

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALERJİ BİLİM DALI

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA LARİNGOFARİNGEAL-
GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ SIKLIĞI VE KLİNİK
PARAMETRELERİN TANISAL DEĞERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehtap KILIÇ

**Samsun
Mart 2011**

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALERJİ BİLİM DALI

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA LARİNGOFARİNGEAL-
GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ SIKLIĞI VE KLİNİK
PARAMETRELERİN TANISAL DEĞERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehtap KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fadıl ÖZTÜRK

**Samsun
Mart-2011**

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine,

Yan dal uzmanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Prof. Dr. Fadıl Öztürk, Prof. Dr. Recep Sancak ve Prof. Dr. Alişan Yıldırım'a, tezimdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ayhan Gazi Kalaycı, Doç. Dr. Sinan Atmaca, Yrd. Doç. Dr. Gönül Çaltepe ve Dr. Özlem Kırmemiş'e, her zaman yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım Dr. Şükrü Nail Güner'e,

Aile sıcaklığını iş yerine taşıyan hemşiremiz Satı Aykut, biyologlarımız Yasemin Ekinci ve Sezin Pelen, sekreterimiz Murat Coşkunsu'ya, beraber çalıştığım sürede desteğini gördüğüm tüm doktor arkadaşlarıma, bilgi ve emekleriyle her zaman yardımcı olan hemşire, laboratuvar çalışanı ve sağlık personeline,

Her zorlukta, her sevinçte yüreklerinin benimle çarptığını bildiğim dostlarım Mehtap Akbalık, Funda Erol Çipe ve ablam Süreyya Erpala'ya, tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini yanı başımda tutan annem, babam ve kardeşime, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim oğullarım Ahmet, Yiğit ve eşime

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehtap Kılıç

ÖZET

ASTIMLI ÇOCUKLARDA LARİNGOFARİNGEAL VE GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETRELERİN TANISAL DEĞERİ

Gastroözefageal reflü (GÖR) ve astım arasındaki ilişki çok araştırılmasına karşın çocuklarda astım ve laringofaringeal reflü (LFR) ilişkisi hakkında çok az veri vardır. Laringofaringeal reflü tanısı semptom sorgulaması, larinksin videolarinoskopik değerlendirilmesi veya çift problu pH monitörizasyonu ile konulabilir.

Bu çalışmada; astımlı çocuklarda GÖR ve LFR sıklığını araştırmak, astımlı çocuklarda, çift problu pH monitörizasyon çalışması sonuçlarıyla karşılaştırarak, reflü semptom skorunun ve laringeal bulgu skorunun duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin edici değerlerini belirlemek, astımı kontrol altında olan ve olmayanlarda GÖR ve LFR yönünden farklılıkları araştırmak amaçlanmıştır.

Hafif ve orta persistan astımlı 50 hasta (23 kız, ortalama yaş 10,8±0,4 yıl) çalışmaya alındı. Astım kontrol durumuna göre hastalar, kontrollü (n=27) ve kontrolsüz astım (n=23) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar reflü semptom skoru anketini doldurduktan sonra videolarinoskopik inceleme ve 24 saat çift problu (faringeal ve distal özegeal) pH moniterizasyon çalışması ile değerlendirildi. Astımda LFR ve GÖR sıklığı sırası ile %70 ve %46 bulundu. On sekiz (%36) hastada hem LFR hem GÖR vardı. Reflü semptom skoru ve laringeal bulgu skoru LFR ve GÖR'ü öngörmede kullanışlı bulunmadı. Astım kontrol durumu ile LFR ve GÖR arasında bir ilişki saptanmadı. Atopik olan ve olmayan hastalar arasında da LFR ve GÖR yönünden farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak astımlı çocuklarda LFR GÖR'den daha sıktır ve reflü semptom skoru ve laringeal bulgular LFR ve GÖR tanısı koymada güvenilir görünmemektedir. Astımın kontrol altında olması ya da atopik zeminde gelişmesi LFR ve GÖR için yüksek risk taşımamaktadır.

Anahtar kelimeler: laringofaringeal reflü, gastroözefageal reflü, indirek laringoskopi, pH moniterizasyon, astım, çocuk.

ABSTRACT**THE FREQUENCY OF LARYNGOPHARYNGEAL AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN WITH ASTHMA AND THE VALUE OF CLINICAL PARAMETERS ON DIAGNOSIS.**

Even though the relationship between gastro-esophageal reflux (GER) and asthma has been extensively investigated, there is not much data about the association between asthma and laryngopharyngeal reflux (LPR) in children. A diagnosis of LPR may be established by questioning the symptoms, videolaryngoscopic evaluation of larynx or double probe pH monitoring.

The aim of this study was to determine the incidence of GER and LPR in children with asthma; to determine the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of reflux symptom score and laryngeal finding score to diagnose LPR and GER in children with asthma by comparing the results of double probe pH monitoring study; to determine the difference between controlled and uncontrolled asthma in terms of GER and LPR.

A total of 50 patients (23 girls, 27 boys, mean age 10.8 ± 0.4 years) with mild to moderate persistent asthma were included in this study. The patients were divided in two groups according to the asthma control status as controlled ($n=27$) vs. uncontrolled asthma ($n=23$). All patients completed the reflux symptom questionnaire and then they underwent indirect videolaryngoscopic examination and 24 hour double probe (pharyngeal and distal esophageal) pH monitoring study.

The incidences of LPR and GER were found 70% and 46% in asthma, respectively. Eighteen (36%) of patients had both LPR and GER. The reflux symptom score and laryngeal finding score were not useful to predict LPR or GER. We found that there was no association between asthma control status and LPR and GER. Furthermore there was no difference between atopic and non-atopic patients in terms of LPR and GER.

Laryngopharyngeal reflux is a more frequent condition than GER and the reflux symptom score and laryngeal finding score do not seem reliable to diagnose LPR and GER in children with asthma. Uncontrolled and atopic asthma do not have high risk for LPR or GER.

Key words: Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux, indirect laryngoscopy, pH monitorization, asthma, children.

KISALTMALAR

GÖR	: Gastroözefageal reflü
LFR	: Laringofaringeal reflü
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
ÜÖS	: Üst özefageal sfinkter
AÖS	: Alt özefageal sfinkter
FR	: Faringeal reflü
KBB	: Kulak Burun Boğaz
RBİ	: Reflü bulgu indeksi
RBS	: Reflü bulgu skoru
PPİ	: Proton pompa inhibitörü
GINA	: Küresel Astım Girişimi (Global Initiative for Asthma)
UEBA	: Uzun etkili beta agonist
K	: Kız
E	: Erkek
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
PEF	: Pik ekspiratuvar akım
MEF25-75	: Maksimum ekspiratuvar akımın yüzde 25 ve 75'i
SS	: Standart Sapma

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gastroözefageal reflü ve laringofaringeal reflü.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Anatomi ve fizyopatoloji	2
2.1.3. Belirti ve bulgular	6
2.1.4. Tanı Yöntemleri	8
2.1.4.a. Öykü ve Fizik İnceleme	8
2.1.4.b. Fiberoptik laringoskopi	9
2.1.4.c. Baryumlu özefagogram ve Nükleer sintigrafi.....	10
2.1.4.d. Özefagogastroduodenoskopi ve biyopsi	10
2.1.4.e. Özefageal manometri	11
2.1.4.f. Asidifikasyon testleri	11
2.1.4.g. Bronkoalveolar lavaj sıvısında lipid yüklü makrofajların aranması	11
2.1.4.h. pH moniterizasyon çalışması	11
2.1.4.i. Multikanal intraluminal impedans ölçümü	12
2.1.5. Tedavi	14
2.2. Laringofaringeal reflünün klasik gastroözefageal reflüden farkları.....	15
2.3. Gastroözefageal reflü ve laringofaringeal reflünün astım ile ilişkisi.....	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8.EK-1 HASTA KAYIT FORMU.....	60
9.EK-2... BİLGİLENDİRME ve ONAM FORMU.....	63

TABLOLAR

Tablo No	Tablo adı	Sayfa no
Tablo I	Laringofaringeal reflü ilişkili belirti ve bulgular	7
Tablo II	Gastroözofageal reflü ve Laringofaringeal reflü arasındaki farklar	16
Tablo III	Reflü belirti indeksi	21
Tablo IV	Reflü bulgu indeksi	22
Tablo V	Kontrollü (Grup I) ve kontrolsüz astımı (Grup II) olan hastaların genel özellikleri	26
Tablo VI	Kontrollü (Grup I) ve kontrolsüz astımı (Grup II) olan hastalardaki GÖR ve/veya LFR sıklıkları	27
Tablo VII	Laringofaringeal reflüsü ve GÖR'ü olan ve olmayan hastaların genel özellikleri	28
Tablo VIII	Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığı ile uzun etkili beta-agonist kullanımı arasındaki ilişki	29
Tablo IX	Laringofaringeal reflüsü olan ve olmayan hastalarda solunum fonksiyon testleri	29
Tablo X	Gastroözofageal reflüsü olan ve olmayan hastalarda solunum fonksiyon testleri	30
Tablo XI	Atopi varlığı ile LFR ve GÖR arasındaki ilişki	30
Tablo XII	Laringofaringeal reflü tanısında RI>0,15 için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler	31
Tablo XII	Laringofaringeal reflü tanısında RI>0,15 için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler	31
Tablo XIII	Laringofaringeal reflü saptanmış ve saptanmamışlarda RI >0.15 olanların sıklığı	31
Tablo XIV	Astımı kontrol altında olan ve olmayanlarda 24 saatlik pH metre sonuçları	32
Tablo XV	Laringoskopi bulgusu olan ve olmayan hastalarda 24 saatlik pH metre sonuçları	33
Tablo XVI	Anlamli semptom skoru olan ve olmayan hastalarda 24 saatlik pH metre sonuçları	34

Tablo XVII	Laringofaringeal reflüsü olan ve olmayanlarda reflü semptom skorları ve laringeal bulgu skorlarının karşılaştırılması	35
Tablo XVIII	Rinit varlığı ile reflü semptom indeksi arasındaki ilişki	35
Tablo XIX	Laringofaringeal reflü varlığı ile semptom skorlarının karşılaştırması	36
Tablo XX	Gastroözefageal reflü varlığı ile semptom skorlarının karşılaştırması	36
Tablo XXI	Laringoskopi bulgularının LFR'si olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil adı	Sayfa No
Şekil 1	Gastroözefageal bileşke ve alt özefagus sfinkter anatomisi	3
Şekil 2	Üst özefagus sfinkterinin anatomik görünümü	4
Şekil 3a	Özefagolaringeal adduktor refleks	5
Şekil 3b	Laringeal kemorefleks	
Şekil 4	Gastroözefageal reflü ve öksürük ilişkisi	6
Şekil 5	Gastroözefageal ve laringofaringeal reflü hastalığı belirtileri	8
Şekil 6	İndirekt laringoskopide larinksin normal görünümü	9
Şekil 7	Astım kontrol durumunun değerlendirilmesi	20
Şekil 8	Nazal girişten itibaren önerilen faringeal prob mesafeleri	23
Şekil 9	Nazal girişten itibaren önerilen özefageal prob mesafeleri	23
Şekil 10	İdeal prob yerleşimi için önerilen anatomik yerler	24
Şekil 11	Direkt grafi ile problemlerin yerleşimi	24
Şekil 12	Kontrol altında olan ve olmayan astımlılarda GÖR ve LFR sıklıkları	27
Şekil 13	Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığının tüm hastalardaki dağılımı	28
Şekil 14	Laringofaringeal reflü tanısında RI'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin ROC eğrisi ile görünümü	31

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım kontrolünü bozan faktörlerin saptanıp tedavi edilmesi, hem hasta hem de maliyet yönünden oldukça faydalı olacaktır.

Mide içeriğinin özefagusa geçişi gastroözefageal reflü (GÖR), farinkse, oradan da larinkse geçmesi laringofaringeal reflü (LFR) olarak adlandırılmaktadır (1). Gastroözefageal reflünün solunum yakınmalarına neden olabileceği ve astımlı hastalarda sıklığının arttığını belirten pek çok çalışma vardır. Buna karşın LFR'nin astım kontrolünü bozabileceğine ilişkin görüşler son zamanlarda dikkat çekse de çocukluk yaş grubunda bu konuya ait çok az veri bulunmaktadır (2).

Laringofaringeal reflü tanısı koymada altın standart çift problu pHmetre olarak kabul edilse de işlemin invazif olması özellikle çocukluk yaş grubunda uygulanmasını zorlaştırmaktadır (1). Yakınmalar, LFR'den şüphelenmede önemli olmakla birlikte sadece belirtiler ile değerlendirme yanlış tanılara neden olmaktadır (3,4). Hastaların belirti ve fizik bulgularının beraber veya ayrı ayrı değerlendirilmesinin tanıda ne kadar öngörücü veya yanıtıcı olabileceğinin saptanması oldukça faydalı olacaktır.

Astımlı hastalarda GÖR'ün tedavi edilmesinin bronkodilatatör ve antiinflamatuvar ilaç gereksinimini azalttığını belirten çalışmalar vardır (5). Benzer mekanizmalarla LFR tedavisi de astım kontrolünün sağlanmasında ilaç gereksinimini azaltabilir. Özellikle kontrol altına alınamamış astımlı hastalarda GÖR ve/veya LFR sıklığının kontrol altında olan astımlı hastalarla farklı olup olmadığının belirlenmesi, bu konudaki bilgilerimize katkı sağlayacaktır.

Bu bilgiler ışığında astımlı çocuklarda GÖR ve/veya LFR sıklığının belirlenmesi, yakınmaların ve laringeal fizik bulguların 24 saatlik pHmetre ile uyumunun belirlenmesi amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ ve LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ

2.1.1. Tanım

Reflü Latince'de *re* (geri) ve *fluere* (akım)'den gelmektedir ve geri akım demektir. Mide içeriğinin özefagusa geçişi GÖR olarak adlandırılmaktadır (1). Gastroözefageal reflü özellikle yemeklerden sonra olmak üzere günde elli kereye kadar olabilir ve fizyolojik kabul edilebilir. Ancak fazla ve doku hasarına neden olacak miktarda ve/veya klinik belirtilerle beraber ise *gastroözefageal reflü hastalığı* (GÖRH) adını alır (6).

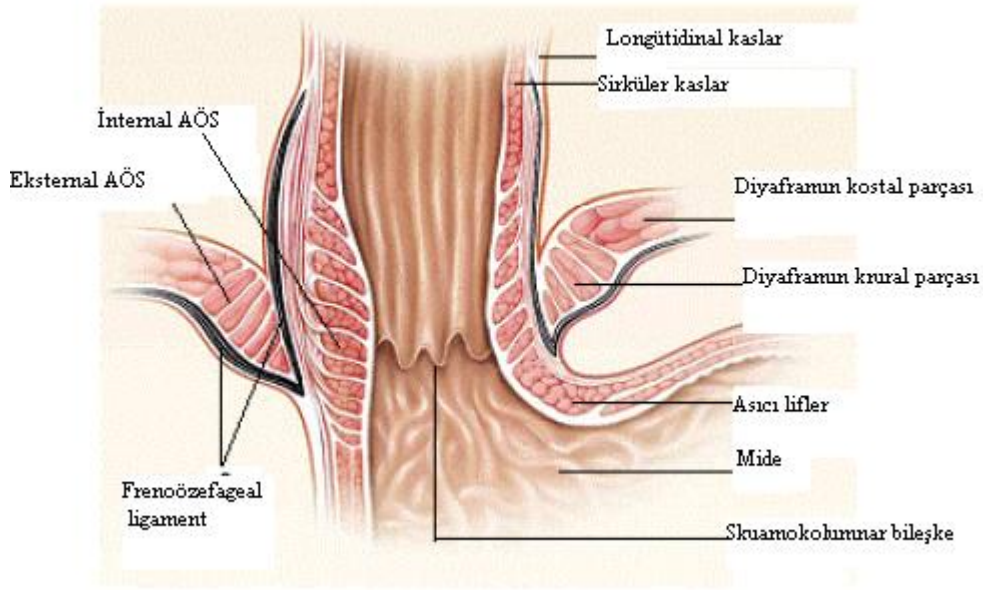
Mide içeriğinin farinkse, oradan da larinkse geçmesi *laringofaringeal reflü* (LFR) olarak tanımlanmaktadır (4). Laringofaringeal reflü literatürde değişik şekillerde isimlendirilmektedir. Bunlar arasında; reflü larenjit, larengeal reflü, faringoözefageal reflü, supraözafageal reflü, ekstraözefageal reflü, gastrofaringeal reflü ve atipik reflü sayılabilir (4).

2.1.2. Anatomi ve Fizyopatoloji

Üst özefageal sfinkter (ÜÖS), alt özefageal sfinkter (AÖS), distal özefagusun abdominal kısmı, gastroözefageal açığı, midenin kardias kısmında bulunan kaslar, özefageal hiatusun diyafragmatik darlık kısmı, frenoözefageal ligament, özefageal asit klirensi, hava yolları ve sindirim sisteminin epitelial direnci, başka birçok anatomik ve hücrel faktörler bir arada çalışarak gastrik reflünün oluşturacağı hasardan korunma sağlarlar (6).

Gastrik içeriğin özefagusa kaçışını kontrol eden AÖS tonusu değil, geçici gevşemeleridir. Patolojik reflüsü olan hastaların %50'sinde normal AÖS tonusu olduğu bildirilmektedir (7).

Alt özefageal sfinkter işlevi birçok mekanik ve anatomik durumdan etkilenir. Öksürük karın içi basıncını artırarak mide içeriğinin AÖS'e doğru ilerlemesi yönünde bir etki oluşturur. Hiatal herniler midenin geç boşalmasına ve özefajite neden olur. Gastrin AÖS basıncını artırırken sekretin, kolesistokinin ve glukagon azaltır (8). Alt özefageal sfinkteri oluşturan anatomik yapılar Şekil 1'de gösterilmiştir.



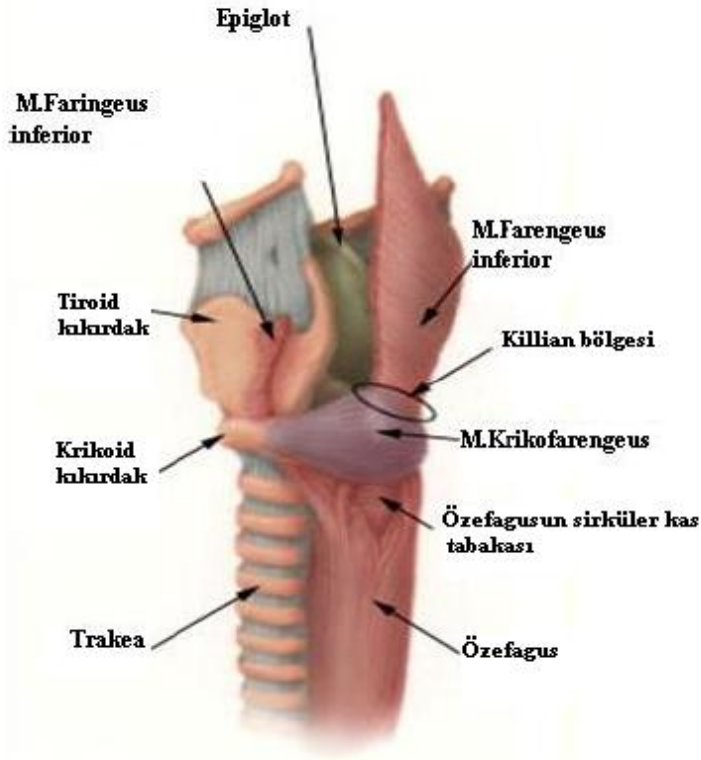
Şekil 1.Gastroözefageal bileşke ve alt özefagus sfinkter anatomisi

Laringofaringeal reflü alt özefageal sfinkter yanında üst özefageal sfinkterden gastrik asitin kaçışına bağlıdır (9,10). Larinks özefagusa göre reflüye daha duyarlıdır. Çünkü larinksin intrinsek ve ekstrinsek epitelial defansı yoktur (6,11,12). Bu nedenle erişkinlerde larinkse tek bir reflü epizodu bile patolojik kabul edilir (13,14). Bazı çocuk çalışmalarında az sayıda FR normal kabul edilebilmektedir (8,15).

Köpeklerde vokal kordlara aralıklı gastrik asit uygulanması granülom oluşumuna neden olmuştur ve histolojik bulgular insanlardaki subglottik darlığın erken bulguları ile benzerdir (B10). Bir başka köpek modelinde subglottik mukozaya 3-4 hafta ardı ardına her gün gastrik içeriğin uygulanması subglottik darlık oluşumunda dokuz kat artışa neden olmuştur. Aynı çalışmada asidik içerikle karşılaşma ayrıca reepitelizasyonda gecikmeye de yol açmıştır (11).

Asitle karşılaşan subglottik dokuda epidermal büyüme faktörü için mRNA ekspresyonunun azaldığı da gösterilmiştir. Bu durum da mukozal turnover da azalmaya ve hücre onarımında yetersizliğe neden olmaktadır (16).

Üst özefageal sfinkteri oluşturan ve destekleyen yapılar Şekil 2’de görülmektedir.



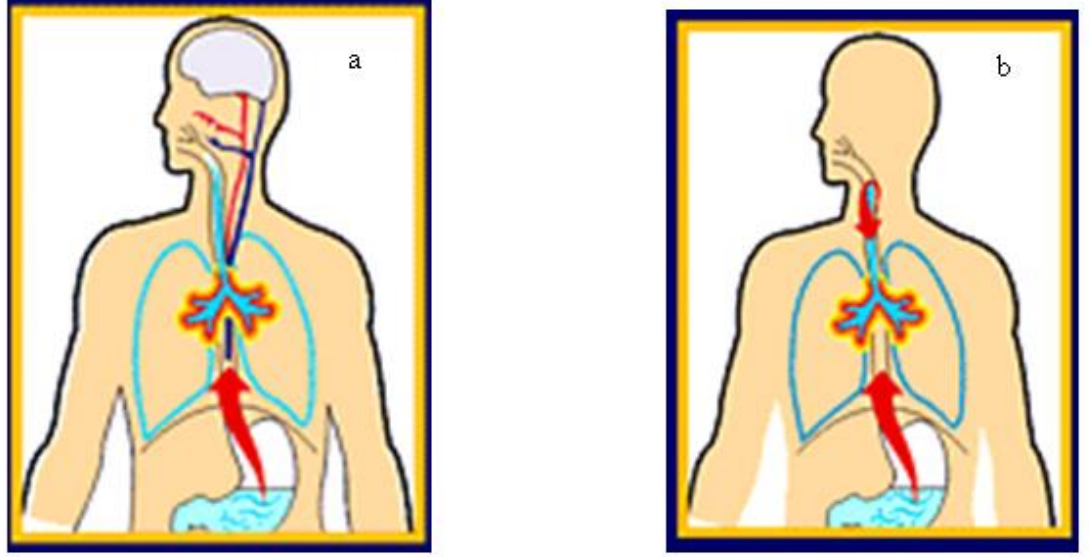
Şekil 2. Üst özefagus sfinkterinin anatomik görünümü

Gastrik asite bağlı zedelenme ülserasyon ve granülom oluşturur ve subglottik havayolunu etkiler (17). Burton ve ark. (17) entübasyon ve laringeal rekonstruksiyonu takiben tekrarlayan subglottik granülasyon dokusu oluşumu, tekrarlayan krup ve hava yolu aşırı duyarlılığı olan iki çocuk bildirmişlerdir. Birinci çocukta yinelenen eksizyonlara rağmen granülom oluşumu tekrarlamıştır. Ancak reflü tedavisi başlandıktan sonra kontrol sağlanmıştır. İkinci olguda tekrarlayan krup yine reflü tedavisi ile düzelmiştir. Walner ve ark. (18) GÖR'ü olan hastalarda subglottik darlık ve kollaps insidansını %53 saptamışlardır. Deneysel modellerde haftada 3 LFR atağının ciddi laringeal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (6,11).

Gastroözefageal reflü ve LFR ilişkili solunumsal belirtiler iki teori ile açıklanmaktadır:

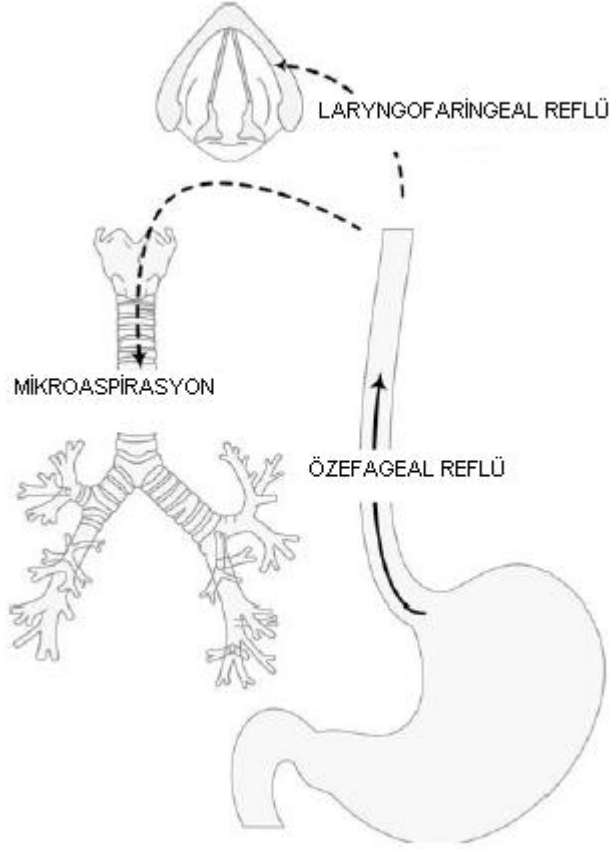
Özefagolaringeal adduktor refleks vagus aracılı bir reflektir. Gastrik içerik ile özefageal reseptörler uyarılır (Şekil 3a) (19,20). Ardından oluşan laringospazma sekresyon artışı, bronşial kasılma, taşikardi ve hipertansiyon eşlik edebilir.

Laringeal kemorefleks santral apne, bradikardi ve hipotansiyon, sonra hipertansiyon ile karakterizedir ve gastrik reflünün laringeal mukozaya direkt iritatif etkisi ile oluşur (Şekil 3b) (19,20).



Şekil 3a. Özefagolaringeal adduktor refleksi **b.** Laringeal kemorefleksi

Bu iki refleks dışında reflü içeriği mikroaspirasyonlarla havayollarına girerek de trakeobronşial öksürük reseptörlerini uyarabilir (Şekil 4) (21).



Şekil 4. Gastroözefageal reflü ve öksürük ilişkisi

2.1.3. Belirti ve Bulgular

Reflü çocuklarda klasik olarak epigastrik rahatsızlık, regürjitasyon ve kusma şeklinde kendini gösterir. Ciddi reflülerde demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği, özefajit hatta özefageal darlık oluşabilir (8).

Holinger ve Sanders (22) kronik öksürüğü olan 72 hastanın %15'inde nedeni GÖR olarak bulmuşlardır. Öksürük intraabdominal basıncı artırarak GÖR oluşumuna yol açabilir ancak eşlik eden diğer medikal sorunlar tanı ve tedavide zorluklara neden olabilir.

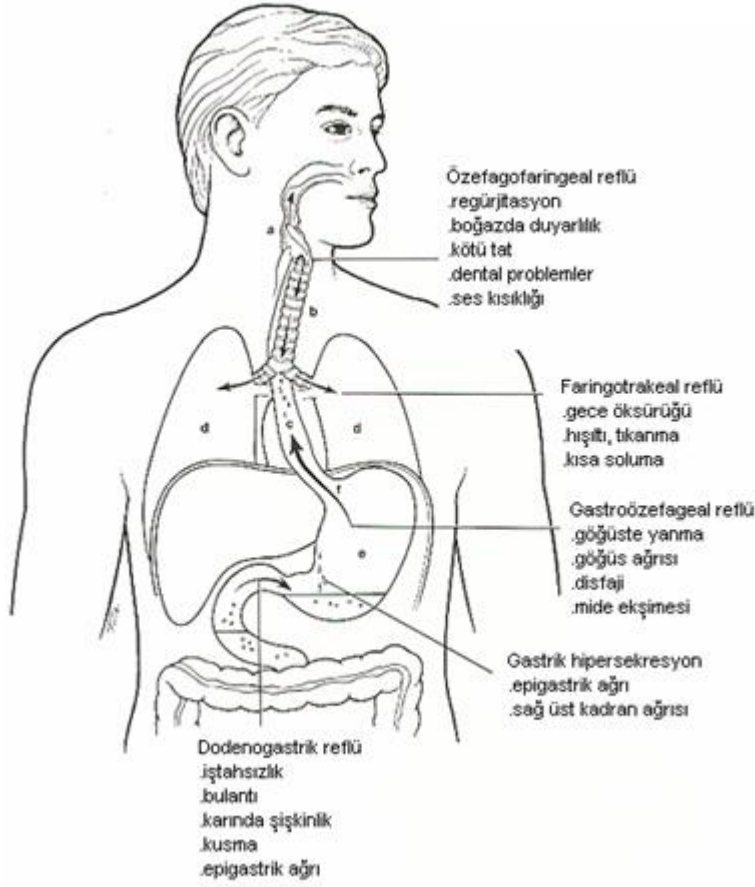
Son zamanlarda özellikle Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniklerinde LFR tanısı sıklığı artmaktadır. Hastaların çoğu atipik yakınmalarla kliniğe gelirler. Özellikle infantlarda ve çocuklarda değerlendirme zordur. Araştırmacıların çoğuna göre kronik veya intermitant laringofaringeal yakınmalar (ses kısıklığı, öksürük, globus faringus veya boğaz temizleme) varlığında LFR tanısı akla gelmelidir.

Çocuklarda reflü ve üst hava yolu yakınmalarını 1966 yılından 2009 yılına kadar inceleyen araştırmalar derlenmiş ve sonuçları yazılmıştır. Çocuklarda reflünün birçok üst hava yolu yakınmasına neden olduğu artık şüphe içermeyen bir gerçektir. Bunun yanında; otit, kronik sinüzit, lenfoid hiperplazi, ses kısıklığı, laringeal ödem veya nodül reflü ile ilişkili bulunmuştur (23). Laringoskopik incelemede posterior komissürde eritem, ödem gibi inflamatuvar değişiklikler gözlenmesi mutlaka LFR için ayırıcı tanının yapılmasını gerektirir (24,25). Tablo I’de LFR ilişkili belirtiler ve bulgular özetlenmiştir (4).

Tablo I. Laringofaringeal reflü ilişkili belirti ve bulgular

Belirtiler	Bulgular
Kronik disfoni	Reflü larenjit
İntermitant disfoni	Subglottik darlık
Vokal yorgunluk	Larinks karsinomu
Ses kısıklığı	Endotrakeal entübasyon hasarı
Kronik boğaz temizleme	Kontakt ülser ve granülom
Boğazda fazla mukus	Posterior glottik darlık
Postnazal akıntı	Aritenoid fiksasyon
Kronik öksürük	Paroksizmal laringospazm
Disfaji	Paradoksik vokal kord hareketleri
Globus	Globus faringus
İntermitant havayolu darlığı	Vokal nodüller
Kronik havayolu darlığı	Polipoid dejenerasyon
Hışıltı	Laringomalazi, Pakidermia laringis, Reküren lökoplaki, Ani bebek ölümü sendromu, Sinüzit, Otitis media, Uyku apnesi, Astım alevlenmesi

Gastroözefageal reflü ve LFR'de görebileceğimiz belirtiler şekil 5'te belirtilmiştir.



Şekil 5. Gastroözefageal ve laringofaringeal reflü hastalığının belirtileri

2.1.4. Tanı yöntemleri:

2.1.4.a.Öykü ve Fizik İnceleme

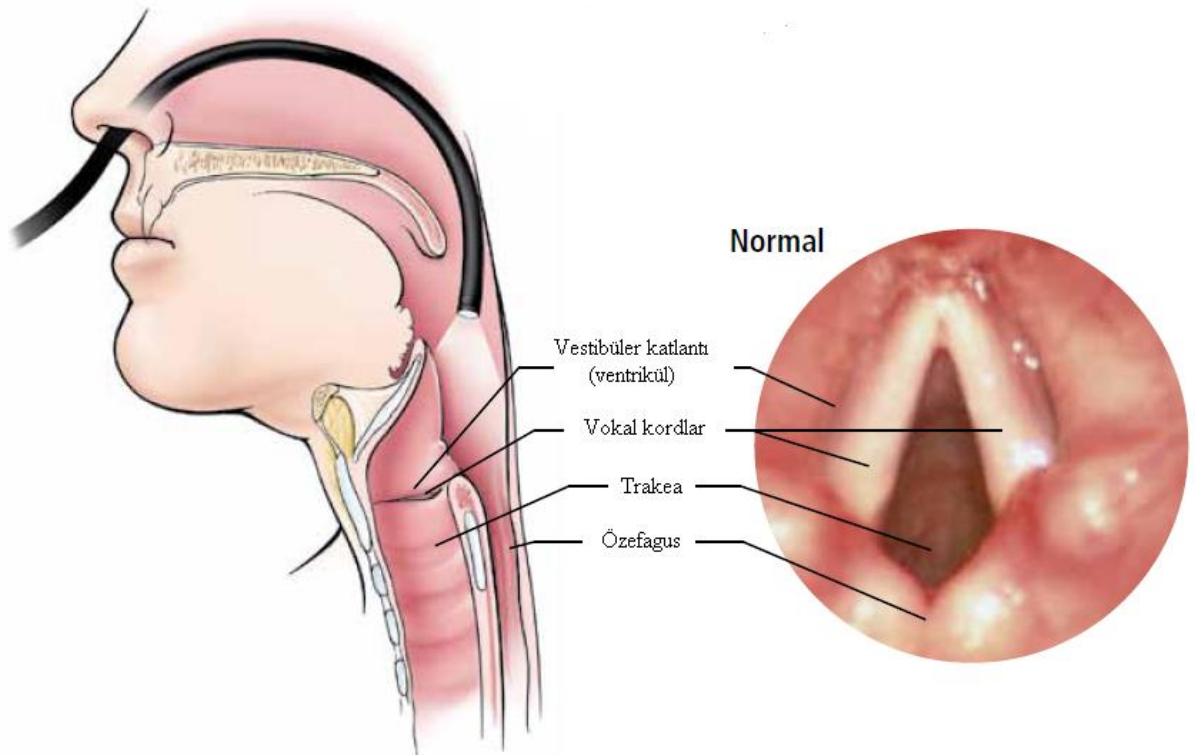
Öykü alınırken kusma veya regürjitasyonun sıklığı, yakınmaların yemeklerle ilişkisi, eşlik eden solunum yakınmaları, nörolojik veya tıbbi rahatsızlıklar ve kilo alımı sorgulanmalıdır. Fizik incelemenin parçası olarak baş boyun muayenesi, akciğerlerin incelenmesi, nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Jeneralize faringeal hipotoni, yutma bozukluğu, hipofarinkste sekresyon birikimi gibi nörolojik rahatsızlığın bulguları veya laringeal iritasyonu destekleyen aritenoid ve posterior krikoid ödemi ve eritemi, vokal kord lezyonları fleksibl fiberoptik nazofaringolarinoskopi ile saptanabilir.

Tanısal laringobronkoskopi laringotrakeaoözefageal kleft, havayolunda yabancı cisim gibi durumların veya enfeksiyonun dışlanmasında önerilebilir. Trakeal mukozanın kaldırım taşı görünümü gastrik reflü ile iritasyonun işareti olabilir.

Postma ve Koufman (26) reflü belirti indeksi (RBI) geliştirerek hastaların reflülerini öngörmeye çalışmışlardır. Reflü belirti indeksi kişilerin kendilerinin belirttiği dokuz reflü ilişkili yakınmanın puanlandırılmasından (0-45 arasında) oluşur. Araştırmacılara göre RBI>13 ise yüksek olarak kabul edilmelidir.

2.1.4.b. Fiberoptik laringoskopi

Laringofaringeal reflü bulgularının aranmasında önemli bir yöntemdir. Belafsky ve ark. (27) reflü bulma skoru (RBS) tanımlamışlardır. Bu skor fiberoptik laringoskopi ile değerlendirilen sekiz bulgunun puanlandırılmasından oluşur. Larinksin normal anatomik görüntüsündeki farklılıklar değerlendirilerek hesaplamalar yapılır (Şekil 6). Bazı araştırmacılar bu bulgular içinde laringeal granülasyon dışındakilerin gastrik içeriğin reflüsü ile ilişkisinin ikna edici olmadığını ve geçerliliğinin zayıf olduğunu ileri sürmüştür (24).



Şekil 6. İndirekt laringoskopide larinksin normal görünümü

Laringeal bulgular reflüsü olmayan normal kişilerin %64 ile %86'sında gösterilmiştir (28,29). Yine faringeal reflü (FR) normal kontrol gruplarının %30-35'inde saptanmıştır (30,31). Dolayısı ile sadece tek bir yöntem ile tanı koymaya çalışmak yanıltıcı olabilir

2.1.4.c.Baryumlu özefagogram ve Nükleer sintigrafi

Baryumlu grafiler özefageal darlık, hiatal herni, gastrik çıkışta darlık veya gastrointestinal malrotasyon gibi anatomik anomalileri gösterebilirler. Duyarlılığı %20 ile 60 arasında (1,32-35), özgüllüğü %64 ile 90 arasında (32,33), doğruluk oranı %69 (33) olarak bildirilmektedir. İnceleme prokinetik ajanlardan veya cerrahi girişimlerden önce önerilmektedir.

Sintigrafik çalışmalar reflünün ve mide boşalmasının tahmininde kullanılabilir. Ancak sonuçlar pHmetre sonuçları ile çok uyumlu değildir (36).

Pulmoner aspirasyon veya gecikmiş mide boşalma zamanı hem baryumlu incelemelerde hem de radyonüklid çalışmalarda gözlenebilir. Reflüsü olan çocukların %50'sinde mide boşalma zamanı uzamıştır. Baryumlu özefagogram mide boşalmasında rölatif gecikmeyi ayırt edebilmesine karşın, sintigrafik inceleme bu konuda kantitatif değerlendirme sağlar.

2.1.4.d.Özefagogastroduodenoskopi ve biyopsi

Özefagogastroduodenoskopi ve biyopsi direkt olarak özefagusun, midenin, duodenal mukozanın görülmesine olanak sağlar ve şüphelenilen alanlardan biyopsi alınabilir. Herhangi bir mukozal iritasyon, erozyon, ülserasyon, epitelyal metaplazi ve darlık görülüp o alanlardan örnek alınabilir. Özefajit histolojik bulgularla (intraepitelial eozinofillerde artış, mukozada hiperplastik değişiklikler) doğrulanabilir. İşlem cerrahi bir uygulamadır ve kanama, enfeksiyon, intestinal perforasyon, mediastinit veya peritonit gibi riskler taşır. Bu işlem her reflüden şüphelenildiğinde olmasa bile özefajitten şüphelenildiğinde önerilmektedir. Özefajit saptandığında tedavi sonrası değerlendirme için tekrar biyopsi alınabilir (8).

Carr ve ark. (37) GÖRH olan hastalarının %65'inde normal endoskopik bulgular görmüşlerdir.

2.1.4.e.Özefageal manometri

Özefageal manometri özefagus sfinkter tonusunu ölçer. Normal aralık 15-30 mmHg'dır. AÖS'in geçici gevşemeleri reflüye neden olmaktadır; ancak özefageal manometri reflü değerlendirilmesinde çok yardımcı değildir (8).

2.1.4.f.Asidifikasyon testleri

Asidifikasyon testleri rutin olarak kullanılmasa da bazı durumlarda değerli bilgiler vermektedir. Tuttle testinde yaşa bağlı doz 0,1 N olacak şekilde HCl veya serum fizyolojik orogastrik tüp ile mide içerisine uygulanır, distal özefagus pH'sı kaydedilir ve iki ayrı zamanda pH'nın 3'ün altında saptanırsa belirgin reflüden söz edilir. İntragastrik basıncı artırmak için provokatif manevralar (abdominal bası, valsalva manevrası, ağlama, hızlı ve derin solunum, bacakları yükseltme) pron ve lateral pozisyonlarda uygulanır. Bernstein asidifikasyon testi ise erişkinlerde göğüs ağrısının kaynağının ayırt edilmesinde kullanılır (8).

2.1.4.g. Bronkoalveolar lavaj sıvısında lipid yüklü makrofajların aranması

Aspirasyon varlığını araştırmak için yapılan bir testtir. Makrofajlar stoplazmalarında bulunan lipid miktarına göre 0, 1+, 2+ olarak değerlendirilir ve daha sonra lipid yüklü makrofaj indeksi hesaplanır. Lipid yüklü makrofaj indeksi altı saat kadar erken pozitifleşir ve reflü periyodundan üç gün sonrasına kadar pozitif kalabilir. Nussbaum ve ark. (38) bronkoalveolar lavaj ve lipid yüklü makrofajları GÖR tanısında %85 sensitif bulmuşlardır.

2.1.4.h.24 saatlik özefageal pH moniterizasyon çalışması

Tercih edilen ve altın standart olarak gündeme gelmiş reflü tanı koyma yöntemi pHmetre çalışmasıdır. Newman ve ark. (39) portabl ambulatuar yöntemle devamlı özefageal pH moniterizasyon bakılmasını sağlayan yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem güvenilir ve uygulanabilir bulunmuştur.

Reflü (pH<4) epizotu sayısı, pH<4 olan zaman yüzdesi, en az 5 dakika süren reflü sayısı, her reflü epizotunda ortalama asit klirens zamanı, en uzun reflü süresi ve pH<4 olan toplam süre incelenir. Özefageal pH çalışmalarına zamanla ek problemler de eklenmiştir. Haase ve ark. (33) dört problemlü pHmetre çalışması yapmışlardır. Prob sayısı

arttıkça işlemin sensitivitesi ve spesifitesi artmaktadır. Bu çalışmada %87 sensitivite, %93 spesifite, %92 doğruluk saptanmıştır. Devamlı pH kaydı %100 sensitif ve spesifik olmasa da çalışmalar tanısal değer ve teknik yapılabilirlik yönünden en iyi yöntem olduğuna işaret etmektedir (8).

Laringofaringeal reflü tanısında faringeal probun kullanımı ile 24 saatlik pH moniterizasyonu 1980'lerin ortasında gündeme gelmiştir. Wiener (40) 1987 yılında ilk kez hem farinkse (üst özafagus sfinkterinin hemen üstüne) hem de özofagusu pH probu yerleştirerek 24 saatlik çift problu pH monitorizasyonu yaparak klinik olarak LFR düşünülen hastaların çoğunda farinkste asit varlığını göstermiştir. Bazı araştırmacılara göre 24 saatlik çift problu (faringeal ve özefageal) pH moniterizasyonu tanıyı doğrulamak açısından en güvenilir tanı yöntemidir (24). Ancak henüz reflü tanısında yaygın kabul edilmiş bir tanı yöntemi olamamıştır (1,9,41).

Bazı çalışmalarda en az dört FR atağı LFR olarak adlandırılmıştır (42,43). Merati ve ark. (30) klinik olarak LFR'si olan hastaların %51,2'sinde FR'nin olduğunu belirtmişlerdir. Ulualp ve ark. (31) ise LFR'si olan hastaların %65,8'inde reflü larenjit olduğunu bildirmiştir.

Kulak Burun Boğaz hastalarında 24 saatlik pHmetre çalışmasını en geniş ve en heterojen grupta yapan araştırmacı Koufman'dır (6). Yirmi dört çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir derlemede, dikkat çekici bulgu, klinik olarak LFR tanısı almış hastalarda FR'nin relatif olarak düşük olduğudur. Hatta hesaplamalar göstermiştir ki LFR hastalarında FR kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildir ($p=0.079$). Farklı yöntemlerin kullanıldığı iki farklı metaanaliz çalışmasında ise LFR'si olanlarda yüksek prevalansta FR epizotlarının olduğu belirtilmiştir. Buna karşın yapılan bir başka metaanalizde semptomatik hastalar ile kontrol grubu arasında FR atakları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (24).

Çocuklarda normal faringeal pH verilerinin yetersiz oluşu yöntemi daha da kısıtlamaktadır. Halstead ve ark.nın (44) çift problu pH moniterizasyon çalışmasında bir yaş altında 10 veya daha az FR atağının fizyolojik olabileceği bildirilmiştir.

Contencin ve ark. (45) tekrarlayan laringotrakeiti olan sekiz çocuğu çift problu pHmetre katateri ile incelemişler ve özefageal reflü epizotlarının faringeal pH'nın < 6 ile beraber olduğunu gözlemlemişlerdir. Faringeal ve özefageal problemlerin herbirinin duyarlılık ve özgüllükleri benzerdir(%62 duyarlılık, %83 özgüllük). Birlikte

değerlendirme yapılırsa hem duyarlılık hem özgüllüğün %100'e ulaştığına dikkat çekilmiştir. Little ve ark. (1) 222 çocuğu çift problu pHmetre katateri ile incelemiş ve 168'inde (%76) reflü saptamışlardır. Bu 168 hastanın %46'sında GÖR olmadan LFR olduğu, solunum yakınmaları ve kusması olan çocukların daha fazla LFR tanısı aldıkları görülmüştür. Araştırmacılar faringeal prob kullanımı ile hastaların ek %46'lık kısmına reflü (LFR) tanısı konabildiğini vurgulayarak faringeal probun önemine değinmişlerdir. Önemli bir nokta, klinik olarak reflü larenjit düşünülen her hastanın 24 saatlik pHmetre ile tanısının doğrulanamamasıdır.

Bazı araştırmacılar faringeal bölgeye tek bir reflünün bile LFR için delil olduğunu savunmaktadırlar (45,46). Postma ve ark. (9) asitle karşılaşma süresinin 24 saate oranından oluşan değeri uygun bir tanısal parametre olarak tanımlamışlardır. Çok geniş kullanımına karşın pHmetre çalışmalarının kısıtlılıkları vardır. Örneğin prob asidik olmayan ve gaz içerikli reflüleri saptayamaz. Ayrıca moniterizasyon işlemi invazif olduğundan bazı çocuklar tarafından tolere edilememektedir (25). Üstelik hipofarinksin bazal pH değerleri hala net olarak bilinmemektedir.

Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan kriterlerin LFR tanısında kullanılması doğru değildir. Hastalarda beliritilerin, fizik bakı bulgularının ve 24 saatlik pHmetre verilerinin yalnız ve beraber kullanımlarının üstünlükleri ve eksikliklerinin saptanması, pratik karar verme açısından hekimlere yardımcı olabilir.

2.1.4.i.Multikanal intraluminal impedans ölçümü

Gastrik reflü içeriği her zaman asidik değildir. Trem ve ark. (47) özefageal biyopsi ile özefajit saptadıkları 32 hastanın beşinde pH sonuçlarının normal olduğunu gözlemlemişlerdir. Alkalen reflü safra asitleri ve tripsinin reflüsü ile oluşur. Bunlar gastrik asitin oluşturduğu hasarı potansiyelize ederler (48). Alkalen reflülerin de saptanması için geliştirilen multikanal intraluminal impedans ölçümünde özefagusta sıvı, gaz ve yiyecek geçişlerinde iki elektrot arasındaki elektriksel farklılık ölçülür (49).

Tüm yöntemler göz önüne alındığında günümüzde en geçerli tanısal yöntem 24 saatlik pH moniterizasyon kabul edilmektedir (6,25,41,50,51). Bununla beraber invazif bir yöntem olması ve düşük duyarlılığının olduğunun bildirilmesi olumsuz özellikleridir (52).

Reflü tanısı için non-invazif basit testler bulmaya yönelik çalışmalar sürmektedir ve havayolu sekresyonlarında pepsin içeriğini ölçen yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (25).

2.1.5. Tedavi

Tedavide amaç: oluşmuş olan mukozal hasarı iyileştirmek, belirtileri ve tekrarlama riskini ortadan kaldırmaktır. Tedavi ile ilgili çalışmalar çocukluk yaş döneminde sınırlı sayıdadır. Çocuklarda antireflü tedavinin etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışma olmadığı gibi aynı zamanda evrensel olarak kabul edilmiş pediatrik laringeal reflü kriterleri de yoktur. İngiltere’de LFR düşünülen hastalarda PPI’nin ampirik kullanımı erişkinlerde sık olmasına karşın bu bilgilerin çocuklar için doğrulanması zordur (25).

Diyet, yaşam ve davranış biçimlerinde değişiklik yapılması koruyucu tedavi açısından faydalıdır. Birçok LFR olgusunda uykunun uygun pozisyonda sağlanması, sütün kıvamlandırılması ve uykudan önce beslenmeme basit olmakla birlikte sıklıkla tedavi edici öneme sahiptir (10,53).

Histamin 2 reseptör antagonistleri ve PPI’ler hem GÖRH hem de LFR tedavisinde kullanılırlar (54-56). Laringofaringeal reflü tedavisinde ilaç kullanımı en başarılı yoldur. Yaşam değişikliği ile beraber antiasit ve/veya H2 reseptör antagonistleri tedaviyi sağlayabilir. Amerika’da çocukluk yaş döneminde lisanslı olan iki PPI vardır: omeprazol ve lansaprazol. Ancak bu iki ilaç da bir yaş altında lisanslı değildir. Günümüzde LFR tedavisinin çocuklarda netleşmesi için hala çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaşamı tehdit eden yakınmaları olup medikal tedaviye yanıt alınamamış hastalarda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir; ancak yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (57).

Tedavinin 2–3. ayı sonunda hastaların büyük kısmında belirgin semptomatik iyileşme gözlenir. Bununla birlikte laringal bulguların düzelmesi 6 ay veya daha fazla sürebilir (58,59). Bundan dolayı PPI tedavisinin birçok hastada günde iki doz 6 ay boyunca verilmesi önerilir, hatta yaşam boyu kullanılması gerekebilir (4).

2.2.LARİNGOFARİNGEAL REFLÜNÜN KLASİK GASTROÖZEFAGEAL REFLÜDEN FARKLARI

Laringofaringeal reflüsü olan hastalar GÖRH olanlara göre farklı fizyopatolojik mekanizmalara ve reflü paternine sahiptir. Bu nedenle belirtiler, bulgular ve tedaviye yanıtları da farklıdır. İki klinik durumun ayırt edilmesine ilk olarak otolaringolojistler dikkat çekmiştir (60). Her iki rahatsızlığın iki ayrı antite mi yoksa aynı sendromun iki farklı görünüşü mü olduğu sorusu da hala gündemdedir. En belirgin farklılık özefajit veya onun major yakınması olan göğüste yanma hissinin LFR'si olan hastaların çoğunda olmamasıdır. Laringofaringeal reflüde göğüste yanma hissi insidansı >%40, özefajit insidansı ise %25 olarak bildirilmektedir (6,61,62).

Laringofaringeal reflü sıklıkla ayakta gün içinde oluşurken, GÖR sıklıkla yatar pozisyonda gece olur. Gastroözefageal reflü hastalığında uzamış asit maruziyeti varken LFR'de gerekli değildir (6). Ayrıca GÖRH'de özefageal asit temizlenme klirensinde azalma ve dismotilite varken LFR'de yoktur (6,63). Gastroözefageal reflü hastalığında asıl sorunun alt özefagus sfinkterinde, LFR'de ise üst özefagus sfinkterinde olduğuna inanılmaktadır. Önemli bir nokta LFR'si olan birçok hastada GÖRH olmadığı, bazı hastalarda ise GÖRH ve LFR'nin beraber olduğudur (4).

Her iki reflü tipi arasındaki öne çıkan farklılıklar Tablo II'de özetlenmiştir

Tablo II. Gastroözofageal reflü ve Larengofarengal reflü arasındaki farklar

	GÖR	LFR
Belirtiler		
Mide yanması ve regürjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus	+	++++
Bulgular		
Özefajit	++++	+
Laringeal inflamasyon	+	++++
Laboratuvar		
Erozif veya Barrett's özefagus	+++	+
Anormal özefagial pH moniterizasyonu	++++	++
Özefageal dismotilite	+++	+
Anormal farengal pH moniterizasyonu	+	+++
Anormal özefagial asid klirensi	++++	+
Reflü özelliği		
Yatarken (noktürnal) reflü	++++	+
Ayakta (gündüz) reflü	+	++++
Her iki reflü varsa	+	++
Tedavi başarısı		
Diyet ve yaşam şekli	++	+
Tek doz/gün PPI başarısı	+++	+
İki doz/gün PPI başarısı	++++	+++

2.3.GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ VE LARİNGOFARİNGEAL REFLÜNÜN ASTİM İLE İLİŞKİSİ

Klasik bilgiler kontrol altına alınamamış astımlı hastaların eşlik eden olası durumlar açısından değerlendirilmesini önerir. Bunlar arasında obesite, rinit, sinüzit, kronik stres, depresyon ve GÖRH sayılabilir (64).

Astım ve GÖR arasında ilişki olduğu ilk kez Sir William Osler tarafından 1892'de ifade edilmiştir (65). Kontrollü çalışmalarda semptomatik GÖR'ü olan astımlı hastalarda PPI tedavisinin astım belirtilerini yatıştırdığı gözlemlenmiştir (66,67). Eid ve

ark. (68) persistan öksürük ve reflüsü olan çocuklarda periferik hava yolu darlığına işaret eden anormal solunum fonksiyon testi sonuçları bildirmişlerdir. Reflü tedavisi ardından hastaların astım tedavilerinde azalma ve solunum fonksiyon testlerinde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum ‘‘Acaba astımlı hastalar içinde PPI tedavisinden fayda görecektir asemptomatik GÖR’ü olan hastalar mı var?’’ sorusunu akla getirmiştir (69).

pH moniterizasyon ile astım hastalarının %15-80’ninin GÖR’ü olduğu bildirilmiştir (70,71). Bazı çalışma sonuçlarına göre de astımlı hastalarda tahmin edilen GÖR insidansı %34-89 arasındadır (72,73).

Reflü ile uyarılan bronkokonstriksiyon genellikle, özefageal asit klirensinin geciktiği, serum epinefrin düzeyinin azaldığı gece saatlerinde olur.

Harding ve Richter (74) astım ve GÖRH arasındaki ilişkinin patofizyolojisine ilişkin deneysel ve teorik bilgileri gözden geçirmişlerdir. Asit içeriğinin özefagustan üst hava yollarına geçişinin bronkospazma ve hava yolu duyarlılığında artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Ek olarak astım hastalarının akciğerlerinde havalanma artışı olması diyafragmada itilmeye ve batından göğse doğru gradient artışına neden olmaktadır. Bu da AÖS’ün toraksa doğru herniye olmasına ve reflüden koruyucu bariyer fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır (75,76).

Beta agonistler, metil ksantin içeren bronkodilatörler gibi bazı astım ilaçları da AÖS tonusunu azaltarak asit reflüyü ortaya çıkarabilir (77).

Öksürükle oluşan zorlu ekspiratuar manevra, toraks ve karın içi basıncı artırarak reflüye neden olabilir. Aynı olayın sonucu olarak AÖS de gevşemeler oluşmaktadır (21).

Bununla beraber reflü astım hastalarında asemptomatik de olabilir.

Gastroözefageal reflünün atopik hastalıkların bir belirtisi olabileceği düşünülmüştür (78). Bu yüzden astıma eşlik eden reflünün yine atopik sürecin sonucu olduğu da hipotez olarak ileri sürülmüştür. Alerjik alevlenmelerin hisilti ataklarına ve intraabdominal basınç artışı ile reflüye neden olduğu şeklinde açıklama yapılmıştır.

Gastroözefageal reflünün solunum yakınmalarına neden olabileceği ve astımlı hastalarda sıklığının arttığını belirten pek çok çalışma olmasına karşın LFR ile ilgili yapılmış çalışma çok azdır (5,79). Biz literatür taramasında astımlı hastalarda LFR ile

ilgili yapılmış sadece iki çalışma bulduk (1,79). Deneysel hayvan modeli çalışmalarında LFR'nin nörofizyolojik ve patofizyolojik mekanizmaları, reflü ilişkili bronkospazm, astım ve ani çocuk ölümleri ile ilgisini araştıran sınırlı sayıda araştırma vardır (80,81). Çocuklarda 24 saatlik pHmetre ile incelemede 10'dan fazla faringeal reflü epizodu olması solunum problemleri ile ilişkili bulunmuştur (10).

Eryüksel ve arkadaşları (79) 28 astımlı erişkin hastayı LFR yönünden indirekt laringoskopi ile incelemişlerdir. Çalışmanın iki önemli sonucundan biri, astımlı hastalarda LFR'nin %75 sıklıkta saptanması, diğeri ise reflü tedavisinin astım kontrol skorunu anlamlı olarak iyileştirmesidir. Ancak bu çalışmada reflü tanısı 24 saatlik pHmetre ile doğrulanmamıştır. Değişik yaş gruplarında farklı tanıları olan hastaların incelendiği en kapsamlı çocuk çalışmasında 222 çocuk çift problu pHmetre kateteri kullanılarak incelenmiş ve solunum yakınması olan grupla olmayan grup arasında faringeal reflü indeksi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (1). Bu çalışmada astımlı hasta sayısı belirtilmemiş, aynı zamanda laringeal muayeneler yapıp pHmetre sonuçları ile karşılaştırılmamıştır.

Astım hastalarının büyük bir kısmında GÖRH belirtileri olduğu ve GÖRH'nin kötü astım kontrolü ile ilişkili olduğu, yaşam kalitesi ve psikolojik durumu etkilediği bildirilmiştir (82).

Üç büyük çalışmada GÖRH olanlarda laringeal veya pulmoner olayların yaklaşık üç kat daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (83,84). Yakın zamanda yayınlanmış olan sistematik bir derlemede GÖRH olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha fazla astım, pnömoni, bronşektazi, genel solunumsal yakınmalar, yaşamı tehdit eden olay, kulak burun boğaz yakınmaları, dental yakınmalar gibi ekstraözefageal bulguların bulunduğu bildirilmiştir. En çok incelenen konu solunumsal yakınmalardır. İki yaşından büyük (ortalama 9 yaş) 1980 GÖRH olan çocuk ile 7920 GÖRH olmayan çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada, çalışma grubunda iki kat daha fazla astım bulunmuştur (85). Astımlı hastalarda GÖRH'nı araştıran beş çalışmanın dördünde astımlılarda daha fazla GÖRH olduğu bildirilmiştir (5).

Astımı olan çocuklarda GÖRH prevalansı %19 ile %65 arasında (ortalama %23) tahmin edilmektedir. Kontrol grubunda bu sıklık %0 ile %57 arasında, ortalama %3,8 bildirilmektedir. Değişken rakamlar GÖRH tanısında kullanılan yöntemlere bağlanmaktadır. Özefageal pHmetre veya endoskopi kullanıldığında %33–65, sintigrafi

kullanımında %39, reflü yakınmalarına yönelik anket çalışmalarında %19,3–19,7 sıklık bildirilmektedir (5). Astımlı çocuklarda yapılan GÖR çalışmalarının incelendiği bir derlemede pHmetre yöntemini kullanan 12 çalışma bulunmuş ve GÖR sıklığı %41,8 ile %80 arasında bildirilmiştir (86). Aynı derlemede endoskopi ile değerlendirme yapılan iki çalışma belirtilmiş ve endoskopik özefajit %15,7, histopatolojik özefajit %64,3 sıklıkta bulunmuştur (86).

Literatürde astım ve GÖRH ilişkisini çocuklarda inceleyen 5 kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların hepsinin sonuçları göz önüne alındığında astımlı olmak çocuklarda GÖRH olma riskini 5,6 kat artırmaktadır (86).

Sonuç olarak, astımlı hastalarda genel popülasyona göre daha fazla GÖRH olduğu bilinmektedir. Hatta astımlı hastaların belirgin bir kısmında GÖRH gizli olarak bulunmakta ve klasik belirtilere yol açmamaktadır (77). Bugüne kadarki verilerle kontrolsüz astımı olan hastalardaki gizli reflünün ampirik olarak tedavi edilmesi astım kontrolü sağlanmasında etkin bir yol olarak görünmemesine karşın, bu konuda çocuk hastaları ve LFR' yi değerlendirmeyi de içeren yeni verilere ihtiyaç vardır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda hafif-orta persistan astım tanısı ile izlenen 6–17 yaş arası 50 hasta alındı. Hastalar astımın kontrol durumuna göre, kontrol altında ve kontrolsüz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Astım tanısı, şiddetinin ve kontrol durumunun değerlendirilmesi Küresel Astım Girişimi [Global Initiative for Asthma (GINA)] kriterlerine göre yapıldı (Şekil 7) (87). Astımı tam kontrol altında olanlar Grup I'ı, kısmi kontrollü veya kontrolsüz olanlar ise Grup II'yi oluşturdu.

Kriter	Kontrol (hepsi)	Kısmi Kontrol (biri / herhangi bir haftada)	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Yok (< 2 kez / hafta)	>2 kez / hafta	
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	Herhangi bir haftada kısmi kontrol
Gece semptomları	Yok	Var	değerlerinden
Kurtarıcı ilaç kullanımı	Yok	>2 kez / hafta	≥ 3
SFT (PEF, FEV ₁)	Normal	<%80 (beklenen veya kendi en iyi değeri)	
Ataklar	Yok	1 veya daha fazla / yıl	

Şekil 7. Astım kontrol durumunun değerlendirilmesi.

Son iki hafta içerisinde sinüzit ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı olanlar, son bir ay içerisinde proton pompa inhibitörü kullanmış olanlar, astım atağında olanlar ve tedavisi değiştirilenler çalışmaya alınmadı.

Hastalarla yüz yüze görüşülerek aynı hekim (MK) aracılığı ile reflü belirti indeksi (Tablo III) puanlandı (26). Reflü belirti indeksi 13 ve üzerinde olanlar anlamlı reflü skoru olarak kaydedildi.

Hastaların diğer yakınmaları, aldıkları tedaviler ve tedaviye uyumları kaydedildi.

Tablo III. Reflü belirti indeksi

Son 1 ay içerisinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi? Uygun yanıtı işaretleyiniz.						
Ses kısıklığı veya sesinizle ilgili bir problem	0	1	2	3	4	5
Boğaz temizleme	0	1	2	3	4	5
Fazla boğaz akıntısı veya burun arkasına akıntı	0	1	2	3	4	5
Yiyecek, içecek veya hap yutmakta zorluk	0	1	2	3	4	5
Yemek yedikten veya uzandıktan sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes almakta zorluk veya tıkanıklık atakları	0	1	2	3	4	5
Sıkıntı veren öksürük	0	1	2	3	4	5
Boğazda takılma veya yumru hissi	0	1	2	3	4	5
Ağza acı su gelmesi, genizde yanma hissi	0	1	2	3	4	5
TOPLAM PUAN:						

Aynı hekim tarafından sistemik incelemeleri yapıldıktan sonra her hasta aynı Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanı (SA) tarafından indirekt laringoskopi ile muayene sonucunda LFR hastalığı indeksi ile değerlendirildi (Tablo IV) (88).

Bu skorlamaya göre tanısal bir cut-off değer belirlenmediğinden laringoskopi bulgusu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldı.

Tablo IV. Reflü bulgu indeksi

Aşağıdaki bulguları şiddetine göre 1-3 arasında puanlayınız.

Bulgu yoksa 0 puan veriniz.

	0	1	2	3
Posterior supraglottiste ödem				
Vokal katlantılarda ödem				
Subglottiste ödem				
Posterior supraglottiste eritem				
Vokal katlantılarda eritem				
Subglottiste eritem				

Aşağıdakilere varsa 1 puan, yoksa 0 puan veriniz.

	0	1
Lökoplaki		
Nodüller veya prenodüller		
Polip(ler)		
Posterior pakidermi		
Veb (anterior mikroveb olabilir)		
Kontakt granülom		

Hastaların dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, pasif sigara içiciliği, astım kontrol durumu ve astım şiddeti aldıkları tedaviler, deri testi sonuçları ve solunum fonksiyon testleri hasta kayıt formuna (Ek 1) kaydedildi.

Tüm hastalar ailelerinin onamı (Ek 2) alındıktan sonra 24 saatlik çift problu pHmetre ile değerlendirildi.

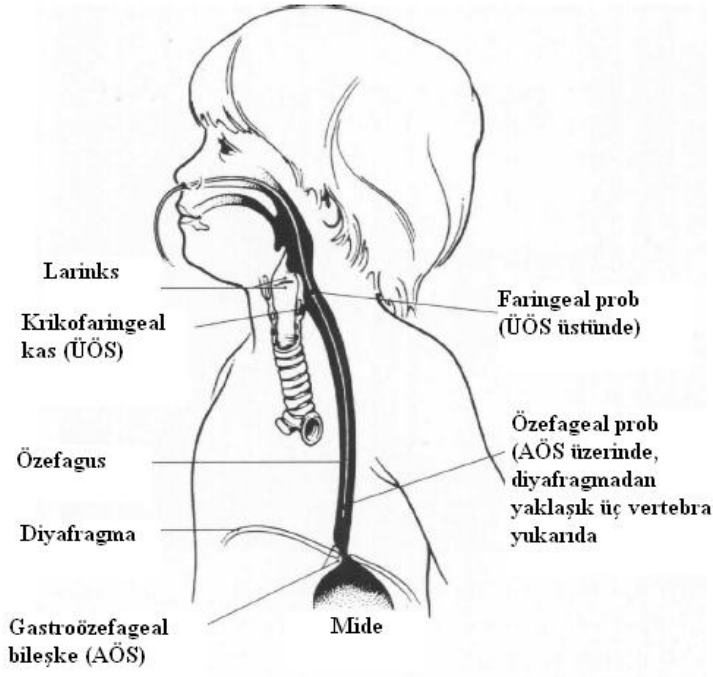
Üst prob ve alt prob yerleşim mesafeleri ve Little ve arkadaşlarının (1) önerdiği şekilde (Şekil 8 ve Şekil 9) yapıpıp direkt grafi ile yerleşimleri doğrulandı (Şekil 10 ve Şekil 11).

YAŞ (AY)	BOY												
	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	100-110	110-120	120-130	130-140	140-150	>150
>120									16	17	17	18	
60-120					13		14	15	15	15.5	16		18
48-60					12		14	14	15	16			
36-48					12	13	13.5	14					
24-36					12	13	13	14					
21-24				12	12	12.5	13						
18-21			11	11	12	12							
15-18			11	11	12	12							
12-15			11	11	12								
10-12			11	11	12								
8-10			11	11	12								
6-8		10	10	11	12								
4-6			11	11	11.5								
3-4	10	10	10	11	12								
2-3		10	10	11									
1-2	9	10	10										
0-1	9	10	10										

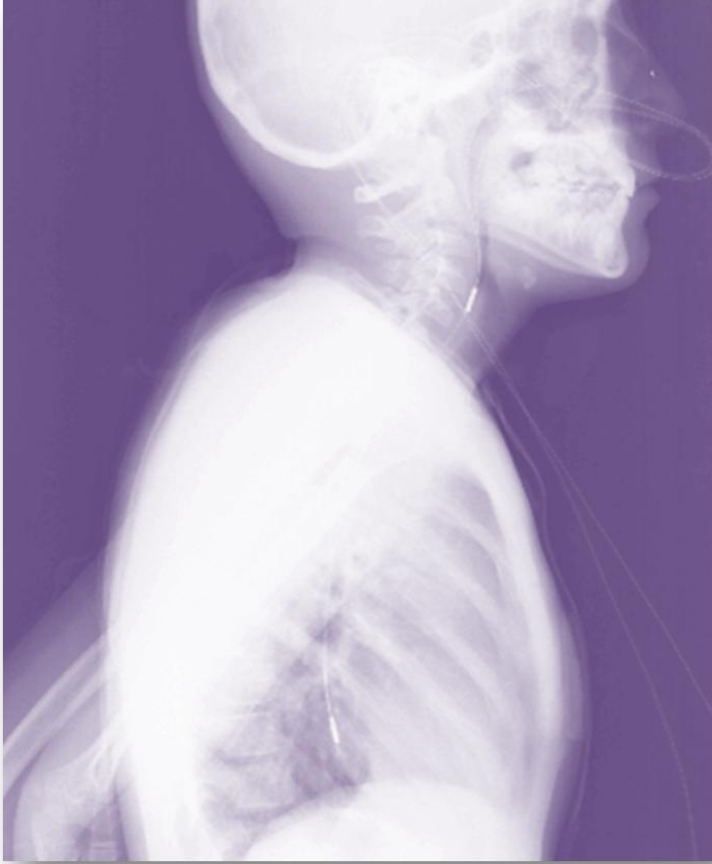
Şekil 8. Nazal girişten itibaren önerilen faringeal prob mesafeleri

YAŞ (AY)	BOY												
	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	100-110	110-120	120-130	130-140	140-150	>150
>120									29	31	32	34	
60-120					23		25	27	28	29.5	31		34
48-60					21		25	26	27	29			
36-48					21	23	24.5	25					
24-36					22	22	24	25					
21-24				20	21	22	23						
18-21			18	19.5	21	22							
15-18			19	19.5	21	22							
12-15			19	19	21								
10-12			18	20	21								
8-10			18	19	20.5								
6-8		17	18	19	21								
4-6			18	19	20								
3-4	16	17	17	19	20								
2-3		17	18	18.5									
1-2	15	17	18										
0-1	15	16	17										

Şekil 9. Nazal girişten itibaren önerilen özefageal prob mesafeleri



Şekil 10. İdeal prob yerleşimi için önerilen anatomik yerler



Şekil 11. 1. Faringeal prob 2. Özefageal prob

pHmetre kaydı sırasında aileye aletin üzerindeki özel tuşlar anlatılarak çocuğun aktivitesini hem bu tuşlara basarak hem de özel formlara işaretleyerek kaydetmesi istendi. Kayıt sonrasında bu veriler bilgisayara aktarıldı ve özel bir program (Gastrosoft) kullanılarak incelendi.

Alt probda reflü indeksi (pH'nın 4'ten düşük olduğu zamanın toplam kayıt zamanına oranı) $>4\%$ ise ve/veya 24 saatteki toplam reflü sayısı >50 ise GÖR tanısı konuldu (89).

Üst probda $pH < 4$ olan >6 reflü epizodu laringofaringeal reflü olarak kabul edildi (90,91). Tüm çalışma popülasyonunda kontrol altında olan ve olmayan hasta grupları arasında LFR ve GÖR sıklığı ve gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde "The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 17.0" istatistik analiz programı kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık oranları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. pHmetre sonuçları ile reflü belirti indeksi, reflü bulma skorlaması karşılaştırıldı ve bu skorlamaların pHmetre yapılmadan reflüyu saptamadaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, negatif ve pozitif prediktif değerleri saptandı. . En yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip reflü indeks değeri "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analizi ile belirlendi. İstatistik değerlendirmede elde edilen p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya 54 hasta alındı. Dört hasta laringoskopik incelemeye izin vermediği için çalışma dışında bırakıldı. Diğer 50 hastanın hepsi laringoskopi ve 24 saatlik pHmetre uygulamalarına uyum gösterdi ve işlemler komplikasyonsuz tamamlandı. Hastaların 23'ü (%46) kız, 27'si (%54) erkekti ve ortalama yaşları $10,8\pm 0,4$ idi. Hastalar astımın kontrol durumuna göre iki gruba ayrıldı. Grup 1, astımı kontrol altında olanlardan, grup 2 ise kontrolsüz olanlardan oluşuyordu. Grup 1'de 27 (%54), grup 2'de 23 (%46) hasta vardı. Gruplar arasında cinsiyet, atopi, sigara maruziyeti, vücut ağırlığı, boy, astım süresi yönünden istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo V).

Tablo V. Kontrollü (Grup I) ve kontrolsüz astımı (Grup II) olan hastaların genel özellikleri

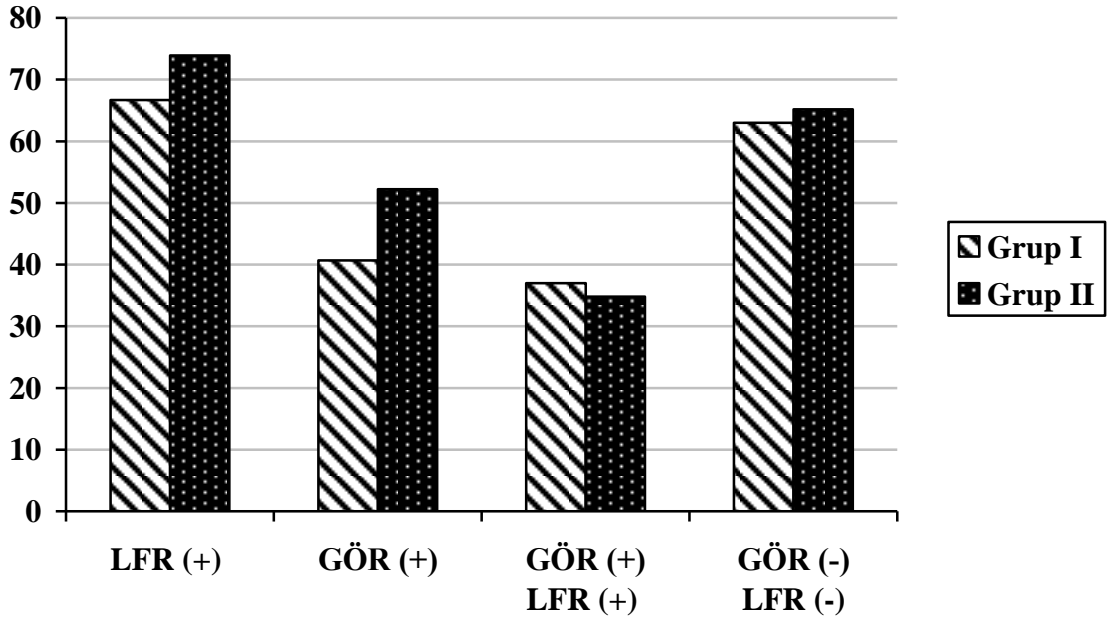
	Grup I (n=27)	Grup II (n=23)	P
Yaş (yıl)	10,7 \pm 2,1	10,9 \pm 2,6	0,72
Cinsiyet (K/E) (%)	51,9/48,1	39,1/60,9	0,54
Ağırlık (kg)*	41,1 \pm 9,9	44,1 \pm 13,6	0,67
Boy (cm)*	144,1 \pm 12,5	145,5 \pm 14,1	0,93
Sigara maruziyeti (%)	56,6	65,2	0,68
Astım süresi (ay)	37,2 \pm 29,7	49,1 \pm 38,0	0,40
Atopi varlığı (%)	70,4	65,2	0,93
Artmış reflü skoru^x (%)	29,6	78,3	0,001

*:Ortalama \pm SS, x: reflü skoru ≥ 13 olanlar

Gruplar arasındaki GÖR ve/veya LFR sıklığı yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo VI) (Şekil 12).

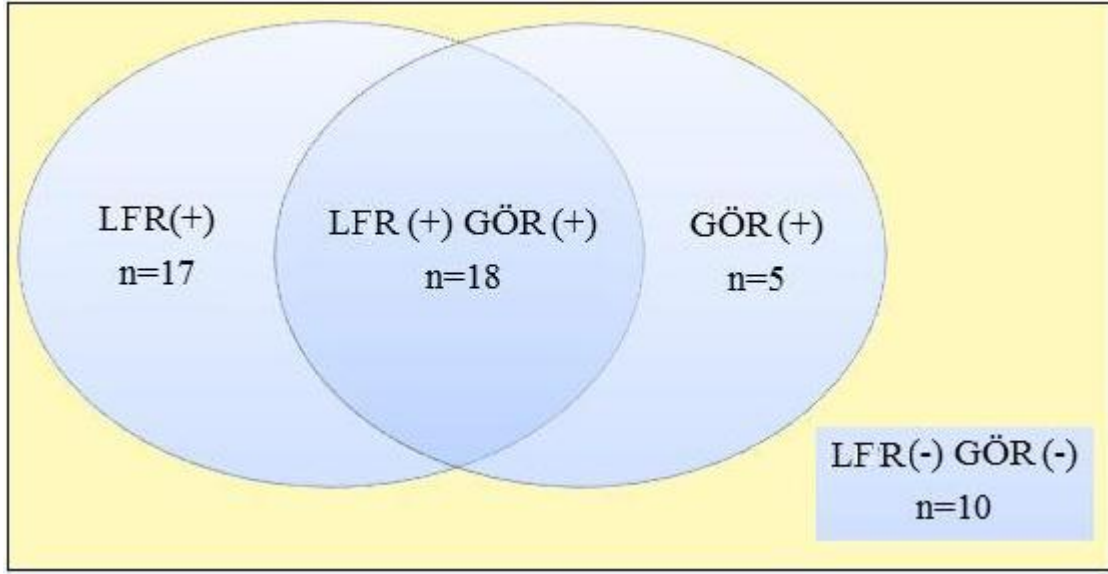
Tablo VI. Kontrollü (Grup I) ve kontrolsüz astımı (Grup II) olan hastalardaki GÖR ve/veya LFR sıklıkları

	Grup I (n=27) n(%)	Grup II (n=23) n(%)	P
LFR (+)	18(66,7)	17(73,9)	0,80
GÖR (+)	11(40,7)	12(52,2)	0,60
GÖR (+) ve LFR (+)	10(37,0)	8(34,8)	1,0
GÖR (-) ve LFR (-)	17(63,0)	15(65,2)	1,0



Şekil 12. Kontrol altında olan ve olmayan astımlılarda GÖR ve LFR sıklıkları

Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığının tüm hastalardaki dağılımı Şekil 13'de görülmektedir. Elli hastanın 40'ında (%80) GÖR ve/veya LFR vardı. Gastroözefageal reflüsü olan 23 (%46), LFR'si olan 35 (%70) hasta vardı. On sekiz (%36) hastada GÖR ve LFR beraberken reflüsü olmayan sadece 10 (%20) hasta vardı.



Şekil 13. Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığının tüm hastalardaki dağılımı

Laringofaringeal reflüsü ve GÖR'ü olan ve olmayan hastaların genel özellikleri Tablo VII'de özetlendi.

Tablo VII. Laringofaringeal reflüsü ve GÖR'ü olan ve olmayan hastaların genel özellikleri

	LFR (-) (n=15)	LFR (+) (n=35)	P	GÖR (-) (n=27)	GÖR (+) (n=23)	P
Yaş (yıl)	11,6±2,6	10,5±2,1	0,11	10,9±2,4	10,7±2,3	0,83
Cinsiyet(K/E) (%)	43,5/18,5	56,5/81,5	0,11	65,2/44,4	34,8/55,6	0,24
Astım Kontrol durumu*	33,3/26,1	66,7/73,9	0,80	59,3/47,8	40,7/52,2	0,60
Ağırlık (kg)	45,2±13,4	39,7±10,9	0,41	43,4±11,8	39,0±11,8	0,20
Boy (cm)	150±13,4	141±12,3	0,02	144±13,4	143±13,3	0,83
Astım Şiddeti (%)**	46,7	48,6	1,0	44,4	52,2	0,79
Atopi varlığı (%)	73,3	65,7	0,84	77,8	56,5	0,19
Artmış reflü skoru (%)	33,3	60	0,15	44,4	60,9	0,38

*: Tam kontrol/kontrolsüz

** : Orta persistan astım

Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığı ile beta-agonist kullanımı, solunum fonksiyon testleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo VIII, Tablo IX ve Tablo X).

Tablo VIII. Laringofaringeal reflü ve GÖR varlığı ile uzun etkili beta-agonist kullanımı arasındaki ilişki

	UEBA* kullananlar (n=16) n(%)	UEBA kullanmayanlar (n=34) n(%)	P
GÖR (+) (n=23)	7(43,8)	16(47,1)	1,0
LFR (+) (n=35)	12(75,0)	23(67,6)	0,84
GÖR (+) ve LFR (+) (n=18)	6(37,5)	12(35,3)	1,0
GÖR (+) veya LFR (+) (n=40)	13(81,3)	27(79,4)	0,88
GÖR ve LFR (-) (n=10)	3(18,8)	7(20,6)	0,88

*: Uzun etkili beta-agonist

Tablo IX. Laringofaringeal reflüsü olan ve olmayan hastalarda solunum fonksiyon testleri

	LFR (-)	LFR (+)	p
FEV1	106±13 10 (80-125)	111±16 108 (83-145)	0,43
FVC	101±13 103 (74-119)	105±15 104 (76-139)	0,65
FEV1/FEVC	87±7 89 (74-98)	89±7 90 (72-100)	0,43
PEF	88±17 85 (58-123)	91±15 87 (67-143)	0,52
MEF25-75	98±22 96 (58-137)	104±23 106 (68-185)	0,16

Tablo X. Gastroözefageal reflüsü olan ve olmayan hastalarda solunum fonksiyon testleri

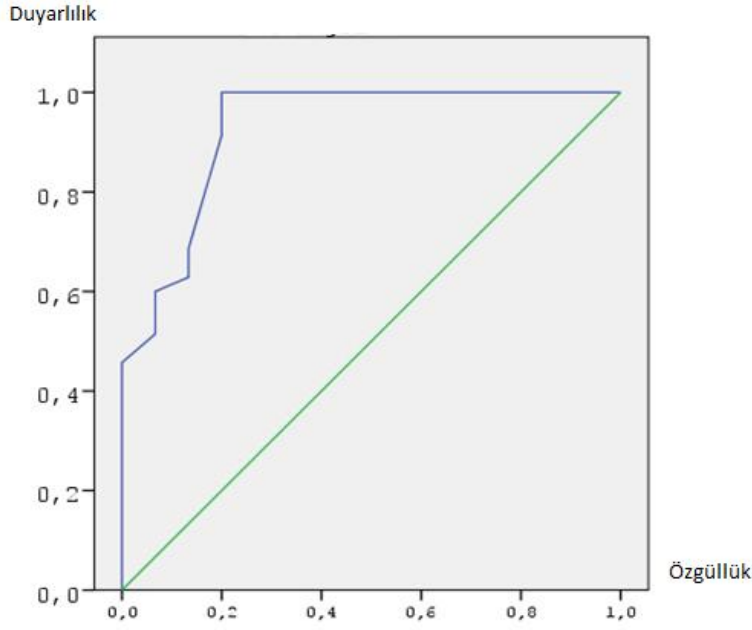
	GÖR (-) Ortalama±SS Ortanca (min-max)	GÖR (+) Ortalama±SS Ortanca (min-max)	p
FEV1	112±13 111 (88-139)	106±16 102 (80-145)	0,47
FVC	107±12 106 (80-125)	100±16 100 (74-139)	0,29
FEV1/FVC	87±8 89 (72-99)	89±5 90(75-100)	0,23
PEF	89±17 85 (58-123)	91±14 87 (72-126)	0,61
MEF25-75	10±24,0 99 (35-140)	103 ±22 108 (58-139)	0,67

Atopik hastalar ile atopisi olmayanlar karşılaştırıldığında atopik olmanın hem LFR hem de GÖR için artmış risk taşımadığı saptandı (Tablo XI).

Tablo XI. Atopi varlığı ile LFR ve GÖR arasındaki ilişki

	Atopisi olmayanlar (n=16) n(%)	Atopisi olanlar (n=34) n(%)	p
LFR	12(75,0)	23(67,6)	0,83
GÖR	10(62,5)	13(38,2)	0,19

Reflü indeksinin (RI) hangi değerden sonra LFR için tanısal değerinin yüksek olduğu ROC analizi ile değerlendirildi ve RI >0,15 olmasının tanısal önemi olduğu saptandı (Şekil 14). Laringofaringeal reflü tanısında bu cut-off değeri için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler Tablo XII'de özetlendi. Laringofaringeal reflü saptanmış hastalarımızda reflü indeksi >0.15 olanlar Tablo XIII'de gösterildi.



Şekil 14. Laringofaringeal reflü tanısında RI'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin ROC eğrisi ile görünümü

Tablo XII. Laringofaringeal reflü tanısında RI>0,15 için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler

Reflü indeksi	>0,15
Duyarlılık	91,4
Özgüllük	80,0
Pozitif Tahmin Edici Değer	91,4
Negatif Tahmin Edici değer	80

Tablo XIII. Laringofaringeal reflü saptanmış ve saptanmamışlarda RI >0.15 olanların sıklığı

		Reflü İndeksi		P<0,001
		≤0,15	>0.15	
LFR varlığı	LFR (+) n(%)	12(80,0)	2(20)	P<0,001
	LFR (-) n(%)	3(8,6)	24(91,4)	

Yirmidört saatlik pHmetre sonuçlarının kontrol altında olan ve olmayan astımlı hastalardaki sonuçları Tablo XIV'te, anlamlı semptom skoru olan ve olmayanlardaki sonuçları Tablo XV'de ve laringeal bulgusu olan ve olmayanlardaki sonuçları Tablo XVI'da görülmektedir.

Tablo XIV. Astımı kontrol altında olan ve olmayanlarda 24 saatlik pH metre sonuçları

	Grup I*	Grup II**	p
	Ortalama±SS Ortanca (min-max)	Ortalama±SS Ortanca (min-max)	
Reflü indeksi 1	0,53±0,63 0,3(0-2,5)	0,53±0,56 0,3(0-2,2)	0,83
Reflü İndeksi 2	4,52±3,68 3,3(0-11,8)	4,79±3,57 3,8(0,8-15)	0,65
Toplam reflü süresi 1	8,54±10,39 5,6(0-41,0)	7,50±8,02 3,7(0-30,8)	0,81
Toplam reflü süresi 2	64,29±52,20 45,9(10,7-170)	67,14±50,35 43(10,7-204,4)	0,70
Reflü Sayısı katater1	10,81±10,61 9,7(0-42)	14,54±13,68 12(0-51)	0,29
Reflü Sayısı katater2	72,41±56,44 61,2(1-235)	77,96±48,60 67,4(12-194)	0,68
En uzun reflü süresi1	2,34±3,46 1(0-16,8)	1,37±1,17 1(0-4,3)	0,81
En uzun reflü süresi2	12,90±19,43 5,1(0,3-90,4)	9,74±10,31 5,9(0,9-42,5)	0,84
> 5 Dk epizot sayısı 1	0,11±0,32 0(0-1)		0,10
> 5 Dk epizot sayısı 2	1,04±1,34 1(0-4)	1,0±1,38 1(0-6)	0,99

1: Üst prob; 2: Alt prob; *: Astımı kontrol altında olanlar **: Astımı kontrol altında olmayanlar

Tablo XV. Laringoskopi bulgusu olan ve olmayan hastalarda 24 saatlik pH metre sonuçları

	Laringoskopi bulgusu olanlar Ortalama±SS Ortanca (min-max)	Laringoskopi bulgusu olmayanlar Ortalama±SS Ortanca (min-max)	p
Reflü indeksi 1	0,56±0,69 0,3(0-2,5)	0,25±0,28 0,2(0,0-0,8)	0,76
Reflü İndeksi 2	4,56±3,39 3,5(1,1-11,8)	2,52±1,86 2,4(0-5)	0,72
Toplam reflü süresi 1	9,56±12,3 6,4(0-41)	4,25±4,67 2,7(0,0-11,9)	0,74
Toplam reflü süresi 2	65,5±50,4 51,4(10,8-170,0)	35,6±26,8 34,6(0,3-74,1)	0,80
Reflü Sayısı katater1	10,8±12,3 6,7(0-42)	7,2±6,6 8,3(0-16)	0,51
Reflü Sayısı katater2	75,3±52,5 63,0(13-235)	46,5±34,1 49,0(1-104)	0,56
En uzun reflü süresi1	2,75±4,05 1,8(0-16,8)	1,02±1,43 0,65(0-4,3)	0,96
En uzun reflü süresi2	11,3±12,8 5,9(1,8-45,4)	6,3±7,5 4,2(0,3-23,6)	0,49
> 5 Dk epizot sayısı 1		0,13 ±0,34 0(0-1)	0,70
> 5 Dk epizot sayısı 2	1,0±1,3 1(0-4)	0,6±0,7 0,5 (0-2)	0,18

1: Üst prob; 2: Alt prob;

Tablo XVI. Anlamli semptom skoru olan ve olmayan hastalarda 24 saatlik pH metre sonuçları

	Anlamli semptom skoru olanlar* Ortalama±SS Ortanca (min-max)	Anlamli semptom skoru olmayanlar Ortalama±SS Ortanca (min-max)	p
Reflü indeksi 1	0,59±0,60 0,45(0-2,2)	0,46±0,60 0,2(0-2,5)	0,33
Reflü İndeksi 2	5,4±3,9 4,5(0,8-15)	3,9±3,1 3,2(0-11,8)	0,23
Toplam reflü süresi 1	8,3±8,1 6,2(0-30,8)	7,8±10,6 4,3 (0-41)	0,38
Toplam reflü süresi 2	74,9±54,5 58,9 (10,7-204,4)	55,6±45,6 44,2(0,3-170,0)	0,29
Reflü Sayısı katater1	15,3±12,9 12,6(0-51)	9,6±10,7 7,8 (0-42)	0,047
Reflü Sayısı katater2	83,5±55,6 67,0(12-213)	65,7±48,4 56,5 (1-235)	0,33
En uzun reflü süresi1	1,6±1,7 1,0(0-7,2)	2,2±3,5 1,0(0-16,8)	0,89
En uzun reflü süresi2	13,1±19,1 5,4(0,9-90,4)	9,6±11,4 5,1 (0,3-45,4)	0,88
> 5 Dk epizot sayısı 1	0,04±0,20 0,0(0-1)	0,08 ±0,28 0(0-1)	0,51
> 5 Dk epizot sayısı 2	1,1±1,5 1(0-6)	0,9±1,1 1(0-4)	0,78

*: reflü semptom skoru≥13

Laringofaringeal reflüsü olan ve olmayanlarda reflü semptom skorları ve laringoskopi skorları benzerdi (Tablo XVII).

Tablo XVII. Laringofaringeal reflüsü olan ve olmayanlarda reflü semptom skorları ve laringeal bulgu skorlarının karşılaştırılması

	LFR (-) (n=15)	LFR (+) (n=35)	p
Reflü semptom skoru*	11,0±7,5 9(1-32)	13,9±8,2 13(1-33)	0,29
Laringeal bulgu skoru*	1,6±1,4 1(0-4)	1,5±1,2 2(0-5)	0,88
Anlamli reflü skoru n(%)	5(33,3)	21(60)	0,16
Pozitif laringoskopi bulgusu n(%)	11(73,3)	27(77,1)	1,0

*: Ortalama±SS, Ortanca (min-max)

Rinit varlığının reflü semptom skoru üzerine etkisi olmadığı görüldü (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Rinit varlığı ile reflü semptom indeksi arasındaki ilişki

	Riniti olanlar (n=34)	Riniti olmayanlar (n=16)	p
Reflü semptom skoru	14,0±7,1 13(2-32)	10,4±8,5 9(1-33)	0,10
Laringeal bulgu skoru	1,6±1,3 1,5(0-4)	1,5±1,2 1,5(0-4)	0,91

Laringofaringeal reflü varlığı ile semptom skorlarının karşılaştırmasına bakıldığında en fazla yakınmanın boğazda bir şeylerin yapışma hissi vermesi veya boğazda yumru hissetme olduğu görüldü (Tablo XIX). Tüm yakınmalar reflüsü olan grupta daha fazla olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XIX. Laringofaringeal reflü varlığı ile semptom skorlarının karşılaştırması

	LFR (-) (n=15)	LFR (+) (n=35)	p
Ses kısıklığı veya sesle ilgili problem	4 (18,2)	18 (81,8)	0,19
Boğaz temizleme	15 (31,3)	33 (68,8)	0,87
Geniz akıntısı	12 (40)	18 (60)	0,11
Yiyecek, içecek veya hap yutmakta zorluk	2 (22,2)	7 (77,8)	0,87
Yemek yedikten veya uzandıktan sonra öksürük	3 (21,4)	11(78,6)	0,63
Nefes almakta zorluk veya tıkanıklık atakları	7 (23,3)	23 (76,7)	0,34
Sıkıntı veren öksürük	9 (34,6)	17 (65,4)	0,66
Boğazda takılma hissi	4 (17,4)	19 (82,6)	0,14
Ağza acı su gelmesi, genizde yanma hissi	9 (26,5)	25 (73,5)	0,64

Gastroözefageal reflüsü olanlarda semptom skorlamasına bakıldığında yine reflüsü olan ve olmayanlar arasında yakınmalar yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XX).

Tablo XX. Gastroözefageal reflü varlığı ile semptom skorlarının karşılaştırması

	GÖR (-) (n=27) n(%)	GÖR (+) (n=23) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	p
Ses kısıklığı veya sesle ilgili problem	10 (45,5)	12 (54,5)	22 (44)	0,43
Boğaz temizleme	25 (52,1)	23 (47,9)	48(96)	0,49
Geniz akıntısı	16 (53,3)	14 (46,7)	30(60)	1,00
Yiyecek, içecek veya hap yutmakta zorluk	3 (33,3)	6 (66,7)	9(18)	0,27
Yemek yedikten veya uzandıktan sonra öksürük	5 (35,7)	9 (64,3)	14(28)	0,19
Nefes almakta zorluk veya tıkanıklık atakları	14 (46,7)	16 (53,3)	30(60)	0,32
Sıkıntı veren öksürük	16 (61,5)	10 (38,5)	26(52)	0,41
Boğazda takılma hissi	11 (47,8)	12 (52,2)	23(46)	0,60
Ağza acı su gelmesi, genizde yanma hissi	18 (52,9)	16 (47,1)	34(68)	1,00

Laringoskopi bulgularına bakıldığında LFR'si olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XXI).

Tablo XXI. Laringoskopi bulgularının LFR'si olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

	LFR (-) (n=15) n(%)	LFR (+) (n=35) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	p
Posterior supraglottiste ödem	8(53,3)	23(65,7)	31(62)	0,61
Vokal katlantılarda ödem	6(40,0)	7(20,0)	13(26)	0,26
Subglottiste ödem	2(13,3)	0(0)	2(4)	0,09
Posterior supraglottiste eritem	0(0)	2(5,7)	2(4)	1,0
Vokal katlantılarda eritem	2(13,3)	5(14,3)	7(14)	1,0
Subglottiste eritem	0(0)	0(0)	0(0)	
Lökoplaki	0(0)	0(0)	0(0)	
Nodüller veya prenodüller	0(0)	7(20)	7(14)	0,09
Polip(ler)	0(0)	0(0)	0(0)	
Posterior pakidermi	2(13,3)	5(14,3)	7(14)	1,0
Veb (anterior mikroveb olabilir)	0(0)	0(0)	0(0)	
Kontakt granülom	0(0)	0(0)	0(0)	

5. TARTIŞMA

Laringofaringeal reflüsü olan hastalar GÖRH olanlara göre farklı fizyopatolojik mekanizmalara ve reflü paternine sahiptir. Bu nedenle belirtiler, bulgular ve tedaviye yanıtları da farklıdır (60). Klasik bilgiler kontrol altına alınmamış astımlı hastaların eşlik eden olası durumlar açısından değerlendirilmesini önerir. Bunlardan biri de GÖRH'dür (64). Gastroözefageal reflünün solunum yakınmalarına neden olabileceği ve astımlı hastalarda sıklığının arttığını belirten pek çok çalışma olmasına karşın LFR ile ilgili yapılmış çalışma çok azdır (5,6). Bu nedenle bu çalışmada GÖR yanında LFR ile de astımın kontrol durumu arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

Astımlı çocuklarda pHmetre yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda GÖR sıklığı %42 ile %80 arasında bildirilmiştir (86). Yaş grubu açısından bizimkine benzer bir çalışmada astımlı çocuklarda GÖR sıklığı %50 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda astımlı çocuklarda GÖR sıklığı %46 bulunmuştur. Farklı çalışmalardaki değişik sonuçlar tanıda kullanılan yöntemlerle ilişkili görünmektedir. pHmetre veya endoskopi ile yapılan çalışmalarda (92,93) GÖR sıklığı %33–65 olarak bildirilmişken, sintigrafi kullanılanlarda %39 (94), anket çalışmalarında %19-20 arasında bildirilmiştir (95,96). Genel çocuk popülasyonunda GÖR sıklığının anket çalışmalarına göre %2-25 arasında olduğu göz önüne alınırsa astımlı hastalarda GÖR sıklığının artmış olduğu görülmektedir (97).

Blecker ve ark. (98) kronik solunum yakınmaları (öksürük, hışıltı, respiratuar enfeksiyon) olan çocuklarda GÖR ile ailede sigara içilmesi, evcil hayvan sahibi olma, GÖR'ü olan kardeş olması, veya atopi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamışlardır. Rothstein ve ark. (99) 62 infant ve çocuğu özefageal hastalıklar yönünden incelemişler, 22'sinde pulmoner belirtilere rastlamışlardır. Yirmi iki hastanın yedisinde (%32) hışıltı, sekizinde (%36) apne, dokuzunda (%41) pnömoni bulunmuştur. Altı aydan küçük çocuklarda apne ve pnömoni sıklığının artarken büyük çocuklarda hışıltı ve kusma daha sıktır.

Gastroözefageal reflü ve astım ilişkisini araştıran çok fazla sayıda çalışma olmasına karşın LFR ile ilgili araştırma oldukça azdır. Erişkin astımlılarda indirekt laringoskopi bulgularına göre LFR'nin %75 sıklıkta olduğu belirtilmiştir (79). Ancak bu çalışmada reflü tanısı 24 saatlik pHmetre ile doğrulanmamıştır. Bu sıklık bizim

değerlerimize çok yakın olsa da çalışmamızda laringoskopi bulgularının 24 saatlik çift problu pHmetre sonuçları ile uyumlu olmadığı da görülmüştür. Little ve ark. (1) 222 çocuğu çift problu pHmetre katateri ile incelemiş ve 168'inde (%76) reflü saptamışlardır. Bu 168 hastanın %46'sında GÖR olmadan LFR olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar faringeal prob kullanımı ile hastaların ek %46'luk kısmına reflü (LFR) tanısı konabildiğini vurgulayarak faringeal probun önemine değinmişlerdir. Biz de çalışmamızda toplam 40 (%80) çocuğa reflü tanısı koyarken bunların 17'sinin (%34) GÖR olmadan LFR olduğunu gözlemledik. Literatürde astımlı çocuklarda 24 saatlik çift problu pHmetre ile LFR araştıran çalışma olmadığından sıklık yönünden bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Astımlı hastalarda reflü oluşumunu açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan biri de akciğerde havalanma artışı sonucu karın ve göğüs arasında basınç farkının artması ile AÖS'ün göğüs içine hernie olması ve bariyer fonksiyonunun bozulmasıdır (75,76). Zorlu ekspiratuvar manevra da toraks ve karın içi basıncını artırarak reflüye neden olabilir. Aynı olayın sonucu olarak AÖS de gevşemeler oluşmaktadır (21). Bu şekilde astımı kontrol altında olmayan hastalarda reflü sıklığının daha fazla olması beklenebilir. Debley ve ark. (96) sık hekime başvuran ve sık tedavi uygulanan hastalarda daha fazla GÖRH belirtisi olduğuna dikkat çekmişlerdir. Kontrol altına alınamamış, özellikle gece solunum semptomları sık olan hastalarda tipik reflü yakınmaları olmasa da reflü yönünden değerlendirme öneren çalışmalar vardır (69). Bu şekilde GÖRH'nin kötü astım kontrolü ile ilişkili olduğunu, yaşam kalitesi ve psikolojik durumu etkilediğini bildiren raporlar vardır (69,82). Bizim çalışmamızda astım kontrolünün kötü olmasının LFR ve GÖR sıklığında artışa neden olmadığı görülmüştür. Sonuçlarımızı destekler şekilde, kontrolsüz astımı olan çocuklarda PPI tedavisinin etkisini araştıran çift kör randomize kontrollü çalışmada asit süpresyonunun astım semptomlarında iyileşmeye neden olmadığı gösterilmiştir (95).

Literatürde astımın kontrol durumu ile LFR ilişkisini pHmetre kullanarak araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Little ve arkadaşları solunum yakınması olan grupta olmayan grup arasında faringeal reflü indeksi arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır (1). Sonuç olarak astımlı hastalarda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında daha fazla reflü görülmesinin sadece kontrol durumu, artmış öksürük veya zorlu ekspiratuvar manevra ile açıklanması doğru görünmemektedir.

Astımın ağırlığı ile reflü sıklığını değerlendiren bir çalışmada ağır astımı olanlarda hafif ve orta astımı olanlara göre reflü semptomları daha fazla, hafif astım grubu ile orta astım grubundaki sıklığın benzer olduğu bulunmuştur (%30, %46 sırası ile). Bizim çalışmamızda ağır astımlı grup olmadığından orta ve hafif astımı olanlar karşılaştırılmış ve benzer şekilde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada da yine ağır astımın hafif ve orta astıma göre reflü oluşturma yönünden riskli olduğu belirtilmiştir (100). Çalışmamıza benzer şekilde çocuklarda pHmetre kullanılarak yapılan iki çalışmada orta ve ağır astımlı çocuklarda GÖRH bulunması açısından da bir fark saptanmamıştır (101,102). Bu sonuçlar astımın ağırlığının, özellikle hafif ve orta persistan düzeyler arasında reflü yönünden farklılığa neden olmadığını düşündürmektedir.

Gastroözefageal reflünün atopik hastalıkların bir belirtisi olabileceği de düşünülmüştür (78). Bu yüzden astıma eşlik eden reflünün yine atopik sürecin sonucu olduğu da ileri sürülmüştür (103). Çalışmamızda atopik olma durumu ile LFR ve GÖR varlığı karşılaştırıldığında bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde pHmetre kullanılarak yapılan üç çalışmada atopi ile GÖR arasında ilişki saptanamamıştır (104-106). Sonuçlar alerjiye yatkınlık durumunun reflü için artmış risk oluşturduğunu desteklememektedir.

Beta agonist içeren bronkodilatörler de AÖS tonusunu azaltarak asit reflüyü ortaya çıkarabilir (77). Buna karşın farklı çalışmalarda beta agonist içeren bronkodilatör kullanımı ile reflü sıklığı arasında ilişki saptanamamıştır. Sontag ve ark. (70) özefajit prevelansı yönünden beta mimetik kullananlarla kullanmayanlar arasında fark bulmadıklarını belirtmişlerdir. Benzer şekilde Avidan ve arkadaşları da (107) ilaç kullanımı ile özefajit, özefagus dismotilitesi veya AÖS basıncı arasında bir bağlantı olmadığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da GÖR olanlarda UEBA kullanım sıklığı %43,8 iken kullanmayanlar %47,1 idi. Benzer şekilde LFR'si olanlarda UEBA kullanımı %75 iken kullanmayanlar %67,6 idi. Bu parametreler açısından beta agonist kullananlarla kullanmayanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Laringofaringeal reflüsü olan hastaların çoğunda gastrointestinal yakınmalar yerine boğazla ilgili yakınmalar vardır. Hastaların %71'i disfoniden, %51'i kronik öksürükten, %47'si globus faringeustan, %42'si de boğaz temizlemekten şikayetçidir (6). Bunlara karşın göğüste yanma hissi %3 bildirilmiştir. Bu sıklık GÖR'ü olanlarda

%83'ü bulmaktadır (6). Bunun yanı sıra LFR'si olan hastaların çoğunda özefajit bulunmamaktadır (6,108,109). Bu sonuçlar LFR'nin GÖR'ün bir parçası değil ayrı bir antite olduğuna işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda GÖR'ü olanlarda ağza acı su gelme, göğüste yanma gibi yakınmalar %47 iken LFR'de bu sıklık %73,5 bulunmuştur. Çalışma grubumuzun astımlı hastalardan oluşması göğüsteki yakınmaların farklı algılanması sonucunu getirebilir. Semptomların erişkin yaş grubunda daha iyi algılanıp ifade edilebilmesi çocuklarda semptomların skorlanmasını içeren çalışmaların farklı sonuçlar doğurmasına neden olabilir. Çalışmamızda semptom skorları ile hem GÖR hem de LFR arasında ilişki kurulamamış olması hastaların çocuk olması ve yakınmalarını ifade edememiş olması ile ilgili olabilir. Buna karşın yaş etkisini azaltmak için 11 yaş ve üzeri çocuklarla tekrar inceleme yapılmış ve semptom skoru ile reflü arasında yine ilişki bulunmamıştır.

Belafsky ve arkadaşlarının (26) önermiş olduğu reflü semptom indeksine göre sorgulamada 13 puan ve üzerinin LFR tanısı koymada öngörücü olabileceği belirtilse de biz çalışmamızda bu ilişkiyi saptayamadık. İlk çalışmanın erişkin çalışması olması farklılığa neden olmuş olabilir. Çocuklarda LFR tanısı için semptom skoru olarak bir cut-off değeri saptanamamıştır. Bunun yanında önemli bir nokta da birçok tipik LFR yakınmasının nonspesifik olduğu ve alerjik rahatsızlıklar sonucunda oluşabildiğidir. Reflü semptom skorlamasında kullanılan birçok soru alerjik riniti ve/veya postnazal akıntısı olan hastalarda da gözlemlendiğinden bu hasta grubunda LFR sorgulamasında kullanılması yanıltıcı olabilir. Benzer şekilde astım ve rinitin tek hava yolu hastalığı olduğunu kabul eden görüşler göz önüne alındığında, faringolaringeal alanın da inflamasyon alanına girdiği yorumu yapılabilir. Bu alandaki hiperemi, ödem gibi bulguların astımlı hastalarda LFR tanısında kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu akla getirir. Simons (110) astım ve rinitin sıklıkla beraber olduğunu çünkü anatomik, fizyolojik ve immünolojik olarak benzerliklerinin olduğuna dikkat çekmiştir. Rinit varlığının benzer yakınmalar nedeni ile reflü semptom skorlamasında artışa neden olabileceği düşünülmüştür. Astımlı hasta grubumuzun %68'inde rinit de bulunmakta idi. Bu nedenle çalışma grubumuzda riniti olan ve olmayanlar arasında semptom skorlaması karşılaştırması yapılmış, ancak aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

İstatistiksel inceleme Belafsky ve arkadaşlarının önerdiği reflü semptom skorlamasının astımı olan çocuklarda LFR veya GÖR'ü öngörmeye yeterli olmadığını ve herhangi bir cut-off değerinin anlam taşımadığını göstermiştir. Tüm bunların sonucunda hastalara sadece semptomlarına göre LFR tanısı koymanın doğru olmadığı görüşündeyiz.

Laringoskopi reflü ilişkili laringeal hasarı göstermede sık kullanılsa da tanısal değeri tartışmalıdır (111). Araştırmacılar laringofaringeal lezyonların prevalansını GÖRH ile ilişkili bulmuşlardır. Posterior faringeal duvardaki eritem, ödem, kaldırım taşı görünümü gibi lezyonlar GÖR olan grupta daha fazla gözlenmiştir (112). Bunun yanında reflü için spesifik bir laringeal bulgu olmadığından larinks bulguları ile değerlendirmenin yanlış pozitif tanılara neden olduğu belirtilmiştir (111,112).

Literatürde LFR tanısı için larinks bulgularının değerlendirilmesinde kullanılacak farklı parametreler önerilmiştir. Bunlardan Belafsky ve arkadaşlarının (27) reflü bulma skoru sık kullanılsa da, içeriğinde pakidermi, vokal nodül gibi bulguların olmaması nedeni ile biz Beaver ve arkadaşlarının (88) skora sistemini uygulamayı uygun gördük. Araştırmamızda LFR'ye özgü bir laringeal bulgu biz de saptayamadık.

Yaklaşık 2000 gastroenterolog ve Kulak Burun Boğaz uzmanının görüşüne göre larinkste ödem ve eritem en sık LFR tanısı koyduran bulgular olarak bildirilmişse de laringeal bulguların LFR tanısındaki yeri hala tartışmalıdır (113). Hicks ve arkadaşları (29) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmalarında katılımcıların %87'sinde en az bir LFR bulgusuna rastladıklarını bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada yine sağlıklı popülasyonun büyük kısmında laringeal bulgular olduğu vurgulanmıştır (114). Sorun oluşturan bir diğer nokta da laringeal bulguların yorumunun hekimin tecrübesine dayalı oluşudur. Branski ve arkadaşları (115) çalışmalarında laringoskopik değerlendirmenin oldukça subjektif olduğunu, hekimden hekime değişebildiğini göstermişlerdir. Kendi sonuçlarında da, laringeal bulguların LFR tanısı koymak için güvenilirlik, özgüllük ve pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu, tanı için tek başına önermediklerini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Milstein ve arkadaşları (114) 156 sağlıklı gönüllüde larinks değerlendirmesi yapmış ve %93'ünde en az bir patolojik bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Önemli bir noktada muayenelerin üç farklı hekim tarafından yapılması ve aralarındaki yorumların uyumlarının da düşük olduğunun vurgulanmasıdır. Diğer yandan Hickson ve arkadaşları (116) laringeal

pseudosulkus (infraglottik ödem) görünümünün LFR için prediktif değer taşıdığını bildirmişlerdir.

Ses bozuklukları LFR'si olan hastalarda sık olmaktadır. Çalışmamızda LFR'si olan hastaların %81,8'inde ses kısıklığı veya sesle ilgili yakınma varken 7 (%20) hastada vokal nodül(ler) saptanmıştır. Bu 7 hastanın hepsinde LFR varken 2'sinde LFR'ye GÖR de eşlik etmekteydi. Laringofaringeal reflüsü olmayanlarda hiç vokal nodül olmadığı ve sağlıklı çocuklarda vokal nodül sıklığının %1 olduğu göz önüne alınırsa LFR'si olan çocuklarda vokal nodül sıklığının oldukça artmış olduğu söylenebilir (117). Bu sonuç, laringoskopide vokal nodül saptanmasının, özellikle astımlı çocuklarda, LFR varlığı için kıymetli bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Özellikle bu çocuklardan sadece birinin sesini kötüye kullandığı diğerlerinin yüksek sesle konuşma alışkanlığı olmadığı göz önüne alınırsa bu ilişkinin anlamı daha çok ortaya çıkar.

Hickson ve arkadaşları (116) kontrolsüz çalışmalarında reflü larenjitte laringeal psedosulkus (subglottik ödem) görüntüsünün yaklaşık patognomonik olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda çocuk yaş grubunda bu bulguya rastlamadık. Benzer şekilde Ylitalo ve arkadaşları (3) iyi planlanmış kör çalışmalarında psedosulkus görüntüsünün reflü larenjit tanısında hassas bir belirleyici olmadığına dikkat çekmişlerdir. Sonuç olarak, LFR tanısı için laringeal bulguların güvenilir bir gösterge olup olmadığı tartışmalıdır. Park ve arkadaşları (118) LFR semptomları olanlarda reflü bulma skoru pozitifliğini %80 bulmuşlardır ve pHmetre ile kanıtlanmış reflüsü olanlarda reflü bulgu skorunun duyarlılığını %80,7, özgüllüğünü %37,5 bulmuşlardır. Carr ve arkadaşları da (37) üst havayollarının laringoskopik incelemesinin LFR tanısında yüksek pozitif prediktif değerinin olduğunu belirtmişlerdir. Biz kendi çalışmamızda pHmetre ile gösterilmiş LFR'si olanlar ile olmayanlar arasında laringeal bulgular açısından fark göremedik.

Laringofaringeal reflü tanısında 24 saatlik çift problu (faringeal ve özefageal) pHmetre çalışmasının en güvenilir tanı yöntemi olduğu ileri sürülmüştür (24). Bununla beraber pHmetre çalışmalarında LFR'si olan hastaların %60-70'inde faringeal asit reflü olaylarının olduğu belirtilmiştir (119,120). Sağlıklı gönüllülerin ise %20'sinde faringeal asit reflü olayları görülmüştür (121). Bu sonuçlar da pHmetre çalışmalarının bile yüksek

duyarlılık ve özgülüğe sahip olmadığına işaret etmektedir. Bunun altında yatan neden tüm reflülerin asit içerikli olmayışı olabilir.

Sonuçlarımızı yorumlamadaki kısıtlılıklardan biri daha önce sağlıklı çocuklarda faringeal prob kullanımını ile çalışma yapılmamış olmasıdır. Günde kaç kez FR atağının normal olduğu, hangi reflü indeksinin üstünün patolojik olduğu bilinmemektedir. Bu durum çalışmamızda pHmetre verilerine göre LFR tanısı koymada zorluklara neden olmuştur. Daha önce yapılan iki erişkin çalışmasında sağlıklı kişilerde günde 6 keze kadar faringeal reflü görülebileceği belirtildiğinden biz de çalışmamızda altının üzerinde faringeal asit epizotu olanları LFR olarak kabul ettik (90,91). Bu veriler ışığında tanıda ideal reflü indeksinin 0,15 olduğu sonucuna vardık. Ancak bazı yayınlarda çocuklarda erişkine göre laringeal hasar oluşması için daha fazla reflü atağı gerektiğini savunanlar da olmuştur. Merati ve arkadaşları (30) yaptıkları metaanaliz çalışmasında, sağlıklı kişilerin %34'ünde hipofarinkste pH'nın 4'ün altına düştüğü atakların olduğunu göstermişler ancak bu atakların sürelerinin çok kısa olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki önemli kısıtlanmalardan birisi pHmetre çalışmalarında sadece asit reflülerin gösterilebilmesidir. Irwin ve arkadaşları (122) asit süpresyonu ile düzelmeyen ama laparoskopik fundoplikasyon sonrası düzelen kronik öksürüklü hastalar bildirmişlerdir.

Gastroözefageal ve laringofaringeal reflü tanısında kullanılan pek çok yöntem olmasına karşın 24 saatlik pH metre uygulamasının en duyarlı yöntem olduğu kabul edilmektedir (123). Astımlı hastaların yaklaşık %40'ında ise semptomsuz gizli reflü olduğu belirtilmektedir (124). Bu verilere göre kötü kontrollü astımı olanlarda ampirik olarak GÖRH tedavisi vermenin astım kontrolünü iyileştirebileceği ileri sürülebilir (77).

Astım tanı ve tedavisinde ulusal astım eğitim ve önleme program rehberleri astım kontrolü iyi olmayan hastalarda reflü varlığının araştırılmasını ve varsa tedavisinin astım semptomlarında iyileşmeye neden olacağını belirtmektedir (125). Buna karşın astımlı 304 hastanın pH metre ile incelendiği bir çalışmada reflünün akciğer fonksiyonları, bronşial aşırı duyarlılık ve kurtarıcı bronkodilatör kullanımı üzerine etkisinin olmadığını gösterilmiştir (126). Biz de çalışmamızda akciğer fonksiyonları ile hem GÖR hem LFR arasında bir ilişki göremedik.

Sonuç olarak, astımlı ocuklarda LFR sıklığı oldukça fazla olmasına karşın astım kontrolü üzerine etkili görülmemektedir. Laringofaringeal reflüyü öngörmede yakınmalar ve laringeal bulgular yetersiz kalmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda astımı olan 50 çocukta LFR ve GÖR sıklığı araştırılmış, semptomların ve larinks bulgularının 24 saatlik pHmetre ile uyumu değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Astımlı çocuklarda LFR ve GÖR oldukça sık görülmektedir.
2. Astımlı çocuklarda reflü semptomları ve laringeal bulgular pHmetre sonuçları ile doğrulanmış GÖR ve LFR tanısı için duyarlı ya da özgül değildir.
3. Astımın kontrol durumu, ağırlığı ve atopi varlığı ile GÖR veya LFR varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.
3. Rinit varlığı, reflü sıklığını ve reflü semptom skorlamasını etkilememiştir.
4. Astım tedavisinde kullanılan uzun etkili beta-agonistler reflü oluşumu için risk taşımamaktadır.
5. Solunum fonksiyon testleri ile reflü varlığı arasında astımlı çocuklarda bir ilişki bulunmamıştır.
6. Laringofaringeal reflüsü olan astımlı çocuklarda vokal nodül oluşumu daha sık görülmektedir.
7. Çocuklarda LFR tanısında, RI için cut-off değer $>0,15$ bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Little JP, Matthews BL, Glock MS, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;169:1–16.
2. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:385–8.
3. Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S. Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001;111:1735–41.
4. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32–5.
5. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:258–72.
6. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991 ;101:1–78.
7. Euler AR, Ament ME. Decreased lower esophageal sphincter pressure in children with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Dis Child* 1978 ;132:528-9.
8. Zalzal GH, Tran LP. Pediatric gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:151-61.
9. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 2002;81(9 Suppl 2):14-8.

10. Bach KK, McGuirt WF Jr, Postma GN. Pediatric laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002;81:27-31.
11. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:516-9.
12. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1099-108.
13. Amin MR, Postma GN, Johnson P, et al. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:374-8.
14. Maronian NC, Azadeh H, Waugh P, Hillel A. Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:606-12.
15. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;22:249-256.
16. Yellon RF, Parameswaran M, Brandom BW. Decreasing morbidity following laryngotracheal reconstruction in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:145-54.
17. Burton DM, Pransky SM, Katz RM, et al. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:742-9.
18. Walner DL, Holinger LD. Supraglottic stenosis in infants and children. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:337-41.
19. Bauman NM, Sandler AD, Schmidt C, et al. Reflex laryngospasm induced by stimulation of distal esophageal afferents. *Laryngoscope* 1994 ;104:209-14.

20. Bauman NM, Sandler AD, Smith RJ. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:23-32.
21. Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in the objective assessment of cough. *Lung* 2008;186 Suppl 1:48-54.
22. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991;101:596-605.
23. Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1213-20.
24. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, Carney AS. Reflux and laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:686-92.
25. Karkos PD, Leong SC, Apostolidou MT, Apostolidis T. Laryngeal manifestations and pediatric laryngopharyngeal reflux. *Am J Otolaryngol* 2006;27:200-3.
26. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002;16:274-7.
27. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001;111:1313-7.
28. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock PD, et al. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:448-50.
29. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002;16:564-79.
30. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:177-82.

31. Ulualp SO, Roland PS, Toohill RJ, Shaker R. Prevalence of gastroesophagopharyngeal acid reflux events: an evidence-based systematic review. *Am J Otolaryngol* 2005;26:239-44.
32. del Rosario JF, Orenstein SR. Evaluation and management of gastroesophageal reflux and pulmonary disease. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):209-15.
33. Haase GM, Meagher DP, Goldson E, et al. A unique teletransmission system for extended four-channel esophageal pH monitoring in infants and children. *J Pediatr Surg* 1987;22:68-74.
34. Rothstein FC, Halpin TC. High incidence of pulmonary symptoms in infants evaluated for esophageal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:450-3.
35. Smith LE, Kangaroo H, Byrne WJ. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Diagnostic Imaging* 1980;49:81-88.
36. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32 Suppl 2:S1-31.
37. Carr MM, Nagy ML, Pizzuto MP, et al. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ;127:369-74.
38. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, et al. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Health Care* 1995;9:211-217.

39. Newman LJ, Berezin S, San Filippo JA, et al. A new ambulatory system for extended esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:707-10.
40. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER). *Gastroenterology* 1987;92:1694.
41. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;184:10-14.
42. Powitzky ES, Khaitan L, Garrett CG, et al. Symptoms, quality of life, videolaryngoscopy, and twenty-four-hour triple-probe pH monitoring in patients with typical and extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:859-65.
43. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147-51.
44. Halstead LA. Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:683-88.
45. Contencin P, Maurage C, Ployet MJ, et al. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:135-44.
46. van den Abbeele T, Couloigner V, Faure C, Narcy P. The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastro-esophageal reflux disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:95-100.
47. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up. *Clin Pediatr (Phila)* 1991;30:435-40.
48. Hart JJ. Pediatric gastroesophageal reflux. *Am Fam Physician* 1996;54:2463-72.
49. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic

- tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 ;34(5):519-23.
50. Grøntved AM, West F. pH monitoring in patients with benign voice disorders. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:229-31.
51. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, et al. Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring: the importance of manometry. *Laryngoscope* 2001;111:1970-5.
52. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
53. Meyer TK, Olsen E, Merati A. Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:519-24.
54. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;26;333:1106-10.
55. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763-7.
56. Bough ID Jr, Sataloff RT, Castell DO, Hills JR, et al. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice* 1995;9:205-11.
57. Hassall E. Wrap session: is the Nissen slipping? Can medical treatment replace surgery for severe gastroesophageal reflux disease in children? *Am J Gastroenterol* 1995;90:1212-20.
58. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings *Laryngoscope* 2001;111:979-81.
- 59.. Aviv JE, Liu H, Parides M, et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1000-6

60. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002;81:7-9.
61. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice* 1996;10:215-16.
62. Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:588-9.
63. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, et al. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that of classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1114-6.
64. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010;36:671-8.
65. Osler WB. Bronchial asthma. The principles and practise of medicine. Appleton, New York, 1892: 497-501.
66. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
67. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, et al. Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-35.
68. Eid NS, Shepherd RW, Thompson MA. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:39-44.
69. Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med* 2009;360:1551-3.
70. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20.

71. Compte L, Garrigues V, Perpiña M, Ponce J. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000;37:175-82.
72. Faubion WA Jr, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998;73:166-73.
73. Harding SM, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Semin Gastrointest Dis* 1992;3:139-50.
74. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-402.
75. Choy D, Leung R. Gastro-oesophageal reflux disease and asthma. *Respirology* 1997;2:163-8.
76. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1206-11.
77. Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:60-3.
78. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-27.
79. Eryüksel E, Dogan M, Golabi P, et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux improves asthma symptoms in asthmatics. *J Asthma* 2006;43:539-42.
80. Loughlin CJ, Koufman JA, Averill DB, et al. Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope* 1996;106:1506-9.
81. Ihikawa T, Sekizawa SI, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G. Larynx vs. esophagus as reflexogenic sites for acid-induced bronchoconstriction in dogs. *J Appl Physiol* 1999;86:1226-30.
82. Cheung TK, Lam B, Lam KF, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients. *Chest* 2009;135:1181-5.

83. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
84. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158-63.
85. El-Sarag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
86. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010 ;125:e925-30.
87. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008. Available at: <http://www.ginasthma.org/>
88. Beaver ME, Stasney CR, Weitzel E, et al. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease with digital imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:103-8.
89. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *Kj Pediatr* 1979;95:763-8
90. Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2000;14:247-54.
91. Bove M, Ruth M, Cange L, Månsson I. 24-H pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: a normative study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:234-41.
92. Barakat M, Sherit AH, El-Kady ZM, Hasanean MH. Patterns of Gastrointestinal symptoms in children with wheezy chest. *Gut* 2006; 55: G-403.
93. Hughes DM, Spier S, Rivlin J, Levison H. Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatic patients. *J Pediatr* 1983;102: 666–72.

94. Chopra K, Matta SK, Madan N, Iyer S. Association of gastroesophageal reflux (GER) with bronchial asthma. *Indian Pediatr* 1995;32:1083–6.
95. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005;90: 956–60.
96. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:475-81.
97. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a Pediatric Practise Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:150-4.
98. Blecker U, de Pont SM, Hauser B, et al. The role of "occult" gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58:348-52.
99. Rothstein FC, Halpin TC. high incidence of pulmonary symptoms in infants evluated for esophageal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:450-3.
100. Nakase H, Itani T, Mimura J, et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:715-22.
101. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990;65:1255-8.
102. Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, et al. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:535-40.
103. Paterson WG. Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997;1:45B-50B.

104. Poder G, Bokay J, Parrak Z, Kelemen J. Occurrence of gastro-esophageal reflux and the efficiency of antireflux treatment in reactive airway diseases of children. *Med Sci Monit* 1997;3:485-8.
105. Tucci F, Resti M, Fontana R, et al. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:265–70.
106. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002;39:135-42.
107. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut* 2001;49:767-72.
108. Koufman JA, Belafsky PC, Daniel E, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9.
109. Bach KK, Koufman JA, Belafsky PC, et al. Symptoms, esophagoscopy findings and positional reflux patterns in pH-documented laryngopharyngeal reflux. (Submitted for publication)
110. Simons FER. What's in a name? The allergic-rhinitis-asthma connection. *Clin Exp Allergy Rev* 2003; 3:9-17.
111. Vaezi MF. Are there specific laryngeal signs for gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2007;102:723-4.
112. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007 ;102:716-22.
113. Ahmed T, Ableson TI, Hicks DM, et al. Chronic laryngitis associated with GERD: a large scale prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Gastroenterology* 2005; 128:M1769.

114. Milstein C, Charbel S, Hicks DM, et al. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique. *Laryngoscope* 2005; 115:2256–61.
115. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112:1019–24.
116. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1742–5.
117. Toohill RJ. The psychosomatic aspects of children with vocal nodules. *Arch Otolaryngol* 1975;101:591–5.
118. Park KH, Choi SM, Kwon SU, et al. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 ;134:81-5.
119. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:725–30.
120. Shaker R, Bardan E, Gu C, et al. Intrapharyngeal distribution of gastric acid refluxate. *Laryngoscope* 2003; 113:1182–91.
121. Shaker R, Dodds WJ, Helm JF, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;109:1575–82.
122. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132-40.
123. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-91,
124. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague

WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.

125. National Heart Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full report. 2007.

126. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:809-16.

EK-1:**HASTA KAYIT FORMU**

HASTA NO:

AD,SOYAD:

DOSYA NO:

DOĞUM TARİHİ:

ADRES:

TELEFON:

Boy:

Kilo:

ASTIM KONTROL DURUMU

ASTIM ŞİDDETİ:

-HAFİF PERSİSTAN

-ORTA PERSİSTAN

ALDIĞI TEDAVİ:**FİZİK İNCELEME:****SFT:**

FEV1:

FVC:

FEV1/FVC:

PEF:

MEF25-75:

Deri testi:

REFLÜ BELİRTİ İNDEKSİ:

Son 1 ay içerisinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi? Uygun yanıtı işaretleyiniz.						
Ses kısıklığı veya sesinizle ilgili bir problem	0	1	2	3	4	5
Boğaz temizleme	0	1	2	3	4	5
Fazla boğaz akıntısı veya burun arkasına akıntı	0	1	2	3	4	5
Yiyecek, içecek veya hap yutmakta zorluk	0	1	2	3	4	5
Yemek yedikten veya uzandıktan sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes almakta zorluk veya tıkanıklık atakları	0	1	2	3	4	5
Sıkıntı veren öksürük	0	1	2	3	4	5
Boğazda takılma veya yumru hissi	0	1	2	3	4	5
Ağza acı su gelmesi, genizde yanma hissi	0	1	2	3	4	5

TOPLAM:

REFLÜ BULGU İNDEKSİ:

Aşağıdaki bulguları şiddetine göre 1-3 arasında puanlayınız. Bulgu yoksa 0 puan veriniz.

	0	1	2	3
Posterior supraglottiste ödem				
Vokal katlantılarda ödem				
Subglottiste ödem				
Posterior supraglottiste eritem				
Vokal katlantılarda eritem				
Subglottiste eritem				

Aşağıdakilere varsa 1 puan, yoksa 0 puan veriniz.

	0	1
Lökoplaki		
Nodüller veya prenodüller		
Polip(ler)		
Posterior pakidermi		
Veb (anterior mikroveb olabilir)		
Kontakt granülom		

TOPLAM:

PHMETRE SONUCU:

	Sensör 1	Sensör 2
Reflü var/yok		
Reflü indeksi		
pHmetre kalış süresi		
Toplam reflü zamanı		
En uzun reflü periyodu sayısı (>5dak)		
En uzun reflü süresi		

EK-2:

**UZUN SÜRELİ (24 SAATLİK) ÖSEFAGEAL (YEMEK BORUSU) VE FARİNGEAL
(YUTAK) Ph İZLEMİ
BİLGİLENDİRME ve ONAM FORMU**

Sayın veli / hastamız, çocuğunuzu bize getirme nedeni olan yakınmaları, bu yakınmalara neden olabilecek bir hastalığın (gastroösefageal reflü; mide içeriğinin yemek borusuna kaçması veya laringofaringeal reflü; mide içeriğinin yemek borusu aracılığı ile yutak ve gırtlak bölgesine kaçması) olup olmadığını görmek için çocuğunuza uzun süreli (genellikle 24 saat) ösefageal pH izlemi yapmamızı gerektirmektedir.

Bu işlem için kalınlığı 2 mm kadar olan bir kateter burun yoluyla ilerletilerek yemek borusunun alt ucuna yerleştirilmektedir. Bu kateter yardımıyla yemek borusu içindeki mide asit kaçırları uzun süre kaydedilmekte ve günlük kaçırlar toplu halde değerlendirilebilmektedir.

İşlem, sadece kateter burundan geçirilirken ve ağzın arka kısmındayken (yutak) hafif bir yanma ya da bulantı hissi yapmaktadır. Bunun dışında ağrı ya da rahatsız edici bir durum yaratmamaktadır. Kateter takıldıktan sonra çocukların günlük yaşamları ve beslenmeleri etkilenmemektedir.

Yapılacak işlem çok düşük riskli bir girişim olup işleme bağlı gelişebilecek istenmeyen yan etkiler yok denecek kadar azdır. İşlem sırasında kateter ucunun yemek borusu yerine soluk borusuna kaçması (hastanın öksürmesine neden olur, bir tehlikesi olmayıp kateter geri çekilip tekrar itilir), yemek borusu ya da yoldaki herhangi bir bölgede kıvrılıp ilerlememesi (yine kateter geri çekilip uygun pozisyona gelince tekrar itilir) olabilir. Yeterli sürede kayıt yapıldıktan sonra kateter burundan çıkartılacaktır. Kayıt süresince ve sonrasında hastalarda bir rahatsızlık olmamaktadır.

Bu işlem, mideden yemek borusuna kaçış olup olmadığının saptanmasında şu an için en güvenilir yöntem olup reflüyü (besin kaçıışı) saptamada duyarlılığı en yüksek tetkikdir. Bu işlemin yapılmasını istemediğiniz takdirde mideden yemek borusuna reflü (besin kaçıışı) varlığını göstermek için sintigrafi, baryumlu (ilaçlı) yemek borusu ve mide filmi gibi tanısal değeri daha düşük işlemler yapılabilir. Mideden gırtlak bölgesine reflüyü (besin kaçıışı) gösteren en iyi test yine 24 saatlik pHmetre ölçümüdür. Bunun yerine tanısal değeri daha düşük olan gırtlak bölgesinin muayene ile incelenmesi yapılabilir.

İşlem öncesi ve sonrasıyla ilgili herhangi bir sorunuz varsa her zaman ilgili doktorunuza sorabilirsiniz. Sorularınız için; 0362 3121919-3630 numaralı telefonları arayabilirsiniz.

HASTA KABUL ONAMI

24 saatlik ösefageal pH monitorizasyonu hakkında, bu uygulamanın nasıl yapılacağı ve uygulama sırasında karşılaşılabilecek rahatsızlıklar ve yararları konusunda bilgilendirildim. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. İşlem sırasında beklenmeyen bir durum olursa işlemi yapan doktorun gereken tıbbi desteği yapması için izin veriyorum. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Vasi Adı ve Soyadı:

İmza:

Tarih:

(Yakınlığı.....)

Yukarıda ismi yazılı hasta/hasta yakınına tarafımdan, hastalığı ve yapılacak olan girişim ve riskleri ve ona ait komplikasyonlar hakkında yeterli ve tatmin edici açıklamalar yapılmıştır. Hasta/yakını girişime yönelik yeterince aydınlatıldığına dair kendi rızası ile bu formu imzalayarak onaylamıştır.

Doktor Adı ve Soyadı:

İmza:

Tarih: