

**T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARININ 24 SAATLİK  
ÖZOFAGEAL PH MONİTORİZASYONU VE NAZAL  
LAVAJ SIVISINDA PEPSİN ANALİZİ YAPILARAK  
İNCELENMESİ**

**Dr. Süay Özmen**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2006**

**T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARININ 24 SAATLİK  
ÖZOFAGEAL PH MONİTORİZASYONU VE NAZAL LAVAJ  
SIVISINDA PEPSİN ANALİZİ YAPILARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Süay Özmen**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ömer Taşkın Yücel**

**ANKARA**

**2006**



## TEŞEKKÜR

Bilimsel kişiliğiyle beni yönlendiren değerli tez hocam Prof. Dr. Ömer Taşkın Yücel ve tezin ortaya çıkmasındaki hakkı ödenemeyecek katkıları olan Sayın Prof. Dr. Metin Önerci ve Prof. Dr. Oğuz Öğretmenoğlu, istatistiklerin hesaplanmasında büyük yardımları olan Prof. Dr. Sarp Saraç ve Prof. Dr. Taner Yılmaz başta olmak üzere tüm Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, özverili ve titiz çalışmaları ile tezin yapılmasında büyük emeği olan Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İncilay Sinici ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Bülent Sivri'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Özmen S, Kronik Rinosinüzit Hastalarının 24 saatlik Özofageal pH Monitorizasyonu ve Nazal Lavaj Sıvısında Pepsin Analizi Yapılarak İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006.**

Larengofarengeal reflünün (LFR) pek çok otorinolaringolojik hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın asıl amacı KRS ve LFR ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca çalışmamızda nasal lavaj sıvısında fluometrik yöntem ile pepsin analizinin LFR saptanmasındaki tanı değeri, 24 saatlik çift problu özofageyal pH monitorizasyonu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Kontrollü prospektif çalışma olarak planlanan bu çalışmada; kronik rinosinüzit (KRS) nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi planlanan 33 hastaya 24 saatlik pH monitorizasyonu ve nazal lavaj sıvısında pepsin analizi yapılmıştır. Diğer nedenlerle operasyonu planlanan 20 kontrol hastası alınarak sonuçları karşılaştırılmıştır. KRS hastalarında (33 hastanın 29'unda), kontrol hastalarına (20 hastanın 11'inde) oranla istatistiksel olarak daha fazla farengeal reflü saptanmıştır. Pepsin analizinin LFR saptanmasında % 100 duyarlılık ve % 92,5 özgüllük gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular ile KRS ve LFR'nün ilişkili olduğu ve nazal lavaj sıvısından pepsin analizinin LFR saptanmasında kullanılabilecek girişimsel olmayan bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

**ABSTRACT**

**Özmen S, Nasal Lavage Fluid Pepsin Assay and 24-Hour Esophageal pH Monitoring in Patients with Chronic Rhinosinusitis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Otorhinolaryngology, Ankara 2006.**

Laryngopharyngeal reflux (LPR) has been implicated as a contributing factor in the pathogenesis of many otolaryngological disorders. The primary objective of this study is to determine the relationship of chronic rhinosinusitis (CRS) and LPR. We also investigated the diagnostic utility of pepsin measurement in the nasal lavage fluid by fluorometric assay compared to 24 hour double probe pH monitoring. A controlled prospective study was performed. 33 patients who were scheduled for endoscopic sinus surgery due to medically refractory CRS underwent double probe 24 hour pH monitoring and nasal lavage for pepsin analysis. 20 patients who were showed not to have sinusitis were selected as control group. We found a higher incidence of pharyngeal acid reflux events in patients with CRS (29 of 33, 88 %), compared to control patients (11 of 20, 55 %) which was statistically significant. Pepsin assay showed a high correlation with pH data in detecting LPR with 100 % sensitivity and 92,5 % specificity compared to the pharyngeal probe of 24 hour double probe pH monitoring. This data suggests that an association with CRS and LPR is present and detection of pepsin in nasal lavage fluid may provide a non-invasive method to evaluate LPR.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patogenez	4
2.4. Tanı	7
2.4.1 pH monitorizasyonu	10
2.4.2 Özofagusun görüntüleme yöntemleri	11
2.4.3 Larinks muayenesi	11
2.4.4 Laringeal duyuşal test	12
2.4.5 Multikanallı intraluminal impedans testi	12
2.4.6 Pepsin analizi	12
2.5 KRS Tedavisi	12
2.5.1 Antibiyotikler	13
2.5.2 Steroidler	13
2.5.3 Antifungaller	14
2.5.4 Dekonjestanlar	14
2.5.5 Mukolitikler	14
2.5.6 Antihistaminikler	14
2.5.7 İmünomodülatörler ve immünostimülatörler	14
2.5.8 Salin irigasyonu	14

	Sayfa
2.5.9 Maksimal Medikal Tedavi	14
2.5.10 Cerrahi	15
2.6 LFR Tedavisi	15
2.6.1 Minör LFR	16
2.6.2 Majör LFR	16
2.6.3 Hayatı tehdit eden LFR	17
3. BİREYLER VE YÖNTEM	18
3.1. Bireyler	18
3.1.1 Çalışma Grubuna Alınma kriterleri	18
3.1.2 Çalışma Grubuna Alınmama Kriterleri	18
3.1.3 Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri	18
3.1.4 Kontrol Grubuna Alınmama Kriterleri	18
3.2. Yöntem	18
3.2.1 Bireylere yapılan muayene ve tetkikler	18
3.2.2 Faringeal ve Özofageyal Reflü Kriterleri	19
3.2.3 Nazal Lavaj Sıvısının Pepsin Analizi	23
3.2.4 İstatistiki Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45



## SİMGELER VE KISALTMALAR

KRS	Kronik rinosinüzit
LFR	Laringofarengeal Reflü
GÖR	Gastroözofageal Reflü
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
Ig E	İmmünoglobulin E
H pylori	Helikobacter Piloni
ESC	Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FM	Fizik Muayene
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
RSI	Reflü Semptom İndeksi
cm	santimetre
<	Küçüktür
%	Yüzde
>	Büyüktür
Dk	Dakika
S. Aureus	Stafilokok Aureus
H. İnfluenza	Hemofilus İnfluenza
M. Katarralis	Moraksella Katarralis
P. Aeruginosa	Psödomonas Aeruginosa
mg	miligram
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
H2	Histamin 2 Reseptörü
cc	santrimetre küp
°C	santrigrad derece
FITC	Fluoresan İzotiyosiyanat İşaretli
µl	mikro litre
mmol/L	milimol/litre

nm	nanometre
N	Normal
NaOH	Sodyum Hidroksit
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Bisodyum Karbonat
Ü/mg	Ünite/miligram
DNA	Deoksiribonükleik Asit

## TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 2.1	KRS patogenezi	5
Tablo 2.2	LFR ve GÖR arasındaki farklar	6
Tablo 2.3	KRS tanısı ile ilişkili faktörler	7
Tablo 2.4	KRS'in tanı kriterleri	8
Tablo 2.5	Lund MacKay BT skora sistemi	9
Tablo 2.6	Reflü semptom indeksi	10
Tablo 4.1	Hastaların demografik özellikleri	25
Tablo 4.2	Çalışma hastalarının BT skorları	25
Tablo 4.3	Kontrol hastalarının LFR ve özofageal reflü semptom sonuçları	26
Tablo 4.4	Çalışma hastalarının LFR ve özofageal reflü semptom sonuçları	27
Tablo 4.5	LFR'nün cinsiyete göre dağılımı	28
Tablo 4.6	Özofageal reflünün cinsiyete göre dağılımı	28
Tablo 4.7	Çalışma ve kontrol gruplarında reflü semptomu olan hastaların dağılımı	29
Tablo 4.8	LFR'sü olan hastalarda semptomların dağılımı	29
Tablo 4.9	Özofageal reflüsü olan hastalarda semptomların dağılımı	29
Tablo 4.10	Çalışma ve kontrol hastalarına ait LFR sonuçları	30
Tablo 4.11	Çalışma ve kontrol hastalarının özofageal reflü sonuçları	30
Tablo 4.12	Kontrol hastalarının LFR, özofageal reflü ve pepsin spesifik aktivitesi dökümü	31
Tablo 4.13	Çalışma hastalarının LFR, özofageal reflü ve pepsin spesifik aktivitesi sonuçları	32
Tablo 4.14	Çalışma ve kontrol hastalarının pepsin dağılımı	33
Tablo 4.15	Gruplara göre pepsin aktivitesi	34
Tablo 4.16	Pepsin aktivitesi ve LFR korelasyonu	34
Tablo 4.17	LFR saptanmasında özgüllük ve duyarlılık eğrisi	35

		Sayfa
Tablo 4.18	Pepsin aktivitesi ve özofageal reflü korelasyonu	35
Tablo 4.19	Özofageal reflü saptanmasında duyarlılık ve özgüllük eğrisi	36
Tablo 5.1	KRS ve GÖR/LFR ile ilgili, kontrol grubu içermeyen çalışmalar	43
Tablo 5.2	KRS ve GÖR/LFR ile ilgili, kontrol grubu içeren çalışmalar	43
Tablo 5.3	Pepsin analizi ile ilgili yapılan çalışmalar görülmektedir	43

**ŞEKİLLER**

		Sayfa
Şekil 3.1	pH metre MMS Orion sistemi	20
Şekil 3.2	Çift problu pH kateteri	20
Şekil 3.3	Fleksible endoskopik görüntü altında proksimal pH probunun yerleştirilmesi	21
Şekil 3.4	pH kateterinin hastanın burnuna tesbit edilmesi	21
Şekil 3.5	Nazal lavaj toplama aparatı	21
Şekil 3.6	Endoskopik görüntü altında orta meadan nazal lavaj aspirasyonu	22
Şekil 3.7	pH analizi grafiğinde sarı ok ile faringeal reflü atağı Görülmektedir	22
Şekil 3.8	Spektrofluometrik yöntem ile hazırlanan standart eğrisi	24

## GİRİŞ

Kronik rinosinüzit (KRS) ekonomik olarak getirdiği yükün yanı sıra, kişilerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletlerinde erişkin yaş grubunu en sık etkileyen kronik hastalıktır (1).

KRS patofizyolojisinde mukozal ödem, ostium tıkanıklığı, mukus birikimi ve takip eden enfeksiyon ile sonuçlanan mukozal inflamasyon yer alır. İnflamasyonu başlatan faktörler; viral enfeksiyonlar, çevresel allerji veya allerjik fungal sinüzit gibi immün aracılıklı olaylar, çevresel kirlleticiler, anatomik nedenler ve bu faktörlerin kombinasyonudur.

Gastroözofageal reflü (GÖR) veya laringofaringeal reflünün (LFR) astma, kronik öksürük, pnömoni, disfoni, selim vokal kord lezyonları, laringospazm, subglottik stenoz, rinosinüzit gibi pek çok pulmoner ve otorinolaringolojik hastalığın patogenezeine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2-6).

Gastrik asit reflüsünün KRS olan katkısının hangi mekanizmalar ile olduğu tam olarak bilinmemekle; gastrik asit reflüsüne bağlı inflamasyon, vagus siniri ile gerçekleşen refleks inflamatuvar cevap, Helikobacter pilorinin (H. pilori) rolü olmak üzere 3 mekanizma öne sürülmüştür (7).

Literatürde GÖR ve LFR ile pulmoner ve otolaringolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Gastrik içeriğin saptanmasına yönelik pulmoner aspiratın sintigrafik incelenmesi (8), baryumlu kontrast madde içimini takiben trakeobronşiyal içeriğin incelenmesi (9) gibi düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip çalışmalar yapılmıştır. GÖR ve LFR tanısında 24 saatlik özofageal pH moniterizasyonu altın standart olarak kabul edilmiştir (10-11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda pulmoner sekresyonlarda, orta kulak sıvısında, alınan laringeal mukoza örneklerinde pepsin analizi yapılmıştır (12-15).

Bu çalışmanın birinci amacı KRS ve LFR ilişkisini 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu, nazal lavaj sıvısında pepsin analizi yaparak ortaya koymak ve ikinci amacı pH monitörizasyonu ile pepsin analizini karşılaştırarak LFR tanısında yeni bir yöntemi araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Rinosinüzit burun ve paranasal sinüs mukozasının inflamasyonu ile karakterize bir grup hastalıktır. İnflamasyonun 12 haftadan fazla sürmesi KRS olarak adlandırılır. Burun ve sinüs mukozası devamlılık gösterdiğinden günümüzde sinüzit terimi yerine rinosinüzit terimi kullanılmaya başlanmıştır (16).

GÖR mide içeriğinin özofagusu geri akımını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. LFR ise mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçerek laringofarinkse geri akımıdır. GÖR fizyolojik olabilir ve günde maksimum 50 GÖR epizodu, özellikle yemeklerden sonra normal olarak kabul edilmektedir (3). Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise klinik bir terimdir ve özofajit ve göğüs ağrısı oluşturan aşırı GÖR sonucu doku hasarı ve semptomlardan oluşur (3). Son yıllarda LFR'nün GÖR'den farklı bir klinik durum olduğu ortaya atılmıştır. LFR ve GÖR'nün oluşma mekanizmaları, yapıları, görülme sıklığı, bulguları ve tedavileri ile birbirinden farklılık gösterdiği düşünülmüştür (17-18).

### 2.2 Epidemiyoloji

Ülkemizde sinüzit prevalansı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. KRS prevalansının verilmesi hastalığın heterojen karakteri ve tanısal hatalardan dolayı zordur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda bir milyar viral ve bakteriyel rinosinüzit vakası görüldüğü düşünülmektedir (19). Yaklaşık olarak erişkin yaş grubunda yılda % 16 oranında kronik polipoid rinosinüzit vakasını görüldüğü bildirilmiştir (20).

KRS'in artrit ve hipertansiyondan daha yaygın olarak görüldüğü, Amerika'da yılda 31 milyon kişide diyabet ve konjestif kalp yetmezliğine kıyasla hayat kalitesine etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (21-22). KRS'in ayrıca belirgin fiziksel semptomlara neden olmakla birlikte fonksiyonel ve emosyonel bozukluğa yol açtığı söylenmiştir (23). Amerika'da burun ve sinüs hastalıkları nedeniyle yılda 2 milyar dolarlık ilaç harcaması yapılmaktadır (24). KRS nedeniyle yılda 18-22 milyon doktor ziyareti yapılmaktadır (1).

GÖRH'nın Amerika'da 75 milyon kişiyi etkilediği bildirilmiştir (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde GÖRH en sık görülen kronik hastalıklardan biri olarak yılda 9,3 milyar dolarlık ilaç gideri yapıldığı bildirilmiştir (26). Hastaların % 50 sinde özofageal semptom bulunmadan pulmoner, laringeal, trakeal, nazosinal, orodental gibi atipik ekstraözofageal semptomların bulunduğu görülmüştür (27).

GÖR prevelansı infantlarda % 20-40, çocuklarda ve erişkinlerde % 7-20 oranında saptanmış (28). Trakeaözofageal fistül, nörolojik defisit veya oral motor disfaji gibi klinik durumlarda reflü insidansı % 70 oranda bulunmuştur (29). Yapılan başka bir araştırmada GÖRH prevelansı % 16.8 olarak saptanmıştır. GÖRH prevelansının kadınlarda daha fazla olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (30).

GÖR'den farklı bir klinik durum olan LFR'nün prevelansı tam olarak bilinmemekle kulak burun boğaz kliniğine başvuran hastaların % 4-10'unda reflü ile ilgili semptomlar saptanmıştır (31). Batı popülasyonunda erişkin yaş grubunda % 17-38 arasında değişen oranda göğüste yanma ve asit rejürjitasyonu şikayeti olduğu ve %4-5 oranda semptomlarının her gün görüldüğü tespit edilmiştir (32-34).

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda göğüste yanma şikayeti prevelansı % 10-48, rejürjitasyon şikayeti prevelansı % 6,5-45 olarak saptanmıştır (35-37).

Ülkemizde yapılan GÖRH semptomların prevelansı ile ilgili bir araştırmada % 10 oranda göğüste yanma, % 15,6 oranda asit rejürjitasyonu, % 20 oranda başka semptomlar bulunmuştur (38).

LFR saptanan hastaların çoğunda göğüste yanma ve yediklerinin ağızlarına gelmesi gibi şikayetler yoktur (3,39-40). LFR hastalarında gastroenteroloji semptomlarından daha çok boğaz semptomları vardır. LFR saptanan geniş bir KBB hasta grubunda, % 71 ses kısıklığı, % 51 oranda kronik öksürük, % 47 globus faringus, % 42 kronik boğaz temizleme ihtiyacı ve % 35 disfaji saptanmıştır (3).

Yapılan birçok çalışma ile KRS'ü olan hastalarda GÖR ve LFR varlığı arasında ilişki olduğuna dair bilgi mevcuttur. KRS prevelansı LFR saptanan erişkin hastalarda daha yüksek bulunmuştur (41-42). Çocuklarda uygun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen KRS de başarısızlık nedeni olarak LFR gösterilmiş ve asit baskılama tedavisi ile olumlu gelişmelerin olduğu belirtilmiştir (43-45).



### 2.3 Patofizyoloji

Günümüzde reküren ve kronik sinüzitlerin patofizyolojisinden sorumlu en önemli nedenin osteomeatal kompleks bölgesi hastalığı olduğu bildirilmiştir (46). Osteomeatal kompleks bölgesinde mukozal yüzler birbirine çok yakın olduğu için, en ufak ödem bu mukozal yüzlerin birbirine teması ve yerel inflamasyon ile sonuçlanır. (47). Sinüzit patogenezinde kritik önemi olan osteomeatal kompleks hastalığı dışında mukusun yapısı ve siliyer aktivitede önem taşır. Çevresel, fizyolojik ve farmakolojik çeşitli faktörler mukosiliyer aktiviteyi etkileyerek sinüzit gelişimini kolaylaştırır.

Yapılan bazı histolojik çalışmalarda patogenezin mekanik tıkanıklığın esas sebep olmadığı iddia edilmiş ve özellikle mukusun doğal yapısının bozulmasının üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalarda akut sinüzitte görülen lökosit infiltrasyonu ve ödemin aksine kronik tekrarlayan sinüzit vakalarında geniş glandüler duktuslar, belirgin granüloamatöz reaksiyon, müköz membranlarda kalınlaşma, goblet hücre ve skuamöz hücre metaplazisi saptanmıştır. Goblet hücre ve skuamöz hücre metaplazisi ile siliya yapısı ortadan kalkacağından hem mukus transportu durur hem de patolojik mukus mukozaya yapışarak ilerlemesi engellenir. Aynı çalışmalarda mukus viskozitesinin yüksek olmasının da drenajı zorlaştırdığı, yüksek protein ve glukoz içeriğinin bakteri ve funguslar için besiyeri oluşturduğu vurgulanmıştır (48-50) .

Belirtilen tüm etiyolojik faktörler patogenezinde kilit noktayı oluşturan osteomeatal kompleksin tıkanıklığına neden olur. Buna bağlı olarak sinüs drenajı ve ventilasyonu azalır. Sinüs içinde sekresyon birikmeye başlar ve sekresyonların kıvamı artar. Ventilasyon bozulduğu için mukozal gaz metabolizması değişir. Oksijen basıncı azalır, karbondioksit basıncı artar. Siliyer hareket yavaşlar. Tıkanıklık devam edip arttıkça kısır döngüye girilir. Ostium tıkanıklığı açılmazsa sinüs içinde bakteri çoğalması hızla artar. Granülositler bölgeye gelir. Parsiyel oksijen basıncı daha da düşer. Oksijenin azalması granülositlerin bakterisidal etkisini azaltır ve sekonder olarak anaerob mikroorganizmalar çoğalır. Yerel inflamasyon ve mukus viskozitesi artar, siliyer aktivite daha da yavaşlar. Mukozal kalınlaşma tıkanıklığı daha da artırır. Eğer infeksiyon tedavi edilmezse değişiklikler kalıcı olur (51).

Osteomeatal kompleks tıkanıklığına yol açarak veya mukosilyer aktiviteyi etkileyerek KRS patogenezi katkıda bulunan birçok intrinsik ve ekstrinsik neden mevcuttur (tablo 2.1 ve tablo 2.2 ) (1).

**Tablo 2.1** Kronik rinosinüzit patogenezi

**Ekstrinsik nedenler**

1. İnfeksiyöz (viral, bakteriyel, fungal, parazitik)
2. Noninfeksiyöz /inflamasyon
  - a. Allerjik- Ig E mediated
  - b. Non- Ig E mediated hipersensitivite
  - c. Farmakolojik
  - d. İrritanlar
3. Normal ventilasyon ve mukosilyer drenajın bozulması
  - a. Cerrahi
  - b. İnfeksiyon
  - c. Travma

**İntrinsik nedenler**

1. Genetik
  - a. Mukosilyer anomali (kistik fibrozis)
  - b. Yapısal
  - c. İmmün yetmezlik
2. Kazanılmış
  - a. Aspirin hipersensitivitesi
  - b. Otonomik disregülasyon
  - c. Hormonal (gebeliğe bağlı rinit, hipotiroidizm)
  - d. Yapısal (neoplazmlar, retansiyon kistleri)
  - e. Otoimmün veya idiopatik
    - i. Granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz)
    - ii. Vaskulitler (sistemik lupus eritematozis)
    - iii. Pemfigoid

LFR ve GÖR mekanizmaları birbirinden farklıdır. LFR hastalarında baş boyun semptomları görülür, göğüs ağrısı ve pirozis nadirdir. Bu sebeple LFR sıklıkla sessiz reflü diye adlandırılmıştır. LFR genellikle dikey pozisyonda ve gündüz olur.

GÖR supin pozisyonunda ve gece olur. GÖR hastalarında uzun süre aside maruz kalma söz konusudur (2,39). Ek olarak GÖR hastalarında LFR'den farklı olarak özofagusta motilite bozukluğu ve uzamış özofageal asit klirensi mevcuttur (2,52). GÖR etyopatogenezinde alt özofagus sfinkter disfonksiyonu, LFR etyopatogenezinde üst özofagus sfinkter disfonksiyonunu sorumlu tutulmaktadır (2,53,54). Bu farklı mekanizma ve patern, GÖR ve LFR manifestasyon ve semptomlarındaki farklılıkların da kaynağı olarak görülmektedir (tablo 2.2). LFR hastalarının hepsinde GÖR görülmemesi belirtilmesi gereken önemli bir noktadır (18).

**Tablo 2.2** LFR ve GÖR arasındaki farklar

	LFR	GÖR
Patern	Genellikle gündüz ve ayakta	Genellikle gece ve yatarken
Patofizyoloji	Üst özofageal sfinkter disfonksiyonu Normal özofagus motilitesi	Alt özofageal sfinkter disfonksiyonu Özofageal dismotilite
İnsidans	% 10	% 22
Semptomlar	Genellikle laringeal/ faringeal semptomlar	Genellikle gastrointestinal sistem semptomları
Tedavi	Yavaş düzelme süreci	Tatminkar tedavi yanıtı

Özofagusun bikarbonat oluşturması, peristaltizmi ve mukozal bariyer gibi mukozal hasarı önleyici önemli koruyucu mekanizmaları mevcuttur; ancak larinks, farinks ve sinonazal bölgelerde bu tip bariyerler yoktur. Daha az asit veya pepsin varlığında özofagusa oranla bu bölgelerde daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (39).

Gastrik asit reflüsünün KRS olan katkısının hangi mekanizmalar ile olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte olası 3 mekanizma öne sürülmüştür. İlk mekanizmada ile gastrik asit reflüsüne direkt maruz kalan nazofarinks ve burun mukozasında inflamasyonun geliştiği ve mukosilyer klirens bozulduğu belirtilmiştir. PH değişikliklerinin respiratuar mukoza siliya motilitesi ve morfolojisini etkilediği saptanmıştır (55). Mukosilyer klirende bozulma ve ödeme neden olan inflamatuar yanıt sinüs ostiumlarında obstrüksiyon ve enfeksiyona yol açar. Çocuklarda ve

erişkinlerde, nazofaringeal pH monitörizasyonu yapılarak KRS hastalarında nazofaringeal reflü (NFR) gösterilmiştir (56-59).

İkinci olası mekanizma nazal mukozada vagus siniri ile gerçekleşen refleks inflamatuvar cevaptır. Bu mekanizma alt hava yollarında (60-61) ve riniti olan hastalarda tanımlanmış, ancak KRS hastalarında gösterilememiştir (62).

Üçüncü olası mekanizmada *Helikobacter pilorinin* (*H. pylori*) rolü söz konusudur. Yapılan çalışmalarda endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) geçiren KRS hastalarında sinonazal biyopsilerde polimeraz zincir reaksiyonu ile *H. pylori* üretilmiştir (63-64).

## 2.4 Tanı

KRS tanısında 12 haftadan fazla süren majör ve minör olarak sınıflandırılan semptomlar ile kullanılır. 2 majör faktör veya 1 majör ve 2 minör faktör varlığında KRS tanısı konur (1) (tablo 2.3). Geniş bir hastalık spektrumu olması nedeniyle KRS tanısının klinik olarak konması zordur. Haziran 2002 tarihinde toplanan *Sinus and Allergy Health Partnership* toplantısında KRS'in klinik tanı kriterleri saptanmıştır. Semptomlar ve semptomların süresi, fizik muayene (FM), bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ve endoskopik muayene bulguları tanıda esas tutulmuştur (65) (tablo 2.4).

**Tablo 2.3** KRS tanısı ile ilişkili semptomlar

Majör	Minör
Yüzde ağrı/basınç	Baş ağrısı
Burun akıntısı	Ateş
Burun tıkanıklığı	Halitozis
Geniz akıntısı	Yorgunluk
Hiposmi/Anosmi	Diş ağrısı
FM de nazal kavitede pürulan salgı görülmesi	Öksürük
	Kulak ağrısı/basınç/dolgunluk

**Tablo 2.4** Kronik Rinosinüzitin tanı kriterleri

1. Semptomların 12 haftadan fazla sürmesi ve rinosinüzite ait bulguların fizik muayene ve radyolojik sinüs görüntülemesi ile saptanması.
2. İnflamasyonun aşağıda belirtilen bulgularından birinin bulunması ve KRS semptomlarına eşlik etmesi
  - a. Anterior rinoskopi veya endoskopik muayene ile saptanan nazal pasajdan kaynaklanan renk değiştirmiş akıntı, nazal polip veya ödemli polipoid doku. Anterior rinoskopi mutlaka dekonjeste durumda yapılmalıdır.
  - b. Nazal endoskopi ile saptanan orta meatus veya etmoid bullada ödem veya eritem
  - c. Genel veya lokal ödem, eritem veya granülasyon dokusu. Eğer orta meatus veya etmoid bulla tutulu değilse tanıyı doğrulayacak radyolojik inceleme yapılmalıdır.
  - d. Tanıyı doğrulayacak görüntüleme yöntemleri:
    - BT ile gösterilen izole veya diffüz mukoza kalınlaşması, kemik değişiklikleri, hava sıvı seviyeleri.
    - Düz sinüs grafisi (Water's grafisi) ile ortaya konan 5 mm veya daha fazla mukoza kalınlaşması veya bir veya daha fazla sinüsün tam opasifikasyonu. Hava sıvı seviyesi akut rinosinüzitte daha sık görülen bir bulgudur, ancak KRS'de de görülebilir.
    - KRS rutin tanısında MRG'nin (magnetik rezonans görüntüleme) kullanılması aşırı yüksek sensitivitesi ve düşük spesifitesi nedeniyle önerilmez.

BT mukozal hastalık ile ilgili olarak iyi bilgi verir. Nazal endoskopik bulgularla korelasyon gösterir. KRS' e uygulanan BT skorlama yöntemlerinden en sık Lund-MacKay skalası kullanılır (66) (Tablo 2.5).

Bireysel çalışmalarda ve protokollerde yer alan KRS tanısında kullanılan pek çok farklı test mevcuttur.

- Allerji testleri: KRS'in allerjik kişilerde insidansının artmış olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada perennial allerjik riniti olan hastaların %

68'inde BT' de KRS ile uyumlu bulgular saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 33 olarak saptanmıştır (67). Başka bir çalışmada sinüziti olan hastaların % 45'inde, kontrol hastalarının % 33'ünde bir veya daha fazla alerjene karşı pozitif test saptanmıştır (68). Sinüs cerrahisi adaylarında allerjik rinit varlığının uzun dönem başarı oranlarını azalttığı bildirilmiştir (69). Bu nedenlerle allerji testleri KRS tanı aşamasında yapılması önerilmektedir.

- Rinomanometri ve akustik rinometri objektif olarak nazal açıklığı ve rezistansın saptanmasında yardımcı olur.
- Sakarin metodu ve radyoizotoplar gibi mukosilyer klirens testleri mukosilyer aktivitenin durumunu gösterir.
- Alta yatan sistemik hastalıkları saptamak amacıyla serum eozinofil düzeyi, Ig E düzeyi, genetik testler kullanılabilir.

**Tablo 2.5** Lund MacKay BT skorlama sisteminde; sinüsler 0 (anormallik yok), 1 (Parsiyel opasifikasyon), 2 (tam opasifikasyon) ve osteomeatal kompleks 0 (tıkanıklık yok), 2 (tıkanıklık var) şeklinde skorlanır. Skorlar her pasaj için toplanarak ayrı ayrı belirtilir.

Sinüs	Sağ	Sol
Maksiler		
Anterior etmoid		
Posterior etmoid		
Sfenoid		
Frontal		
Osteomeatal kompleks		

LFR semptomlarının varlığı ve derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan reflü semptom indeksi (RSI) geliştirilmiştir (70-71) (tablo 2.6).

**Tablo 2.6** Reflü semptom indeksi (RSI)

Son bir ay içinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi	0: hiç etkilemedi 5: aşırı derecede etkiledi					
	0	1	2	3	4	5
Ses kısıklığı veya sesle ilgili sorun						
Boğaz temizleme ihtiyacı						
Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı						
Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta güçlük						
Yemekten sonra veya yatınca öksürük						
Nefes alma problemleri						
Rahatsız edici öksürük						
Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi						
Göğüste yanma ağrı hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi						

LFR tanısı için 7 farklı modalite kullanılmaktadır;

1. Transnazal fiberoptik endoskopik larinks muayenesi
2. 24 saatlik çift problu (eş zamanlı özofagus ve farinks probu) ambulator pH monitörizasyonu,
3. Özofagus manometrisi,
4. Özofagoskopi (transnazal özofagoskopi veya klasik özofagogastrik endoskopi),
5. Laringeal duysal test,
6. İntraluminal impedans monitörizasyonu,
7. Pepsin analizi.

LFR tanısı en iyi şekilde 24 saatlik çift problu ambulator pH monitörizasyonu ile konur. Baryum özofagografisi, radyonüklid görüntüleme, Bernstein asit perfüzyon testi, özofagoskopi ve biyopsi LFR hastalarında genellikle negatiftir. Bunun nedeni olarak GÖRH'da görülen özofajitin genellikle LFR hastalarında görülmemesi gösterilebilir (3,72).

**2.4.1 pH moniterizasyonu:** 24 saatlik çift problu ambulator pH moniterizasyonu LFR için çok spesifik ve duyarlı bir yöntemdir (40,72-73). Proksimal prob farinkse yerleştirilmelidir. Üst özofagus probun yerleştirilmesi için uygun bir yer değildir.

Faringeoyal prob krikofaringeus kasının yukarisına, özofageal prob ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarisına yerleştirilmelidir (73). Özofageal manometri pH prob yerleştirilmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Alt ve üst özofageal sfinkterlerin yeri saptanarak problemlerin yerleştirilmesi önerilmiştir (3,72,74). Fleksible endoskopik görüntü eşliğinde proksimal probun hipofarinks seviyesine yerleştirilmesi kullanılan diğer bir yöntemdir (74-75).

Faringeal reflü epizod kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (73).

1. Proksimal pH < 4 olması,
2. Distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra faringeal pH'da düşme,
3. Yutma ve yemek yeme sırasında pH'da azalma olmaması,
4. Proksimal pH'da seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş.

Farinkste tek bir reflü epizodu bulunması faringeal reflü göstergesidir (73). LFR için hasta bazında karar almak daha doğru olur. Subglottik stenozu, laringeal ödemi, lökoplazisi veya reküren granülomu olan bir hastada tek bir LPR epizodu dahi anlamlıdır. Buna karşılık larinks muayenesi normal, tamamen asemptomatik bir kişide bir iki LFR epizodu normal olarak kabul edilir (73). Negatif pH monitörizasyonu LFR olmadığı anlamında yorumlanamaz (3,73). Ambulatuvar 24 saatlik, çift problu pH monitörizasyonu, hastanın antireflü tedavisi almadığı bir dönemde yapılmalıdır (73).

Patolojik özofageal reflü kriterleri Johnson ve DeMeester tarafından belirlenmiştir (76).

1. Özofageal pH <4 olduğu zaman yüzdesinin % 4.2 ve üzerinde olması,
2. Asit epizodu sayısının >50 olması,
3. 5 dakikadan (dk) fazla süren reflü epizodunun bulunması,
4. En uzun reflü epizodunun süresinin <9.2 dk olması.

**2.4.2 Özofagusun görüntüleme yöntemleri:** LRF hastalarında özofagus bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla baryumlu özofagogram veya transnazal özofagoskopi yapılabilir.

**2.4.3 Larinks muayenesi:** Hastanın endoskopik muayene bulguları ve semptomları değerlendirilerek LFR tanısı koyulabilir.



**2.4.4 Laringeal duyuşal test:** LFR hastalarında laringofaringeal duyuşal defisit büyük oranda saptanmıştır. Yapılan son çalışmalarda LFR hastalarında laringeal duyuşal stimulasyon testinin pH-metri kadar güvenilir olduğu bildirilmiştir (77).

**2.4.5 Multikanallı intraluminal impedans testi:** pH seviyesinden bağımsız olarak bolusun özofagusta ilerleyişini değerlendiren yeni bir yöntemdir (78). pH probu ile beraber impedans asit ve non asit reflü ayırımında kullanılabilir (79).

**2.4.6 Pepsin analizi:** LFR tanısında 24 saatlik çift problu ambulatuar pH monitörizasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir (72). Ancak otolaringolojik hastaların % 12'sinin pH monitörizasyonunu tolere edemediği (3), testin pahalı olması ve diyetset değişikliklerin pH çalışmalarında yalancı negatif sonuçlara yol açabildiği bildirilmiştir. Bu nedenlerle LFR tanısında daha az girişimsel, daha ucuz bir test arayışına girilmiştir.

Aspartik proteinaz ailesine ait olan pepsinojenler gastrik fundustaki esas hücreler tarafında üretilen bir enzimdir (80). Midenin asit ortamında pepsinojen hidroklorik asit tarafından aktive edilerek pepsine çevrilir. Pepsinin reflü ile ilişkili hastalıkların gelişiminde majör rol oynadığı düşünölmektedir (3). GÖR her zaman pepsin içerir ancak reflü içeriğinin pH sı her zaman 4'ün altında olmayabilir. Pepsin 4'ün üzerindeki pH değerlerinde de aktivite gösterebilir (81-82). Bu nedenlerle negatif pH-metri sonucu olan hastalarda LFR ile ilişkili hastalıklar görölebilir. Gastrik reflüsün oluşumundan uzun zaman sonra bile hava yollarında saptanabilen pepsinin iyi bir tanısal yöntem olduğu düşünölmektedir (83).

Literatüre bakıldığında immün analiz yöntemi kullanılarak trakeal aspirasyon sıvılarında, orta kulak efüzyon örneklerinde, laringeal biyopsi örneklerinde, tükürük ve balgamda pepsin saptanmıştır (12-15, 84 ).

## **2.5 KRS Tedavisi**

KRS tedavisi ile ilgili olarak değişik medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımları vardır (85-86).

Tedavide ana amaçlar şunlardır:

1. Enfeksiyonun kontrolü,
2. Doku ödeminin azaltılması,
3. Drenajın kolaylaştırılması,
4. Ostium açıklığının sağlanması.

### 2.5.1 Antibiyotikler

Kronik inflame sinüslerden izole edilen patojenlerin çoğu beta laktamaz üreterek penisiline direnç gösterirler (87-88). Direnç gösteren organizmalar aerobik (S. Aureus, H. İnfluenza ve M. Katarralis) veya anaerobik (Bakteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium türleri) olabilirler. Retrospektif çalışmalar ile aerobik ve anaerobik beta laktamaz pozitif bakterilere etkili antimikrobiyal ajanların kronik sinüzitte başarılı olduğu gösterilmiştir (88-89). Penisilin kombinasyonları (amoksisilin) ve beta laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit), kloramfenikol, klindamisin, makrolid ve metranidazol kombinasyonu, yeni jenerasyon kinolonlar (trovafloksazin) gibi antibiyotiklerin oral veya parenteral formlarının kronik sinüzitte kullanılabilirdiği bildirilmiştir (91). Sefoksitin, sefotetan, sefmetazol ve karbapenemler gibi sadece parenteral formda kullanılabilen antibiyotikler mevcuttur. P. aeruginosa gibi gram negatif aerop patojenin sorumlu durumlarda parenteral aminoglikozid ve dördüncü jenerasyon sefalosporinler (sefepim, seftazidim) ve oral veya parenteral florokinolonlar tedaviye eklenmelidir. Tedavinin süresi en 21 gün olmalıdır, tedavi 10 haftaya kadar uzatılabilir (90).

### 2.5.2.Steroidler

KRS tedavisinde steroidlerin sistemik ve topikal formları yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Steroidlerin nazal polipozis medikal tedavisinde önemli rol oynadığı ve sistemik steroidlerin inflamasyonu azaltarak medikal polipektomi görevi yaptığı bildirilmiştir (91). Literatürde sistemik steroidlerin koku duyusunun geri kazanılması gibi semptomatik gelişmeye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (92- 95). Preoperatif dönemde steroid kullanımının polip boyutunu ve kanlanmayı azalttığı, postoperatif dönemde hastalığın rekürensini azalttığı bildirilmiştir (91). Sistemik steroid kullanımı 60 mg/gün şeklinde başlanarak birkaç günde bir 10 mg azaltılarak 3 hafta süresinde devam edecek şekilde olmalıdır. Sigara kullanımı, hipertansiyon, glokom, aşırı kilo, psikiyatrik hastalık varlığında sistemik steroid kullanımında yüksek risk mevcuttur (96). Topikal steroid kullanımı nazal polipozis tedavisinde özellikle BT de sınırlı tutulum olan hastalarda ilk seçenek olarak kabul edilir. İntranazal steroidlerin nazal obstrüksiyonu, salgı, polip rekürensini azalttığı bildirilmiştir (92-93,97-98). Tedavi tamamlandıktan 6-8 hafta sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır (99). Burun kanaması en sık karşılaşılan yan etkidir.

### **2.5.3 Antifungaller**

Son zamanlarda yapılan araştırmalar ile inhale edilen mantarların üst solunum yolu inflamasyonuna yol açtığı ve mantar hipler tarafından gelişen eozinofilik KRS tedavisinde oral veya topikal antifungallerin kullanılabileceği bildirilmiştir (100). Topikal amfoterisin B nazal lavajı ile hastaların % 75'inde semptomların subjektif ve endoskopik olarak gerilediği saptanmıştır (101).

### **2.5.4 Dekonjestanlar**

Oral veya topikal dekonjestanların nitrik oksit sentetazı ve antioksidan aktivitesini azaltarak anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmış, ancak KRS ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik kronik maksiller sinüzit hastalarında yapılan bir çalışmada dekonjestanların salin irigasyonundan üstün olmadığı saptanmıştır (102).

### **2.5.5 Mukolitikler**

Mukolitiklerin akut RS ve KRS' de tedavi süresini azalttığı bulunmuştur (103).

### **2.5.6 Antihistaminikler**

Antihistaminiklerin KRS tedavisinde faydalı olduğu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

### **2.5.7 İmmünomodülatörler ve immünostimülatörler**

Konvansiyonel tedaviye refrakter KRS hastalarında rekombinant insan granülosit koloni stimülasyon faktörünün (filgrastim), belirgin bir düzelmeye yol açmadığı saptanmıştır (104).

### **2.5.8 Serum fizyolojik irigasyonu**

Nazal serum fizyolojik irigasyonunun KRS hastalarının semptomlarında, yaşam kalitesinde, endoskopik ve görüntüleme bulgularında iyileşmeye yol açtığı saptanmıştır (105-107).

### **2.5.9 Maksimal medikal tedavi**

KRS tedavisinde cerrahi düşünülmeden önce maksimal medikal tedavi verilmelidir. Uygun antibiyotik tedavisi, intranasal steroid ve salin nazal irigasyonu kombinasyonu 3 ay süresince uygulanmalı, tedavi sonrasında semptomlar ve BT bulguları ile değerlendirmeden sonra cerrahi kararı verilmelidir. Sistemik steroid tedavisi polipoid değişikler varlığında uygulanmalıdır (108).

### 2.5.10 Cerrahi

Kronik rinosinüzit hastalarında sinüs cerrahisi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (47):

1. Reküren sinüzitlerde osteomeatal kompleksi tıkayan burundaki anatomik varyasyonlar,
2. KRS'e bağlı gelişen komplikasyonlar
3. Sinüzit nedeniyle sık sık reküren astma atakları geçiren çocuk hastalar. Kistik fibrozisli çocuklarda % 5-40 oranında değişen nazal polipozis ile birliktelik bildirilmektedir (109). Bu hastaların şikayetleri medikal tedavi ile kontrol altına alınmadığı durumda cerrahi tedavi gerekebilir.

### 2.6 LFR Tedavisi

LFR tedavisinde ilk adım yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemeler ve antiasit kullanımınıdır. Proteinli gıdalar alt özofagus sfinkter basıncını artırırken, yağlı yiyecekler bu basıncı azaltır ve mide boşalmasını geciktirir. Bu sebeple reflüsü olan hastalara yağdan fakir proteinden zengin bir diyet önerilmektedir. Yine bu hastalara alkol ve tütün kullanımını bırakmaları ya da azaltmaları, karın içi basıncını arttıracak sıkı giysiler giymemeleri, çikolata, nane gibi yiyecekleri daha az tüketmeleri söylenmelidir.

LFR tedavisinin GÖRH tedavisine göre çok daha agresif ve uzun olması gerekmektedir. Geleneksel GÖRH tedavisi diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, antiasit, H2 antagonistleri ve/veya günde bir kez proton pompa inhibitöründen (PPI) oluşmaktadır. Bu şekilde bir tedavi, LFR hastalarının en az % 50'sinde başarısız olmaktadır (3). Pek çok LFR olgusu için GÖRH dozajı yetersiz ve tedavi süresi çok kısadır (110).

Pek çok klinisyen birkaç haftalık antireflü tedavinin yeterli olacağını düşündürmektedir ki bu doğru değildir. Larinks özofagustan çok daha fazla reflü hasarına açık ve duyarlı olduğu için asit mümkün olduğunca ve uzun süre baskılanmalıdır. LFR'de antireflü etkinliği optimize etmek için ilaç kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 30-60 dakika önce alınmalıdır. Uzun süredir LFR'si olan hastaların, günde 2 kere PPI tedavisini, semptomların kaybolması için aylarca sürdürmeleri gerekmektedir (110).

PPI grubu ilaçlar (lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol...) özellikle günde tek doz tedavi ile pek çok reflü hastasında etkili olamamaktadır. Günde tek doz tedavide başarısızlık oranları çok yüksektir (18). Ayrıca sabah alınan bir PPI ortalama 14 saat etkili olmaktadır (18).

Antireflü tedavide hedefler gastrik asit inhibisyonu ile larinksteki inflamatuvar prosesin durdurulması ve vücudun normal antireflü savunmasının sağlanmasıdır. Bu sebeplerle Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Akademisi başlangıç LFR tedavisi olarak günde 2 kez minimum 6 aylık bir tedavi önermektedir (18).

LFR tedavi açısından 3 grupta incelenir.

### **2.6.1 Minör LFR**

İntermittan disfoni, kronik boğaz temizleme, globus, disfaji gibi şikayetleri olup, muayenede genellikle laringeal ödem ve posterior larinjit saptanan hastalardan oluşur. Minör LFR'de tedavide ilk basamak genelde diyet ve hayat tarzında değişiklikler (sigara bırakılması, alkol alımının azaltılması gibi) yapılmasıdır (111). H2 reseptör antagonistleri ve antiasitler ilk basamak tedavi içinde yer alırlar. Konservatif tedaviye yanıt alınmazsa tedaviye günde 2 kez alınacak PPI grubu ilaçlar eklenmelidir. Yüksek doz PPI tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ilacı kullanırken pH monitörizasyonu yapılarak ilacın etkinliği değerlendirilebilir. Test sonuçlarına göre PPI doz ve tipi ayarlanır. Her şeye rağmen PPI tedavisine yanıt alınmazsa hasta fundoplikasyon açısından değerlendirilmesi için yönlendirilmelidir (111). Medikal tedavinin düzeyinden bağımsız olarak tedavi minimum 6 ay sürmelidir. Bu sürenin sonunda hasta asemptomatik olursa, ilaç dozu ve sıklığı azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Ancak ilaç kesilmeden önce hasta muhakkak LFR nüksü açısından bilgilendirilmelidir.

### **2.6.2 Majör LFR**

LFR semptomlarının iş ve sosyal hayatı etkilediği grup majör LFR olarak değerlendirilmektedir. Bu grup hastalara önerilen başlangıç tedavi, diyet ve hayat tarzında modifikasyonlar ile beraber günde 2 kez yemeklerden yarım saat önce alınan PPI grubu ilaçlardır (111). Hastalar 2 ay aralıklarla takip edilmektedir ve RSI yardımı ile tedaviye yanıtları değerlendirilmektedir. Hastaların çoğunda 2 aylık tedavi sonrasında belirgin semptomatik düzelme görülmektedir. Ancak laringeal bulgular daha sınırlı bir iyileşme göstermektedir (70). İki ayın sonunda düzelme

saptanamayan bir hastada sıklıkla PPI dozu 2 katına çıkartılır. Reflü paternine göre bazı hastalarda noktürnal asit salınımını sınırlamak için yatmadan önce H<sub>2</sub> reseptör antagonisti verilmektedir. Dört ayın sonunda hala tedavi başarısız ise ilaç etkinliğini değerlendirmek için 24 saat pH moniterizasyonu yapılmaktadır. Dirençli olgular laparoskopik funduplikasyona yönlendirilmektedir (111). Hasta ardi ardına iki muayene sonucunda normal laringeal muayene bulguları gösterirse ve asemptomatik ise ilaçları tamamen kesmeden önce PPI dozu azaltılmaya başlanır. İlk önce PPI akşam dozu kesilir ve yerine ranitidin verilir. İki hafta sonra sabah PPI dozu ranitidine çevrilir. 2 ve 4. aylarda muayene tekrar edilir. 4 ay sonunda hasta asemptomatik kalırsa H<sub>2</sub> reseptör blokeri azaltılarak kesilir. Semptomlar tekrar çıkarsa PPI tedavisi basamaklı bir şekilde tekrar başlatılır.

### **2.6.3 Hayatı tehdit eden LFR**

Hayatı tehdit eden LFR agresif reflü kontrolü gerektirmektedir. Başlangıç değerlendirmesi için bu gruptaki hastalarda pH monitörizasyonu ve manometri şarttır. Laringeal karsinom, stenoz ve laringospazmı olan hastaların tedavi öncesinde bu testleri tamamlanmalıdır. Genç (<40) bazı hastalarda funduplikasyon ilk tedavi tercihi olabilir (111). Travma ve entübasyon hikayesi olmayan, alt özofagus sfinkter basıncı düşük, pH-metre sonucunda ileri derecede LFR saptanan, subglottik stenozlu bir olguda optimal tedavi fundoplikasyonudur. 60 yaş üzerindeki hastalarda ise uzun süreli günde 2 kez PPI tedavisi önerilmektedir.

## **BİREYLER VE YÖNTEM**

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 20.10.2004 tarihli ve LUT 04/22 karar no'lu izniyle Haziran 2005- Nisan 2006 tarihleri arasında yapılmıştır.

### **3.1 Bireyler**

Haziran 2005 ve Nisan 2006 tarihleri arasında kriterlere uygun özelliklere sahip Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı'nda KRS nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) planlanan hastalar çalışma grubuna, diğer nedenlerle ameliyat edilen hastalar kontrol grubuna alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.1.1 Çalışma Grubuna Alınma kriterleri**

Medikal tedaviye dirençli KRS nedeniyle ESC önerilen 16 yaş üzerindeki bireyler çalışma grubuna alınmıştır.

#### **3.1.2 Çalışma Grubuna Alınmama Kriterleri**

Yaygın nazal polipozis, Samter Sendromu olan hastalar, antikoagülasyon ve son 1 ay içinde antireflü tedavisi alan bireyler çalışma grubu dışında bırakılmıştır.

#### **3.1.3 Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri**

Endonazal deformite, nazal deformite, konkal hipertrofisi, konka bulloza, frontoetmoid osteoma nedeniyle opere edilen ve KRS'i olmayan 16 yaş üzerindeki bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir.

#### **3.1.4 Kontrol Grubuna Alınmama Kriterleri**

Water's grafisi veya paranazal sinüs BT'sinde KRS ile uyumlu bulguları olan ve fizik muayenede akut enfeksiyon tablosu olan bireyler, antikoagülan ve son bir ay içinde antireflü tedavisi alan bireyler kontrol grubu dışında bırakılmıştır.

### **3.2 Yöntem**

Çalışma kapsamında çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. İki ayrı gruba 24 saat pH monitörizasyonu ve nazal lavajda pepsin analizi yapılarak prospektif kontrollü bir çalışma yapılmıştır.

#### **3.2.1 Bireylere yapılan muayene ve tetkikler**

Çalışma grubunda Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalında; rutin kulak burun boğaz muayenesi ile rinosinüzit bulguları saptanan, uygun

doz ve sürede antibiyotik ve/veya nazal ve/veya oral steroid tedavisi alan, tedavi sonrasında çekilen paranazal sinüs BT'si ile KRS tanısı konup ESC planlanmış bireyler mevcuttur. Hastaların BT'leri Lund-Mackay skalasına göre sınıflandırılmıştır.

Kontrol grubundaki bireyler çekilen Water's grafisi ve şüpheli olgularda çekilen paranazal BT KRS bulguları açısından incelenmiştir. KRS bulguları saptanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm bireyler reflü semptomları açısından sorgulanmıştır.

Tüm bireylere preoperatif dönemde 8 saatlik açlığı takiben MMS Orion pH metre sistemi kullanarak 24 saatlik çift problu ambulatuar pH monitörizasyonu yapılmıştır (şekil 3.1). Distal ve proksimal olmak üzere çift problu pH kateteri kullanılmıştır. Distal prob ile proksimal prob arasında 15 cm'lik bir mesafe mevcuttur (şekil 3.2). İşlem öncesinde alkali ve asidik solüsyonlarla kalibre edilen pH kateteri nazal pasajdan ilerletilerek distal prob alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline, proksimal prob ise fleksible endoskopik görüntü altın da hipofarinks seviyesine yerleştirilmiştir (şekil 3.3). Kateter bireyin burnuna tespit edilmiştir (şekil 3.4). Bireyler pH-metre ile ilgili bilgiler verilerek evlerine gönderilmiş ve 24 saatlik pH analizi sonuçları alınarak reflü açısından değerlendirilmiştir. Reflü saptanan hastalara antireflü tedavi başlanmıştır.

Tüm bireylerin preoperatif dönemde nazal lavaj sıvısının pepsin analizi yapılmıştır. Hastaya oturur pozisyonda başı hafif fleksiyonda iken endoskopik görüntü altında 3 cc serum fizyolojik verilmiş, verilen sıvı bir ucu aspiratöre bağlanan bir aparat (şekil 3.5) ile toplanarak - 40° C dondurularak saklanmıştır.

### 3.2.2 Faringeal ve Özofageal Reflü Kriterleri

Faringeal reflü epizod kriterleri aşağıda belirlenmiştir (73). Kriterlere uygun bir reflü epizodu bulunması LFR göstergesi olarak kabul edilmiştir (şekil 3.6).

1. Proksimal pH < 4 olması,
2. Distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra faringeal pH'da düşme,
3. Yutma ve yemek yeme sırasında pH'da azalma olmaması,
4. Proksimal pH'da seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş olması.



Patolojik özofageal reflü kriterleri Johnson ve DeMeester tarafından belirlenmiştir (76).

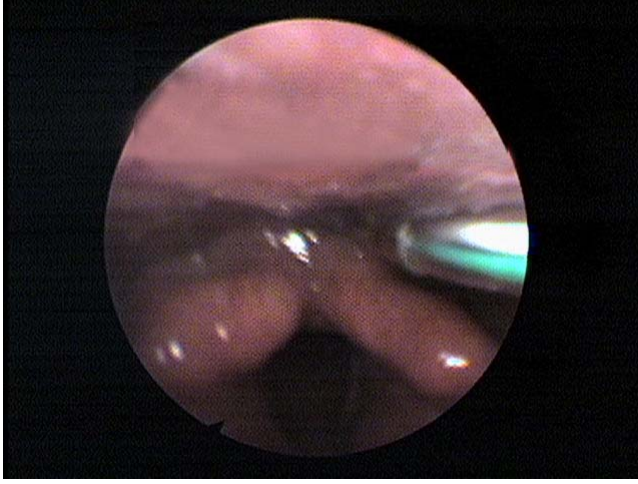
1. Özofageal pH <4 olduğu zaman yüzdesinin % 4.2 ve üzerinde olması,
2. Asit epizodu sayısının >50 olması,
3. 5 dakikadan (dk) fazla süren reflü epizodunun bulunması,
4. En uzun reflü epizodunun süresinin <9.2 dk olması.



Şekil 3.1 pH-metre MMS Orion sistemi



Şekil 3.2 Çift problu pH kateteri



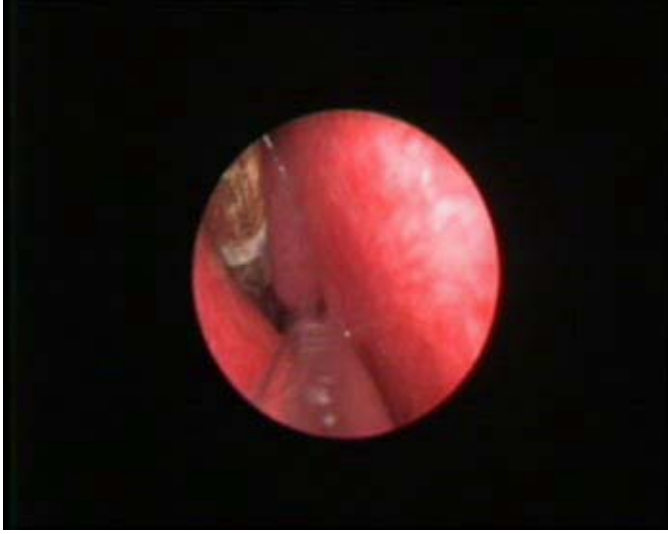
Şekil 3.3 Fleksible endoskopik görüntü altında proksimal pH probunun yerleştirilmesi



Şekil 3.4 pH kateterinin hastanın burnuna tespit edilmesi



Şekil 3.5 Nazal lavaj toplama aparatı



Şekil 3.6 Endoskopik görüntü altında orta meadan nazal lavaj aspirasyonu



Şekil 3.7 pH analizi grafiğinde sarı ok ile faringeal reflü atağı görülmektedir.

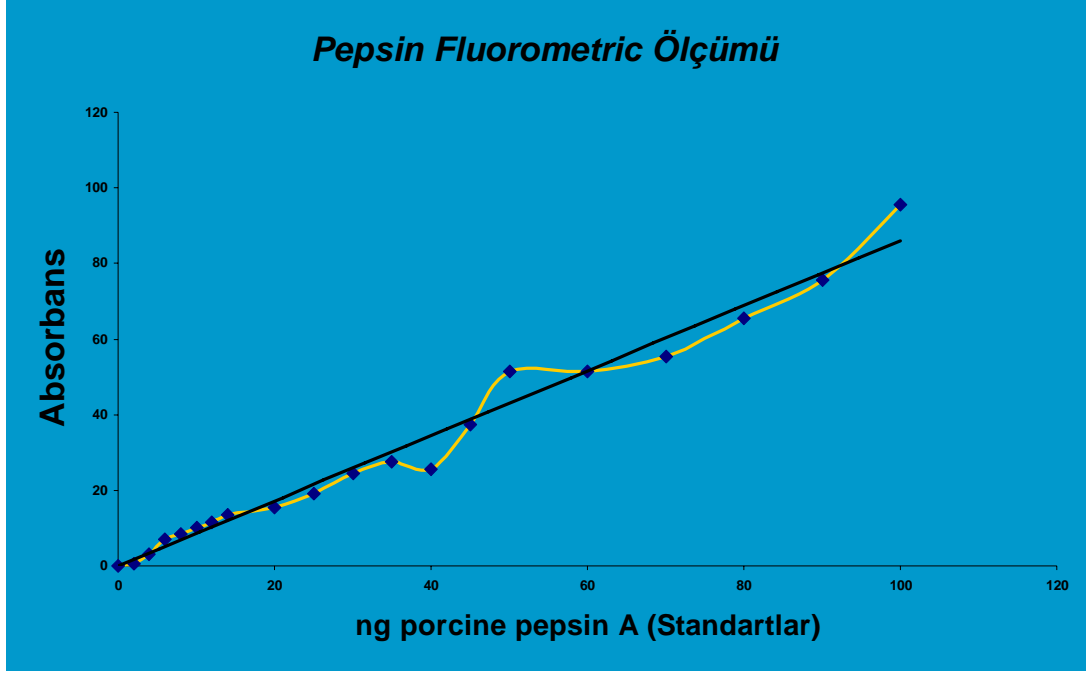
### 3.2.3 Nazal Lavaj Sıvısının Pepsin Analizi

Nazal sıvısında pepsin analizi fluorometrik yöntem ile Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Sağ ve sol nazal pasajdan ayrı ayrı örnek alınmıştır. Alınan örnekler 13000 devirde 1 dakika santrifüj edilerek parçacıklar uzaklaştırılmıştır.

% 0,5 (ağırlık/hacim) fluoresan izotiyosiyanat işaretli kazein (FITC kazein), 50 mmol/L sodyum asetat (pH 5,3) içinde hazırlanmıştır. 100 µl örnek, 4°C’de 15 dk 5 µl 1 mol/L HCl eklenerek pH 1-2’ye asidifiye edilmiştir. Bu şekilde lizozomal asit hidrolaz (katepsin D) inaktif hale gelir ve pepsinojen aktif pepsine çevrilir. 95 µl 1 mol/L sodyum asetat (pH 5,8) eklenerek pH 5,3’e ayarlanmıştır. 50 µl örnek, 20 µl 50 mmol/L sodyum asetat tamponu (pH 5,3) ve 20 µl FITC kazein içeren mikrosantrifüj tüpüne eklenmiş, karıştırılmış ve 3 saat 37 °C’de su banyosunda çalkalanmıştır. Reaksiyon 5 µl dimetilsülfoksit içinde % 20 (ağırlık/hacim) pepstatin A ve sonra 30 µl % 20 triklorasetikasit ve 90 µl distile su eklenmesi ile sonlandırılmıştır. Tüm gece 4°C’de bekletilerek protein çöktürülmüştür. 120 µl süpernatant 680 µl 500 mmol/L Tris tamponu ile karıştırılarak, spektrofluorometrede 490 nm eksitasyon, 525 nm emisyon dalga boylarında rölatif floresans ölçülmüştür. Standart olarak pepsin A kullanılmıştır(şekil 3.8) (12). Her bir örnek uygun substrat körleri ve enzim kontrolleri ile birlikte çift çalışılmıştır.

Nazal lavaj içindeki protein miktarı ölçümü Lowry metodu ile yapılmıştır. Bu yöntemde, proteinlerdeki peptit bağları ile bakır iyonları alkali ortamda kompleksler oluştururlar. Folin-Ciocalteu çözültisinin eklenmesi ile bu kompleksler redüklenir ve tirozin, triptofan aminoasitleri ile birleşerek mavi-mor bir renk verirler. Oluşan rengin % 75’i bakır komplekslerine bağlıdır. 650-750 nm’de oluşan renkli komplekslerin absorbansı okunarak protein miktarı tayin edilir (112). 10 µl örnek, 150 µl’ye distile su ile tamamlanmıştır. 3 ml alkalin bakır çözültisi (50 ml 0.1 N NaOH içinde çözülmüş % 2’lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile 1 ml % 1’lik sodyum veya potasyum tartarat içinde çözülmüş % 0,5 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O karışımı) eklenir ve karıştırılıp oda sıcaklığında 15 dk bekletilmiştir. 0,3 ml 1/1 (hacim/hacim) olarak seyreltilmiş Folin-Ciocalteu çözültisi eklenip karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat bekletilip, absorbanslar 750 nm dalga boyunda spektrometrede okunmuştur.

Pepsin spesifik aktivitesi, mg protein (Ü/mg protein) olarak tanımlanmıştır



Şekil 3.8 Spektrofluorometrik yöntem ile hazırlanan standart eğri

### 3.2.4 İstatistiki Değerlendirme

Çalışmamızda ki-kare ve bağımsız örnek t testi ve Mann-Whitney testi ve ROC analizi kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (SPSS 13.0).

## BULGULAR

Çalışma grubuna uygun bulunarak alınan hasta sayısı 33'dür. Hastaların 26'sı erkek, 7'si kadın'dır. Hastaların yaş aralığı 16-57 arasında olup, ortalama yaş 39,4 olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna uygun bulunarak alınan hasta sayısı 20'dir. Hastaların 11'i erkek, 9'u kadın'dır. Hastaların yaş aralığı 16-51 arasında olup, ortalama yaş 33,1 olarak saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de özetlenmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.1** Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Gruplar	
	Çalışma	Kontrol
Hasta sayısı	33	20
Cinsiyet (erkek:kadın)	26:7	11:9
Yaş aralık	16-57	16-61
ortalama	39.4	33.1

Çalışma grubundaki kronik sinüzit hastalarının çekilen BT'leri Lund-Mackay BT skorlamasına göre skorlanmıştır. Hastaların skorları tablo 4.2'de görülmektedir.

**Tablo 4.2** Çalışma hastalarının BT skorları

Skorlar	0	1	2	3	4	5
Sağ (n=33)	0	0	2	8	14	9
Sol (n=33)	5	1	2	5	12	8

Kontrol grubunda 14 hasta endonazal deformite, 3 hasta nazal deformite, 2 hasta konka bulloza, 1 hasta frontoetmoid osteom nedeniyle ameliyatı planlanan hastalar yer almaktadır.

Çalışma hastalarının 18'si kronik polipoid rinosinüzit, 15'si kronik sinüzit nedeniyle operasyonu planlanmıştır.

Çalışma ve kontrol hastalarına reflü ile uyumlu (boğazda yanma, ağza acı su gelmesi, göğüste yanma) şikayetleri sorgulanmıştır.

Çalışma ve kontrol hastalarına çift problu 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılmıştır. Proksimal probda belirtilen kriterlere uygun tek bir reflü atağının saptanması LFR olarak kabul edilmiştir. Johnson ve Demeester tarafından belirtilen kriterleri esas alınarak patolojik özofageal reflü tanısı konmuştur. Tablo 4.3 ve tablo 4.4'de kontrol ve çalışma hastalarının reflü ve semptom sonuçları görülmektedir.

**Tablo 4.3** Kontrol hastalarının LFR ve özofageal reflü ve semptom sonuçları

Hasta	LFR atak sayısı	Özofageal reflü süresi > 5dk olan reflü sayısı	Özofageal Reflü %si	Semptom
1	11	14	26,2	Yok
2	5	13	36,7	Yok
3	49	11	78,5	Var
4	36	10	12,3	Var
5	0	0	0,6	Var
6	6	22	44,1	Yok
7	23	15	38,4	Yok
8	0	0	2,4	Yok
9	5	0	0,8	Var
10	26	0	4,9	Var
11	8	2	1,6	Var
12	7	19	38,9	Var
13	0	0	0,6	Yok
14	0	0	0,5	Yok
15	0	1	2,6	Var
16	13	5	7,2	Yok
17	0	0	0,5	Yok
18	0	0	0,5	Yok
19	0	0	0,6	Yok
20	0	0	0,3	Yok

**Tablo 4.4** Çalışma hastalarının LFR ve özofageal reflü ve semptom sonuçları

Hasta	LFR atağı sayısı	Özofageal reflü süresi >5dk olan atak sayısı	Özofageal reflü % si	Semptom
1	12	0	1,7	Var
2	2	0	37,1	Var
3	3	0	1,3	Yok
4	50	0	16,6	Yok
5	0	0	0,5	Yok
6	47	0	84,1	Var
7	34	0	13,9	Var
8	39	0	5,6	Var
9	3	0	0,3	Yok
10	7	0	0,6	Var
11	3	0	2,2	Var
12	3	0	7,3	Yok
13	3	1	2,1	Yok
14	0	2	2,4	Yok
15	18	8	9,5	Var
16	9	2	3,8	Yok
17	5	1	2	Yok
18	0	0	0,3	Yok
19	17	0	5,4	Var
20	0	0	0	Var
21	1	0	2,3	Var
22	10	0	1,7	Var
23	6	0	1,2	Yok
24	6	0	11,3	Yok
25	3	0	1,4	Yok
26	6	1	10,8	Var
27	5	0	5,4	Var
28	19	1	4,6	Var
29	2	22	31,2	Yok
30	70	3	4,3	Var
31	6	41	74,9	Var
32	4	0	1,0	Var
33	52	3	5	Var



LFR ve özofageal reflü olan ve olmayan hastaların yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,933$ ;  $p=0,695$ ).

LFR erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel daha fazla bulunmuştur ( $p=0,016$ ). Tablo 4.5’de LFR’nün cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 4.5** LFR’nün cinsiyete göre dağılımı

		LFR		Toplam
		var	yok	
Cinsiyet	erkek	31	5	36
	kadın	9	8	17
Toplam		40	13	53

Özofageal reflü erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ( $p=0,007$ ). Tablo 4.6’da özofageal reflünün cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 4.6** Özofageal reflünün cinsiyete göre dağılımı

		Özofageal Reflü		Toplam
		var	yok	
Cinsiyet	erkek	24	12	36
	kadın	4	13	17
Toplam		28	25	53

BT skorları açısından LFR olan ve olmayan hastalar, LFR olmayan hastaların sayısı az olduğu için karşılaştırılmamıştır. BT skorları açısından özofageal reflüsü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı olarak fark saptanmamıştır ( $p=0,487$ ).

Boğazda yanma, ağza acı su gelmesi, göğüste yanma gibi reflü semptomları açısından KRS ve kontrol hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,215$ ) (tablo 4.7). Çalışma hastalarının % 58’inde, kontrol hastalarının % 40’ında reflü semptomları mevcuttur.

**Tablo 4.7** Çalışma ve kontrol gruplarında reflü semptomu olan hastaların dağılımı

		semptom		Toplam
		pozitif	negatif	
Gruplar	çalışma	19	14	33
	kontrol	8	12	20
Toplam		27	26	53

Reflü semptomları olan hastalarda LFR istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır ( $p=0,021$ ) (tablo 4.8). Reflü semptomu olan hastaların % 89'unda LFR mevcuttur.

**Tablo 4.8** LFR'sü olan hastalarda semptomların dağılımı

		semptom		Toplam
		pozitif	negatif	
LFR	var	24	16	40
	yok	3	10	13
Toplam		27	26	53

Reflü semptomları olan hastalarda özofageal reflü istatistiksel olarak anlamlı fazla bulunmamıştır ( $p=0,132$ ) (tablo 4.9). Reflüsü olan hastaların % 63'ünde özofageal reflü mevcuttur.

**Tablo 4.9** Özofageal reflüsü olan hastalarda semptomların dağılımı

		semptom		Toplam
		pozitif	negatif	
Özofageal reflü	Var	17	11	28
	Yok	10	15	25
Toplam		27	26	53

Çalışma ve kontrol hastalarına ait LFR dağılımı tablo 4.10'da görülmektedir. Çalışma hastalarının % 88'inde, kontrol hastalarının % 55'inde LFR mevcuttur. Çalışma hastalarında LFR istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,01$ ).

**Tablo 4.10** Çalışma ve kontrol hastalarına ait LFR sonuçları

		LFR		Toplam
		Var	Yok	
Gruplar	Çalışma	29	4	33
	Kontrol	11	9	20
Toplam		40	13	53

Çalışma ve kontrol hastalarına ait özofageal reflü dağılımı tablo 4.11’de görülmektedir. Çalışma hastalarının % 58’inde, kontrol hastalarının % 45’inde özofageal reflü mevcuttur. Özofageal reflü açısından çalışma ve kontrol hastaları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p=0,374$ ).

**Tablo 4.11** Çalışma ve kontrol hastalarının özofageal reflü sonuçları

		Özofageal Reflü		Toplam
		Var	Yok	
Gruplar	Çalışma	19	14	33
	Kontrol	9	11	20
Toplam		28	25	53

Çalışma ve kontrol hastalarının nazal lavaj sıvısının pepsin analizi yapılarak LFR ve özofageal reflü sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Pepsin miktarı mg protein başına düşen aktivite olarak hesaplanmıştır. Sağ ve sol pasajdan elde edilen nazal lavaj sıvısı pepsin açısından ayrı ayrı incelenmiştir. Her alınan örnek çift çalışılmıştır. Çalışma hastalarının sağ ve sol nazal lavaj pepsin ölçümlerinde yaklaşık aynı sonuçlar saptandığı için sonuçların ortalamaları alınmıştır. Kontrol hastalarının nazal lavaj pepsin sonuçları birbirinden farklı olduğu için sağ ve sol pepsin sonuçları ayrı ayrı verilmiştir. Tablo 4.12’de kontrol hastalarının, tablo 4.13’de ise çalışma hastalarının LFR, özofageal reflü ve pepsin aktivitesi dökümü görülmektedir.

**Tablo 4.12** Kontrol hastalarının LFR, özofageal reflü ve pepsin spesifik aktivitesi dökümü

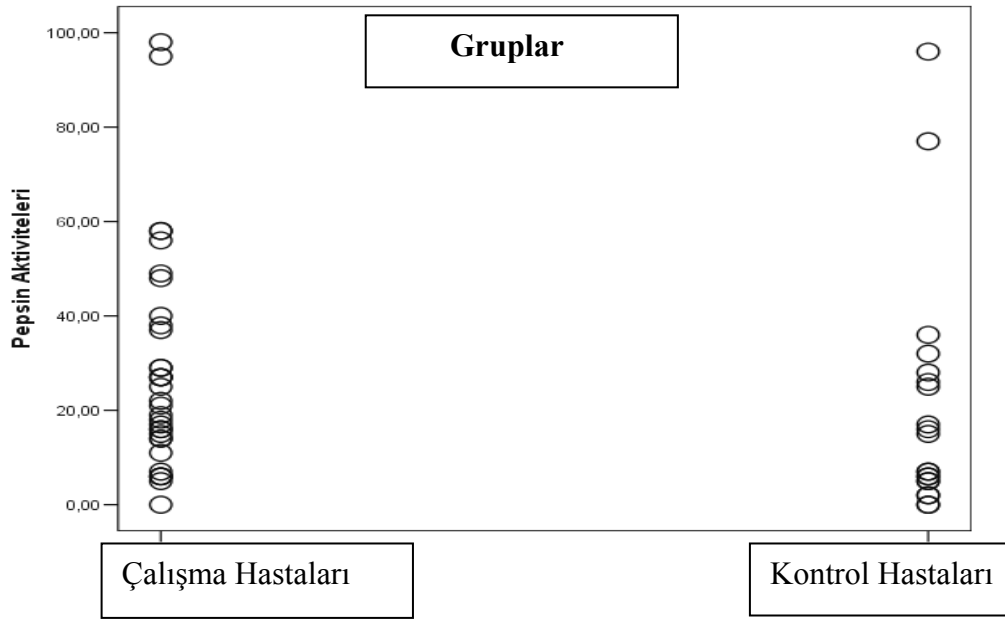
Hasta	LFR	Özofageal Reflü	Pepsin spesifik aktivitesi sağ (Ü/mgprotein)	Pepsin spesifik aktivitesi sol (Ü/mgprotein)
1	Var	Var	36	4
2	Var	Var	16	4
3	Var	Var	77	22
4	Var	Var	10	14
5	Yok	Yok	0	0
6	Var	Var	25	7
7	Yok	Yok	5	5
8	Var	Var	26	0
9	Var	Yok	32	24
10	Var	Var	28	34
11	Var	Var	0	0
12	Var	Var	96	10
13	Yok	Yok	7	7
14	Yok	Yok	6	6
15	Yok	Var	2	0
16	Var	Var	15	5
17	Yok	Yok	2	1
18	Yok	Yok	7	2
19	Yok	Yok	6	1
20	Yok	Yok	5	9

**Tablo 4.13** Çalışma hastalarının LFR, özofageal reflü ve pepsin spesifik aktivitesi sonuçları

Hasta	LFR	Özofageal reflü	Pepsin spesifik aktivitesi (Ü/mgprotein)
1	Var	Yok	17
2	Var	Var	14
3	Var	Yok	19
4	Var	Var	22
5	Yok	Yok	6
6	Var	Var	21
7	Var	Yok	16
8	Var	Var	11
9	Var	Var	56
10	Var	Var	37
11	Var	Yok	58
12	Var	Var	40
13	Var	Yok	49
14	Yok	Var	5
15	Var	Var	15
16	Var	Var	95
17	Var	Var	58
18	Yok	Var	6
19	Var	Var	98
20	Yok	Yok	6
21	Var	Var	27
22	Var	Yok	0
23	Var	Yok	18
24	Var	Yok	14
25	Var	Yok	48
26	Var	Var	27
27	Var	Var	25
28	Var	Var	16
29	Var	Var	27
30	Var	Var	7
31	Var	Var	29
32	Var	Var	38
33	Var	Yok	29

Çalışma ve kontrol hastalarının pepsin spesifik aktiviteleri dağılımları incelendiğinde dağılımın homojen olmadığı görülmüş ve ortanca değerleri hesaplanmıştır. Çalışma hastalarının pepsin aktivitesi ortanca değeri 22, kontrol hastalarının pepsin ortanca değeri 11 olarak hesaplanmıştır. Çalışma hastalarının pepsin aktivitesi ortanca değerinin istatistiksel olarak kontrol hastalarının pepsin aktivitesi ortanca değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,048$ ) (tablo 4. 14).

**Tablo 4.14** Çalışma ve kontrol hastalarının pepsin dağılımı



Nazal lavaj sıvısında pepsin analizi ile ilgili herhangi bir çalışma olmadığından literatürde pepsin aktivitesi için sınır değer bulunamamıştır. Çalışmamızda yapılan istatistiksel incelemeler ve klinik korelasyon sonucunda pepsin aktivitesi için sınır değeri olarak 10 Ü/mg protein olarak saptanmıştır. Bu değer altındaki değerler klinik açıdan negatif olarak kabul edilmiştir.

Gruplara göre pepsin aktivite dağılımı tablo 4.15’de verilmiştir. Çalışma hastalarının % 82’sinde, kontrol hastalarının % 50’sinde pepsin spesifik aktivitesi 10 Ü/mg protein değerinin üzerinde saptanmıştır ( $p=0,014$ ). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulgular tablo 4.15’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.15** Gruplara göre pepsin aktivitesi

		Pepsin spesifik aktivitesi (Ü/mg protein)		Toplam
		>10	<10	
Gruplar	Çalışma	27	6	33
	Kontrol	10	10	20
Toplam		37	16	53

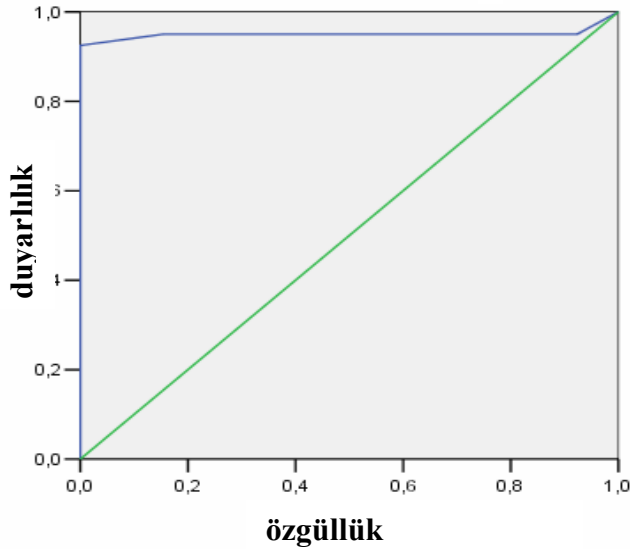
LFR atak sayısı ve pepsin aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,006).

LFR saptanan 40 hastanın 37'sinde pepsin spesifik aktivitesi 10 Ü/mg protein değerinin üzerinde saptanmıştır. LFR'sü olmayan 13 hastanın hepsinde pepsin spesifik aktivitesi 10 Ü/mg protein değerinin altında bulunmuştur. Tablo 4.16'de bulgular özotlenmiştir.

**Tablo 4.16** Pepsin aktivitesi ve LFR korelasyonu

		LPR		Toplam
		Var	Yok	
Pepsin spesifik aktivitesi (Ü/mg protein)	>10	37	0	37
	<10	3	13	16
Toplam		40	13	53

Bu bulgular doğrultusunda pepsin analizinin LFR saptanmasında % 100 duyarlılık ve % 92,5 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. Tablo 4.17'da özgüllük ve duyarlılık eğrisi görülmektedir.

**Tablo 4.17** LFR saptanmasında duyarlılık ve özgüllük eğrisi

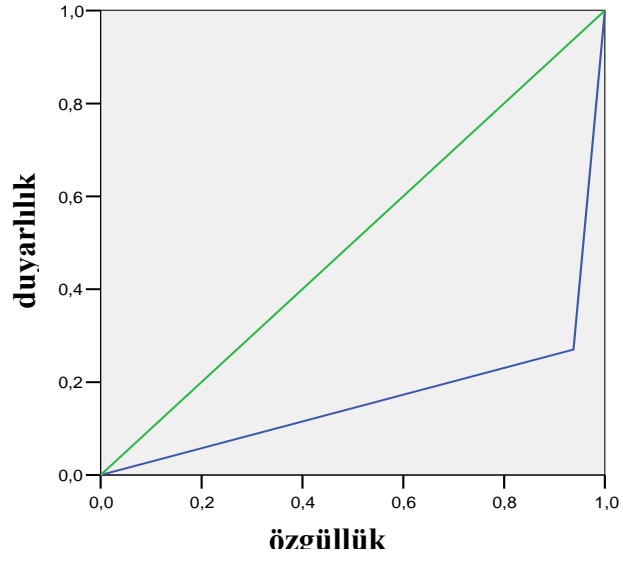
Özofageal reflü saptanan 28 hastanın 27'sinde pepsin spesifik aktivitesi 10 Ü/mg protein değerinin üzerinde saptanmıştır. Özofageal reflüsü olmayan 25 hastanın 15'inde pepsin spesifik aktivitesi 10 Ü/mg protein değerinin altında, 10'nunda 10 Ü/mg protein değerinin üstünde saptanmıştır. Tablo 4.18'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.18** Pepsin aktivitesi ve özofageal reflü korelasyonu

		Özofageal Reflü		Toplam
		Var	Yok	
Pepsin spesifik aktivitesi (Ü/mg protein)	>10	27	10	37
	<10	1	15	16
Toplam		28	25	53

Bu bulgular doğrultusunda pepsin analizinin özofageal reflü saptanmasında % 96 duyarlılık ve % 60 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. Tablo 4.19'da özgüllük ve duyarlılık eğrisi görülmektedir.



**Tablo 4.19** Özofageal reflü saptanmasında duyarlılık ve özgüllük eğrisi

## TARTIŞMA

GÖR ve LFR bir çok pulmoner ve otolaringolojik hastalığın patogenezinde katkıda bulunduğu bildirilmiştir (2-6). Son zamanlarda LFR ile üst solunum yolu hastalıkları ilişkisi üzerinde odaklanılmıştır.

GÖR tanısında 24 saat pH monitörizasyonu % 87 duyarlılık ve % 92 özgüllük, % 92 doğruluk ile altın standart olarak kabul edilmiştir (113-114).

Çift problu (eş zamanlı faringeal ve özofageal) pH monitörizasyonu baryumlu yutma tetkiki, endoskopi, tek problu özofageal pH monitörizasyonuna göre özgüllüğü ve duyarlılığı daha fazladır (3,40). Haase (11) ve Koufmann (3) üst özofagus ve farinkste saptanan her hangi bir asidik aktivitenin anormal olduğunu göstermiştir. Faringeal probun uygun kriterlere göre pozitif olduğunda LFR tanısı konur. Katz sadece özofageal prob kullanıldığında yalancı negatif sonuçlar nedeniyle LFR vakalarının kaçırılabilceğini belirtmiştir (115). Little ve arkadaşları (116) belgelenmiş LFR olan hastalarının % 48'inde özofageal probda normal değerlerin saptandığını göstermiştir. Proksimal probun üst özofageal sfinkterin 2 cm üzerinde yer alması gerekmektedir. Farinksin daha yukarı seviyesine yerleştirilen prob mukoza ile temas etmeyeceğinden kuruluk nedeniyle yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (117).

Bu bulgular sonucunda çalışmamızda LFR saptamak amacıyla çift problu pH kateteri kullanılmış ve faringeal probun saptadığı değerler esas olarak alınmıştır. Proksimal prob hipofarinks seviyesine yerleştirilmiştir.

Contencin ve Narcy (57) tarafından tek faringeal problu 24 saatlik pH monitörizasyonu kullanılarak nazofarinkse olan asit reflüsü ve kronik rinosinüzit ilişkisi araştırılmıştır. Rinofarinjiti olan hastalarda nazofarinks seviyesinde pH düzeyinde düşme tespit edilirken, kontrol hastalarında pH seviyesi normal saptanmıştır. Bu çalışmada özofageal prob kullanılmamıştır. Distal özofagusta asit reflüsü ölçülmediğinden nazofaringeal probda saptanan pH'da düşmenin yutkunma, beslenme veya sekresyona bağlı gelişen artefaktan ayrımı yapılamamıştır.

Barbero'nun (45) yaptığı çalışmada KRS'i olan ve sinüs cerrahisi gereken 22 hastanın 24 saatlik pH monitörizasyonunda 16 hastada (% 72,7) anormal sonuç elde edilmiştir. Bothwell ve arkadaşları (43) KRS nedeniyle cerrahiye ihtiyaç duyan 28 hastanın % 89'unda GÖR tedavisi ile şikayetlerinde azalma olduğunu saptamıştır.

Halsted (44) KRS ve otitis mediası olan 11 hastanın % 55'nin anti reflü tedaviye yanıt verdiğini, hastaların 5'inde (%45) 24 saat özofageal pH monitörizasyonun anormal olduğunu saptamıştır. Phipps ve arkadaşları (56) tarafından çift problu pH monitörizasyonu ile yapılan çalışmada KRS olan 30 hastanın 19'unda (% 63) patolojik distal özofageal reflü, 6'sında (% 32) nazofaringeal reflü bulunmuştur. Monteiro ve arkadaşları (118) KRS'i olan 10 hastaya özofageal problu 24 saatlik pH yaptığında 1 hastada GÖR saptamıştır. Bu çalışmalarda kontrol grubu olmadığı için KRS hastalarından elde edilen sonuçlar karşılaştırılmamıştır

Chambers ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmada endonazal sinüs cerrahisine yetersiz cevap veren 182 hastanın % 41'nde GÖR öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların objektif değerlendirmesi yapılamamıştır.

Dibase ve arkadaşları (120) tarafından çift problu pH monitörizasyonu ile yapılan çalışmada 11 KRS ve 19 GÖR hastasının pH sonuçları karşılaştırılmıştır. KRS hastası grubunda % 82, GÖR hastası grubunda % 79 oranda pH sonuçları anormal olarak saptanmıştır. İki grubun sonuçları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. KRS hastalarına 3 ay boyunca günde 2 kere omeprazol tedavisi verilmiş, hastaların sinüs ile ilgili semptomlarında parsiyel düzelme saptanmıştır.

Jecker ve arkadaşları (59) tarafından 20 kronik polipoid sinüzit ve 20 sağlıklı kontrol hastası üzerinde çift problu 24 saatlik pH monitörizasyonu ile yapılan çalışmada KRS olan hastalarda istatistiksel olarak özofageal reflü daha fazla saptanırken, hipofaringeal reflü açısından fark saptanmamıştır.

Ulualp ve arkadaşları (121) 11 medikal olarak dirençli KRS hastası ve 11 sağlıklı kontrol hastasını karşılaştırdığında, KRS hastalarının % 63'ünde, kontrol hastalarının % 18'inde faringeal asit reflüsünü saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Delgaudi'nin (58) yaptığı çalışmada; en az bir kere ESC geçiren, semptomları ve endoskopide mukozal inflamasyon tespit edilen 38 hasta çalışma grubuna, en az bir kere ESC geçiren ve semptomları olmayan 10 hasta birinci kontrol grubuna, KRS öyküsü olmayan 20 hasta ikinci kontrol grubuna alınmıştır. Hastalara nazofarinkste, üst özofageal sfinkterin 1 cm üzerinde ve distal özofagusta bulunan üç problu pH monitörizasyonu yapılmıştır. Kontrol hastaları arasında pH sonuçları açısından

istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışma hastalarının % 39'unda, kontrol hastalarının % 7'sinde nazofarinkste, çalışma hastalarının % 74'ünde, kontrol hastalarının % 38'inde üst özofageal sfinkterde reflü bulunmuş, çalışma hastalarının % 66, kontrol hastalarının % 31'inde GÖR saptanmış, aradaki fark anlamlıdır.

Tablo 5.1 ve tablo 5.2'de KRS ve GÖR ile ilgili çalışmalar görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada alt özofagustaki reflüyü takip eden tek faringeal asit epizodu LFR olarak kabul edilmiştir. Patolojik özofageal reflü kriterleri olarak Johnson ve DeMeester kriterleri alınmıştır.

Çalışmamızda LFR ve özofageal reflü olan ve olmayan hastaların yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak literatürde 50-59 yaşları arasında semptomatik GÖR prevalansının fazla olduğu belirtilmiştir (30).

Çalışmamızda LFR ve özofageal reflü erkeklerde kadınlara göre daha fazla bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatüre bakıldığında kadın hastalarda GÖR'nün daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (30,38).

Boğazda yanma, ağza acı su gelmesi, göğüste yanma gibi reflü semptomları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında farklılık olmamasının nedeni olarak kontrol hastalarında mevcut patolojilerine bağlı olarak reflü semptomları ile karışabilecek şikayetlerin olması düşünülmüştür. Reflü semptomları olan hastalarda LFR istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda LFR saptanan geniş bir KBB grubunda, % 71 ses kısıklığı, % 51 oranda kronik öksürük, % 47 globus faringeus, % 42 kronik boğaz temizleme ihtiyacı ve % 35 disfaji saptanmıştır (3,120).

KRS hastalarının % 88'inde, kontrol hastalarının % 55'inde LFR saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç KRS ve LFR ilişkisini ortaya koymaktadır. Çalışma hastalarının % 58'inde, kontrol hastalarının % 45'inde özofageal reflü mevcuttur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde GÖR prevalansı % 7-20 arasında olduğu belirtilmiştir (28). LFR'nün prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte gelişmekte olan ülkelerde % 5-48 oranda LFR ile ilgili semptomların olduğu bildirilmiştir (35-37). Yapılan çalışmalarda KRS hastalarının LFR oranları % 32-74, GÖR oranları % 36-89

oranında saptanmış, kontrol hastalarının LFR oranları % 18-38, GÖR oranı % 30 oranında saptanmıştır (45,43,56,120-121,58). Çalışmamızda kontrol hastalarının LFR ve GÖR oranları literatürde belirtilen oranlara göre daha fazla bulunmuştur. Türkiye’de beslenme koşullarına bağlı olarak reflü prevelansının literatürde belirtilenden fazla olabileceği düşünülmüştür.

24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu LFR tanısında altın standart olarak kabul edilmesine rağmen tolerasyon problemi, diyetel modifikasyonlara bağlı gelişen yalancı negatif sonuçlar, pahalı olması gibi nedenlerle ideal bir test olmaktan uzaktır (3). LFR tanısında daha az girişimsel, daha ucuz bir test arayışına girilmiştir.

Pepsin, fundus gland mukozasına ait olan gastrik esas hücresi ve mukus boyun hücreleri tarafından pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 olarak üretilen bir proteolitik enzimdir (122). Pepsinojen asidik ortamda HCl tarafından aktive edilir. Pepsinin reflü ile ilişkili hastalıkların gelişiminde majör rol oynadığı düşünülmektedir (3). Gastrik reflü her zaman pepsin içerir ancak reflü içeriğinin pH sı her zaman 4’ün altında olmayabilir. Pepsin 4’ün üzerindeki pH değerlerinde de aktivite gösterebilir (81-82). Bu nedenlerle negatif pH-metri sonucu olan hastalarda LFR ile ilişkili hastalıklar görülebilir. Gastrik reflüsün oluşumundan uzun zaman sonra bile hava yollarında saptanabilen pepsinin iyi bir tanısal yöntem olduğu düşünülmektedir (83). Elde edilen pepsin pH 5,3’de, - 20° C’de 6 hafta, - 80°C’de 6 ay saklanabilmektedir (123-124).

Krishnan ve arkadaşları (12) tarafından yapılan çalışmada fluorosein izosiyanat kazein yöntemi ile endotrakeal olarak entübe olan 98 hastanın trakeal aspiratları pepsin açısından incelenmiştir. Respiratuar semptomları olan hastaların % 84’ünde pepsin saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara pH monitörizasyonu yapılmamıştır. GÖR tanısı semptomlar ve bulgular konmuştur. Kontrol grubu mevcut değildir.

Potluri ve arkadaşları (84) tarafından GÖR semptomu bulunan 33 hastaya çift problu pH monitörizasyonu yapılmış, balgam ve tükürükleri toplanarak bovin fibrinojeni kullanılarak pepsin analizi yapılmıştır. Distal özofageal reflü açısından pepsin analizinin duyarlılığı % 63, özgüllüğü % 92; proksimal özofageal reflü açısından pepsin analizinin duyarlılığı % 75, özgüllüğü % 91 olarak saptanmıştır. Knight ve arkadaşları (83) tarafından yapılan çalışmada çift problu pH

monitörizasyonu ile LFR saptanan 23 hastanın tükürükleri enzim bağılı immünoabzorbant yöntemi ile pepsin açısından incelenmiştir. LFR açısından pepsin analizinin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 89 olarak saptanmıştır. Yapılan bu iki çalışmada kontrol grubu hastaları alınmamıştır. Elde edilen sonuçlar karşılaştırılmamıştır.

Tasker ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada otitis media nedeniyle miringotomi yapılan hastaların efüzyon sıvılarını ve serumları immünoabzorbant yöntemi ile pepsin analizi yapılmış ve efüzyon sıvısındaki pepsin/pepsinojen düzeyinin serum düzeyinden 1000 kat fazla olduğu saptanmıştır .

Dinis ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada 15 KRS ve 5 kontrol hastasının sinüs mukoza ve kan örnekleri alınarak H pilori DNA'sı, pepsin ve pepsinojen 1 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma ve kontrol hastalarının mukoza ve kan örneklerinin pepsin ve pepsinojen değerleri arasında fark saptanamamıştır. Çalışma grubunda dokuda H. pilori % 19, kontrol grubunda % 8 oranda bulunmuştur. Arada istatistiksel olarak fark saptanamamış. H. pilori ve pepsin düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır.

Johnston ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada pH monitörizasyonu ile LFR saptanan 9 hasta ile 12 kontrol hastasından laringeal doku biyopsisi alınarak, sıvı nitrojende dondurulmuş ve Western blot analizi ile immünohistokimyasal yöntem ile pepsin analizi ve karbonik anhidraz izoenzim 3 düzeyi tespiti yapılmış. Pepsin düzeyinin LRF saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu ve pepsin varlığı ile karbonik anhidraz izoenzim 3 düzeyinin azalması arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada LFR varlığında karbonik anhidraz 3 enzimin larinks mukozasında azaldığı tespit edilmiştir (126).

Tablo 5.3'de literatürde yer alan pepsin analizi ile ilgili çalışmalar görülmektedir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında daha önce nazal lavaj sıvısında pepsin analizi yapılmadığı görülmüştür. Çalışmamızda KRS ve kontrol hastalarından nazal lavaj sıvısı alınarak – 40 °C'de dondurularak saklanmıştır. Pepsin fluorometrik analizi için fluoresan izotiyosiyanat işaretli kazein (FITC kazein) kullanılmıştır. FITC pepsine özgül substrat olarak kullanılmış, ortamda bulunan diğer enzimler

asidifikasyon yolu ile inaktive edilmiştir. Fluorometrik yöntemi ile enzim analizinin 'radyoimmünoassay' yöntemi kadar hassas olduğu bildirilmiştir (12,127). Bu nedenle alınan az miktardaki sıvıda pepsin analizi yapılabilmektedir. Çalışmamızda nazal irigasyon için 3 cc serum fizyolojik verilerek ortamdaki pepsin konsantrasyonunu dilüe etmeden analiz için yeterli miktar elde edilmiştir.

Çalışmamızda LFR atak sayısı ve pepsin aktivitesi spesifik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Pepsin spesifik aktivitesi, LFR ilişkisi incelendiğinde LRF olmayan hastaların pepsin aktivitesinin 10 Ü/mg protein altında olduğu görülmüştür. Bu değer pepsin aktivitesi için sınır değer olarak kabul edilmiştir. Çalışma hastalarının % 82'sinde, kontrol hastalarının % 50'sinde pepsin spesifik aktivitesi sınır değerinin üzerinde saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Pepsin analizinin; LFR saptanması açısından % 100 duyarlılık ve % 92,5 özgüllük, özofageal reflü saptanması açısından % 96 duyarlılık ve % 60 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. Bu değerlerin literatürde belirtilen özgüllük ve duyarlılık değerlerine göre daha fazla olduğu görülmüştür. LFR ve pepsin analizi arasında güçlü korelasyon olduğu saptanmıştır. Diğer yayınlanmış çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda pepsin spesifik aktivitesi açısından çalışma ve kontrol hastaları karşılaştırılmış ve KRS olan hastaların pepsin spesifik aktivite ortanca değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada KRS'in LFR ile ilişkisi çift problu pH monitörizasyonu ve nazal lavaj sıvısının pepsin analizi yapılarak gösterilmiştir. Pepsin analizi ve LFR yüksek korelasyon içinde olduğu saptanmıştır. Nazal lavaj sıvısının pepsin analizinin rutin uygulamada kullanılması için daha fazla randomize çalışma yapılması gerekmektedir.

**Tablo 5.1** KRS ve GÖR/LFR ile ilgili, kontrol grubu içermeyen çalışmalar

Çalışma	KRS hasta sayısı	Farengyal prob	Özofageal prob	LFR %	GÖR %
Barbero	22	-	+	-	% 72
Halsted	11	-	+	-	% 45
Phipps	30	+	+	% 32	% 63
Monteiro	10	-	+	-	% 10
Dibase	11	-	+	-	% 82

**Tablo 5.2** KRS ve GÖR/LFR ile ilgili, kontrol grubu içeren çalışmalar

Çalışma	Kontrol hasta sayısı	KRS hasta sayısı	Farengyal prob	Özofageal prob	LFR	GÖR
Contencin	18	31	+	-	p<0,05	-
Jecker	20	20	+	+	p>0,05	p<0,05
Ulualp	11	11	+	+	p<0,05	p>0,05
Delgaudi	30	38	+	+	p<0,05	p<0,05

**Tablo 5.3** Pepsin analizi ile ilgili yapılan çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Örneğin alındığı yer	pH monitorizasyonu	LFR özgüllük	LFR duyarlılık	GÖR özgüllük	GÖR duyarlılık
Krishnan	98	Trakeal aspirat	-	-	-	-	-
Potluri	33	Balgam ve tükürük	+	% 91	% 75	% 92	% 63
Knight	23	Tükürük	+	% 89	% 100	-	-
Tasker	65	Orta kulak effüzyonu	-	-	-	-	-
Dinis	15	Mukoza ve kan	-	-	-	-	-
Johnston	9	Larenks doku biyopsisi	-	-	-	-	-



## SONUÇLAR

1. Reflü semptomları olan hastalarda LFR istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır.
2. LFR ve özofageal reflü erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç çalışma grubundaki erkek sayısının fazla olmasına bağlanmıştır.
3. KRS hastalarında 24 saatlik pH monitörizasyonu ile LFR kontrol hastalarına göre daha fazla saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
4. Özofageal reflü açısından KRS ve kontrol hastaları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.
5. KRS hastalarının pepsin aktivitesi ortanca değerinin istatistiksel olarak kontrol hastalarının pepsin aktivitesi ortanca değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.
6. Çalışmamızda pepsin aktivitesi, LFR ilişkisi incelendiğinde LRF olmayan hastaların pepsin aktivitesinin 10 Ü/mg protein altında olduğu görülmüştür. Bu değer pepsin aktivitesi için sınır değer olarak kabul edilmiştir.
7. Pepsin analizinin LFR saptanmasında % 100 duyarlılık ve % 92,5 özgüllük gösterdiği saptanmıştır.
8. Pepsin analizinin özofageal reflü saptanmasında % 96 duyarlılık ve % 60 özgüllük gösterdiği saptanmıştır.
9. Çalışmamızda KRS'in LFR ile ilişkisi pH monitörizasyonu ve nazal lavaj sıvısında pepsin analizi yapılarak ortaya konmuştur. KRS hastaları cerrahi öncesinde LFR açısından araştırılmalı, LFR saptanan hastalara anti reflü tedavisi başlanmalıdır.
10. Nazal lavaj sıvısında pepsin analizi literatürde ilk defa yapılmıştır. LFR ile pepsin analizi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Gelecekte nazal lavaj sıvısının pepsin analizinin klinikte rutin uygulamada kullanılması için daha fazla randomize çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Beninger M S, Ferguson B J, Hadley J A. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(suppl):1-32.
2. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, Sepulveda R, Pope C E. Medical and surgical treatment of non-allergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-1335.
3. Koufmann J A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(suppl):1-78.
4. Little F B, Koufmann J A, Kohut R I, Marshall R B. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:516-519.
5. Koufmann J A, Amin M R, Panetti M, Prevelance in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:385-388.
6. Louglin C J, Koufmann J A. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996; 106:1502-1505.
7. Weber R K, Jaspersen D, Keerl R, Eikermann M, Mosques R. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis. *Laryngorhinootologie* 2004;83:189-195.
8. Fawcett H D, Hayden C K, Adams J C. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration. *Pediatr Radiol* 1988;18:311-313.
9. Balson BM, Kravitz K S, McGeady S J. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1988;81:159-164.
10. Burton D M, Pransky S M, Katz R M. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:742-749.
11. Haase G M, Meagher D P, Goldson E. A unique teletransmission system for extended four channel esophageal pH monitoring in infants and children. *J Pediatr Surg* 1987;22: 68-74.

12. Krishnan U, Mitchell J D, Messina I, Day A S, Bohanne T D. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:303-308.
13. Metheny N A, Chang Y H, Ye J S, Edwards S J, Defer J. Pepsin as a marker of pulmonary aspirator. *Am J Crit Care* 2002;11:150-154.
14. Tasker A, Dettmar P W, Panetti M, Koufmann J A. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children. *Laryngoscope* 2002; 112:1930-1934.
15. Johnston N, Knight J, Dettmar P W, Lively M O, Koufmann J A. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme 3 as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114:2129- 2134.
16. Lanza D C, Kennedy D W. Adult rhinosinusitis is defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3):1-7.
17. Koufmann J A, Sataloff R T, Toohil R. Laryngopharyngeal reflux: concensus conference report. *J Voice* 1996;10:215-216.
18. Koufmann J A. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Journal* 2002;81:7-9.
19. Agency for Health Care Policy and Research. Diagnosis and Treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999;9:1-5.
20. Anand V K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;193:3-5.
21. Slavin R G. Management of sinusitis. *J Am Gediatr Soc* 1991;39:212-217.
22. Gliklich R E, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-109.
23. Senior B, Glaze C, Benninger M. Use of rhinosinusitis disability index in rhinologic disease. *Am J Rhinol* 2001;15:15-20.
24. Willams J W, Aguilar C, Makale M. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. *Acute respiratory infections module of the Cochrane database of systematic reviews* (Ed. Douglas R, Bridges-Webb C, Glaszion P). Oxford: Update Software and the Cochrane Collaboration 1997.
25. Bozymski E M. Gastroesophageal reflux disease. *Hosp Med* 1988;24:73-86.
26. Sandler R S, Everhart J E, Denowitz M. The burden of selected digestive diseases in United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-1511.

27. Hogan W J. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J veMed* 1997;103(5A):77-83.
28. Cezard J P. Managing gastroesophageal reflux disease in children. *Digestion* 2004; 69 (suppl):3-8.
29. Bach K, McGuirt W, Postma G. Pediatric laryngopharyngeal reflux. *J Ear Nose Throat* 2002;81(suppl):27-31.
30. Wang J H, Luo J Y, Dong L, Gong J, Tong M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A general population-based study in Xi'an Northwest China. *W J Gastroenterology* 2004;10:1647-1651.
31. Richter J E. Extraesophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000;95(suppl):1-3
32. Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;14:1589-1594.
33. Locke G R 3rd, Tadley N J, Fett S L, Zinsmeister A R, Melton L J 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
34. Tadley N J, Zinsmeister A R, Schleck C D, Melton L J 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-1268.
35. Isolauri J, Laipala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in adult population. *Ann Med* 1995;27:67-70.
36. Heading R C. Epidemiology of oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl: 33-37).
37. Locke G R. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:1-19.
38. Bor S, Mandiracioğlu A, Kitapcioğlu G, Gilbert R J. Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey. *Am J Gastroenterology* 2005;100:759-765.
39. Ossakow S J, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987;96:387-392.

40. Wiener G J, Koufmann J A, Wu W C. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterology* 1989;84:1508.
41. El-Serag H B, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:197-202.
42. Ulualp S O, Toohill R J, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197-202.
43. Bothwell M R, Parsons D S, Talbot A. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999;121:255-262.
44. Halsted L A. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999;120:208-214.
45. Barbero G J. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:27-38.
46. Kennedy D W. First line management of sinusitis; a national problem. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:847-854.
47. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi endikasyonları. *Endoskopik sinüs cerrahisi. Ankara* 1996:19-26.
48. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery- Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis Part 1. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1986;94:143-146.
49. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery- Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis Part 2. Surgical technique. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1986;94:147-156
50. Muray J P. Complication after treatment of chronic maxillary sinus disease with Cadwell Luc procedure. *Laryngoscope* 1983;93:282-284.
51. Önerci M., Haberal İ. *Sinüzit, Ankara*, 1999.
52. Postma G N, Tomek M S, Belafsy P C, Koufmann J A. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Laryngol* 2001;110:1114-1116.

53. Gerhardt D C, Shuck T J, Bordeaux R A, Winship D H. Humen upper esophageal sphincter. Responce to volome, osmotic, and acid stimuli. *Gastroenterology* 1978;75:268-274.
54. Helm J F, Doods W J, Riedel D R. Determinants of esophageal acid clearence in normal subjects. *Gastroenterology* 1983;83:607-612.
55. Holma B, Lindegren M, Morkholdt A J. p H effects ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environmental Health* 1977;32:216-226.
56. Phipps C D, Wood W E, Gibson W S, Cochran W J. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children, a prospective study. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;126:831-836.
57. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1991;22:249-256
58. Delgaudio J M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinisinusitis. *Laryngoscope* 2005;115:946-957.
59. Jecker P, Orloff L A, Wohleif M, Mann W J. Gastroesophageal reflux disease, extraesophageal reflux and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:664-667.
60. Lodi U, Harding S M, Coghlan H C. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1997;111:65-70.
61. Harding S M, Richter J E. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-1402.
62. Loehrl T A, Smith T L, Darling R J. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis and extraesophageal manifestations gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;126:382-387.
63. Morinka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus spesmens from patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-1563.
64. Özdek A, Cirak M Y, Samim E. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis; a preliminary report. *Laryngoscope* 2003;113:679-682.
65. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 pt 2):1-8.
66. Lund V J, MacKay I S. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-184.

67. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54:242-248.
68. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-122.
69. Osguthorpe J D. Surgical outcomes in rhinosinusitis: what we know. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999;120:451-453.
70. Belasky P C, Postma G N, Koufmann J A. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001;111:979-981.
71. Belasky P C, Postma G N, Koufmann J A. Validity and reliability of the reflux symptoms index (RSI). *J Voice* 2002;16:274-277.
72. Postma G N. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;184(suppl):10-14.
73. Postma G N, Belafsky P C, Aviv J E, Koufmann J A. Laryngopharyngeal reflux testing. *E N T Journal* 2002;81(suppl 2):14-18.
74. Johnson P E, Koufmann J A, Nowak I J. Ambulatory 24 hour double probe pH monitoring. The importance of manometry. *Laryngoscope* 2001;111:1970-1975.
75. Smit C F, Tan J, Devriese P P. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998;108:299-302.
76. Johnson L F, DeMeester T R. 24 hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterology* 1974;62:325-322.
77. Aviv J E, Liu H, Parides M. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1000-1006.
78. Srinivasan R, Vela M F, Katz P O. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Gastroint Liver Physiol* 2001;280:457-462.
79. Castell D O, Vela M F. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: An evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001;111(suppl 8A):157-159.

80. Dunn B M. Structure and mechanism of the pepsin-like family of aspartic peptidases. *Chem Rev* 2002;102:4431-4458.
81. Johnson N, Bulmer D, Gill G A. Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112 481-491.
82. Piper D W, Fenton B H. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506-508.
83. Knight J, Lively M O, Johnson N, Dettmar P W, Koufmann J A. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope* 2005;111:1473-1478.
84. Potluri S, Friedenberg F, Parkman H P, Chang A, MacNeal R, Manus C. Comparison of a salivary/sputum pepsin assay with 24 hour esophageal pH monitoring for detection of gastric reflux into the proximal esophagus, oropharynx and lung. *Digest Disease and Sciences* 2003;48:1813-1817.
85. Druce H M. Adjuncts to medical management of sinusitis. *Otolaryngol Head and Surg* 1990;103:880-883.
86. Stafford C T. The clinician's view of sinusitis *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990;103:870-875.
87. Sander C V, Aldridge K E. Current antimicrobial therapy of anaerobic infections. *Eur J Clin Microbiol* 1992;11:999-1011.
88. Brook I, Thompson D H, Frazier E H. Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994;120:1317-1320.
89. Brook I, Yocum P. Management of chronic sinusitis in children. *J Laryngol Otol* 1995;109:1159-1162.
90. Carenfelt C, Eneroth C M, Lundberg C. Evaluation of antibiotic effect of treatment of maxillary sinusitis. *Scand J Infect Dis* 1975;7:259-264.
91. Bikhazi N B. Contemporary management nasal polyps. *Otolaryngol Clinics of North America* 2004;37:327-337.
92. Mygind N, Lindholt T. Medical management. In: Settipane G, Lund V, Bernstein J, Tos M, editors. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence (RI): Oceanside Publication 1997:147-155.
93. Lindholt T, Dahl R, Mygind N. Effect of corticosteroids. Evidence from controlled trials. In: Mygind N, Lindholt T, editors. *Nasal polyposis: an*



- inflammatory disease and its treatment. Copenhagen (Denmark): Munksgaard 1997:160-169.
94. Van Camp P, Clement P. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994;32:5-9.
  95. Heden B E, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson P, Stjerne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ;107:224-228.
  96. Holmstrom M, Holmberg K, Lundblad L, Norlander T, Stierna P. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta Otolaryngol* 2002;122:736-744.
  97. Bernstein J M. Nasal polyps: finding the cause, determining treatment. *J Respir Dis* 1997;18:847-856.
  98. Bonfils P, Nores J M, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope* 2003;113:683-687.
  99. Nores J M, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 2003;41:97-102.
  100. Ponikau J U, Sherris D A, Kern E B. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-884.
  101. Ponikau J U, Sherris D A, Kita H. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110 862-869.
  102. Otten F W. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long- term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Bel* 1997;51:173-175.
  103. Szmeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D. Use of mucolytic preparation in selected diseases of the upper respiratory tract. Part 2. *Otolaryngol Pol* 1997;51:480-486.
  104. Van Agthoven M, Fokkens W J, van de Merwe J P. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effect of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001;15:231-237.
  105. Bachmann G, Hommel G, Michel O L. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:537-541.

106. Taccariello M, Parikh A, Darby Y. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29-32.
107. Rabago D, Zgierska A, Mundt M. Efficacy of daily hypertonic saline irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51:1049-1055.
108. Lund V J. Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clinics of North America* 2005;38:1301-1310.
109. Stammberger H. Surgical treatment of chronic recurrent sinusitis, the cadwell luc vs functional endoscopic technic. *HNO* 1987;35:93-105.
110. Koufmann J A, Aviv J E, Casiano R R, Shaw G Y. 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 and Surg* 2002;127:32-35.
111. Koufmann J A. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81(suppl 2):24-26.
112. Lowry O H, Rosebrough N J, Farr L, Randall R J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 1951;193:265.
113. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R. Gastroesophageal reflux, as measured by 24 hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991;88:834-840.
114. Burton D M, Pransky S M, Katz R M. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:742-749.
115. Katz P O. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterology* 1990;85:38-40.
116. Little J P, Matthews B L, Glock M S. Extraesophageal pediatric reflux: 24 hour double probe pH monitoring in 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;109(suppl):1-16.
117. Metlari A L, Ulualp S O, Lim H Y, Toohill R J. Meta analysis of upper measurement in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *The Annals of Otolaryngology and Laryngology* 2005;114:177-182.
118. Monteiro V R S G, Sdepanian V L, Weckx L, Neto U F, Morais M B. Twenty four hour esophageal monitoring in children and adolescents with chronic and/or

- recurrent rhinosinusitis. *Brazilian J of Medical and Biological Research* 2005;38:215-220.
119. Chambers D W, Davis W E, Cook P R, Nishioka G J, Rudman D T. Long term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope* 1997;107:504-510.
  120. Dibase J K, Olusola B F, Huerter J V, Quigley E M. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97:843-850.
  121. Ulualp S O, Toohill R J. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;33:785-801.
  122. Varis K S. Peptic cells. *Prog Clin Biol Res* 1985;173:177-184.
  123. Piper D W, Fenton B M. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506-508.
  124. Whitecross D P, Piper D W. The stability of human pepsin in stored gastric juice. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:395-399.
  125. Dinis P B, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2006;134:67-72.
  126. Johnston N, Bulmer D. Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease : further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:481-491.
  127. Twining S S. Fluorescein isothiocyanate labeled casein assay for proteolytic enzymes. *Anal Biochem* 1984;143:30-34.