonuçların LFR tedavisinin takibinde güvenilir ve kolay uygulanabilir olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada hastalara uygulanan semptom skalalarının tedavinin takibinde yararlı olduğu ifade edilmiştir (97).

Biz de çalışmamızda RSİ skalasını kullandık. Tedavi öncesinde elde edilen RSİ değerleri tüm olgularımızda 13'ten büyüktü. Hastalara tedavi öncesi ve 6 aylık PPI tedavisi sonrası RSİ skalası doldurtuldu. Sonuçların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı. Bizim hastalarımızda tedavi öncesi RSİ ortalaması 20.73 olarak bulunurken, 6 aylık PPI tedavisi sonrasında bu değer 4.34 olduğu tespit edildi.

Koufman ve ark. (86) fiberoptik larengoskopi ile değerlendirdikleri LFR hastalarının tanı ve tedavilerini değerlendirmek amacıyla 8 parametreden oluşan “Reflü Saptama Skoru (RSS)” hazırlamışlardır. RSS’nu oluşturan parametreler subglottik ödem (psödosulkus vokalis), ventriküler obliterasyon, eritem/hiperemi, posterior komisür hipertrofisi, koyu endolarengeal mukus salgısı, yaygın larengeal ödem ve granülom/granülasyon olup, bu parametrelerin yazarlar tarafından değerlendirilen LFR hastalarında en sık rastlanılan bulgular olduğu belirtilmiştir. RSS’nda toplanabilecek en yüksek puan düzeyinin 26 olarak belirtildiği aynı çalışmada RSS değerinin 7’nin üzerinde olmasının anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bununla beraber yazarlar RSS’nun LFR olup olmadığını göstermediğini, fakat LFR hastalarına uygulandığında tedavinin takibinde güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 23 hastanın yapılan teleskopik muayenesi tedavi öncesi, tedavinin 2.ayı ve tedavinin 6. ayında RSS kullanılarak aynı hekim tarafından değerlendirildi. Tedavi öncesinde bütün hastalarımızın RSS değerleri 7’nin üstündeydi. Hem tedavi öncesi ile 2. ve 6. ay sonuçlarının, hem de 2. ve 6. ay sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılmasında hastaların larengeal muayenelerinde anlamlı derecede düzelme olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan olguların RSS toplam puan ortalamaları tedavi öncesi 15.00, tedavinin 2. ayında ise 5.21 ve tedavinin 6. ayında ise 1.17 olarak tespit edildi.

LFR hastalarında genellikle kronik irritasyona bağlı olarak kord vokallerin arka 1/3 kısmında düzensizlik görülür (44). Çalışmamıza dahil edilen olgularda mevcut olan vokal kord düzensizlikleri 2. ve 6. aylık kontrollerinde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında düzeldiği görüldü.

Videolarenğostroboskopi larengeal patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan değerli bir yöntemdir. Çalışmamızda hastaların larengeal yapılarında reflü larenjite bağlı olabilecek değişiklikler Hirano(88) tarafından tanımlanan kriterler göz önünde bulundurularak hazırladığımız form ile takip edildi. 6 aylık tedavi sonrasında azalmış olan lateromedial amplitüdün, artmış olan mukozal dalga şeklinin, bozulmuş olan glottik kapanma, periyodisite, faz kapanma ve nonvibratuar segmentin anlamlı olarak düzeldiğini tespit ettik. Bu farkın LFR hastalarında asidik materyalin larenkse yaptığı kronik irritasyon sonucunda oluşan larengeal değişiklikler ve ödemin PPI tedavisi sonrasında ortadan kalkması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Shaw ve ark. (98) LFR hastalarında videolarengostroboskopik bulguların antireflü tedavi sonrasında düzeldiğini belirtmişlerdir. Yazarlar aynı çalışmada LFR tanısı konulan tüm hastalar dikkate alındığında yapılan akustik ses analiz sonuçlarında tedavi sonrasında anlamlı değişiklik saptanmadığını ancak ses şikayetleri olan LFR hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesinde ise istatistiksel olarak jitter, shimmer, SNR ve modal fundamental frekans gibi parametrelerde anlamlı derecede düzelme saptandığını belirtmişlerdir. Bu nedenle ses şikayetleri olan LFR hastalarında akustik ses değerlendirilmesinin tedavi takibinde anlamlı olacağını ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamıza ses şikayeti olan ve LFR tanısı konan hastaları dahil ederek tedavi takibimizde akustik ses analizini kullandık.

Fundamental frekans, jitter, shimmer ve HNR ses kalitesini belirleyen temel parametrelerdir (99). Reflü hastalarında gastrik asit ve pepsinin irritasyonuna bağlı olarak oluşan ödem nedeniyle vibratuar siklus periyotları ve glottik kapanma bozulmaktadır (100). Klinik olarak bu hastalarda fonasyonda kısıtlanma ve ses kalitesinde bozulma görülmektedir. Pribuisiene ve ark. (101) yaptıkları bir çalışmada fonetogram kullanarak bu klinik değişimleri göstermişlerdir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızdan üç tanesi profesyonel olarak seslerini kullanmaktaydı. Bu hastalar özellikle seslerini tiz seslere çıkmakta zorlandıklarını ifade etmekteydiler. Hastalar bu şikayetlerinin tedavi sonrasında düzeldiğini ifade etmişlerdir. Pribuisiene ve ark. (102) yaptıkları başka bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında reflü hastalarında jitter, shimmer ve NNE düzeylerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Jitter sikluslar arasında frekans değişikliklerini gösteren önemli bir parametredir. Sikluslar arasındaki frekans farkları aşırı olduğu zaman jitter (%) yükselir ve sesin kalitesinin kaba ya da disfonik olduğu kabul edilir (84). Oğuz ve ark. (104) yaptıkları bir çalışmada 24 saatlik pH monitorizasyonu ile tanı konulan LFR hastalarında jitter düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da jitter (%) düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derece de düşme saptanmıştır.

Niedzielska (105) ses patolojileri olan çocuklarda yaptığı akustik analizde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında reflü saptanan çocukların larengeal ton frekansı, shimmer ve FO tremor düzeylerinin normal olduğunu fakat jitter (%) düzeyinin arttığını ve HNR düzeyinin de azaldığını saptamıştır.

Shimmer (%) her periyodun sonra gelen periyotla arasındaki şiddet farkının mutlak değerinin ortalaması ortalama periyot şiddetine bölünmesi ile elde edilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların shimmer (%) düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşme

saptanmıştır. Bunun nedeninin LFR' ye bağlı olarak oluşan, vibratuar siklus ve periyotların bozulmasına neden olan ödemin tedavi ile düzelmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

HNR harmonik enerjinin gürültü enerjisine oranıdır. Gürültü komponenti glottisin vibratuar siklus sırasında tam kapanmamasına bağlı olarak türbülant hava akımının oluşmasından veya glottisin düzensiz vibrasyonundan kaynaklanır (83). Gürültünün artması HNR'de düşmeye NNE'de yükselmeye neden olur. Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HNR ve NNE değerleri karşılaştırıldığında hastaların HNR düzeylerinde anlamlı düzeyde artma ve NNE düzeylerinde ise anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır. Bu sonuç da glottik kapanmadaki düzelmeye ilişkilendirilebilir.

Gary ve ark. (106) yaptıkları bir çalışmada ses kısıklığı olan hastalarda 12 haftalık antireflü tedavi sonrasında akustik parametrelerde düzelmeye olduğunu saptamışlardır. Bu düzelmeye özellikle jitter, shimmer ve frekans aralığında (FO range) olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı yazarlar antireflü tedavi ile hastaların ödem, eritem ve nodülerite gibi larengoskopik bulgularının da antireflü tedavi sonrasında düzeldiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda LFR olgularının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hem Hz. cinsinden hem de semitone cinsinden çıkarabildikleri en pes ve en tiz sesler arasındaki frekans farklarında istatistiksel olarak anlamlı artma tespit edilmiştir. Frekans aralığındaki tedavi sonrasında gözlemlenen bu anlamlı genişleme özellikle sesini profesyonel olarak kullanan kişilerde oldukça önemlidir.

Selby ve ark. (103) 8 haftalık antireflü tedavi sonrasında ortalama FO (Mean FO) düzeyinin arttığını, jitter(%)in azaldığını ve HNR değerinin de arttığını bulmuşlardır. Yazarlar bu bulgulardan sadece HNR'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişler. Yine aynı çalışmada kısık ses karakter (Hoarseness) düzeyinin tedavi öncesi ve sonrasında azaldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde hastalarımızda ortalama FO (Mean FO) düzeyi tedavi sonrasında anlamlı derecede artmış olarak bulundu.

Millet ve ark. (107) perseptüel ses analizinde kullanılan GRBAS skalasındaki değerlerin akustik parametrelerin jitter, shimmer ve HNR ile yakından ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Kısık ses ve tırmalayıcı ses karakterleri (hoarseness ve harshness) glottisin tam kapanmaması ile oluşan türbülant hava akımına ya da düzensiz vibrasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Yani vokal kordun vibratuar bozukluklarında ses kısıklığı ve seste kabalaşma olur. Soluklu ses karakteri (breathyness) ise fonasyon sırasında glottisten hava kaçıışı ile olur, ses

berraklığını kaybetmiştir (105). Hastalarımızın bu üç değerinde de tedavi sonrasında öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düzelme saptanmıştır.

Ötümsüz Zaman Yüzdesi (Percent Voiceless Time) (%) ötümsüz zamanın total fonasyon zamanı içindeki yüzdesidir. Bu değer artması ses kalitesinde bozulmaya neden olur. Bizim hastalarımızda tedavi öncesi yüksek olan ötümsüz zaman yüzdesi tedavi sonrasında anlamlı olarak düşmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen olgularda yapılan diğer akustik ses analizi parametrelerinden FO tremor ve habitüel fonasyon sırasında ortalama şiddet (Average Intensity) düzeylerinde 0. ile 2. ay değerleri arasında fark bulunmazken 0. ve 6. ay değerleri arasında anlamlı düşme görülmüştür. Olguların habitüel fonasyondaki en yüksek ve en düşük frekans farklarının, amplitüd tremor ve en yüksek ile en düşük ses şiddeti frekans farklarının tedavi öncesi ve sonrasında değişmediği gözlenmiştir.

## SONUÇLAR:

Kliniğimizde 23 LFR hastasını dahil edilerek yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

- Ses kısıklığı şikayeti ile başvuran ve diğer reflü semptomları da saptanan olgularımızda dikkatli ve detaylı larengeal muayene yapıldığında reflü larenjit ile uyumlu bulgular saptandı.
- Hem klinik hem de fizik muayenede LFR ile uyumlu bulguları olan hastalarda yapılan 24 saatlik pH monitorizasyonu reflü tanısının konulmasında önemlidir. pH monitorizasyonu yapılan 30 hastadan sadece 7 tanesinde reflünün negatif çıkması LFR tanısında klinik ve fizik muayenenin önemli olduğunu düşündürmektedir.
- LFR tanısı konulan olgularımızda yaşam ve diyet modifikasyonu ile birlikte, ilk 2 ay günde iki doz peroral 40.mg ve son 4 ayda günde tek doz peroral 40.mg. pantaprazol olmak üzere toplam 6 aylık PPI tedavisi ile semptomların ve ses kalitesinin düzelmesi açısından başarılı sonuçlar elde edilmiştir.
- LFR hastalarının hastaların kendi ifadeleri yanında kliniklerindeki düzelmeyi dökümente etmek için RSİ oldukça anlamlı ve faydalıdır. Çalışmamızda 6 aylık antireflü tedavi sonrasında hastaların RSİ toplam puanlarında anlamlı düzelmeye saptanmıştır.
- RSS ve videolarengeostroboskopik inceleme LFR hastalarının larengeal muayene bulgularının değerlendirilmesinde ve tedavinin takibinde yararlıdır. Olgularımızda reflünün irritasyonu sonucu larenkste oluşan ödem, eritem, posterior larenjit gibi muayene bulguları hem RSS hem de Videolarengeostroboskopik değerlendirme formu ile takip edildiğinde 2 aylık PPI tedavisinde düzelmeye başlamış olduğu fakat tam düzelmenin 6 aylık tedavi sonrasında sağlandığı saptanmıştır.
- Olgularımızda kullandığımız PPI tedavisinin ses kalitesi üzerine etkisini takip etmek için objektif ses analizi kullandık. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları karşılaştırdığımızda objektif ses analizi parametrelerinden jitter, shimmer, FO tremor, ortalama FO değeri, NNE, HNR, tırmalayıcı ses, kısık ses, soluklu ses,habitüel fonasyon süresince ortalama şiddet, ötümsüzlük zamanı yüzdesi ve çıkarabildiği en

pes ve en tiz sesler arasındaki frekans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme olduğu saptanmıştır.

Bu bulguların ışığı altında LFR saptanan hastalarda semptomların düzelmesi için en az 6 aylık PPI tedavisi gerektiği, hastalardaki kliniksel düzelmeyi takip etmede uygulanım kolaylığı nedeniyle RSI, RSS ve videolarenğostroboskopik değerlendirme formunun kullanılmasının doğru olacağı ve en önemlisi hem ses kısıklığı hem de reflü tanısı olan hastalarda ses kalitesindeki değişikliklerin izlenmesinde akustik ses analizinin yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.



## KAYNAKLAR:

- 1- **Kaya S.:** Gastroözofageal Reflü. İç: Larenks Hastalıkları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2002; s: 242-58.
- 2- **Öz F., Aksoy E.A.:** Laringofarengeal Reflü. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005.
- 3- **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 (Suppl 53): p:1-78.
- 4- **Sağıt L.:** Larengeofarengeal Reflü Tanısında 24 Saatlik Çift Probu pH Monitörizasyonu. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği. 2005. s:5-6.
- 5- **Koufman, J.A., Amin, M.R., Panetti, M.:** Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000 (123), p:385-388.
- 6- **Wiener GJ, Cooper JB, Wu WC, et al.:** Is hoarseness an atypical ifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24 hour pH study. Gastroenterology, 1986 (abstract): 90A:1691
- 7- **Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO.:** Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour pH monitoring. J Voice 1988 (2): p:78-89
- 8- **Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al.:** Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring. Am J Gastroenterol 1989 (84): p:1503-1508.
- 9- **Koufman JA.:** Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. ENT Journal, 2002; 81: (Suppl 2): p: 7-59.
- 10- **Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S.:** Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. Laryngoscope. 2001 Oct;111(10): p:1735-41.
- 11- **Postma GN.:** Ambulatory pH monitoring methadology. Ann Otol Laryngol 2000 (Suppl 184): p:10-14.

- 12- **Koufman JA.:** Gastroesophageal Reflux Disease. In: Cummings C.W.editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery, third edition. St. Louis. Missouri: Mosby-Year Book, Inc: 1998. p.2411-29.
- 13- **Higgs RH., Smyth RD., Castell DO.:** Gastric alkalination: effect on lower-esophageal-sphincter pressure and serum gastric. N Engl J Med., 1974 (291), p:486.
- 14- **Koufman JA., Amin MR., Postma GN.:** Controversies in Laryngology. In: Head and Neck Surgery-Otolaryngology (Bailey B.J. et al.): Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2001. p: 641-9.
- 15- **Shockley WW., Rose AS.:** Esophageal Disorders. In: Head and Neck Surgery-Otolaryngology (Bailey B.J. at.all): Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2001. p: 649-67.
- 16- **Knight RE., Wells JR.,Parrish RS.:** Esophageal Dysmotility As an Important Co-factor in Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal reflux. Laryngoscope. 2000 (110): p:1462-6.
- 17- **Katzka DA., DiMarino AJ.:** Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease: LES Incompetence and Esophageal Clearance. In: The Esophagus. Castell DO. 1995, p:444-6.
- 18- **Quinn FB.:** Gastroesophageal Reflux Disease and the Otolaryngologic Manifestations. Dept. of Otolaryngology, UTMB, Grand Rounds. February 3, 1999.
- 19- **Güneri EA.:** Larenksin Diğer Hastalıkları. İç: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.(ed.Onur Çelik). Turgut Yayıncılık. 2002. İstanbul. s:727-50.
- 20- **Yorulmaz İ.:** Larengofarengeal Reflü. KBB-Forum. 2002; 1(1): s: 22-34.
- 21- **Kahiralis DJ.:** Esophageal Peristaltic Dysfunction in Peptic Esophagitis. Gastroenterology. 1986 (91), p: 879.
- 22- **Toohill RJ., Kulin JC.:** Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. Am J Med 1997; 103:p:100-106.
- 23- **Balaban YH., Şimşek H.:** Ekstra-özofageal reflü hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35. s:3-6.
- 24- **Joffe D., Smith G., Stiel D.:** Pulmonary manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Australian Doctor .29 October 2004. p: 27-34.
- 25- **Palombini BC., Villanova AC., Araujo E., et al.:** A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest August 1999; 116: p:279-84.

- 26- **Fontana GA., Pistolesi M.:** Cough 3: Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 2003; 58: p:1092-5.
- 27- **Noordzij JP., Khidr A., Desper E., Meek RB., et al.:** Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope*. 2002 Dec; 112(12): p:2192-5.
- 28- **Napierkowski J., Wong KH.:** Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326: p:285-99.
- 29- **Loughlin CJ., Koufman JA.:** Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 1996;106: p:1502-5.
- 30- **Loughlin CJ., Koufman JA., Averill DB., et al.:** Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope*. 1996 Dec;106(12 Pt 1): p:1506-9.
- 31- **Cohen JT., Bach KK., Postma GN., Koufman JA.:** Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002 Sept; 81. p:19-23.
- 32- **Olson NR.:** Laryngopharyngeal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. In: *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1991. Vol. 24 (5), pg. 1205.
- 33- **Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL.:** Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope*. 2002 Aug; 112(8 Pt 1): p:1399-406.
- 34- **Ford CN.:** Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005 Sep 28; 294(12): p:1534-40.
- 35- **Harrell S, Evans B, Goudy S, Winstead W, et al.:** Design and implementation of an ambulatory pH monitoring protocol in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005 Jan;115(1): p:89-92.
- 36- **Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S.:** Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2001 Oct;111(10): p:1735-41.
- 37- **Hoffman HT., Overholt E., Karnell M., McCulloch TM.:** Vocal process granuloma. *Head Neck* 2001; 23: p:1061-74.
- 38- **Ylitalo R., Ramel S.:** Gastroesophagopharyngeal reflux in patients with contact granuloma: A prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: p:178-83.
- 39- **Haggitt RC.:** Histopathology of reflux-induced esophageal and supraesophageal injuries. *Am J Med* 2000;108(Suppl 4a): p:109-111.
- 40- **Toohill RJ., Kuhn JC.:** Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997;103(5A): p: 100-106.

- 41- **Havas TE., Priestley J., Lowinger DS.:** A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999; 109: p:301-6.
- 42- **Leonard R., Kendall K.:** Effects of voice therapy on vocal process granuloma: a phonoscopic approach. *Am J Otolaryngol.* 2005 Mar-Apr; 26(2): p:101-7.
- 43- **Koufman JA.:** Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002; 81:(Suppl 2): p:10-13.
- 44- **Lee K. J.:** The Larynx. In: *Essential Otolaryngology, Head&Neck Surgery* 7th ed. Appleton and Lange, Stamford, 1999. p:817-1083.
- 45- **Hill RK., Simpson CB., Velazquez R., Larson N.:** Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004 Sep;.114(9): p:1557-61.
- 46- **Halstead LA.:** Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: p:208-14.
- 47- **Oridate N., Mesuda Y., Nishizawa N., et al.:** The prevalence of laryngeal pseudosulcus among Japanese patients with laryngopharyngeal reflux related symptoms. *Auris Nasus Larynx.* 2005 Mar; 32(1): p:39-42.
- 48- **Belafsky PC., Postma GN., Koufman JA.:** The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jun; 126(6): p:649-52.
- 49- **Hickson CH., Simpson CB., Falcon RN.:** Laryngeal Pseudosulcus as a predictor of Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope.* 2001.Oct (111). p:1742-5.
- 50- **Yorulmaz İ., Özlügedik S.:** Gastroözefageal reflü ve Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları.Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Seminerleri. Tisamat Basım. Ankara 2001.s:201-15.
- 51- **Ozlügedik S, Yorulmaz I, Gokcan K.:** Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Oct 27; p:16-27.
- 52- **Dagli S, Dagli U, Kurtaran H, Alkim C, Sahin B.:** Laryngopharyngeal reflux in laryngeal cancer. *Turk J Gastroenterol.* 2004 Jun;15(2): p:77-81.
- 53- **Öz F.,Güvenç G.:** Larengofarengeal Reflü. In:Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (ed.Can Koç): Güneş Kitabevi. 2004.:s:835-45.
- 54- **Hillmeir AC.:** Gastroesophageal Reflux – Diagnostic and Therapeutic Approaches. In: *Pediatric Clinics of North America.* 1996. Vol. 43 (1), p: 203.

- 55- **Gülşen M., Dağalp K., Gürbüz AK., et al.:** Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) düşünülen kişilerde Bernstein testi ile endoskopik ve histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması. *Gastroenteroloji* 1994; 5: s:49-53.
- 56- **Kuriloff DB., Chodosh P., Goldfarb R et al.:** Detection of gastroesophageal reflux in the head and neck: The role of scintigraphy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98; p:74-80.
- 57- **Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN.:** Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring: the importance of manometry. *Laryngoscope*. 2001 Nov; 111(11 Pt 1): p:1970-5.
- 58- **Postma GN., Belafsky PC., Aviv JE., Koufman JA.:** Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep; 81(9 Suppl 2): p:14-8.
- 59- **Mandell DL., Kay DJ., Dohar JE., Yellon RF.:** Lack of association between esophageal biopsy, bronchoalveolar lavage, and endoscopy findings in hoarse children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Nov; 130(11): p:1293-7.
- 60- **Phua SY., McGarvey LP., Ngu MC., Ing AJ.:** Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax*. 2005 Jun; 60(6): p:488-91.
- 61- **Aviv JE., Liu H., Parides M.et al.:** Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109; p:1000-6.
- 62- **Miller FA., DoVale J., Gunther T.:** Utilization of inlying pH probe for evaluation of acid-peptic daithesis. *Arch Surg* 1964; 89: p:199-203.
- 63- **Spencer J.:** Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56: p:912-914.
- 64- **Mattioli S., Pilotti V., Spangaro M., Grigioni WF., Zannoli R.et al.:** Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34: p:71-78.
- 65- **Koufman JA.:** Laryngopharyngeal reflux 2002: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2): p:2-6.
- 66- **Dobhan R., Castell DO.:** Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: Results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: p:25-9.
- 67- **Srinivasan R., Vela MF., Katz PO., Tutuian R., et al.:** Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Mar; 280(3): p:457-62.

- 68- **Tutuian R., Vela MF., Shay SS., Castell DO.:** Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *Clin Gastroenterol.* 2003 Sep;37(3): p:206-15.
- 69- **Ford CN.:** Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005 Sep 28; 294(12): p:1534-40.
- 70- **Murry T., Tabaee A., Aviv JE.:** Respiratory retraining of refractory cough and laryngopharyngeal reflux in patients with paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope.* 2004 Aug;114(8): p:1341-5.
- 71- **Knight J., Lively MO., Johnston N., Dettmar PW., Koufman JA.:** Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005 Aug;115(8): p:1473-8.
- 72- **Johnston N., Knight J., Dettmar PW., Lively MO., Koufman J.:** Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004 Dec; 114(12): p:2129-34.
- 73- **Belafsky PC., Godin DA., Garcia JC., Rahim N.:** Comparison of data obtained from sedated versus unsedated wireless telemetry capsule placement: does sedation affect the results of ambulatory 48-hour pH testing? *Laryngoscope.* 2005 Jun; 115(6): p:1109-13.
- 74- **Andrus JG., Dolan RW., Anderson TD.:** Transnasal esophagoscopy: a high-yield diagnostic tool. *Laryngoscope.* 2005 Jun;115(6): p:993-6.
- 75- **Belafsky PC., Postma GN., Daniel E., Koufman JA.:** Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Dec;125(6): p:588-9.
- 76- **Tokashiki R., Nakamura K., Watanabe Y., Yamaguchi H., Suzuki M.:** The relationship between esophagoscopy findings and total acid reflux time below pH 4 and pH 5 in the upper esophagus in patients with laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). *Auris Nasus Larynx.* 2005 Sep; 32(3): p:265-8.
- 77- **Smit CF., Tan J., Devriese PP., et al.:** Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998; 108: p:299-302.
- 78- **Postma GN., Johnson LF., Koufman JA.:** Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2002 Sep; 81(9 Suppl 2): p:24-6.
- 79- **Scott M., Gelhot AR.:** Gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 1999;59: p:1161-9.
- 80- **Hanson DG., Kamel PL., Kahrilas PJ.:** Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: p:550-555.

- 81- **Kılıç MA.:** CSL ve Dr. Speech ile ölçülen temel frekans ve pertürbasyon değerlerinin karşılaştırılması. KBB İhtisas Dergisi 2001; 8(2): s:152-7.
- 82- **Öğüt F.:** Objektif ses analizi. Türkiye Klinikleri KBB, 2002; 2; s:121-6.
- 83- **Dursun G., Özlügedik S.:** Ses laboratuvarı. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Seminerleri. Tisamat Basım. Ankara 2001.s:27-39.
- 84- **Woodson GE., Cannito M.:** Voice analysis.In: Cummings C.W.editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery, third edition. St. Louis. Missouri: Mosby-Year Book, Inc: 1998. p:1876-90.
- 85- **Cevanşır B., Gürel G.:** Foniatri Sesin oluşumu, bozuklukları ve korunmasında temel ilkeler. İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi. Sanal Matbaacılık, 1982. s:32-33.
- 86- **Belafsky PC., Postma GN., Koufman JA.:** Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. Laryngoscope. 2001 Jun; 111(6): p:979-81.
- 87- **Belafsky PC., Postma GN., Koufman JA.:** The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope. 2001 Aug; 111(8): p:1313-7.
- 88- **Hirano M., Bless DM.:** Videolaryngostroboscopic Examination of the Larynx. Singular Publishing Group, United States of America,1993, p: 109-117.
- 89- **Axford SE., Sharp N., Ross PE., et al.:** Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease: Preliminary studies. Ann Otol Laryngol 2001; 110: p:1099-108.
- 90- **Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA.:** Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J. 2002 Sep; 81(9 Suppl 2): p:10-3.
- 91- **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 Jul; 127(1): p:32-5.
- 92- **Karaman E., Acioğlu E., Mamak A., Öz F.:** Gastroözofageal Reflü Hastalığının Semptomları. Turk Arch Otolaryngol, 2005; 43(1): s:20-25.
- 93- **Park W., Hicks DM., Khandwala F., Richter JE., et al.:** Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. Laryngoscope. 2005 Jul;115(7): p:1230-8.
- 94- **Close LG.:** Laryngopharyngeal manifestations of reflux: diagnosis and therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Sep;14 Suppl 1: p:23-7.
- 95- **Belafsky PC., Postma GN., Koufman JA.:** Validity and reliability of the reflux symptom index (RSİ). J Voice. 2002 Jun;16(2): p:274-7.

- 96- **Cohen JT., Gil Z., Fliss DM.:** The reflux symptom index--a clinical tool for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Harefuah*. 2005 Dec; 144(12): p:826-9, 912.
- 97- **Dauer E., Thompson D., Zinsmeister AR., Dierkhising R., et al.:** Supraesophageal reflux: validation of a symptom questionnaire. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;134(1): p:73-80.
- 98- **Shaw GY., Searl JP.:** Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazol. *South Med J*. 1997 Nov; 90(11): p:1115-22.
- 99- **Kandogan T., Seifert E.:** Influence of aging and sex on voice parameters in patients with unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*. 2005; 115: p: 655–660.
- 100- **Hamdan A., Sharara A., Younes A., Fuleihan N.:** Effect of aggressive therapy on laryngeal symptoms and voice characteristics in patients with gastroesophageal reflux. *Acta Otolaryngol*(2001): 121: p:868–872.
- 101- **Pribuisiene R., Uloza V., Saferis V.:** Multidimensional voice analysis of reflux laryngitis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Jan; 262(1): p:35-40. Epub 2004 Mar 5.
- 102- **Pribuisiene R, Uloza V., Kupcinskas L., Jonaitis L.:** Perceptual and Acoustic Characteristics of Voice Changes in Reflux Laryngitis Patients. *J Voice*. 2005 May 27; [Epub ahead of print].
- 103- **Selby JC, Gilbert HR, Lerman JW.:** Perceptual and acoustic evaluation of individuals with laryngopharyngeal reflux pre- and post-treatment. *J Voice*. 2003 Dec; 17(4): p:557-70.
- 104- **Oguz H., Tarhan E., Korkmaz M., Yilmaz U., et al.:** Acoustic Analysis Findings in Objective Laryngopharyngeal Reflux Patients. *J Voice*. 2006 Jan 6; [Epub ahead of print]
- 105- **Niedzielska G.:** Acoustic analysis in the diagnosis of voice disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001 Mar; 57(3): p:189-93.
- 105- **Sereg-Bahar M., Jansa R., Hocevar-Boltezar I.:** Voice disorders and gastroesophageal reflux. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2005; 30(3-4): p:120-4.
- 106- **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 Dec; 10(4): p:410-8.
- 107- **Millet B., Dejonckere P.H.:** What determines the differences in perceptual rating of dysphonia between experienced raters, *Folia Phoniatr. Logop*. 50 (1998): p: 305–310.



