

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

LARENGOFARENGEAL REFLÜ HASTALARINDA KOKU
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yusuf Çağdaş KUMBUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Murat DAMAR

ZONGULDAK

2015

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

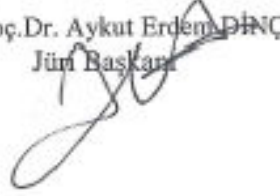
Tez Başlığı : Laringofarengeal Reflü Hastalarında Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Yusuf Çağdaş KUMBUL

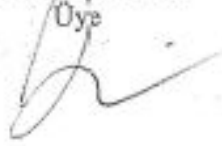
Tez Savunma Tarihi: 15/05/2015

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Murat DAMAR

Yrd.Doç.Dr. Aykut Erdem DİNÇ
Jüri Başkanı



Prof. Dr. M. Bülent UĞUR
Üye



Yrd.Doç.Dr. Murat DAMAR
Üye



Prof.Dr. Taner SAYGAKTAROĞLU
Dekan



UYGUNDUR
Dekan



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Murat Damar'a

Bülent Ecevit Üniversitesi'nden ayrılımlarına rağmen KBB'nin temellerini onlardan öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Fikret Çınar'a, Prof.Dr.Mehmet Birol Uğur'a, Doç. Dr. Hakan Tutar'a

Klinikteki hocalarımızdan Yrd. Doç. Dr. Aykut Erdem Dinç'e, Yrd. Doç. Dr. Sultan Şevik Eliçora'ya, Yrd.Doç.Dr. Sultan Bişkin'e ve Yrd. Doç. Dr. Duygu Erdem'e

Asistan arkadaşlarım'a

Hastanemizde çalışıp işlerimizin yürümesine katkı sağlayan hemşire, sekreter, personel ve diğer hastane çalışanlarına,

Çalışmamızın istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Mustafa Çağatay Büyükuysal'a

Bana baba olma sevincini yaşatan; Gülse Duru'mun annesi, canım eşime,

Beni bugünlere getiren anneme ve babama teşekkürü borç bilirim...

Dr. Yusuf Çağdaş KUMBUL

Zonguldak, 2015

ÖZET

Yusuf Çağdaş Kumbul, Laringofarengeal Reflü Hastalarında Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları – Baş ve Boyun Cerrahisi Tezi, Zonguldak, 2015.

Literatürde larengofarengeal reflü hastalığının nazal, orofarengeal, otolojik etkileri üzerine birçok çalışma olmasına rağmen koku fonksiyonları üzerine yapılmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız larengofarengeal reflü hastalarında koku fonksiyonlarını değerlendirmektir.

Bu çalışma prospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiş olup Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapıldı.

Çalışma kontrol ve reflü grubu olmak üzere 2 gruptan oluşmaktaydı. Her grupta 50'şer hasta mevcuttu. Kontrol grubu kbb polikliniğine gelen hastalardan seçildi. Reflü grubuna reflü tanısı koyarken reflü semptom indeksi ve reflü bulgu skorlamasından faydalanıldı. Her iki grupta da (reflü grubu ve kontrol grubu) kronik sinonazal enfeksiyon hastalığı olanlar, alerjik riniti olanlar, aktif üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar, septum deviasyonu olanlar, nazal polip hastaları, daha öncesinde kafa travması geçirmiş hastalar, üst solunum yolları enfeksiyonu sonrası koku duyusunu kaybetmiş hastalar, intrakraniyal ve koku yollarıyla ilgili maligniteye sahip olan hastalar, baş-boyun malignitesi nedeniyle RT alan hastalar, kronik hastalıklar nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, herhangi bir sebeple nazal cerrahi geçiren hastalar, psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra bu 2 gruba CCCRC koku testi yapıp sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Grupların demografik özelliklerine bakıldığında cinsiyet ve sigara kullanım oranları açısından istatistiksel fark bulunmazken yaş değişkeni açısından istatistiksel fark mevcuttu. Yaş değişkeninin etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi yapıldı. Kovaryans analiz yapılmadan önce hesaplanan ortalama skorlar ve

kovaryans analiz yapıldıktan sonra hesaplanan ortalama skorlar karşılaştırıldı. P değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak larengofarengeal reflü hastalığının koku fonksiyonları üzerine negatif etkisi bulundu. Bu çalışmanın gücünün artırılması için reflü tanısı koyarken pHmetrinin kullanılmasının ve hayvan deneyleri ile olfaktör alanın histopatolojik olarak incelemesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca anti-reflü tedavi ile koku fonksiyonlarındaki düzelmeye bakılarak bizim çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Larengofarengeal reflü, koku kaybı, connecticut chemosensory clinical research center, reflü semptom indeksi, reflü bulgu skoru

ABSTRACT

Yusuf Çağdaş Kumbul, Assessment of olfactory function in patients with laryngopharyngeal reflux, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Ear Nose Throat Diseases - Head and Neck Surgery, Zonguldak, 2015

Although there are many studies related to nasal, oropharyngeal, otologic effects of laryngopharyngeal reflux disease, no researches on smelling functions are provided in literature. The aim of this study is to evaluate the smelling functions on laryngopharyngeal reflux patients.

This research is designed as prospective study and applied in Bulent Ecevit University Medicine Faculty Hospital.

This study is implemented with two groups named as control and reflux. In each group, there exist 50 patients. Participants of control group are selected from patients of ear nose throat clinics. While making reflux diagnosis on patients for reflux group, reflux symptom index and reflux symptom scoring method are used.

For each group (reflux and control groups), the participants who have cronic sinonasal infection disease, allergic rhinitis, active upper respiratory infection, septum deviation, nasal polyposis disease, the patients who are head traumatized before, persons who lose sense of smell after upper respiratory infection, patients who have malignancy related to intrakranial and smelling pathways, patients who take RT because of head and neck malignancy, patients who drug usage story because of cronic diseases and who survive nasal surgery for any reason, and participants who have psychiatric or neurologic disease are excluded from research. After that, CCCRC smelling test is applied to each group and the results are analyzed statistically.

According to the demographic characteristics of groups, there is no significant difference based on gender and ratio of cigarette use, however, there exists a statistical difference related to age variable. Covariance analysis is made to remove the age variable effect. Average scores which are calculated before

covariance analysis is done and average scores calculated after covariance analysis are compared. The comparisons which have p-values lower than 0.05 are accepted as statistically meaningful.

As a result, negative impact of laryngopharyngeal reflux disease on smelling functions is found. To increase the effect of this research, using PH meter to diagnose reflux and examining olfactory area histopathologically with animal testing will be beneficial. Also, the results that support our study can be reached by looking to improvements on smelling functions with anti-reflux treatment.

Key Words: Laryngopharyngeal reflux, smell loss, connecticut chemosensory clinical research center, reflux symptom index, reflux finding scores

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Larenks Anatomisi	2
2.1.1. Larenks kırkırdakları	2
2.1.2. Larenks eklemleri.....	3
2.1.3. Larenksin membranları	3
2.1.4. Larenksin ligamanları.....	4
2.1.5. Larenks kasları	4
2.1.6. Larenksin sinirleri	6
2.1.7. Larenksin fonksiyonları	7
2.1.8. Endolarenks.....	7
2.2. Reflü.....	8
2.2.1. Tarihçe.....	8
2.2.2. Gör ve lfr farkı	9
2.2.3. Tanı	11
2.2.4. Fizik muayene	13
2.2.5. Laboratuvar tanı testleri	16
2.2.6. Tedavi.....	18
2.3. Burun ve Koku	19
2.3.1. Burun embriyolojisi	19
2.3.2. Burun anatomisi	20
2.3.3. Nazal kavite.....	26

2.3.4. Burun kanlanması.....	28
2.3.5. Nazal kavitenin innervasyonu	29
2.3.6. Nazal kavitenin histoloji	31
2.3.7. Burun fizyolojisi	34
2.3.8. Koku fizyolojisi.....	35
2.3.9. Koku alma bozuklukları.....	40
2.3.10. Koku testleri	43
3. ÇALIŞMA.....	45
3.1. Materyal ve Metod	45
3.2. Koku Testi Uygulaması.....	46
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER.....	72
Ek 1 Reflü Semptom İndeksi	72
Ek 2 Reflü Bulgu Skorlaması.....	73
Ek 3 Etik Kurul Onayı.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Akustik yol
AÖS	: Alt özefagus sfinkteri
ATP	: Adenozin 3 fosfat
BET	: Butanol eşik testi
C-AMP	: Siklik adenozin monofosfat
CCCRC	: Connecticut chemosensory clinical research center
C-GMP	: Siklik guanozin monofosfat
EOG	: Elektro-olfaktogram
GOLF	: G-protein
GÖR	: Gastroözefageal reflü
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
H2RA	: H2 reseptör antagonisti
IP3	: İnositol triphosphate
IDEN	: İdentifikasyon
KA	: Karbonikanhidraz
KBB	: Kulak burun boğaz
KBP	: Koku bağlayıcı protein
LFR	: Larengofarengeal reflü
NO	: Nitrik oksit
ORT.	: Ortalama
OSİT	: Odor stick identification test
PPI	: Proton pompa inhibitörü
TPN	: Total parenteral nütrisyon
UPSIT	: University of pennsylvania smell identification test
ÜÖS	: Üst özefagus sfinkteri
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1: Larenksin kıkırdak, eklem ve membranları (Posterior dan görünüm).....	4
2: İntrensek larenks kaslarının superiordan görünüşü	6
3: İntrensek larenks kaslarının posterior ve lateral den görünüşü.....	6
4: Burun orta bölmeyi oluşturan yapılar	23
5: Burun dış iskelet yapısı.....	24
6: Burun ve diğer yüz kasları	26
7: Burun lateral duvarı oluşturan yapılar	28
8: Burun boşluğunun kanlanması.....	29
9: Burun boşluğunun innervasyonunu yapan sinirler	30
10: Olfaktör alan	31
11: Olfaktor epitel.....	31
12: Olfaktor Bulbus	33
13: Koku yolları	34
14: G proteini ve sinyal iletimi	37
15: Vomeronasal organ.....	39
16: Butanol eşik testinde kullanılan farklı konsantrasyonlardaki şişeler.....	47
17: İdentifikasyon koku testindeki esanslar (1. koku viks esansı, 2. koku fıstık yağı esansı, 3. koku saf sabun esansı, 4. koku kahve esansı, 5. koku bebek pudrası esansı, 6. koku çikolata esansı, 7. koku naftalin esansı, 8. koku tarçın esansı.)	47
18: Grupların cinsiyete göre karşılaştırılması	49
19: Gruplardaki sigara kullanım oranları.....	50
20: Grupların yaş ortalaması.....	51
21: Bet, İdentifikasyon Testi, CCCRC total skorlarının ortalamaları ve yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonraki düzeltilmiş ortalamaları.....	52
22: Kontrol grubundaki hastaların koku kayıp derecelerine göre dağılımı	54
23: Reflü grubundaki hastaların koku kayıp derecelerine göre dağılımı.....	54

TABLO DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1: GÖR ve LFR farkı	11
2: LFR ile ilişkili KBB semptomları.....	12
3: Reflü semptom indeksi (RSİ)	13
4: Reflü bulgu skoru (RBS)	14
5: Koku alma bozukluğu yapan nedenler (73).....	42
6: Gruplardaki hasta sayıları ve yüzdeleri	49
7: Gruplardaki hastaların sigara kullanımı açısından dağılımı	50
8: Gruplardaki hastaların yaş özellikleri	51
9: Düzeltilmemiş koku testi verileri ve p değerleri.....	53
10: Düzeltilmiş koku testi verileri ve p değerleri.....	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Larengofarengal reflü (LFR), üst aerodigestif yollar ile yakın ilişki halinde olan larengofarengal boşluk içinde mide içeriğinin bulunmasıdır. Bu patoloji bazı yazarlar tarafından ayrı bir antite olarak düşünülürken, bazıları da bu durumun gastroözefageal reflünün ekstraözefageal bir formu olarak kabul etmektedir. Yapılan çalışmalar larengofarengal reflünün patofizyolojisinin gastroözofageal reflüden farklı olduğunu göstermiştir (1).

KBB hekimlerine başvuran hastaların % 4-10'un da larengofarengal reflü olduğu tahmin edilmektedir (2). Başlıca belirtileri boğaz temizleme, ses kısıklığı, kronik öksürük, geniz akıntısı, ağız kokusu, yutma güçlüğü, farenkste yabancı cisim hissidir. Larengofarengal reflüde direkt larengoskopide mukozal ödem, kızarıklık, ventriküler obliterasyon, interaritenoid hipertrofi ve larengal granülomlar gözlelenebilir (1). Orofarenks muayenesinde posterior faringeal duvarda submukozal lenfoid doku adacıkları bulunabilir.

Koku, üst solunum yolları mukozasında özelleşmiş hücreler tarafından sağlanan duyuşsal bir fonksiyondur. Toplum kökenli son çalışmalarda gösterildiği gibi koku bozuklukları, tahmin edilenden çok daha yüksek oranda görülür (3). Bir çalışmada toplumdaki azalmış olfaktör fonksiyon frekansının % 16 gibi yüksek olduğu ve toplumun % 5'inin fonksiyonel anosmik olduğu belirtilmiştir (4). Koku duyusunun insan davranışları, cinsel fonksiyonlar vb gibi birçok olayda etkisi bulunmasına rağmen koku kaybı, hastalar ve doktorlar tarafından yeteri kadar önemsenmemektedir.

Larengofarengal reflü üst hava yolundaki birçok hastalığın gelişiminde önemli bir etiyolojik faktördür (5). Bu hastalığın nazal, larengal, otolojik bozukluklardaki olası etkileri literatürde araştırılmıştır (6,7,8,9). Daha önceki çalışmalarda larengofarengal reflünün koku fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada amacımız larengofarengal reflünün koku fonksiyonları üzerine olan etkisini CCCRC koku testi kullanarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Larenks, alt hava yollarına geçişi kontrol eden kapak gibi bir yapıdır (10). Solunum, konuşma, yutma ve öksürük fonksiyonları olan larenks erişkinlerde 3-6. servikal vertebra, çocuklarda ise 1-4. servikal vertebralar arasında yer alır. Larenks mukozası yukarıda farenks, aşağıda ise trakea ile devam eder. Larenkste hyoid kemik, 9 adet kıkırdak ile bunları tespit eden ligamentler, membranlar ve kaslar mevcuttur (11).

2.1. Larenks Anatomisi

2.1.1. Larenks kıkırdakları

Tek kıkırdaklar: 3 adet tek kıkırdak vardır.

Tiroid kıkırdak: Larenksin en büyük tek kıkırdağıdır. Larenksin yumuşak dokularını taşır, hava yolunun açık kalmasını sağlar. 2 adet ala lamina, ikişer adet üst ve alt kornusu vardır. Açıklığı arkaya bakan, kalkan şeklinde bir yapısı mevcuttur.

Krikoid kıkırdak: Tiroid kıkırdağın altında bulunur. Krikoid kartilaj larengeal kıkırdakların en sağlamıdır ve yüzüğe benzer şekle sahiptir. İntrensek larenks kaslarının tutunduğu bu kıkırdak tüm larenkse temel oluşturur.

Epiglot: Larenks üst kısmında yaprak biçiminde tek kıkırdaktır. Alt ucu (petiolus), tiroid kıkırdağın iç yüzünde laminaların birleştiği bölgeye bağlanmıştır.

Çift kıkırdaklar: Üç tane çift kıkırdak vardır.

Aritenoid kıkırdaklar: Larenksin başlıca hareketli kıkırdağıdır. Çift kıkırdakların en büyüğüdür. Aritenoid kıkırdağın anterior çıkıntısı vokal proses olarak adlandırılır ve tiroaritenoid kasın tutunma bölgesidir. Aritenoid kıkırdağın lateral çıkıntısı ise musküler proses olarak isimlendirilir ki burası, lateral ve posterior krikoaritenoid kasların tutunma bölgesidir.

Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdağı): Aritenoid kıkırdaklar ile eklem yaparlar.

Kuneiform kıkırdaklar (Wrisberg kıkırdağı): Her ariepiglottik fold içinde birer tane vardır. Fonksiyonları pasif destek olan bu kıkırdaklar eklem yapmazlar (10,11).

2.1.2. Larenks eklemleri

Larenksin her bir tarafta 2 eklemi vardır.

Krikotiroid Eklem: Tiroid kartilajın inferior kornusu ve krikoid kartilajın posteromedial parçası arasındaki küçük bir eklemdir.

Krikoaritenoid Eklem: Aritenoid ve krikoid kıkırdak aralarında kapsüler ligamanla ve posterior krikoaritenoid ligamanla kuvvetlendirilmiş sinovyal eklem yaparlar.

Kornikuloaritenoid Eklem: Aritenoid ve kornikulat kıkırdaklar fibröz bir doku ile birbirine bağlanmışlardır. Yarı oynar eklemdir (12).

2.1.3. Larenksin membranları

Tirohyoid membran: Tiroid kıkırdak üst kenarı ile hyoid kemiğin korpusu ve kornu majusları arasında uzanan bu membranı superior larengeal damar, sinir ve supraglottik lenfatik pedikül deler.

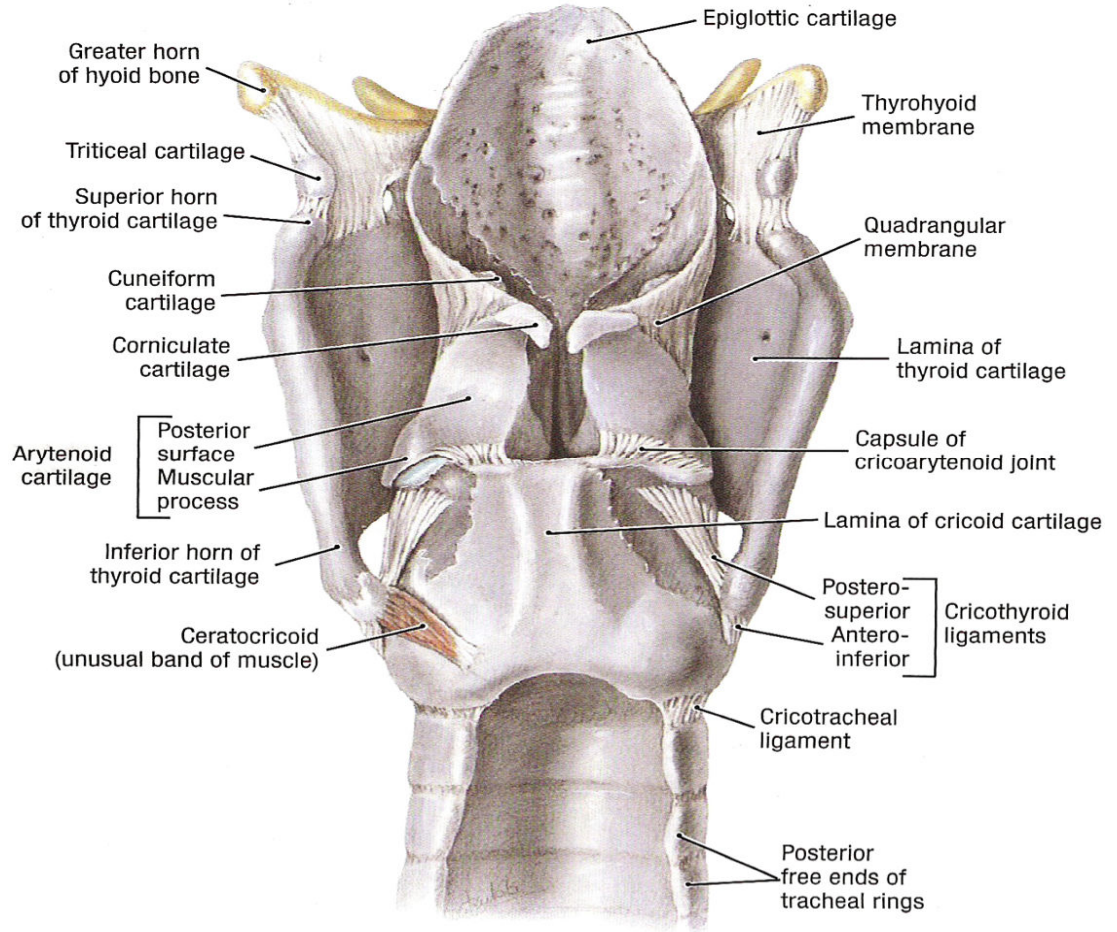
Kuadrangüler membran: Önde epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar, her iki tarafta arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kartilajın medial yüzüne tutunur.

Konus elastikus (Krikovokal membran): Altta krikoid kıkırdağın üst kenarına tutunarak yanlara doğru ilerler.

Krikotiroid membran: Krikoid kıkırdağı tiroid kıkırdağa asar. Hava yolunun cilde en yakın olduğu yerdir.

2.1.4. Larenksin ligamanları

Anterior kommisür tendonu (Broyles ligamenti): Tiroid çentiğın alt kenarından başlayıp altta vokal ligamentlerin ön tutanma yerine kadar uzanan fibröz bir yapıdır (11,12).



Şekil 1: Larenksin kıkırdak, eklem ve membranları (Posteriordan görünüm)

2.1.5. Larenks kasları

Ekstresek ve intrensek kaslar olmak üzere 2 grupta incelenirler.

1.Ekstresek Kaslar: Larenksin hareketini ve fiksasyonu sağlarlar.

Depresör grup: Tirohiyoid, sternohiyoid, omohiyoid ve sternotiroid adalelerdir.

Elevatör grup: Geniohiyoid, digastrik, stilofarengal, stilohiyoid ve tirohiyoid kaslardır. Depresör adaleler ansa hipoglossi, elevatör adaleler ise 5., 7. ve 9. sinirler tarafından inerve olurlar.

Farengal grup: Orta ve inferior konstriktör kaslar larenkse tutunur ve larenks üzerinde etki ederler. Orta konstriktörler hyoid kemikten çıkıp arkaya ve yukarıya çekerler. Inferior konstriktörler tiroid kartıajın her bir yanındaki oblik çizgiden çıkar ve larenksi arkaya ve yukarıya doğru çekerler. Krikofaringeus, özefagusun giriş yerini çevreleyen kesintisiz bir kastır ve krikoid kıkırdağın her 2 tarafına tutunur. Bu kas üst özefagus sfinkterini meydana getirir.

2.İntrensek Kaslar: Başlangıç ve bitiş yerleri larengal yapılar içerisinde kalır.

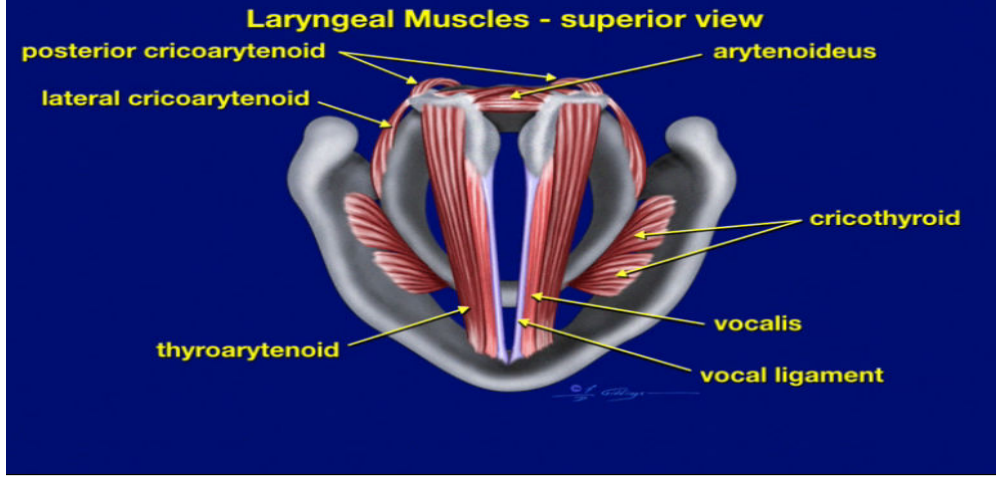
Posterior krikoaritenoid kas: Vokal kordların ana abdüktörüdür. N.larengus rekürrensın posterior dalı ile innerve olur.

Laterel krikoaritenoid kas: İki çift olup vokal kordlara addüksiyon yaptırır. Posterior krikoaritenoid kasa zıt çalışır.

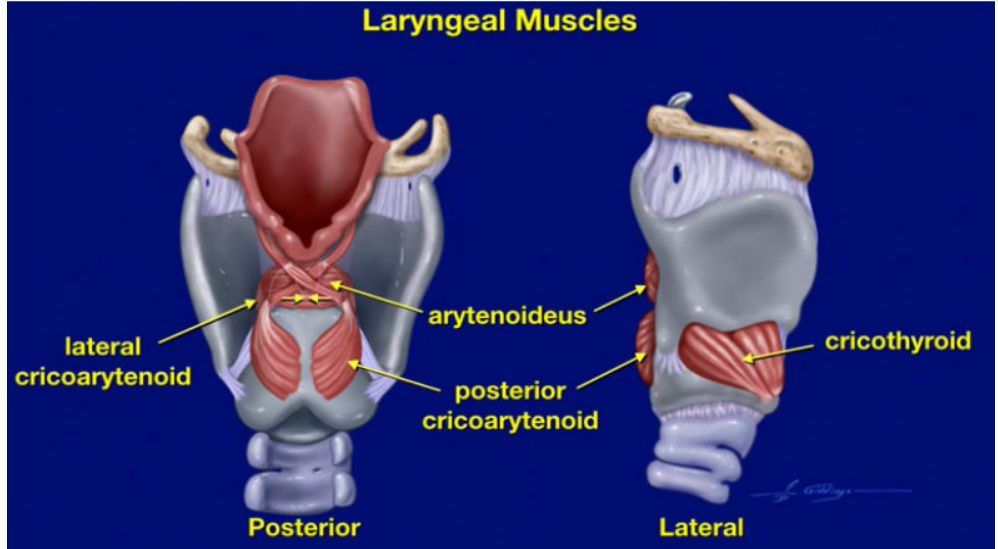
İnteraritenoid kas: Tek kas olup, oblik ve transvers lifleri vardır. Çift taraflı olarak N.larengus rekürrens ile innerve olduğu için tek taraflı sinir paralizilerinden etkilenmez.

Tiroaritenoid kas (M.Vokalis): Tiroid kıkırdaktan çıktıktan sonra aritenoid kıkırdağa ve vokal ligamana bağlanır.

Krikotiroid kas: Kordların başlıca gericiisi olup kordları hem gerer hem de uzatır. Bu kas kasıldığında kordlar uzar, glottik alan genişler. Bu durum solunum esnasında ekspirasyon rezistansını azaltır ve ekspirasyon zamanını kısaltır (10,11,12).



Şekil 2: İntrensek larenks kaslarının superiordan görünüşü



Şekil 3: İntrensek larenks kaslarının posterior ve lateralden görünüşü

2.1.6. Larenksin sinirleri

N.Vagus tarafından sağlanır. N.Laringeus superior ve inferior olmak üzere ikiye ayrılır.

1. N. Larengus superior: İç ve dış olmak üzere 2 dalı vardır. İç dal duyuşal olup larenks kavitesinin vokal kordlara kadar olan bölümünün duyuşunu sağlar.

2. N. Larengus inferior (rekurrens): Solda aort arkının etrafından sağda ise subklavian arterin etrafından yukarıya dönerek larenksin intrinsek kaslarını innerve eder (12).

2.1.7. Larenksin fonksiyonları

1. Solunum: Larenksin primer fonksiyonu alt hava yollarının korunmasıdır. Solunum sırasında, frenik sinir stimülasyonu ile diaframın aşağı inişi başlamadan önce N. larengus inferior stimülasyonu ile glottik açılma başlar.

2. Sfinkterik fonksiyon: Larenksin görevi yiyecekleri ösefagusa yönlendirmek ve solunum yollarını korumaktır. Bu görevde yutma sırasında solunum refleksinin inhibisyonu, glottik sfinkterin kapanması, larenksin yukarı ve öne gelerek larenks girişinin dil kökü ve epiglot tarafından kapanması şeklinde gerçekleştirir.

3. Konuşma: Konuşma üç sistemin kombine çalışması ile olur. Bunlardan ilki jeneratör sistemdir ve basınçlı hava çıkışını sağlayan akciğerler tarafından oluşturulur. İkincisi vibratuar sistemdir ve bu görevi larenks üstlenir.

4. Toraksın stabilizasyonu: Karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak vermek amacıyla larenks, kapanarak intratorasik basıncı arttırır (13).

2.1.8. Endolarenks

Larenksin, larengofarenkse açıldığı yer olan aditus larengeustan başlar. Trakea ile devam eden krikoid kıkırdak alt kenarına kadar iner.

1) Vallecula ve dil kökü: Vallecula önde dil kökü ile arkada epiglotun lingual yüzü arasında kalan boşluktur. Tabanda hyoepiglottik ligament ile ikiye ayrılır.

2) Piriform sinüs: Ariepiglotik plikalar ve tiroid kıkırdağın iç yüzü arasında yer alır.

Ön duvarı kapalı ancak arka duvarı açıktır.

3) Yalancı vokal kordlar: Ventriküler band olarak da anılırlar. Ventriküler ligament ve tiroaritenoid kasın dış parçasının üst kısmını örten mukoza oluşturur.

4) Larengeal ventrikül: Vokal kord ve ventriküler band arasında yer alan bir çukurdur. Aritenoid ve tiroaritenoid kasın dış parçasının üst kısmını örten mukoza oluşturur. Tiroid kıkırdak ön parçası arasında uzanır. Larengeal ventrikül tiroid kartilaj ile bant ventriküller arasında yukarıya doğru uzanarak kör bir kese şeklinde sonlanır.

5) Vokal kordlar: Kavite içerisine yalancı kordlardan daha fazla çıkıntı yapar ve daha alt bir seviyede yer alırlar. Kordlar arasında yer alan açıklığa “ Rima glottis “ adı verilir.

6) Posterior komissür: Vokal kordların posterior kısmını oluşturan aritenoidlerin vokal çıkıntıları arasında kalan bölgeye posterior komissür denir.

7) Posterior larenks: Aritenoid ve kornikülat kıkırdakların arkası ve konstrüktör faringeus inferior kasın ön yüzü arasındaki bölgedir (13).

2.2. Reflü

2.2.1. Tarihçe

Gastroözefageal reflü (GÖR), mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın özefagusa geri kaçışıdır (14). İlk olarak 1935 yılında Winkelstein tarafından erişkinlerde peptik özefajit olarak tanımlanmıştır (15).

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) reflü ile ilgili semptom ve komplikasyonlar geliştiğinde oluşur. Laringofaringeal reflü (LFR) ise, GÖR'ün daha ileri aşamasıdır ve burada mide içeriğinin geri kaçışı, üst özefageal sfinkterin (ÜÖS) de üzerine erişecek şiddettedir (14,16).

GÖR'ün ekstraözefageal manifestasyonlarından olan LFR ilk kez J.Cherry (17) ve K.Malcoson (18) tarafından 1968 yılında tanımlandı. İlk tanımlanan

lezyonlar larenksin ülser ve granülomları idi. 1970'ten 1980'li yılların ortalarına kadar GÖR ile ilişkili larengeal manifestasyonları ilk defa tanımlayan yazılar yayınlandı (19). Bunlar arasında posterior larenjit, larengeal stenoz, larengeal kanserler sayılabilir.

1987 yılında Wiener ilk defa hem farenkse (üst özafagus sfinkterinin hemen üstüne) hem de özefagusa pH probu yerleştirerek 24 saatlik ambulatuar çift problu pH monitorizasyonu yaparak klinik LFR'si olan hasta grubunun çoğunda farenkste asit varlığını göstermiştir (20).

LFR terimi 2002 yılında Amerikan Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından yayınlanan pozisyon raporunda kabul görmüştür ve "reflü larenjit", "larengeal reflü", "gastrofarengeal reflü" "farengoözefageal reflü", "supraözefageal reflü", "ekstraözefageal reflü", "atipik reflü" gibi pek çok sinonimi vardır (21,22,23).

2000'li yılların başındaki LFR ile ilgili çalışmalar ise üç problu pH monitörizasyonu, kanda pepsin değerini ölçen immunassay yöntemi, larenks endoskopisi ile bulgu ve semptomların skorlanması gibi reflü tanısını kesinleştirmeye yönelik çalışmalardır.

Klinik olarak GÖR 'ün tipik şekli, alt özefageal segmentte özefajitin neden olduğu retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları ile karakterlidir. Tipik semptomların ön planda olmadığı atipik GÖR klinik şekilleri ise, semptom veya bulguların ortaya çıktığı sistem ve organlara göre çeşitlilikler gösterir (21). Ekstraözefageal klinik tablolar veya supraözefageal komplikasyonlar olarak da adlandırılan bu atipik hastalık şekillerinde larenks, farenks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir (24).

2.2.2. Gör ve lfr farkı

LFR mekanizması, manifestasyonu ve tedavisi ile klasik GÖR'den farklıdır (25). LFR ve GÖR asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir, ancak larenks mukozası özefagusla karşılaştırıldığında asit ve pepsine daha duyarlıdır. 24 saat içerisinde 50 özefageal reflü epizodu normal kabul edilirken

deneysel olarak haftada üç reflü epizodu belirgin larengeal hasar oluşturmuştur. Aktive pepsin asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (19). Özefagus; larenks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal bariyer ve peristaltizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmalara sahiptir (26). Özefagus epitelinde pH 4.0'un, larenks epitelinde ise pH 5.0'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (19). Bu nedenle özefajit gelişimi için yeterli reflü oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkar yani patolojik GÖR olmadığı durumda da LFR olabilmektedir.

GÖR mide içeriğinin özefagusu geri kaçıışı şeklinde tanımlanır. LFR ise mide içeriğinin ÜÖS'ni geçerek larengofarenkse geri akımıdır. GÖR'de esas defekt AÖS disfonksiyonu iken LFR'de ÜÖS bozukluğudur. Ayrıca GÖR'lü hastalarda LFR'de olmayan dismotilite ve uzamış özefageal asit klirensi bulunmaktadır (19,27). LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve manifestasyonların farklılığının da sebebini oluşturur.

LFR'li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken GÖR'lü hastalarda çoğunlukla supin pozisyonda ve noktürnal olmaktadır. GÖR'de geri kaçan mide içeriğinin yaptığı doku hasarına bağlı özefajit ve mide yanması şikayetleri oluşur. LFR ise mide içeriğinin larengofarenkse kadar ulaşarak hasar oluşturmaya bağlıdır ve oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astıma, kronik interstisyel akciğer hastalıklarına ve ani bebek ölümlerine neden olabildiği bilinmektedir (16). GÖR'lü hastalar gastroenterologa giderken LFR'li hastalar genellikle KBB hekimine başvururlardır. LFR'de genellikle mide yanması ve regürjitasyon şikayetleri yoktur (28). LFR de gastrointestinal semptomlar yerine boğaz semptomları ön plandadır. LFR'li hastalarda genellikle özefajit olmadığı için GÖR'de kullanılan diagnostik testlerin LFR için sensitivite ve spesifitesi düşüktür. LFR'nin tanısı semptom, larengeal bulgular ve pH monitörizasyonu ile konur.

LFR tedavisi GÖR tedavisine göre daha agresif ve çok daha uzun sürelidir. Geleneksel GÖR tedavisi diyet ve yaşam şeklinin değiştirilmesi, antiasit, histamin antagonistleri, günde bir kez proton pompa inhibitörlerini (PPI) içerir. Tedavi genellikle birkaç hafta ile sınırlıdır. LFR'li olguların çoğunda ise bu tedavi dozu ve

süresi yetersizdir. Uzun süredir LFR şikayetleri olan bir hastada semptomların gerilemesi için günde iki kez PPI tedavisini aylarca uygulamak gerekir. GÖR ve LFR arasındaki farklar Tablo 1’de özetlenmiştir (29).

Tablo 1: GÖR ve LFR farkı

Değişkenler	GÖR	LFR
Semptomlar		
Mide yanması ve regürjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus	+	++++
Bulgular		
Özefajit	++++	+
Larengeal inflamasyon	+	++++
Test Sonuçları		
Eroziv veya Barrett’s özefagus	+++	+
Anormal özefageal pH monitörizasyonu	++++	++
Anormal farengeal pH monitörizasyonu	+	++++
Özefageal dismotilite	+++	+
Anormal özefageal asit klirensi	++++	+
Reflü paterni		
Supin (noktürnal) reflü	++++	+
Ayakta (gündüz) reflü	+	++++
Her ikisi	+	++
Tedaviye cevap		
Diyet ve yaşam şekli	++	+
Tek doz PPI başarısı	+++	+
İki doz PPI	++++	+++

2.2.3. Tanı

Tipik GÖR semptomları, yani retrosternal yanma ve regürjitasyonu ön planda olan hastalar genellikle gastroenterologlara başvururlar; ancak retrosternal yanmayı kardiyak veya torakal ağrı olarak değerlendiren hastaların ilk müracaatlarını kardiyologlara veya göğüs hastalıkları uzmanlarına yapmaları da mümkündür. Atipik GÖR semptomları bulunan hastalar ise, ön planda olan en şiddetli semptomlarına göre KBB, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, çocuk hastalıkları, çocuk cerrahisi ve psikiyatri uzmanlarına başvurabilirler (16).

KBB uzmanlarına başvuran hastaların %4-10'unu LFR ile ilgili semptom ve bulgulara sahip hastalar oluşturmaktadır. Tanıya ancak dikkatli bir semptom sorgulamasına, tam KBB muayenesine, laboratuvar incelemelerine ve gerektiğinde ampirik reflü tedavisine alınan cevaba ait bilgilerin sentezi sonucunda ulaşılabilir (16).

LFR saptanan hastalarda GÖR semptomlarından çok larenks ve farenkse ait semptomlar vardır. Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikayeti genellikle sık tekrarlayan, hafif dereceli ses kısıklığıdır. LFR'de henüz ses kısıklığı ortaya çıkmadan gelişen erken belirtiler seste çatallanmalar, kırılmalar ve yüksek frekanslı tiz seslerin çıkartılamamasıdır. LFR'nin uzun süre tedavi edilmemesi sonucu vokal kord mukozasındaki kalıcı morfolojik değişiklikler ile ses kısıklığı sürekli hale gelir. Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı, reflünün neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar (16). Tablo 2 'de LFR ye ait semptomlar gösterilmiştir.

Tablo 2: LFR ile ilişkili KBB semptomları

Larengeal semptomlar	Ses kısıklığı Ses yorgunluğu, çatallanma Yüksek frekanslı ses çıkartılmasında güçlük Kronik veya sık tekrarlayan öksürük Sık boğaz temizleme alışkanlığı Sık balgam çıkarma ihtiyacı Larengospazm atakları
Farengeal semptomlar	Globus faringeus Boğaz ağrısı Odinofaji (ağrılı yutma) Disfaji (yutma güçlüğü) Halitozis
Kulak ile ilgili semptomlar	Kulak ağrısı
Sinüsler ile ilgili semptomlar	Postnazal akıntı

Belafsky ve Koufman tarafından LFR semptomlarının varlığı ve derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek, tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan “Reflü Semptom İndeksi (RSİ)” geliştirilmiştir (Tablo 3) (30). Koufman ve ark. tedavi öncesi RSİ 21.2 olan 25 LFR hastasında 6 aylık tedavi sonrası RSİ’nin 12.8’e düştüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan asemptomatik kişilerde RSİ ortalama 11.6 (9.7-13.6) bulunmuştur. Buna göre RSİ 13 ve üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (30)

Tablo 3: Reflü semptom indeksi (RSİ)

Son 1 ayda aşağıdaki problemler sizi ne kadar etkiledi?

0 = Problem yok / 5 = Ciddi problem

Ses kısıklığı veya ses ile ilgili bir problem	0	1	2	3	4	5
Sık boğaz temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
Sık balgam çıkarma veya geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
Katı, sıvı gıdaları veya ilaçları yutmakta zorluk	0	1	2	3	4	5
Yemek yedikten veya uzandıktan sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes alma problemleri veya boğulma atakları	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici öksürük (gıcık tarzında)	0	1	2	3	4	5
Boğazda takılma hissi veya yumru hissi	0	1	2	3	4	5
Göğüste yanma, göğüs ağrısı, hazımsızlık veya ağza mide asidi gelmesi	0	1	2	3	4	5

2.2.4. Fizik muayene

LFR şüphesi olan hastalarda larenksin ve hipofarenksin muayenesi indirekt laringoskopi, fiberoptik larengoskopi, rijit larengoskopi veya videostroboskopi ile yapılabilir.

Belafsky ve ark. LFR için bir fiberoptik endoskopik dereceleme skoru tanımlamışlardır (31). “Reflü Bulgu Skoru (RBS)” ismini verdikleri bu skorlamada 8 bulgu ciddiyetine göre derecelendirilmekte ve 0 ile 26 arasında bir skor elde edilmektedir (Tablo 4). Koufman ve ark. yaptığı çalışmada 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortalaması

11.5; tedavi sonrası ikinci ayda 9.3; dördüncü ayda 7.3; altıncı ayda 6.1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan kontrol grubunda ise RBS ortalama 5.2 (3.6-6.8) bulunmuştur (%95). Buna göre %95 doğrulukla $RBS \geq 7$ ise, hastada LFR vardır denilmiştir (31).

Tablo 4: Reflü bulgu skoru (RBS)

Subglottik ödem (psödosulkus)	0	yok
	2	var
Ventriküler obliterasyon	0	yok
	2	parsiyel
	4	komplet
Eritem/hiperemi	0	yok
	2	aritenoidlerde
	4	diffüz
Vokal fold ödemi	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	ciddi
	4	polipoid
Diffüz larengeal ödem	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	ciddi
	4	tıkayıcı
Posterior komisür hipertrofisi	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	ciddi
	4	tıkayıcı
Granülom/granülasyon dokusu	0	yok
	2	var
Kalın endolarengeal mukus	0	yok
	2	var

LFR'ye bağlı gelişen larenks lezyonlarının terminolojisinde standartlaşmış terimler vardır.

1) Psödosulkus vokalis: Vokal kordların alt yüzeyinin anterior komissür ve posterior larenks arasında uzanan ödemli görüntüsüdür. Bir sulkus görünümündedir. Psödosulkus vokalisin LFR için pozitif prediktif değeri %90, sensitivite %70, spesifite %77 dir (32).

2) Ventriküler Obliterasyon: Her iki kordun (vokal kord ve yalancı kord) birden ödemlenmesi durumunda ventrikül parsiyel veya tamamen oblitere olur. Ventriküler obliterasyon sonucunda ventriküler bantların medyal kenarları geniş bir hal alır (31).

3) Eritem/Hiperemi: Hiperemi LFR için diagnostik değildir ancak olguların yarısına yakınında saptanmaktadır (31).

4) Vokal Kord Ödemi: Çok az bile olsa, klinik olarak seste belirgin değişiklik oluşturmaktadır.

LFR'de vokal kord ödemi hafiften polipoide kadar derecelendirilir (33).

Grade 1: Serbest kenarlarda yuvarlaklaşma oluşturan ödem.

Grade 2: Psödosulkus oluşturan ödem

Grade 3: Saplı değişiklikler gösteren ödem

Grade 4: Polipoid dejenerasyon (Reinke Ödemi)

5) Yaygın Larengeal Ödem: Subjektif bir parametredir.

Grade 1: Herhangi bir düzeyde yaygın larenks ödemi

Grade 2: Posterior larengeal hipertrofi ile lümenin daraldığı larengeal ödem.

Grade 3: Yaygın ödem, havayolunun tüm larenkse oranı < 0,5

Grade 4: Klinik havayolu obstrüksiyonu.

6) Posterior Komisür Hipertrofisi: Posterior komisür mukozasındaki hipertrofi hafif, orta, ağır, obstrüktif şeklinde derecelendirilir.

Hafif: Posterior komissür mukozasında bıyık şeklinde bir görüntü vardır.

Orta: Posterior komissür düz bir çizgi oluşturacak kadar ödemlenmiştir.

Ağır: Posterior larenks havayoluna doğru bulging yapmıştır.

Obstrüktif: Havayolunun belirgin bir kısmını oblitere etmektedir.

7) Granüloma/Granülasyon: Larenksin herhangi bir yerindeki granüloma/granülasyon dokusu varlığı LFR için pozitif kabul edilir.

8) Koyu Endolarengeal Mukus: Vokal kordlarda veya endolarenksin herhangi bir bölgesinde koyu, beyaz endolarengeal mukus varlığı LFR için pozitif bulgulardır.

2.2.5. Laboratuvar tanı testleri

LFR'li hastada GÖR tanısında kullanılan baryum özofagografi, radyonükleotid skan, bernstein asid perfüzyon testi, özofagoskopi ile biyopsi genellikle negatiftir. Bunun muhtemel sebebi LFR'de özofajit gelişmemesidir. LFR tanısında kullanılan modaliteler ise;

Transnazal fiberoptik endoskopik larenks muayenesi: Bilindiği gibi reflü larenjitin en güvenilir tanısı; antireflü tedavisi ile semptom ve bulgulardaki iyileşmedir. Bu test ilk kez Amerikan Bronkoözofagus Derneği tarafından onay almıştır (34). Beklenen ilk randomize çiftkör çalışmayı Serag ve arkadaşları yapmış ve larenjitli hastalara günde iki kez 30 mg lansoprazol tedavisi vermiş; 3 ay sonra plasebo ile kıyasladığında, lansoprazol ile larengeal semptomlarda %50 gerileme plesebodaki %10' a göre anlamlı bulunmuştur (35).

24 saatlik çift problu pH Monitörizasyonu: Miller ve Spencer (35) tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir. pH monitörizasyonu, özofagusa yerleştirilen

kateter, pH monitörü, kişisel bilgisayar ve pH verilerinin değerlendirildiği yazılımdan oluşan bir sistemle gerçekleştirilir. Özofagusa yerleştirilen kateter üzerinde bulunan okuyuculardan her 3-4 saniyede bir alınan pH değerleri monitör tarafından 24 saat boyunca kaydedilir. 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir. 24 saatlik pH monitörizasyonunun sensitivitesi %90, spesifitesi %98 civarındadır ve günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip olması nedeniyle reflü tanısında en iyi test olarak kabul görmektedir .

Özefagus manometrisi: Özellikle pH moniterizasyonu öncesinde alt ve üst özefagus sfinkterinin yerini saptamada önemlidir. Paul E. Johnson ve ark. bir çalışmada direk görüş altında (DVP) proksimal probu ÜÖS'in tam üstüne gelecek şekilde, distal probu ise eksternal olarak özefagus anatomisine göre ayarlayarak veya fiks 15-20 cm'lik mesafeye yerleştirilerek yaptıkları çalışmada DVP ile proksimal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %70, distal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %3-40 bulunmuştur (36).

Özefagus Görüntüleme Yöntemleri: Özefagus bütünlüğünü değerlendirmek ve varsa Barrett özefagusu saptayabilmek için klasik özefagogastroskopi veya transnazal fiberoptik özofagoskopi uygulanmalıdır.

Larengal Duysal Test: LFR hastalarında larengofarengal duysal defisit büyük oranlarda saptanmıştır. Yapılan son araştırmalar LFR tanısında larengal duysal stimülasyon testinin pH monitörizasyonu kadar güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (37).

Multikanallı İntraluminal İmpedans Testi: pH seviyesinden bağımsız olarak bolusun özefagusta ilerleyişini değerlendiren yeni bir yöntemdir (38). pH probu ile beraber asid ve non asid reflü ayırımında kullanılabilir.

Çalışma aşamasındaki tanı testleri: Larenks epitelini LFR hasarına karşı koruyan tek sistem karbonik anhidraz (KA) sistemidir. KA sayesinde karbondioksit hidrate olmakta ve ortaya çıkan bikarbonat iyonları ise ekstraselüler aralığa salınarak reflü asidini nötralize edebilmektedir.

2.2.6. Tedavi

LFR tedavisinde ilk adım yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemeler ve antiasit kullanımınıdır. Yağdan fakir, proteinden zengin bir diyet, alkol ve tütün kullanımının ve karın içi basıncı arttırabilecek sıkı giysileri giymelerinin engellenmesi ilk basamaktır. Sonraki aşamayı tedavide kullanılan ilaçlar oluşturmaktadır.

Proton pompa inhibitörleri (PPI): 1980'li yılların sonlarında kullanılmaya başlanan bu ilaçlar, parietal hücrelerde asid üretiminin son anahtar enzimi olan H⁺K⁺ATPase enzimini direkt hedefleyerek etki göstermektedir. Asidik ortamdan zarar gören dokuların azalmasını sağlarken ortam pH'sını arttırarak, pepsinin aktif hale gelmesini engeller. PPI'nın sabah dozları 13.8 saat, akşam dozu ise 7.5 saat etkili olabilir (39).

Esomoprozol diğerlerine oranla daha uzun süre intragastrik pH'yı 4'ün üzerine çıkarır (2-4saat) (40). PPI'ler içinde sadece pantoprozolun IV formu vardır. Tenatoprozol ise yeni bir PPI olup uzun plazma yarı ömrüyle diğerlerinden ayrılır.

H2 reseptör antagonistleri (H2RA): Klinik çalışmalarda H2 reseptör blokörlerinin şiddetli reflü özofajit bulunan olgularda yeterli tedavi etkinliğine sahip olmadıkları ve nüks oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. H2RA'ların son zamanlarda noktürnal asid salınımlarını baskılamak amacıyla ya da asid supresyon tedavisinde step down tedavi olarak kullanılmaktadır (40).

Prokinetik ajanlar: AÖS basıncını arttırıp, peristaltizmi stimüle ederken gastrik klirensi hızlandırır. Zarar görmüş mukozaya bağlanarak daha fazla hasarı önlemeye çalışan sukralfat ve mide içeriğinde kalarak özafagusa doğru reflünün oluşumunu engelleyen alginik asid LFR tedavisi için değerlendirilmemişlerdir. Ancak intirinsik tampon görevi gören ve bikorbonat salınımını stimüle eden bikarbonat zımkı LFR tedavisinde kullanılabilir (35,40).

Geleneksel GÖR tedavisi; diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, antiasid, H2RA ve günde bir kez PPI'den oluşmaktadır. Bu şekilde bir tedavi, LFR hastalarının en az %50'sinde başarısız olmaktadır (19). Pek çok LFR olgusu için GÖR dozajı yetersiz

ve tedavi süresi çok kısadır (40). Larenks reflü hasarına özefagustan çok daha duyarlı olduğu için LFR tedavisi daha agresif ve uzun olmalıdır.

LFR tedavisinde yüksek doz PPI'ye rağmen başarısızlıklar olabilmektedir; günde 4 doz PPI ile %10 medikal başarısızlık bildiren çalışmalar vardır (41). Antireflü tedavisinde hedefler gastrik asid inhibisyonu ile larenksteki inflamatuvar prosesin durdurulması ve vücudun normal anti-reflü savunmasının yeniden sağlanmasıdır.

Amerikan Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi LFR tedavisi olarak günde 2 kez minimum 6 aylık PPI tedavisi önermektedir (40).

2.3. Burun ve Koku

2.3.1. Burun embriyolojisi

Burun intrauterin 3. haftada teşekkül eder.

Burun taslağı:

- 1 - Alt tarafta orta çizgide birbiri ile birleşen iki prosesus mandibularis.
- 2- Üstte tek prosesus frontalis ve her iki tarafındaki koku plakları.
- 3- Yanlarda ise iki prosesus maxillaris.

Sağ ve solda prosesus frontalisin yan bölümlerinde erkenden koku plakları (area nazalis) belirir. Koku plakları epiteli kalınlaştıktan sonra hızla aşağı doğru inerler. 4.haftada her iki tarafta kökenini prosesus frontalisden alan prosesus nazalis lateralis ve prosesus nazalis medialis ile burun kabartısı oluşur. Daha hızlı gelişen prosesus nazalis medialisler orta çizgide birleşir ve tek bir burun kabartısı yapar. Sonra bu tek burun çıkıntısı sağda ve solda prosesus maxillarislerle birleşir. Prosesus nazalis lateralisler de sulcus nasoorbitalisi üstten örter ve burun dış delikleri ortaya çıkar. 5. haftada primitif burun boşluğu, primitif septum, primitif os palatinum oluşmuştur.(42,43)

2.3.2. Burun anatomisi

Burun piramidi

Burun piramidi, yüzün ortasında çıkıntı yapan kemik ve kıkırdaklardan yapılmış, kas ve deri ile örtülü bir organ olup burun boşluklarını korur, onlara bir çatı meydana getirir (44,45).

Burun piramidi, üçgen piramit şeklindedir: Altta tabanını naresler, tepesini burun kökü (radiks nazi), arka yüzünü alt konkaların önünden geçen bir düzlem, simetrik olan yan yüzleri de burun kanatları (ala nazi) meydana getirir (44,46,47).Yapısı;

1. Kemik iskelet
2. Fibrokartilaj iskelet
3. Burun mukozası
4. Burun dış yüz örtüsünden oluşur.

1. Kemik iskelet

Os nazale:

Yassı bir kemiktir, boyu eninden uzundur, alt kısmı daha geniştir. Ön yüz musculus piramidalisin yapışma yeri dışında düzgündür. Arka yüzü üst 1/3 kısmı hariç düzdür. Burada frontal kemiğin nazal çıkıntısı ile eklem yapar. Üst kenar dar, kalın ve pürtüklüdür. Frontal kemiğin nazal çentiğine sıkı bir şekilde kenetlenmiştir. Alt kenar geniş ve incedir. İç kenar kalındır ve karşıdaki os nazale ile sıkı bir eklem yapar. Bu birleşme ile önde ortada bir fissür, içte de bir krista meydana gelir. Bu kret yukarıda frontal kemiğin nazal çıkıntısı içine kenetlenir. Aşağıda etmoidin lamina perpendikülarisi ile ve septum kıkırdağı ile eklem yapar. Dış kenar incedir ve maksillanın frontal çıkıntısı ile çok sıkı bir birleşme yapar. İki os nazale gerçek bir burun kemeri oluşturur (46,47).

Maksillanın frontal çıkıntısı:

Maksillanın krista lakrimalisin önünde kalan kısmı burun piramidinin yapısına katılır. Sagital bir durumdadır, önde incedir arkada geniştir ve yüze tam bir kemer sağlar. Fronto maksilla kanına bağlantısını gerçekleştirir. Maksilla korpusunun ön kenarı burun piramidinin yapısına katılmaz ancak fibrokartilaj elemanların yapıştığı bir temel oluşturur. Maksillanın ön kenarları, os nazale alt kenarları ile burnun piriform orifisini (apertura piriformis) meydana getirir Bu orifisin kenarları incedir, ancak altta ortada kalınlaşarak spina nazalis anterioru meydana getirir(46,47).

Median kemik elemanlar

Frontal kemik burun pramidinin yapısına katılır. Etmoid kemiğin lamina perpendikularisinin ön kenarı ile yukarıda nazal çıkıntı ile aşağıda burun kemeri ile birleşir (46).

2. Fibrokartilaj iskelet

A. Septum kıkırdağı ve burun orta çatısı

B. Üst lateral kıkırdaklar

C. Alar veya lateral inferior kıkırdak

D. Aksesuar lateral kıkırdak (sesamoid kıkırdak)

E. Bu kıkırdakları bir arada tutan fibröz bir membran olan burun fasyasından oluşur.

Fasya tüm kıkırdakları apertura piriformise sıkıca bağlar, kemik ve kıkırdaklar arası boşlukları doldurur(46).

A.Septum kıkırdağı ve burun orta çatısı

İki burun boşluğunu birbirinden ayırır, burun boşluklarının iç çeperlerini oluşturur ve önde burun piramidine destek olur. Osteokartilaj bir iskeletten

oluşmuştur. Üst arkada etmoidin lamina perpendikularisi, alt arkada vomer, önde septum kıkırdağından oluşmuştur (44-48).

Etmoidin lamina perpendikularisi

Etmoidin lamina perpendikularisinin üst kenarı horizontaldir. Lamina kribriiformis ile birleşir. Sfenoidin ön kristası ile eklem yapar. Ön-alt kenar aşağı ve arkaya doğru eğiktir, en kalın kenardır, septuma sıkıca yapışmıştır. Ön üst kenar aşağı ve öne doğru eğiktir. Yukarıda frontal kemiğin nazal çıkıntısının arka ucu ile, aşağıda os nasalelerin orta hattı ile eklem yapar. Ancak os nazalelerin alt kenarı hizasına kadar inmez. Arka alt kenar aşağı ve öne doğru eğiktir. İki dudağı vomerin ön kenarındaki iki dudak ile birleşir. Burada bir kanal meydana gelir. Buraya septum kıkırdağının kaudal uzantısı girer. İki yüzü de vertikal ince oluklarla yarılmıştır. Bu oluklardan n. Olfaktoriusun lifleri geçer (46).

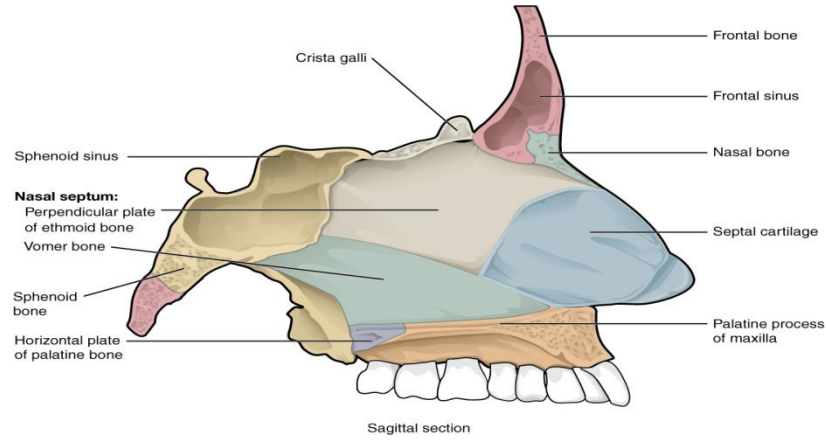
Vomer

Etmoidin lamina perpendikularisi, septum kıkırdağı ve sert damak arasına yerleşmiştir. Üst kenar aşağı ve arkaya doğru hafif eğiktir. Dışarıya doğru açılan iki laminadan oluşmuştur. Bunlar vomerin kanatlarıdır (ala vomer) ve sfenoidin alt yüzüne dayanırlar. Kanatlar arasında ortada bir oluk vardır. Bu oluğa inferior sfenoid krista girer. Bu krista önde çıkıntılıdır ve rostrum adını alır. Vomer ve sfenoid arasında üç kanal oluşur. Biri ortada ikisi kenarlardadır. Arka kenar aşağı ve öne doğru eğiktir. Kaygan ince ve keskindir. İki koanayı ayırır. Alt kenar horizontaldir sıkıca nazal kristaya tutunur. Bu nazal krista; arkada sert damağın horizontal laminalarının, önde maksiller kemiğin palatin çıkıntılarının birleşmesinden meydana gelmiştir. Ön-üst kenar aşağıya ve öne doğru eğiktir. Üzerinde bir oluk vardır, üstte arkada, etmoidin lamina perpendikularisi ile altta önde, septum kıkırdağı ile birleşir. Bu oluktan nazopalatin sinir geçer(46).

Septum kıkırdağı

Tüm septumun en kalın oluşumudur. Arkada 4 mm., önde 2 mm.dir. Arka üst kenar aşağı ve öne eğimlidir. Üç parçadan oluşur. Üst parça kısadır. Ortada os nazalelerin alt ucuna yapışır. Orta parça daha uzundur, üst lateral kıkırdağlara sıkıca

tutunur. Burun sırtının 1/3 orta kısmını yapar. Alt parça serbesttir. Üst lateral kıkırdakları alar kıkırdaklara bağlayan nazal fasya hizasındadır. Ön-alt kenar aşağı ve arkaya doğru eğiktir. Lobülden anterior nazal spinaya uzanır. Üstte ve önde gevşek bir doku ile alar kıkırdakların krus medialelerinin üst kenarlarına tutunur. Orta kısımda, iki krus medialinin arasına girer. Aşağıda serbesttir ve hemen deri altındadır. Ön-alt açısı belirgin bir çıkıntı yapar. Arka-alt kenar aşağı ve öne doğru eğiktir. Arkada sıkıca vomere tutunur, arka ucu kaudal bir uzantı yapar. Önde ise oluk şeklinde oyulmuş insisiv masif içine oturur ve buradaki birleşme daha zayıftır. Septum kıkırdağının gelişme bölgesi arka-alt kenarda ve kaudal uzantıdadır. Septum malformasyonları buradadır(46) (Şekil 4).



Şekil 4: Burun orta bölmeyi oluşturan yapılar

Aksesuar kıkırdaklar (Jacobson kıkırdakları)

Septum kıkırdağının iki yanında bazen iki küçük kıkırdak parçası bulunur. Septum kıkırdağının arka alt kenarı boyunca, spina nazalis anteriorun arkasındadır(46).

B.Üst lateral kıkırdak (Triangular kıkırdak)

Kemiklerin hemen altındadır. Üst kenarı incedir. Os nazale ve maksillanın frontal çıkıntılarına sıkıca yapışmıştır. Os nazalenin üzerine kaymıştır. Alt kenarı aşağı ve içe doğru obliktir. Alar kıkırdağın krus lateralesinin üst kenarı ile ya

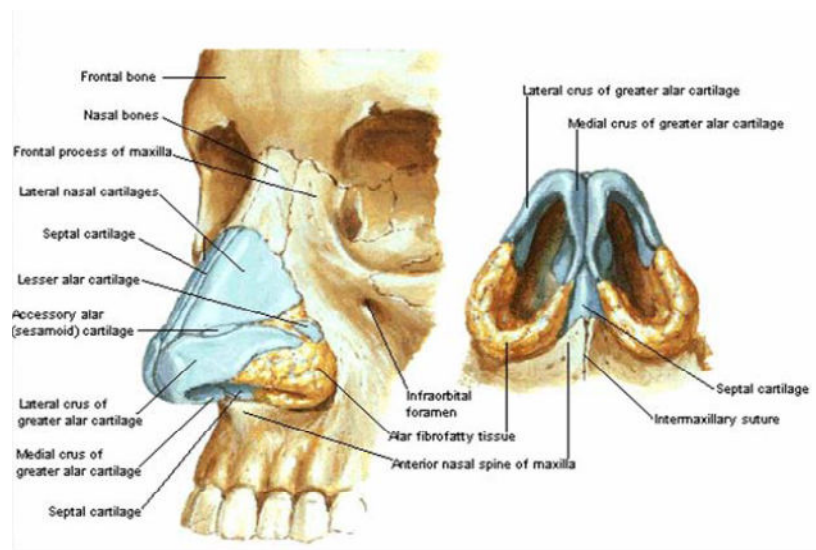
doğrudan veya sesamoid kıkırdaklar aracılığı ile komşudur. İç kenarı kalındır, diğer trianguler kıkırdak ve septum kıkırdağı ile birleşir (46-48).

C.Alar kıkırdak

At nalı şeklinde olup iki ayağı vardır. Lateral krus ovaldir ön kenarı naresin orta 1/3 kısmından dışarı doğru uzanır. Burun deliğini dıştan sınırlar ve burun kanadının iskeletini yapar. Arka ucu apertura priformise kadar uzanmaz. Medial krus dört köşedir. İç yüzü diğer medial krus ile sırt sırtadır. Septumun önünde pars mobilis septi nazali olarak adlandırılan septumun hareketli kısmını meydana getirirler. Altta iki medial krus birbirinden hafifçe ayrılır ve spina nazalis anteriora kadar yaklaşır. Bu seviyede septum kıkırdağı iki medial krus arasına girer. Medial ve lateral krusların birleşme yerine kubbe (dom) denir. İki taraflı kubbesi birbirinden bir çentikle ayrılmıştır ve sivriliği kişiden kişiye değişir (46-48).

D.Sesamoid kıkırdaklar

Üst lateral ve alar kıkırdaklar arasına yerleşmişlerdir. Üst lateral kıkırdak, alar kıkırdak ve sesamoid kıkırdaklar tek bir perikondrium kılıfı içinde bulunmaktadırlar. Bu osteokartilaj iskelet periost ve perikondrium ile desteklenmiş olup içte orta bir direk ve yanlarda iki çatı şeklinde bir oluşum olarak değerlendirilebilir. Bu yapıda bir tek alar kıkırdaklar hareketlidir (Şekil 5).



Şekil 5: Burun dış iskelet yapısı

3. Burun mukozası

Birbirinden farklı iki tabaka ihtiva eder; Periost ve perikondriumdan oluşmuş ve kolayca eleve edilebilen derin tabaka ve derin plana sıkıca tutunmuş yüzeysel mukoza tabakasından oluşur. Nazal kavite mukozası anatomik olarak dört bölümde incelenmektedir.

a- Pars vestibularis

b- Pars respiratorya

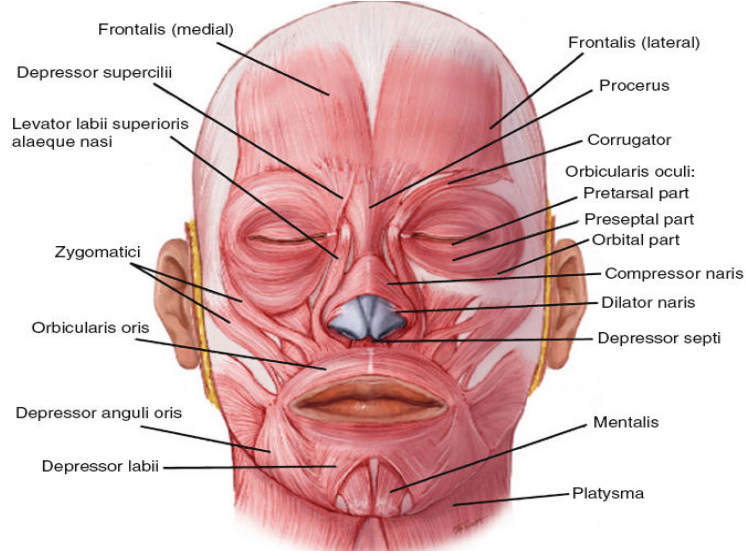
c- Pars olfactorya

d- Paranasal sinüsleri örten kısım

Pars vestibularis kısmen kıllarla örtülüdür ve burun vestibülümünü örter. Pars olfactorya ise süperior konkanın üst yüzü, fornix nazal ve süperior konka karşısına gelen kısımları kaplar. Pars vestibularis ve pars olfactorya dışında kalan kısımda kaviteyi pars respiratorya örtmektedir (46).

4. Burun dış yüz örtüsü

Dış yüzünde fasial sinirden inerve olan burun kasları vardır. Nazal kaslar M.procerus, M.nazalis (transvers ve alar bölümleri), M.levator labii superior (quadratus), M.depressor septi, M.anterior ve posterior dilatator naris'den oluşmuştur. Burun deliklerinin dilatasyonu dilatator ve levator labii superior kasları ile olur (43) (Şekil 6).



Şekil 6: Burun ve diğer yüz kasları

2.3.3. Nazal kavite

Solunum sisteminin giriş kapısı olan burun, solunum ve koku alma gibi bir çok işlevi yürütür. Septum burun boşluğunu sağ ve sol olmak üzere 2' ye ayırır. Önde nares ile dış ortama arka tarafta koanalar ile ise nasofarenkse açılır (49,50).

Cavitas nasinin üst, dış, alt ve iç olmak üzere dört duvarı bulunmaktadır.

Üst duvar: Üst duvarın kemik tavanını os sphenoidale'nin corpusu, os ethmoidale'nin lamina cribrosası ve os frontale yapar. Üst duvarın ön tarafında burun kıkırdakları yer alır. Burun boşluğunun dış duvarı dışarı doğru açılı olması nedeni ile üst duvar alt duvarın yaklaşık 1/3'ü kadardır (51).

Alt duvar: Transvers yönde konkav, anteroposterior yönde horizontal ve düzdür. Ön 3/4 lük kısmını maksillanın processus palatinus'u arka 1/4' lük kısmını ise os palatinumun lamina horizontalisi yapar. Bu duvar aynı zamanda sert damağı oluşturur.

İç duvar: Septum tarafından oluşturulur. Septumun yapısına; etmoid kemiğin lamina perpendikularisi, vomer, septal (kuadranguler) kıkırdak, maksiller krista ve premaksilla katılır.

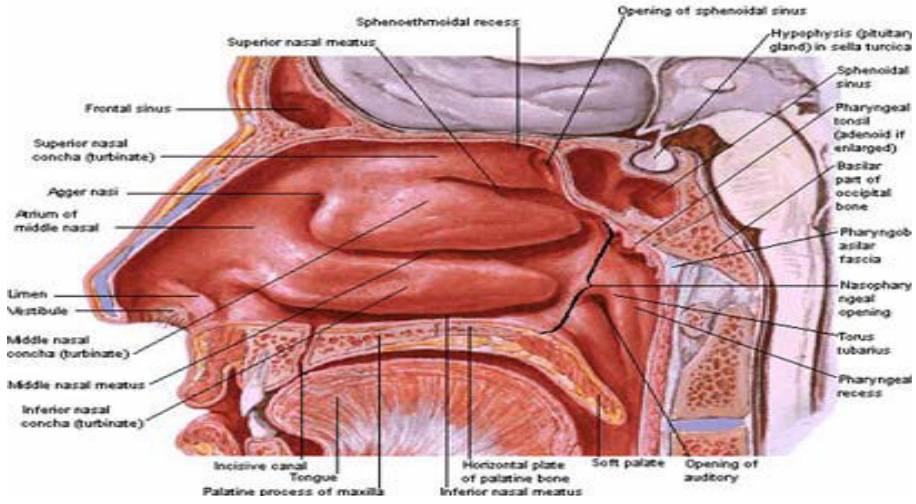
Dış duvar: Burun boşluğunun en geniş duvarıdır. Bu duvar üzerinde konka nasalis superior, konka nasalis media , konka nasalis inferior adında 3 adet konka yer alır. İnsanların % 50 kadarında bu konkaların üst kısmında tam olarak gelişmemiş konka suprema yer alır. Her konkanın lateralinde kalan nasal kavite bölümü o konkanın adıyla anılan meayı oluşturur.

Üst konka, konkaların en küçüğüdür. Posterosüperiorunda sfenoid sinüsün drene olduğu sfenoetmoid reses yer alır. Üst konkanın altında yer alan üst meaya arka etmoid hücreler ve foramen sphenopalatinum açılır. Foramen sphenopalatinum çeşitli varyasyonlar göstermekle beraber en sık açıldığı bölge üst ve orta meanın geçiş bölgesidir (52).

Orta konka, konkalar içerisinde orta büyüklükte olanıdır. Orta konka arkaya doğru konveksitesi artarak uzanım gösterir. Ön üst kısmındaki kabarık bölgeye agger nasi denilir. Orta konkanın dış yüzü ile dış duvar arasında yer alan geçide meatus nasi medius adı verilir. Buraya infundibulum yardımcı ile frontal ve maksiller sinüslerle ön ve orta etmoid hücreler açılır.

Orta konka kaldırıldığı takdirde hemen arkasında bulla ethmoidalis izlenir. Bulla insanda gelişmemiş bir konka olarak kabul edilmektedir. Bullanın ön tarafında yer alan dar ince kemik lamele processus uncinatus adı verilir. Uncinat çıkıntı ile bulla arasındaki alana hiatus semilunaris denilir (49,50).

Alt konka en büyük konkadır. Vestibulum nasi arka sınırından koanaya 1 cm mesafeye kadar uzanır. Dış yüzü ile dış duvar arasında meatus nasi inferior yer alır. Buraya ductus nasolacimalis açılır. Bu kanalın açıldığı yerin hemen medialinde hasner kapağı yer alır. Alt konkanın otonomik kontrol altında olan belirgin submukozal kavernöz pleksusu vardır. Nazal dirence büyük katkıda bulunur (53) (Şekil 7).



Şekil 7: Burun lateral duvarı oluşturan yapılar

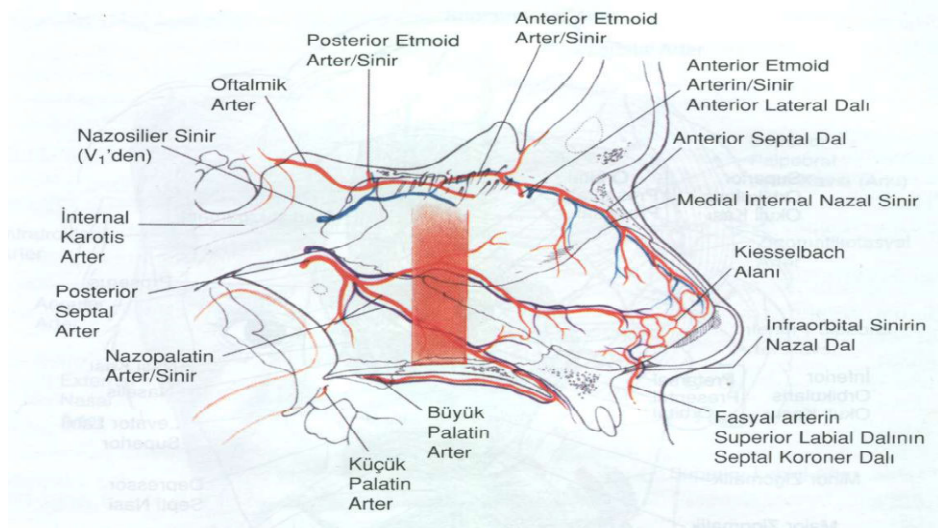
2.3.4. Burun kanlanması

Eksternal burun damarları, a.fasialis ve a.oftalmika dallarından gelir. A.fasialis, a.labialis superior dalını verdikten sonra a.angularis adını alır. Bu dal ve a.oftalmikanın uç dalı olan a.dorsalis nazi, eksternal burunu besler. Venleri ise v.fasialis aracılığı ile v.jugularis internaya doğrudur. Lenftik drenajı ise submandibuler lenf nodlarına doğrudur.

İnternal burun damarları; nazal kavite arterleri a.karotis interna ve eksternadan gelir. A. karotis internanın bir dalı olan a.oftalmika, a.etmoidalis posterior ve a.etmoidalis anterior dallarını verir. Bunlar septumun ön ve arka üst bölgelerini ve lateral duvarı beslerler.

A.karotis eksternanın fasial dalı, a.labialis superior dalını verir. Buradan septumun ön alt bölümünü besleyen septal dal ayrılır. A.sfenopalatina, a.karotis eksternanın bir uç dalı olup nazal kavite lateral duvar posteriorunu ve septumun posteriorunu besleyen iki dala ayrılır. A.maksillaris de a.palatinus descendens dalından a.palatinus majus ve minus dallarını veririr. A.Palatinus majus (Greater palatin arter) foramen insisivumdan geçip septumu besleyen bir dal verir.

Anterior nareslerden yaklaşık 1cm uzaklıkta septumda a.etmoidalis anterior, a.labialis superior, a.palatinus majus ve a.sfenopalatina birleşerek Little alanını (Kiesselbach pleksusu) oluştururlar (Şekil 8).



Şekil 8: Burun boşluğunun kanlanması

Nazal kavitenin üst kısmının venleri kavernöz sinüse, arka kısmının venleri ise internal ve eksternal juguler vene dökülür. Nazal kavitenin ön kısım lenfatikleri submandibuler nodlara, arka kısım lenfatikleri ise derin servikal nodlara drene olurlar (54).

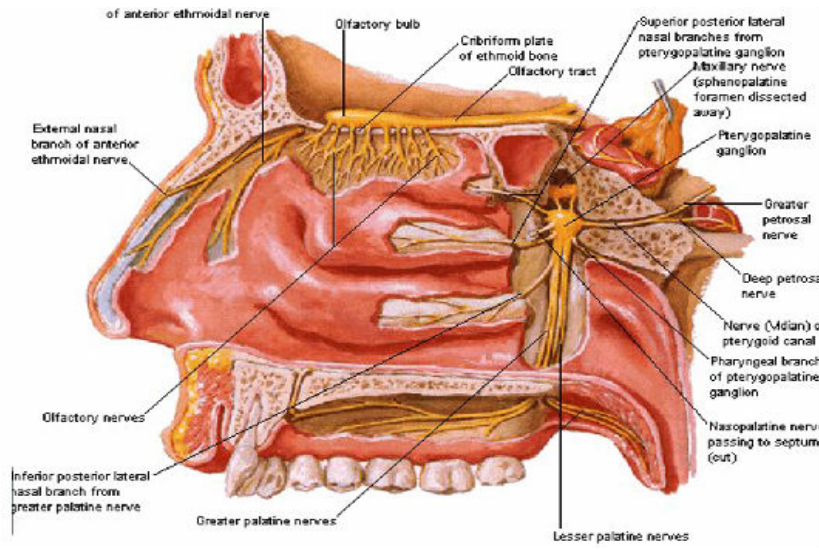
2.3.5. Nazal kavitenin innervasyonu

Burun sinirleri genel duyu, otonomik ve koku sinirleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

Nazal piramidin genel duyuusal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla, nazal septumun duyuusal innervasyonu da maksiler sinirin dalları yoluyla.

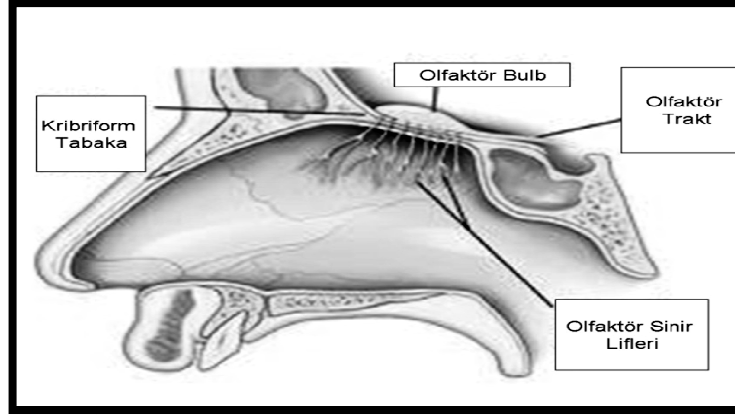
Nazal kavitenin sempatik innervasyonu medulla spinalisin gri cevherinden çıkarak sempatik zincirle birleşir. Süperior servikal ganglionda sinaps yapan lifler karotisin dalları ile beraber ilerleyerek petrozus profundus ve vidian sinirlerine, buradan da sfenopalatin gangliona gelirler, gangliondan sinaps yapmadan geçerler ve nazal kaviteye ulaşırlar(55).

Parasempatik inervasyon poststaki süperior salivatuvar nükleustan başlar. Nervus intermedius ile fasial sinire ulaşan lifler genikulat gangliondan sinaps yapmadan geçerler. Nervus petrozus major ile devam eden dallar, nervus petrozus profundus ile birleşerek Vidian sinirini oluşturur ve sfenopalatin gangliona gelerek burada sinaps yaparlar. Postganglionik lifler buradan nazal mukozaya dağılırlar (Şekil 9).



Şekil 9: Burun boşluğunun innervasyonunu yapan sinirler

Burun mukozasının üst-arka 1/3'lük alanına area olfaktorius denir (Şekil 10). Koku mukozası içinde periferik koku reseptörleri içeren hücreler yer alır. Koku reseptörleri en ilkel duyu reseptörleridir; dentritleri epitelin yüzeyine çıkarlar ve 100 mikron genişliğinde ampuller yaparlar. Bu nöronların aksonları n.olfaktorius'u oluşturur. Burnun her bir yanında 18–20 sinir demeti halinde lamina kribriformis deliklerinden ön kranial fossa'ya girerler. Lifleri miyelinsizdir. İnce bir pia tüpü ile sarılı olarak duramater ve araknoid zarı delip, subaraknoid boşluğa girer ve bulbus olfaktorius'u oluşturur. Bulbusta yaptıkları bağlantılardan sonra beynin rinensefalon bölümlerine dağılırlar (56).

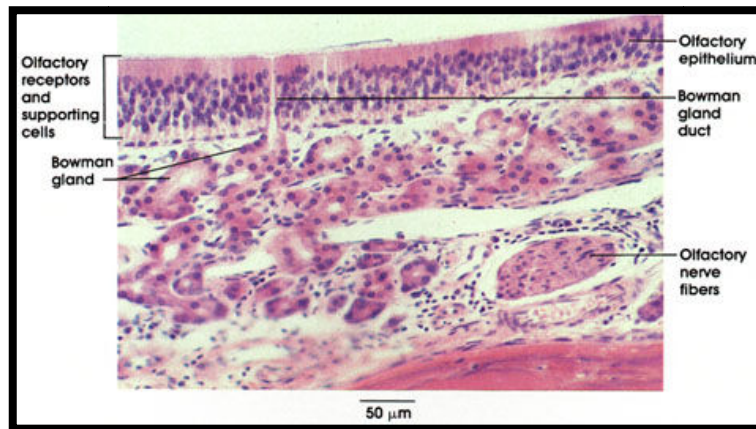


Şekil 10: Olfaktör alan

2.3.6. Nazal kavitenin histolojisi

Nasal vestibül ter bezleri, sebace bez ve kıl folikülleri ile kaplıdır. Olfaktor bölge hariç nasal mukoza diğer solunum yolları mukozası gibi silyalı çok katlı silindirik epitel ile kaplıdır. Mukoza içerisinde mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri yer alır (57).

Olfaktor epitel yalancı çok katlı prizmatik epitel yapısında olup kribriform plak, septumun üst kısmı ve süperior konka olfaktor epitel ile kaplıdır (Şekil 11). Olfaktor mukoza olfaktor epitelin taşıdığı pigmentler nedeni ile açık sarıdan kahverengiye değişen renklerde izlenir. İnsanlarda olfaktor mukoza 2-4 cm² bir alanı kaplarken hayvanlarda bu alan daha fazla yer kaplamaktadır (58).



Şekil 11: Olfaktor epitel

Olfaktor epitel, solunum segmenti gibi yalancı çok katlı olmasına rağmen çok farklı hücre tipleri içerir:

1. Bipolar reseptör hücreleri: Nasal kaviteden beyne sinaps yapmadan giden hücrelerdir. Bu nedenden dolayı viral ve ksenobiotik invazyon için yol oluşturur. Vertebralılarda olfaktor reseptör hücreler görme duyusu hariç diğer duyu hücrelerinden çok daha fazladır. Solunum epiteli gibi silyalı olan bu hücreler daha uzundurlar ve dynein kolları eksiktir. Siliaların normal yüzey alanı 22 cm² dir. Alman kurt köpeğinde bu alanın büyüklüğü 700 cm² den fazladır. Olfaktor nöronlar düzenli olarak yenilenirler. Bu yenilenme süresi 3-7 hafta arasında değişmektedir

2. Destek hücreleri: Silindir şeklinde hücrelerdir. Olfaktör nöronlar ile mikrovillar hücreler arasında kalır. Hücreler koku mukozasının rengini veren açık sarı pigment içerir. Aksiyon potansiyeli taşımadıklarından koku iletiminde rol oynamazlar. Olfaktor hücrelere metabolik ve fiziksel destek sağlarlar.

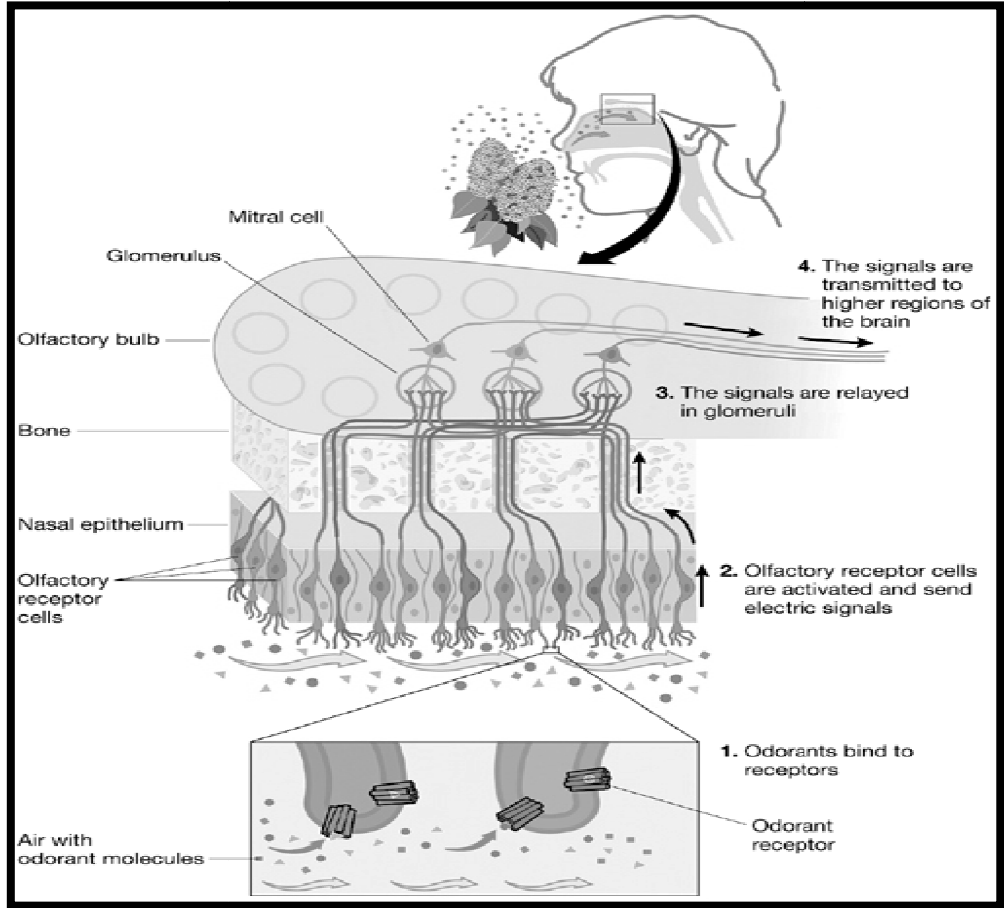
3. Mikrovillar hücreler: Üst solunum yolları mukozasında yer alan fırça hücrelerine benzerler. Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte kemoreseptör oldukları düşünülmektedir.

4. Bazal hücreler: Küçük yuvarlak hücrelerdir. Çekirdekleri içeri doğru invajinasyon gösterir ve olfaktor hücrelerin daha alt seviyesinde hizalanırlar. Bu hücreler kök hücre olarak görev yaparlar. Zarar gören reseptör hücrelerin yenilenmesini sağlarlar. Bu yenilenme siklusu yaklaşık 30–40 gün sürer.

Olfaktor mukozanın altında bowman bezleri bulunur. Seröz salgı yapan bu bez hücrelerindedir lipofucsin granülleri bulunur. Bowman bezlerinin salgılarında çok sayıda koku bağlayıcı protein bulunur. Bu proteinler koku moleküllerini olfaktor hücrelere taşırlar. Bowman bezi salgıları ayrıca lizozim ve Ig A içerir.

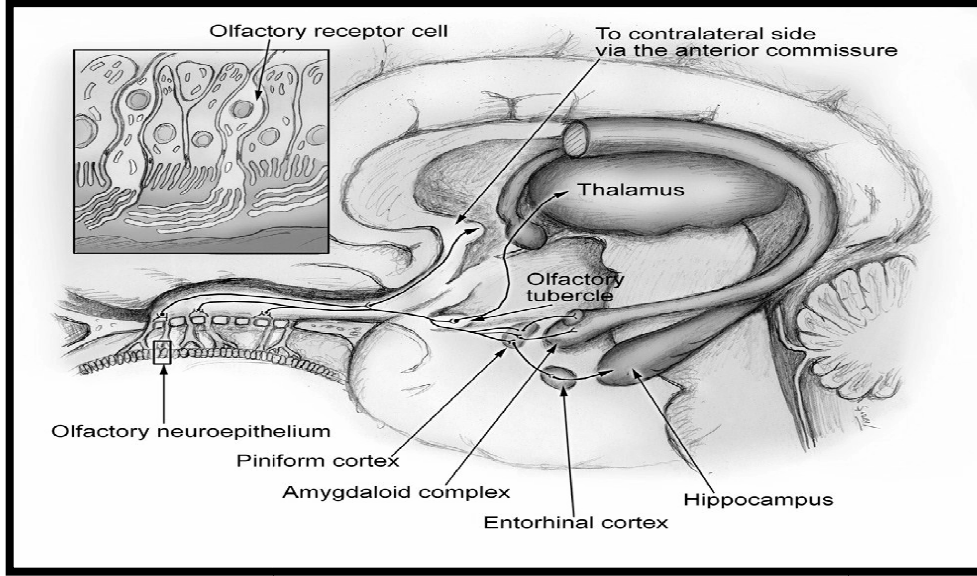
Olfaktor sinirin akson demeti nasal kavitedeki kribriform plak foraminaları arasından geçerek olfaktor bulbus'a ilerler (Şekil 12). Olfaktör bulbus ön kafa çukurunda frontal korteksin altına yerleşmiştir. Olfaktor bulbus farklı tabakalardan oluşur. Dıştan içeri; glomerüler tabaka, dış pleksiform tabaka, mitral hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, granüler tabakayı içerir.

Reseptör hücrelerden gelen nöronlar olfaktor bulbusda en dışta yerleşmiş küreye benzer yapı olan glomerüller içindeki ikinci sıra nöronların dendritleri olan mitral ve püsküllü hücrelerle sinaps yaparlar. Genç kişilerde bulbusda binlerce glomerül yapısı bulunurken, yaş ilerledikçe bunlar azalır ve seksen yaşından sonra neredeyse tamamen kaybolur (59,60).



Şekil 12: Olfaktor Bulbus

Bulbustan çıkan lifler traktus olfaktoriusta devam ederler. Traktus olfaktoriusun dış kısmında seyreden liflerine stria olfaktoria lateralis, iç kısmında seyreden liflerine stria olfaktoria medialis adı verilir. Bu lifler medial olfaktif alan ve lateral olfaktif alan denilen bölgelere giderler (61).



Şekil 13: Koku yolları

Olfaktor kortekste ikincil olfaktor nöronlar ile püsküllü ve mitral hücreler birbirine bağlanır. Anterior olfaktor nukleus, prepiriform korteks, lateral entorinal korteks, periamigdaloid korteks ve amigdalin nukleus olfaktor korteksi meydana getirir. Orbitofrontal bölge ile olfaktor korteks arasındaki bağlantıyı talamusun mediodorsal nükleusu sağlar (Şekil 13).

2.3.7. Burun fizyolojisi

Burunun çeşitli fizyolojik fonksiyonları bulunmaktadır. Solunum ve koku alma bunlar arasında ilk sırada yer almaktadır. Solunan havanın ısıtılıp nemlendirilmesi, havadaki partiküllerin filtre edilmesi, hava yolu rezistansının sağlanması, salgıladığı IgA sayesinde immün sisteme katkıda bulunması burnun diğer fizyolojik işlemleridir (62).

Burun dış ortama göre -50 c ila 50 c arasındaki havayı 31 c ile 37 c arasına getirir. Bu işlem nasal konkalar sayesinde yapılır. Hava iletimi ile konkalardaki kan akımının farklı yönlerde olması sebebiyle daha etkin bir ısıtma işlemi sağlanmış olur. Burun havayı ısıtırken aynı zamanda nemlendirme işlemini de yapar. Hava nazofarenkse gelene kadar neredeyse % 100 'e kadar nemlendirilerek gelir.

Solunan havadaki 3 mm den büyük partiküller burun kılları ile 0,5-3 mm partiküller ise nasal mukoza yüzeyini örten mukus sayesinde filtre edilir (55).

Nazal rezistans sayesinde burun hava akımının akciğerlerde uzun süre ile kalmasını sağlar. Solunum sistemi rezistansının yaklaşık yarısından burun sorumludur. Bu işlemi de otonom sinir sisteminin kontrolü altında özellikle alt konkalardaki kapasitans damarları yardımı ile yapar. Sempatik sistem nazal dekonjesyon yaparak hava akımını artırırken, parasempatik sistem ise nazal konjesyon yaparak hava akımını azaltır.

2.3.8. Koku fizyolojisi

Koklama burunun en önemli fizyolojik fonksiyonlarından bir tanesidir. Koku ile ilgili yapılar burnun çatı kısmında yer aldığından dolayı, koku alınabilmesi için koku molekülünün inspire edilerek burun çatısındaki olfaktor mukoza ile temas etmesi gereklidir. Bu nedendir ki derin nefes alırken veya burun bükerek havayı koklarken daha iyi koku alınabilir.

Koku molekülerinin, koku reseptörlerini uyarabilmesi için kısmen suda kısmen yağda çözülmesi, yeterince yüksek buharlaşma basıncı, düşük polarite ve yüzey aktivitesine sahip olması, olfaktor mukozanın ve santral olfaktor yolların sağlam olması gereklidir.

Her bir burun boşluğunda yer alan küçük olfaktor mukozadaki 50 milyon civarındaki duyuşal reseptör sayesinde koku duyusu çok düşük konsantrasyonlardaki koku moleküllerinin ayırımını yapabilmektedir.

Olfaktor merkezler ile diğer santral yapılar arasındaki çok sayıdaki ilişki koku ile üreme, koku ile beslenme, koku ile visseral reaksiyonlar gibi fizyolojik fonksiyonlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Koku duyusu bilinçli ya da bilinçsiz olarak üst solunum yollarını koruyucu bir işlev göstermektedir (63,64).

Havadaki kokunun algılanması ile ilgili bugüne kadar pek çok görüş öne sürülmüştür. Ancak herkesin üzerinde birleştiği tek teori yoktur. Bu teorileri iki ana başlık halinde toplayabiliriz:

1- Dalga Teorisi: Kokulu maddelerin ses ve ışık gibi bir takım dalgalar yayması ilkesine dayanır.

2- Korpüsküler Teori: Kokulu madde partiküllerinin havada taşınması sonrası olfaktör yüzey membranında bir takım kimyasal değişimlere yol açması temeline dayanır. Bu teorinin çeşitli alt grupları vardır. Bunlar:

Kimyasal Teori: Olfaktif mukozaya ulaşan koku partikülleri mukus tabakasında erir; lipid/su erime oranına bağlı olarak bir kısmı lipid tabakaya geçer ve burada oluşan kimyasal bir reaksiyon ile olfaktor sinir uyarılır.

Fiziksel Teori: Moleküllerdeki elektrik potansiyelin reseptör moleküllerini ve böylece olfaktor sinirin uyarılmasına dayanır.

Elektrokimyasal Teori: Koku partiküllerinin mukozada erimesi olayı molekül bağlarında değişime, elektrostatik değişime yol açarak reseptörlerin uyarılmasına yol açar.

Stereokimyasal teori: Moleküllerin şekli ile kokusu arasındaki ilişkiye dayanır.

Vibrasyon Teorisi: Koku moleküllerinin ve reseptör hücrelerinin vibrasyon özelliği ve karşılaştıklarında yarattıkları rezonans temeline dayanır.

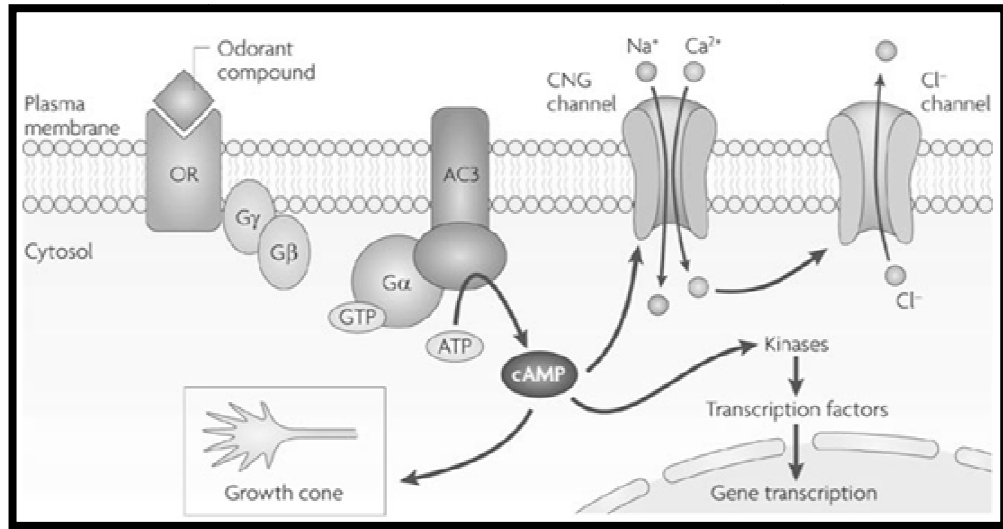
Penetrasyon Teorisi: Koku moleküllerinin hücre zarına teması sonrası hücre zarındaki iyon alış-verişi esasına dayanır (65).

Koku Bağlayıcı Protein Teorisi: Koku molekülleri olfaktor mukus içerisinde bulunan Koku Bağlayıcı Proteinlere (KBP) bağlanırlar. Bu proteinler koku moleküllerinin yoğunluğunu 10000 kat arttırarak koku moleküllerinin reseptör hücrelerine ulaşmasını sağlarlar.

Koku moleküllerinden sağlanan kimyasal bilginin elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi, koku molekülleri ile olfaktor sinyaller arasında reseptör proteinler arasında olan kimyasal etkileşimler sonucudur. En son elde edilen kanıtlar göstermiştir ki koku diskriminasyonunun ilk evreleri primer nöron

seviyesinde gerçekleşmektedir. Bu proses yaklaşık 100 gen tarafından kodlanan yedi transmembran proteini tarafından sağlanır.

Transdüksiyon reseptör hücre membranından içeri doğru ilerlerken, bir çok ikinci iletici sistem aracılığı ile hücre depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli oluşur. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve inositol trifosfat (IP3) türlerine ve kokulara bağlı olarak oluşan koku transdüksiyonuna aracılık eden primer sinyal ileticilerdir. Memelilerde olfaktor reseptörler G-protein-birleşik reseptörleri'nin (Golf) üyesidir. Bu G proteini sadece olfaktor epitelde lokalizedir. Reseptör kokuya bağlandığında adenilat siklaz golf proteini tarafından aktive edilerek ATP, cAMP'ye dönüştürülür. Sonrasında cAMP; Na, Ca iyon kanallarına bağlanır ve bu iyonlar içeri girer. Daha çok kanal açıldıkça hücre depolarize olarak aksiyon potansiyeli elde edilir (Şekil 14). Yüksek kokuya maruz kalınca aktive olan nitrik oksit (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ı içeren bir başka ikincil iletim sistemi vardır (66).



Şekil 14: G proteini ve sinyal iletimi

Periferik olfaktor reseptörler bir kez depolarize olduğunda olfaktor bulbusa doğru sinyal iletimi başlar. Bu bilgi akışı glomerül mitral hücrelerine ulaştığında daha spesifik bir hale gelir.

Hayvanların olfaktor mukozalarındaki reseptör hücrelerinden elde edilen elektriksel kayıtlara göre her hücre farklı bir kimyasala göre gruplandırılmış olup

hiçbir hücre bütün kokulara cevap vermez. Ancak bu hücreleri özel tiplere ayırmak çok zordur çünkü aynı tip kokuya cevap veren ikinci bir hücre yoktur (67,68).

Her bulbusta bu glomerüllerden binlercesi bulunmaktadır. Bunları her biri koku hücrelerinden gelen yaklaşık 25000 aksonun sonlanma noktasını oluşturur. Her glomerül aynı zamanda 25 kadar mitral hücre ile yaklaşık 60 tane küçük tüy demet hücrelerine ait dentritlerin sonlanma noktasıdır. Bu hücrelerin gövdeleri de olfaktör bulbus içinde fakat glomerüllerin üzerinde yer alır. Bu hücreler daha sonra koku duyusunu merkezi sinir sistemine iletmek için aksonlarını olfaktör traktus içine gönderirler. Koku traktusu beyne mezensefalon ve serebrum arasındaki ön kavşaktan girer, medial ve lateral koku alanlarına geçer (61).

Koku reseptörlerinin uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde %50 oranında adaptasyon olur. Daha sonraki adaptasyon çok az veya çok yavaştır. MSS'nin bir koku uyarımı başladıktan sonra bulbus traktus içindeki koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak için giderek artan şiddetli bir feedback inhibisyon geliştirdiği sanılmaktadır (61).

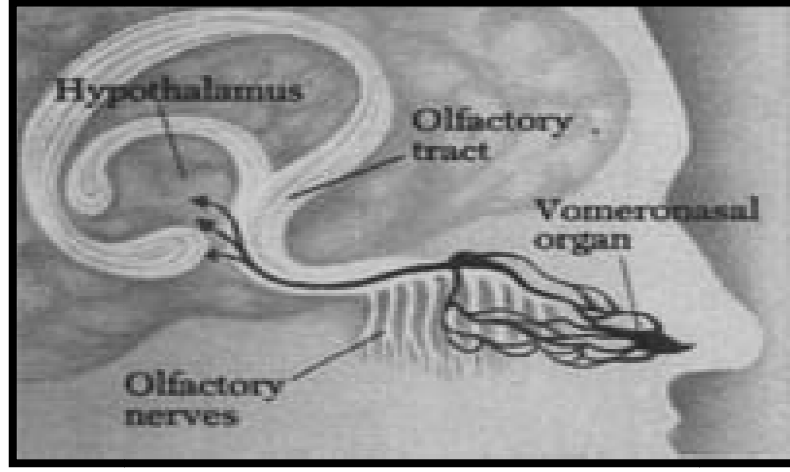
Koku ile ilgili bilinen 1. kafa çifti olan olfaktor sinir yanında başka nöral sistemlerde bulunmaktadır.

- Nervus terminalis veya terminal sinir sistemi
- Vomeronazal organ
- Trigeminal somatosensoriyal sistem
- Masera'nın septal organı

İnsanda vomeronazal organın septum tabanında, kartilaj ve kemik septumun kesiştiği yerde olduğu ve feromonları tanıdığı düşünülmektedir. Fetusta vomeronazal organ gösterilmiş, ancak santral bağlantı bulunamamıştır (Şekil 15).

Vomeronazal organ böceklerde sürüngenlerde ve kanatlılarda feromonik kimyasalların iletişim, atraksiyon ve üreme fonksiyonlarında önemli rol

oynamaktadır. Hayvanlarda cinsel burun olarak da bilinmesine karşın insanda varlığı ve fonksiyonları hakkında henüz kesin bir bilgi yoktur.



Şekil 15: Vomeronasal organ

Son dönmelerde yapılan çalışmalarda kadınlara androjen benzeri koku koklatıldığında hipotalamusu aktive ettiğini, erkeklerde ise östrojen benzeri koku koklatıldığında hipotalamusun aktive olduğu ortaya konmuştur. Yine insanlar arasında ilk görüşte aşık olmak veya ilk görüşte nefret etmek gibi sosyal vakaların temelinde vomeronasal organ üzerinden bilinç altı sinyalleşmenin yattığı ileri sürülmektedir (69).

Trigeminal sinir dalları da tüm burun mukozasına dağılır ve yanma, irritasyon gibi uyarılara refleks olarak cevap verir. Mukus üretimini artırarak, solunumu geçici olarak keserek solunum ve koku yollarını zararlı etkilere karşı korur. Buruna ve ağız içerisine dağılan serbest trigeminal ve glossofarengeal sinir dalları duyuyu trigeminal nükleusa, talamusa somatosensöryal kortekse taşırlar.

Sıfırıncı kafa çifti diğer kafa çiftleri isimlendirildikten sonra bulunan tüm insanlarda var olan kafa çiftidir. Dalları tüm burun mukozasında bulunur. Yüksek oranda gonadotropin serbestleştirici hormon içerir. İnsanda görevi tam olarak anlaşılacakla beraber bazı türlerde üreme ile ilgili fonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir.

Rudimenter olan ve tanımlanmış bir işlevi bulunmayan Masera'nın septal organı, anterior ventral septumda yerleşmiştir ve olfaktör reseptör benzeri epitel içerir.

2.3.9. Koku alma bozuklukları

Anosmi: Koku alma yeteneğinin kaybı

Total anosmi: Burnun heriki tarafında hiçbir kokunun alınamaması

Parsiyel anosmi: Belirli kokuların alınamaması

Hiposmi: Koku alma yeteneğinin azalması

Hiperosmi: Akut anormal koku işlevidir. Kokulara aşırı duyarlılık vardır

Disosmi: Kötü , bozuk algılanan koku duyusu

Parosmi: İn hale edilen kokunun değişik algılanması

Pantosmi: Koku uyarını olmadan koku algılanması

Heterosmi: Tüm kokuların aynı karakterde kötü olarak algılanması

Olfaktor agnozi: Kokuları algılama ve ayırt etme normal olmasına rağmen bunun sözel olarak ifade edilememesi durumudur.

Presbiosmi: Yaşlanma ile beraber koku duyusunun azalması (70).

Koku bozukluklarına yaklaşımda tüm hastalıklarda olduğu üzere detaylı bir anamnez ile başlanır. Genelde koku alma bozukluğu ile ilgili olarak doğrudan ya da tat alma bozukluğu ile birlikte başvurabilirler. Kokuda azalama artma veya total kayıp sorgulanır.

Koku duyusunun kısmen ve aralıklı olarak bozulması daha çok allerji, enfeksiyon, Wegener gibi hastalıkları düşündürür. Eşlik eden nörolojik semptomlar, geçirilmiş ÜSYE öyküsü, kafa travması öyküsü sorgulanmalıdır.

Olfaktor disfonksiyon klasik olarak iletim tipi veya sensörinöral tip kayıp olarak 2'ye ayrılır.

1-İletim tipi hastalıklar, koku verici maddelerin olfaktör nöron reseptörlerine ulaşmasını fiziksel olarak engellerler. Örneğin; sinüzit, nazal polip, septum deviasyonu, yabancı cisim.

2-Sensörinöral hastalıklar, olfaktör sinirin uyarılma yolunu ve uyarının merkezi işleme aşamasında bozukluğu içerir. Bunlara örnek olarak üst solunum yolu enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar ve kafa travmaları verilebilir (71).

Bazı hastalarda koku bozukluğunu bu sınıflardan birine sokmak zordur. Reseptörlere ulaşan hava akımında tıkanıklık ve olfaktör sistemin nöral bileşenlerinin yaralanması birlikte olabilir. Koku alma bozukluklarından iletim bozukluğuna bağlı olanlar kolayca tedavi edilebilirken, sensörinöral bozukluğa bağlı olanlar için aynı şey söylenemez. Koku alma bozukluklarının çoğu sensörinöral tipdir (72). Koku alma bozukluğu nedenleri tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5: Koku alma bozukluğu yapan nedenler (73)

1)KONJENİTAL

- Kallman sendromu
- Turner sendromu
- Familial anosmi

2)BURUN HASTALIKLARI

- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- Septum deviasyonu
- Nazal polip
- Allerjik rinit
- Vazomotor rinit
- Konka ve septum arası yapışıklıklar
- Spesifik rinitler
- Atrofik rinit
- Post influenza like hiposmi
- Uygunsuz kullanılan topikal ilaçlar

3)KAFA TRAVMASI

4)TOKSİK MADDELER

- Aseton
- Benzol
- Formaldehit
- Hidrojen sülfid
- Nikel -Kurşun

5)NÖROLOJİK VE PSKIYATRİK HASTALIKLAR

- Alzheimer
- Şizofreni
- Depresyon
- Parkinson
- Alkolizm
- Epilepsi
- Olfaktör referans sendromu

6)İLAÇLAR

- Steroidler
- Analjezikler (antipirin)
- Anti kanser ilaçlar (metotreksat)
- Antihistaminikler (klorfeniramin meleat)
- Antimikrobiyaller (streptomisin, penisilin , griseofulvin, linkomisin, tetrasiklin)
- Antiromatizmal ilaçlar (d-penisilamin, altın tuzları)
- Antitiroid ilaçlar (metimazol, tiourasil, propiltiourasil)
- Antiviraller

7)TÜMÖRLER

- Yassı hücreli karsinom
- Hipofiz tümörleri
- İnverted papillom
- Temporal lop tümörleri
- Estezyonöroblastom
- Meninjiomlar
- Adenomlar

8)CERRAHİ

9)DİĞER

- Kronik böbrek yetmezliği
- Akut viral hepatit
- Beslenme bozuklukları

10)İDİOPATİK

2.3.10. Koku testleri

Koku testleri arasında; koku eşik testi, koku diskriminasyon testi, koku identifikasyon testi, koku tanıma testi gibi psikofizyolojik testler vardır. Son yıllarda standardize edilmiş kullanışlı testler geliştirilmiştir.

Koku testleri kişinin koku şikayetini göstermede, özellikle iatrojenik etyolojiye sahip koku bozukluklarında patolojinin monitörizasyonunda ve simülasyonun saptanmasında kullanılır. Testler yapılırken hastaya geniş bilgi verilmeli, ayrıca koku duyusunda gelişen adaptasyon dikkate alınarak uyarıcı maddeler belli aralıklarla uygulanmalıdır. Koku testleri ile kişinin koku alma eşiği ve kokuları ayırt etme yeteneği belirlenir(73).

Eşik testi şahsın algılayabildiği en düşük konsantrasyonun bulunmasına dayanır. Bu amaçla butanol en sık kullanılan maddedir. En güçlü konsantrasyon %4'den oluşur, daha sonra bu madde dilüe edilerek 7 şişe hazırlanır ve şahıs teste en düşük konsantrasyonu taşıyan şişe ile başlar. 5. güçlü, şişe ile kontrol şişesi arasındaki seçenekleri doğru bilene kadar hasta yüksek konsantrasyona doğru koklamaya devam eder. Kokuyu aldığı konsantrasyon eşik değeri olarak kabul edilir. Bu test sırasında en güçlü konsantrasyonu en başta kullanmak uygun değildir, çünkü adaptasyon olabilir. Ayrıca en güçlü konsantrasyon ortak kimyasal duyuyu uyararak anosmik şahıslar tarafından bile algılanabilir.(73)

Koku diskriminasyon testleri kokuları ayırt etmek amacıyla kullanılır. Burada hastadan istenen sadece kokular arasında ayırım yapmasıdır. Verilen kokuyu tanıması, belirlemesi ya da hatırlaması istenmez.

İdentifikasyon testleri ise en çok kullanılan testlerdir. Denek kendisine verilen kokunun ismini kendisine verilen bir koku listesinden seçerek bulmaya çalışır. Çoktan seçmeli testin çok farklı varyasyonları tanımlanmıştır. Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC), University Of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Odor Stick İdentification Test (OSIT) bunlardan en sık kullanılanlarıdır.

Objektif testler ise elektro-olfaktogram, uyarılmış koku potansiyelleri ve elektroensefalografik bilgiler ile elde edilen koku ilişkili potansiyellerdir. Elektro-olfaktogram sırasında elektrotların olfaktör bölgeye yerleştirilmesi gereklidir, bu ise şahısta hapşırığa neden olur. Lokal anestezi kullanılması ise koku algısını değiştireceğinden testin yapılması kolay değildir. Uyarılmış koku potansiyelleri kafatasına yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilir. Halen tüm bu testler araştırma amaçlı kullanılmaktadır.(73)

3. ÇALIŞMA

3.1. Materyal ve Metod

Bu çalışma, larengofarengal reflü hastalarında koku fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla 01.03.2014 ve 01.09.2014 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde prospektif randomize klinik çalışma olarak 100 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmanın yapılabilmesi için T.C. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 11.02.2014 tarihli, 2014/03 toplantı numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylere aydınlatılmış onam ile gerekli bilgiler verildi ve izinleri alındı. Sonrasında veri toplama aşamasına geçildi.

Çalışmaya katılan reflü grubuna KBB muayenesi yapıldıktan sonra Belafsky ve Koufman tarafından geliştirilen ve LFR'yi değerlendiren reflü semptom indeksi (RSI) ve reflü bulgu skorlaması (RBS) dolduruldu. RSI ve RBS testlerinden sırasıyla 13 ve 7 puandan fazla alan hastalar LFR hastalığı pozitif olarak kabul edildi ve koku testi uygulandı. Koku testi olarak CCCRC testi modifiye edilerek kullanıldı. CCCRC koku testinin identifikasyon aşamasında kullanılan fıstık ezmesi esansı yerine fıstık yağı esansı kullanıldı. Kontrol grubuna ise KBB muayenesi ve aynı şekilde koku testi uygulandı.

Her iki grupta da (reflü grubu ve kontrol grubu) kronik sinonazal enfeksiyon hastalığı olanlar, alerjik riniti olanlar, aktif üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar, septum deviasyonu olanlar, nazal polip hastaları, daha öncesinde kafa travması geçirmiş hastalar, üst solunum yolları enfeksiyonu sonrası koku duyusunu kaybetmiş hastalar, intrakraniyal ve koku yollarıyla ilgili maligniteye sahip olan hastalar, baş-boyun malignitesi nedeniyle RT alan hastalar, kronik hastalıklar nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, herhangi bir sebeple nazal cerrahi geçiren hastalar, psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Koku Testi Uygulaması

CCCRC Testi 2 aşamadan oluşur. Öncelikle hastalara butanol eşik testi yapıldı. Eşik testi için %4'lük butanol çözeltisi temin edildi. Bu çözelti distile su ile her seferinde 3'te birlik oranda dilüe edilerek, 9 ayrı konsantrasyonda 50 ml'lik butanol şişeleri hazırlandı. Şişeler 0 dan 9'a kadar numaralandırıldı, toplamda 10 adet farklı konsantrasyonda şişe elde edildi (Şekil 16). En yüksek konsantrasyonda şişe 0 numara olarak kabul edildi (%4 lük butanol). En dilüe şişe ise 9 olarak kabul edildi. En düşük konsantrasyondaki şişeden başlanılarak şişeler koklatıldı. Kokuyu ilk aldıkları şişe eşik değeri olarak düşünöldü. Koku alma işlemi arka arkaya 5 defa yapıldı. Her seferinde aynı yanıt alınırsa hastanın eşik değeri puanı kokuyu aldığı şişenin numarası olarak kesinleştirildi. Butanol eşik testi her iki burun deliği içinde tekrarlandı. 7.şişeden daha dilüe şişelerde de eşik alınırsa bu şişelere de 7 puan verildi.

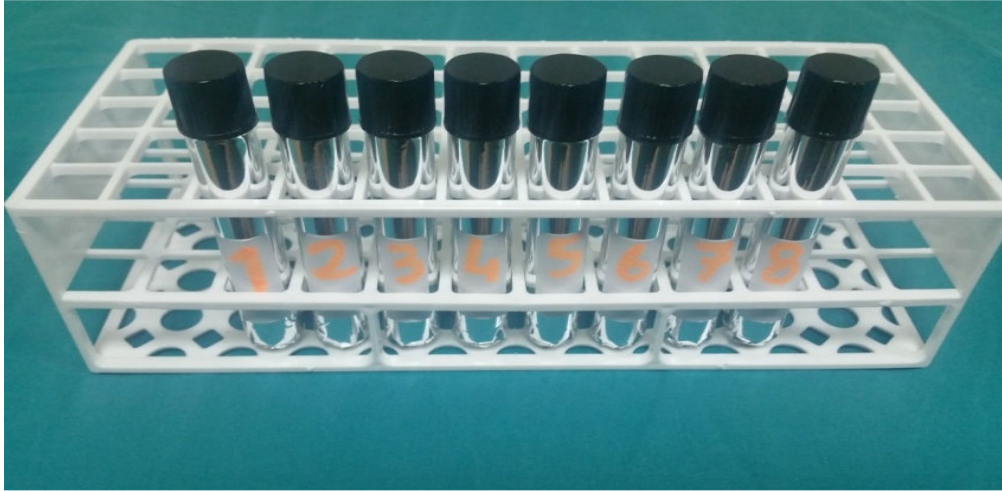
Hastalara daha sonra identifikasyon testi yapıldı. Bu testte hastalara 8 ayrı koku (fıstık yağı, saf sabun, naftalin, viks, çikolata, kahve, tarçın ve bebek pudrası) koklattırıldı. Kokular dış yüzeyleri kapalı cam tüpler içine konuldu (Şekil 17). Hastalara verilen 15 maddelik çoktan seçmeli liste içinden doğru kokuyu seçmeleri istendi (Yanmış kağıt, viks, ağaç talaşı, kahve, bebek pudrası, fıstık yağı, nane, tarçın, ketçap, saf sabun, çikolata, karabiber, naftalin, üzüm reçeli, kauçuk). İdentifikasyon testi de her iki burun deliğine ayrı ayrı yapıldı. Bunlardan viks kokusunun alınması trigeminal sinirin sağlam olduğunu gösterdiğinden final skorlamasına dahil edilmedi. Her bir burun deliği için kalan 7 kokudan kaç tanesi doğru bilindiyse final puanı o kabul edildi.

İstatistiksel analiz yapılırken butanol eşik testi ortalamaları, identifikasyon testi ortalamaları ve son olarak CCCRC testi total ortalamaları karşılaştırıldı. Butanol eşik testi ortalaması her iki burun puanının aritmetik ortalaması alınarak, identifikasyon testi ortalaması her iki burun puanının aritmetik ortalaması alınarak, CCCRC testi total ortalaması butanol eşik testinden ve identifikasyon testinden elde edilen 4 puanın aritmetik ortalaması alınarak bulundu.

CCCRC testi total ortalamasına göre 6,00–7,00 puan arası alan bireyler normosmik, 5,00–5,75 puan arası alan bireyler hafif hiposmik, 4,00–4,75 puan arası alan bireyler orta hiposmik, 2,00–3,75 puan arası alan bireyler ciddi hiposmik, 0–1,75 puan arası alan bireyler anosmik olarak değerlendirildi.



Şekil 16: Butanol eşik testinde kullanılan farklı konsantrasyonlardaki şişeler



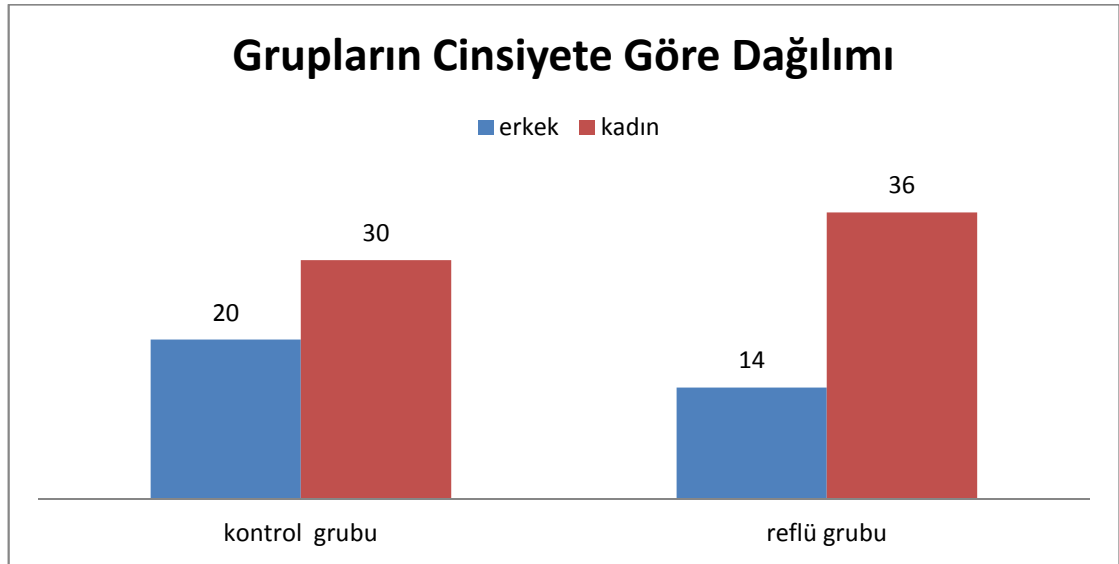
Şekil 17: İdentifikasyon koku testindeki esanslar (1. koku viks esansı, 2. koku fıstık yağı esansı, 3. koku saf sabun esansı, 4. koku kahve esansı, 5. koku bebek pudrası esansı, 6. koku çikolata esansı, 7. koku naftalin esansı, 8. koku tarçın esansı.)

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı çıkan “yaş” değişkeninin etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi yapıldı, elde edilen düzeltilmiş ortalama, standart hatalar ve karşılaştırma sonuçları paylaşıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Yates düzeltilmeli ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2 grup bulunmaktaydı. Her 2 grupta 50'şer hasta olmak üzere toplam 100 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 66'sı kadın (%66), 34'ü erkek idi (%34). Tüm hastalara bakıldığında bunların 26'sı sigara kullanıcısı (%26) geri kalan 74'ü ise sigara kullanıcısı değildi (%74). Ayrıca çalışmaya dahil edilenlerin ortalama yaşı $35,7 \pm 12,9$ idi.

Gruplara bölünen hastaların demografik özelliklerine teker teker bakıldığında kontrol grubundaki 50 hastanın 30'u kadın (%60), 20'si erkek idi (%40). Reflü grubunda ise 36 hasta kadın (%72) , 14 hasta erkek idi (%28) . Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmuyordu ($p=0,291$).

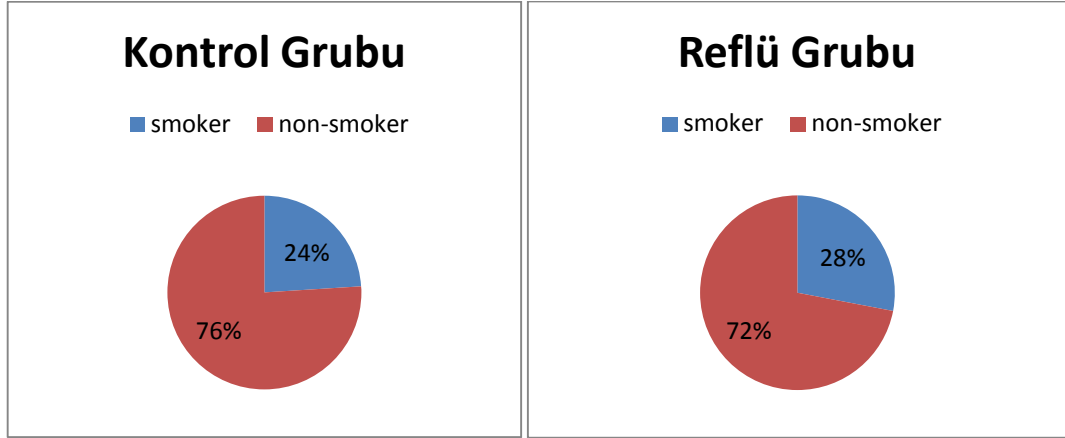


Şekil 18 : Grupların cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 6 : Gruplardaki hasta sayıları ve yüzdeleri

Grup	Kadın	Erkek	Total
Kontrol hasta sayısı	30 (% 60)	20 (% 40)	50 (% 100)
Reflü hasta sayısı	36 (% 72)	14 (% 28)	50 (% 100)
Total hasta sayısı	66 (% 66)	34 (% 34)	100 (% 100)

Gruplar sigara kullananlar açısından incelendiğinde kontrol grubundaki 50 hastanın 12'si (%24) sigara kullanmaktaydı. Kalan 38 hasta (%76) sigara kullanmıyordu. Reflü grubundaki 50 hastanın ise 14'ü (%28) sigara kullanmaktaydı. Kalan 36 hasta (%72) sigara kullanıcısı değildi. Gruplar sigara açısından incelendiğinde istatistiksel fark bulunmuyordu ($p=0,820$).

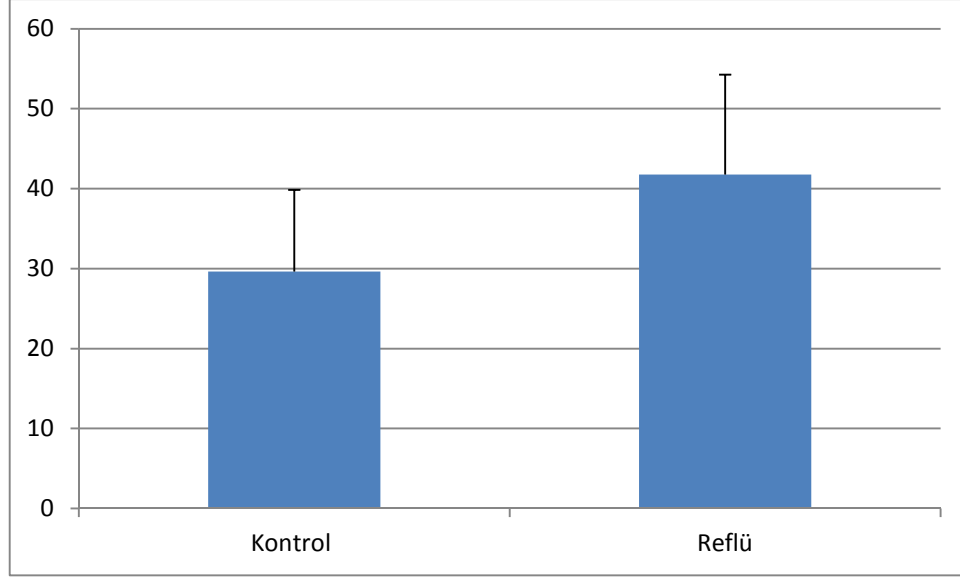


Şekil 19 : Gruplardaki sigara kullanım oranları.

Tablo 7 : Gruplardaki hastaların sigara kullanımını açısından dağılımı

Grup	Non-smoker	Smoker	Total
Kontrol hasta sayısı	38 (% 76)	12 (% 24)	50 (% 100)
Reflü hasta sayısı	36 (% 72)	14 (% 28)	50 (% 100)
Total hasta sayısı	74 (% 74)	26 (% 26)	100 (% 100)

Gruplar yaş açısından incelendiğinde kontrol grubunda minimum yaş 21 iken maksimum yaş 59 idi. Reflü grubunda ise minimum yaş 18 iken maksimum yaş 74 idi. Kontrol grubunda ortalama yaş $29,64 \pm 10,20$ iken, reflü grubunda $41,76 \pm 12,50$ idi. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p<0,001$).



Şekil 20: Grupların yaş ortalaması

Tablo 8: Gruplardaki hastaların yaş özellikleri

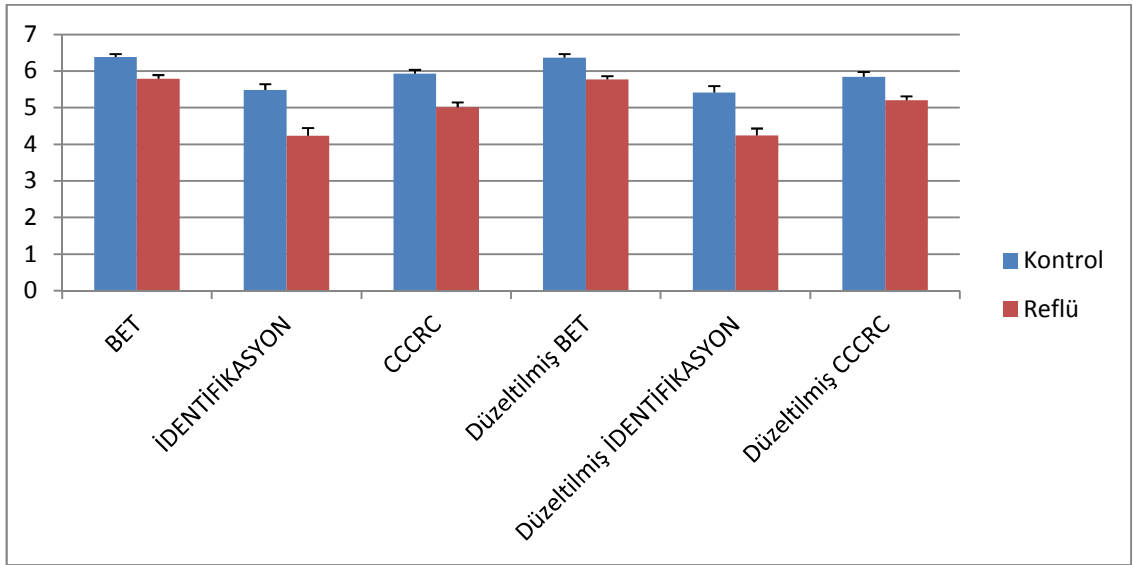
Grup	N	Ortalama \pm ss	Minimum	Maksimum	Medyan
Kontrol	50	29,64 \pm 10,2	21	59	26
Reflü	50	41,76 \pm 12,5	18	74	41,5
Total	100	35,70 \pm 12,9	18	74	31

Gruplar ortalama BET skorları açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunun ortalaması $6,38 \pm 0,08$, reflü grubunun ise $5,79 \pm 0,10$ idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama BET skoru kontrol grubunda $6,37 \pm 0,09$ reflü grubunda ise $5,77 \pm 0,09$ idi. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Gruplar ortalama identifikasyon test skorları açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunun ortalaması $5,48 \pm 0,16$, reflü grubunun ise $4,23 \pm 0,21$ idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama identifikasyon skoru kontrol grubunda $5,41$

$\pm 0,18$ reflü grubunda ise $4,24 \pm 0,19$ idi. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Gruplar ortalama total CCCRC skorlarına bakılıp karşılaştırıldı. Kontrol grubunda minimum ortalama CCCRC skoru 4 iken maksimum ortalama CCCRC skoru 7 idi. Reflü grubunda ise minimum ortalama CCCRC skoru 2,5 iken maksimum ortalama CCCRC skoru 7 idi. Kontrol grubunda ortalama total CCCRC skoru $5,93 \pm 0,10$ iken reflü grubunun total CCCRC skoru ortalama $5,01 \pm 0,13$ idi. Gruplar arasında ortalama total CCCRC skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p < 0,001$). Yine yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama total CCCRC skorları kontrol grubunda $5,84 \pm 0,13$ iken reflü grubunda $5,20 \pm 0,11$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).



Şekil 21: Bet, İdentifikasyon Testi, CCCRC total skorlarının ortalamaları ve yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonraki düzeltilmiş ortalamaları

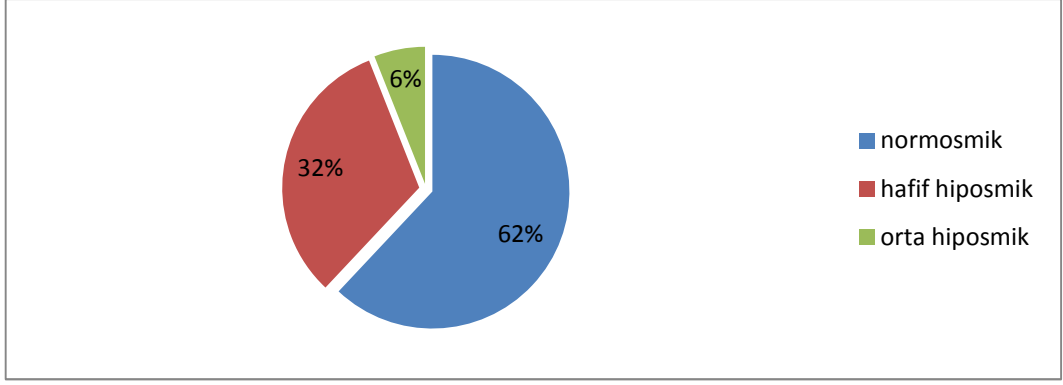
Tablo 9: Düzeltilmemiş koku testi verileri ve p değerleri

	BET	İDENTİFİKASYON	CCCRC	p
Kontrol	6,38 ±0,08 (min:5-maks:7)	5,48 ±0,16 (min:2,5-maks:7)	5,93 ±0,10 (min:4-maks:7)	<0,001
Reflü	5,79 ±0,10 (min:4-maks:7)	4,23 ±0,21 (min:1-maks:7)	5,01 ±0,13 (min:2,5-maks:7)	

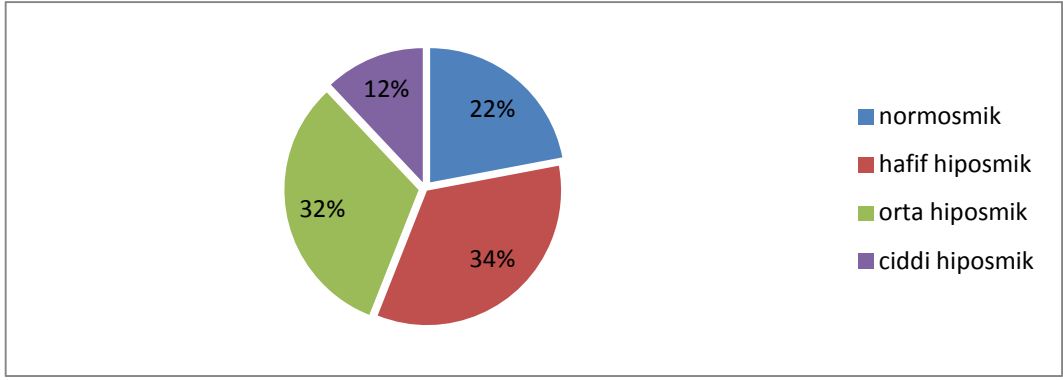
Tablo 10: Düzeltilmiş koku testi verileri ve p değerleri

	BET	İDENTİFİKASYON	CCCRC	p
Kontrol	6,37 ±0,09	5,41 ±0,18	5,84 ±0,13	<0,001
Reflü	5,77 ±0,09	4,24 ±0,19	5,20 ±0,11	

Gruplar kendi içinde koku kaybının derecelendirmek için 5 bölüme ayrıldı. 6,00–7,00 puan arası alan bireyler normosmik, 5,00–5,75 puan arası alan bireyler hafif hiposmik, 4,00–4,75 puan arası alan bireyler orta hiposmik, 2,00–3,75 puan arası alan bireyler ciddi hiposmik, 0–1,75 puan arası alan bireyler anosmik olarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki bireylerin % 62’si normosmik, % 32’si hafif hiposmik, % 6’sı orta derece hiposmik olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ciddi hiposmik ve anosmik birey bulunmuyordu. Reflü grubunda ki bireylerin ise % 22’si normosmik, % 34’ü hafif hiposmik, % 32’si orta derece hiposmik, %12’si ciddi hiposmik idi. Reflü grubunda da anosmik birey bulunmuyordu.



Şekil 22: Kontrol grubundaki hastaların koku kayıp derecelerine göre dağılımı



Şekil 23: Reflü grubundaki hastaların koku kayıp derecelerine göre dağılımı

Reflü grubunda reflü semptom indeksi minimum değeri 13, maksimum değeri 42 idi. Rsi ortalama değeri 23 (total=45) olarak elde edildi. Reflü bulgu skoru minimum değeri 7, maksimum değeri 17 idi. Rbs ortalama değeri ise 11,28 (total=26) olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Larengofarengal reflü mide içeriğinin baş ve boyundaki ekstraözefageal yapıları etkilediği hastalık sürecidir (74). Özefagus, mide asidi ve pepsinin hasarına karşı larenkse göre daha dirençlidir. Bu direnç tükürükteki bikarbonat içeriği, özafagusun primer ve sekonder peristaltizmi, doğuştan sahip olunan özefagus dokusunun rezistansının etkisiyle oluşmaktadır. Bu koruyucu mekanizmalar solunum yollarında ve farenkste eksiktir, özellikle de asitli mide içeriğine karşı bu dokular savunmasızdırlar (74).

Larengofarengal reflü hastaları gastroözefageal reflü hastalığı için tipik olan regürjitasyon ve sternum arkasında yanma tarif etmezler. Semptomlar daha çok nonspesifiktir. Özellikle görülen semptomlar ses kısıklığı, aralıklı olarak seste boğuklaşma, aşırı boğaz temizleme ihtiyacı, kronik öksürük, boğazda yabancı cisim hissi, yutma güçlüğü ve geniz akıntısıdır. Bu semptomlar LFR için spesifik değildir ve rinit, astım, larenks kanseri, üst solunum yolu hastalıkları vb gibi patolojik durumlarda da ortaya çıkabilir (74).

Gastroözefageal reflü (GÖR) ve larengofarengal reflünün (LFR) üst solunum yollarına ve farenkse etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. LFR'nin extraözefageal etkileri ile ilgili Habesoglu T.E. ve ark. yaptıkları çalışmada genel anestezi altında 18 rat üzerinde deneysel olarak reflü oluşturmuşlar. 4 rat kontrol grubu olarak kullanılmış. 18 rat GÖR'e maruziyet süresine göre 3 grubu ayrılmış. Bu grupların ilki 1 hafta (akut), 2.grup 1 ay (subakut), 3.grup ise 3 ay (kronik) reflüye maruz bırakılmış. Gruplarda sırasıyla 4, 5, 5 adet sıçan bulunuyormuş. Sonrasında hayvanların yumuşak damakları ışık mikroskopu kullanılarak histolojik olarak incelenmiş. Submuköz glandlarda hiperplazi, inflamasyon, subepitelyal ödem, müköler atrofi, vasküler dilatasyon ve dilate salgı bezi kanalları gruplar arasında karşılaştırılmış. Reflü grupları ile kontrol grubu arasında sayılan değişkenler açısından anlamlı fark bulunmuş. Histopatolojik değerlendirmeler zemininde, bu bulguların LFR ile üst solunum yolu obstrüksiyonu arasındaki ilişkiyi gösterebileceğini düşünmüşler (6). Abdel-aziz M.M. ve ark. efüzyonlu otitis mediası olan 31 çocuğun orta kulak sıvısından ve kan örneklerinden

pepsin / pepsinojen oranları çalışıp çocuklara pH monitorizasyonu uygulamışlar. Orta kulak sıvısından bakılan pepsin / pepsinojen düzeylerinin normal plasma konstasyonuna göre 540 kat kadar yükselebildiğini saptamışlar. pH monitorizasyonu uygulanan 31 çocuğun 22 sinde (%71) LFR tespit edilmiş. Effüzyondaki pepsin düzeyleri ile pH monitorizasyonu sırasında saptanan farengeal reflü atak sıklığı arasında korelasyon bulmuşlar. Çalışma sonucunda pepsinin tuba östaki yoluyla orta kulağa geçebileceğini düşünmüşler ve bundan dolayı efüzyondan pepsin bakılmasını LFR tanısı için güvenilir bir marker olabileceği sonucuna ulaşmışlar (7). Toros ve ark. insan spesifik pepsinojen 1 antikolarını orta kulak efüzyon sıvısında çalışmışlar ve Abdel-aziz M.M. ve ark. çalışmalarına benzer sonuçlar yayınlamışlar (75). Tasker ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada orta kulak efüzyon sıvısında ölçülen pepsin / pepsinojen'i serum seviyesine göre 1000 kata kadar daha yüksek olabileceğini yayınlamışlar (76). Hellgren J. ve ark. 3307 kadın ve erkek üzerinde yaptıkları çalışmada yeni başlangıçlı non infeksiyöz rinit ile ilişkili risk faktörlerini (örneğin sigara, atopi, astım, öksürük, obezite ve GÖR hastalığı) değerlendirmişler. Hastalar 4 yıl boyunca takip edilmiş. Yeni başlangıçlı NIR (non-infeksiyöz rinit) insidansı yılda 14.9 / 1000 kişiymiş. Hellgren J. ve ark. bu çalışmada, gastroözefageal reflünün yetişkin başlangıçlı NIR ile %95 oranında anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişler (77). Weaver E.M., GÖR hastalığı ile 3 supraözefageal hastalık (sinüzit, otitis media, laringeal malignite) arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için 1966 ve 2001 yılları arasındaki 152 çalışmayı med-linedan taramış. Bu metaanaliz çalışmasında Weaver E.M. GÖR hastalığı ile sinüzit ve laringeal malignensi arasında zayıf fakat pozitif ilişki, kronik otit ile negatif ilişki bulmuş (78).

Gomaa M.A. ve ark. yaptığı 43 kişilik prospektif çalışmada 30 kişilik hasta grubu ve 13 kişilik kontrol grubu varmış. Kontrol ve hasta grubundaki kişilerin kan örneklerinden pepsinojen 1 ve total Ig E çalışılmış. Hasta grubuna ventilasyon tüpü takılması esnasında efüzyon sıvısından pepsinojen 1 ve Ig E düzeyi için örnek alınmış. Sonuçlar incelendiğinde serum Ig E seviyeleri ile efüzyondaki Ig E seviyeleri arasında korelasyon mevcutken, serum pepsinojen 1 seviyeleri ile efüzyondaki pepsinojen 1 seviyeleri arasında negatif bir ilişki mevcutmuş. Bunun sonucunda allerji ile efüzyonlu otit arasında bağlantı bulunmuşken, GÖR ile efüzyonlu otit arasında bağlantı bulamamışlar (79).

Yine LFR'nin extraözefageal etkileri ile ilgili Neri G. ve ark. taradıkları 200 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %30 'u (60 hasta) nazofarenksten hipofarenkse doğru ilerleyen bir mukus hissini tanımlamışlar. Bu his rinofarengeal glop olarak adlandırılmış ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara rinofarengeal endoskopi yapılırken G.Neri'nin white line (beyaz çizgi) diye tarif ettiği alanlar gösterilmiş. Hastalardan, white line'ın altından ve üstünden biyopsi planlanmış fakat 14 hasta biyopsiyi kabul etmiş. Biyopsiyi kabul etmeyen 46 hastaya 4 ay süre ile proton pompa inhibitörü verilmiş. White line'nın altından yapılan biyopsi sonuçlarına göre 10 hastada parakeratoz, 1 hastada epitelyal erozyon, 1 hastada da kronik flogistik infiltrasyon ve hipertrofi saptanmış. 2 hastanında biyopsi sonuçları negatif olarak bulunmuş. White line'nın üstünden yapılan biyopsi sonuçlarına göre 2 hastada parakeratoz, 2 hastada lenfatik hipertrofi ve hiperplazi, 1 hastada mukozal erozyon, 2 hastada inflamatuvar infiltrasyon tespit edilmiş. 7 hastanın ise biyopsisi normal gelmiş. Bu çalışmanın sonucuna göre white line'nın (beyaz çizgi) biyopsi yapılacak alanların bir işaretleyicisi olabileceğini ve bu çizginin LFR' nin endoskopik bulgusu olduğunu öne sürmüşler (74).

Megale S. ve ark. 2006 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada yaşları 3 ay ile 12 yaş arasında değişen 45 çocukta fizik muayene bulguları ve pH metri kullanarak hastalarda GÖR tespit etmişler. Gastroözefageal ve extragastroözefageal semptomları toplamda 5 grupta incelemişler. Buna göre hastalarda gastroözefageal semptomları % 51.11, pulmoner semptomları (rekürren pnömoni %40 ve bronşial astım %46.67) , kronik öksürük semptomunu %64.44, rinolojik semptomları (kronik nazal obstrüksiyon %68.88, nazal sekresyon %55.55 ve burun kaşıntısı %46.66) , farengootolojik semptomları (rekürren akut otitis media %35.56 ve rekürren tonsillit %24.44) oranında saptamışlar. Daha sonra bu hastalara tedavi uygulanmış. Tedaviye yanıtta (anti-reflü ilaçlar, anti-alerjik ilaçlar ve cerrahi prosedürler) 24 hastada (%53.34) kür sağlanmış. 21 hastada ise semptomlar devam etmiş. Kür oranı gör semptomları için %69.56, rekürren pnömoni için %100, bronşial astım için %80.95, kronik öksürük grubu için %68.96, kronik nazal obstrüksiyon için %83.87, nazal sekresyon için % 80, burun kaşıntısı için %85.71, rekürren otitis media için %100, rekürren tonsillit için %90.9 bulunmuş. Extra gastroözefageal semptomların remisyon süresi 1.8 kat daha uzun bulunmuş. Özellikle bir anti-reflü

tedavi ile otorinolaringolojik semptomların %38.89'unda tam remisyon sağlanmış. (nasal semptomlarda % 41.17, rekürren akut orta kulak enfeksiyonunda % 12.5 ve rekürren tonsillit % 18.18). Sonuç olarak GÖR hastalığının çocuklarda otorinolaringolojik semptomlara neden olabileceği ve bu semptomların anti-reflü tedavi ile kontrol altına alınabildiğini öne sürmüşler (8). Başka bir çalışmada da Phipps ve ark. GÖR tedavisi sonrasında nazofarengeal reflüsü ve kronik sinüs hastalığı olan 19 hastanın 15'inde (%79) iyileşme sağlayarak GÖR ile bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlar (9). Barbero ve ark. endoskopik sinonazal cerrahiye aday ve standart klinik tedaviye dirençli kronik sinüs hastalığı olan çocukların % 68'inde 3 aylık antireflü tedavi ile remisyon elde etmiş (80). Barbero'nun sonuçlarına benzer şekilde Halstead GÖR hastalığı olan ve üst hava yolu semptomlarına sahip çocuklarda antireflü tedavi ile %90 oranında iyileşme sağlamış (81). Contencin ve Narcy mideden gelen asit reflünün kronik rinofarenjite sebebiyet vererek nazofarenkste neden olduğu kronik inflamatuvar süreçlerin tuba auditivada inflamasyon oluşturarak orta kulakta efüzyona neden olduğunu öne sürmüşler (82).

Son olarak reflünün üst solunum yollarına yaptığı etkilerle ilgili Delehay E. ve ark. yaptıkları bir çalışmada 50 hastaya GÖR tanısı endoskopik muayene yapılarak konulmuş. GÖR hastalarında, nazal mukosilier klirens zamanını sakkarin testi kullanarak değerlendirmişler. Yaygın rinosinüzit değerlendirilmesinde kullanılan SNOT-20 ise hastalığa özgü, sağlık ile ilgili yaşam kalitesi anketiymiş. E. Delehay ve ark. sakkarin testini ve SNOT-20 anketini 50 katılımcıya uygulamışlar. 37 hasta (%74) diğer hastalarla karşılaştırıldığında sakkarin testi değerlerinde anlamlı artış göstermiş (23.79 ± 5.58 vs 8.15 ± 2.06 dk; $p=0.0001$). Bu hastalar tipik gastroözefageal belirtiler dışında ek semptomlar tariflememişler. Geriye kalan 13 hastada (%26) sakkarin testi değerlerinde anlamlı artış saptanmamış. Bu hastalar sadece extra gastroözefageal semptomlar tarifliyormuş. Her 2 grupta da SNOT-20 anketine göre rinosinüzit mevcutmuş. GÖR hastalığının, laringeal ve faringeal semptomların yokluğunda nazal fonksiyonları değiştiren bir faktör olabileceği ancak bu ilginç hipotezin doğrulanması için daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu bildirmişler (83).

Yapılan çalışmalarda GÖR veya LFR tüm üst solunum yollarında ve östaki tüpünde inflamasyona ve bunun sonucunda ödeme yol açtığı gösterilmiştir. Üst solunum yollarının bir parçası olan olfaktor epitel ve koku fonksiyonu GÖR veya LFR'li hastalarda çalışılmamıştır. Bir maddenin kokusunun alınabilmesi için maddenin solunan havadaki derişimi, olfaktör alana ulaşan kokunun volümü, olfaktör mukozanın durumu, maddenin suda veya yağda eriyebilirliği, olfaktör iletim mekanizmasının ve santral olfaktör merkezlerin sağlam olması gereklidir (73). Olfaktör mukozanın hemen altında bulunan bowman bezlerinden salgılanan mukus içinde koku bağlayıcı proteinler bulunmaktadır. Koku bağlayıcı proteinler koku moleküllerinin konsantrasyonunu 10.000 kat arttırıp, koku moleküllerinin reseptör hücreye ulaşmasını sağlarlar (73). Bu mukus bowman bezinden mukozaya doğru ilerleyen bir kanal içinde salgılanmaktadır.

Koku fonksiyonlarını değerlendirmek için literatürde en çok kullanılan testler arasında University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Cross Cultural Smell Identification Test (CCSIT), Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC) ve Sniffin' Sticks Test (SST) gibi birçok test mevcuttur.

Veyseller B. ve ark. yaptığı çalışmada CCCRC koku testinin sağlıklı Türk gönüllülere uygulayarak koku puanlarını yaş, cinsiyet ve sigara kullanımına göre değerlendirip Türk toplumu için uygunluğuna bakmışlardır. 426 sağlıklı gönüllüye butanol eşik testi ve identifikasyon testi yapılmış. Sonuçlar 7 den başlanarak 0 a doğru numaralandırılmış. Butanol eşik puanı 7 üzerinden ortalama 6.34 imiş, identifikasyon ortalama puanı 6.36 imiş ve ortalama test sonuç puanı 6.35 olarak bulunmuş. Gönüllülerin % 0.5'i ciddi hiposmik , % 2.6'sı orta derece hiposmik, % 15.3'ü hafif hiposmik , % 81.6'sı normosmik olarak bulunmuş. Sonuç olarak CCCRC koku testinin koku fonksiyonunun değerlendirilmesi için basit, pratik bir test olduğunu ayrıca CCCRC testinin Türk nüfusu için uygulanabilir bir test olduğunu vurgulamışlar (84). Biz de çalışmamızda CCCRC koku testini kullandık.

Olfaktör mukozada bulunan silyalar yüzey alanını arttırarak hem daha fazla kimyasal uyarana cevap vermeyi hem de koku moleküllerinin absorpsiyonunu arttırmayı sağlarlar. LFR'deki asit ve pepsine bağlı olarak olfaktör epitelde bulunan

silyaların çalışma düzeni bozulabilir. Bowman bezinden olfaktor mukozaya doğru bir kanal aracılığı mukus içinde taşınan koku bağlayıcı proteinlerin düzeyi kanaldaki ödeme sekonder olarak azalırsa koku duyusunda azalma meydana gelebilir. Aynı zamanda LFR'ye sekonder nazal mukozadaki ödem nedeniyle olfaktor alana ulaşan koku volümünde azalma meydana gelebilir. Çalışma sonuçlarımız bu faktörlerden bir veya birkaçı etkilenecek LFR'li hastalarda koku fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermektedir. Hangi mekanizmaların etkilendiğini göstermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmada kontrol ve reflü grubu olmak üzere 2 grup bulunmaktaydı. Kontrol grubundaki 50 hastanın 30'u kadın (%60), 20'si erkek idi (%40). Reflü grubunda ise 36 hasta kadın (%72), 14 hasta erkek idi (%28). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmuyordu ($p=0,291$).

2. Gruplar sigara kullananlar açısından incelendiğinde kontrol grubundaki 50 hastanın 12'si (%24) sigara kullanmaktaydı. Kalan 38 hasta (%76) sigara kullanmıyordu. Reflü grubundaki 50 hastanın ise 14'ü (%28) sigara kullanmaktaydı. Kalan 36 hasta (%72) sigara kullanıcısı değildi. Gruplar sigara açısından incelendiğinde istatistiksel fark bulunmuyordu ($p=0,820$).

3. Gruplar yaş açısından incelendiğinde kontrol grubunda minimum yaş 21 iken maksimum yaş 59 idi. Reflü grubunda ise minimum yaş 18 iken maksimum yaş 74 idi. Kontrol grubunda ortalama yaş $29,64\pm 10,20$ iken, reflü grubunda $41,76\pm 12,50$ idi. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p<0,001$).

4. Gruplar ortalama BET skorları açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunun ortalaması $6,38\pm 0,08$ reflü grubunun ise $5,79\pm 0,10$ idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

5. Yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama BET skoru kontrol grubunda $6,37\pm 0,09$ reflü grubunda ise $5,77\pm 0,09$ idi. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

6. Gruplar ortalama identifikasyon test skorları açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunun ortalaması $5,48\pm 0,16$, reflü grubunun ise $4,23\pm 0,21$ idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

7. Yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama identifikasyon skoru kontrol grubunda $5,41\pm 0,18$, reflü grubunda ise $4,24\pm 0,19$ idi. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

8. Gruplar ortalama total CCCRC skorlarına göre karşılaştırıldığında kontrol grubunda minimum ortalama CCCRC skoru 4 iken maksimum ortalama CCCRC skoru 7 idi. Reflü grubunda ise minimum ortalama CCCRC skoru 2,5 iken maksimum ortalama CCCRC skoru 7 idi.

9. Kontrol grubunda ortalama total CCCRC skoru $5,93 \pm 0,10$ iken reflü grubunun total CCCRC skoru ortalama $5,01 \pm 0,13$ idi. Gruplar arasında ortalama total CCCRC skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p < 0,001$).

10. Yaş etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hesaplanan düzeltilmiş ortalama total CCCRC skorları kontrol grubunda $5,84 \pm 0,13$ iken reflü grubunda $5,20 \pm 0,11$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

11. Kontrol grubundaki bireylerin % 62'si normosmik, % 32'si hafif hiposmik, % 6'sı orta derece hiposmik olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ciddi hiposmik ve anosmik birey bulunmuyordu.

12. Reflü grubunda ki bireylerin % 22'si normosmik, % 34'ü hafif hiposmik, % 32'si orta derece hiposmik, % 12'si ciddi hiposmik idi. Reflü grubunda anosmik birey bulunmuyordu.

13. Reflü grubunda reflü semptom indeksi minimum değeri 13, maksimum değeri 42 idi. Rsi ortalama değeri 23 (total=45) olarak elde edildi.

14. Reflü bulgu skoru minimum değeri 7, maksimum değeri 17 idi. Rbs ortalama değeri ise 11,28 (total=26) olarak bulundu.

15. LFR hastalığı koku fonksiyonlarında total kayba yol açmadan koku fonksiyonları üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır.

16. Bu çalışma bir ön çalışma olarak düşünülebilir. Ayrıntılı bir anti-reflü tedavi ile koku fonksiyonlarındaki iyileşmeye düzeyine bakılıp çalışmamızın ispatı yapılabilir.

17. Bu çalışmanın gücünün artırılması için reflü tanısı koyarken rsi ve rbs'ye ek olarak pHmetride kullanılabilir.

18. Reflünün koku kaybına nasıl yol açtığı hipotezimizin kanıtlanabilmesi için histopatolojik inceleme yapılması faydalı olabilir. Olfaktör alana ulaşma zorluğu göz önüne alınırsa bu çalışma hayvan deneyleri ile desteklenebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005; 294(12): 1534-40
- 2) Katz PO. State of the art: extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Rev Gastroenterol Disord 2005;5(Summer(3)):126-34
- 3) Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. Laryngoscope 2004;114:1764-9
- 4) Bramerson A, Johansson L, Ek L, et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skovde population-based study. Laryngoscope 2004;114:733-7
- 5) Klinkenberg-Knol EC. Otolaryngologic manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998;33(Suppl. 225):24-8
- 6) Habesoglu TE, Habesoglu M, Sürmeli M, Deveci İ, Toros SZ, Gunes P , Tugtepe H, Egeli E. Histological changes of rat soft palate with exposure to experimental laryngopharyngeal reflux, Auris Nasus Larynx 37 (2010) 730-736
- 7) Abdel-aziz MM, El-Fattah AMA, Abdalla AF . Clinical evaluation of pepsin for laryngopharyngeal reflux in children with otitis media with effusion, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 77 (2013) 1765-1770
- 8) Megale SRMCL, Scanavini ABA, Andrade EC, Fernandes MIM, Anselmo-Lima WT. Gastroesophageal reflux disease: Its importance in ear, nose, and throat practice, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2006) 70, 81-88
- 9) Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 126 (2000) 831-836
- 10) Essential otolarinoloji baş ve boyun cerrahisi 9.baskı k.j.lee 552,553,554
- 11) Diagnosis and treatment of voice disorders third edition oxford plural publishing. oxford 2006, p.31-40.

- 12) Baş-boyun kanserleri ; kayihan engin, levent erişen. nobel kitabevi, 2003 p:345-351
- 13) Koç C . kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. güneş kitabevi ankara 2004 ; 1149.
- 14) Collins S. Upper airway manifestations of gastroesophageal reflux disease. in: *otolaryngology / head and neck surgery. cummings cw et al.*
- 15) Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new entity. *jama* 1935; 104:906-909.
- 16) Yorulmaz İ. Larengofarengal reflü, derleme. *kbb-forum* 2002; 2:22-34.
- 17) Cherry J., Margulies SI. ; Contact ulcer of the larynx. *laryngoscope* 1968,78: 1937-1940
- 18) Malcomson, K.G. Globus hystericus vel pharyngis (a reconnaissance of proximal vagal modalities). *j laryngol otol*1968, 82:219-230.
- 19) Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesoph-geal refluxdisease (gerd): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour ph monitoring and an experimental investigation of the role of acidand pepsin in the development of laryngeal injury. *laryngoscope*1991;101(suppl 53):1-78.
- 20) Wiener gj, koufman ja, wu wc, et al. the pharyngo-esophageal dual ambulatory ph probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (ger) [abstract]. *gastroenterology* 1987;92:1694).
- 21) 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; 127:32-35.
- 22) Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec (Part B: New Anat.)* 2006; 289B:261–270.

- 23) Ali ME. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:28-33.).
- 24) Kendall KA. Controversies in the diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:113-115.
- 25) Koufman JA: Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease, *Ear Nose Throat J* 2002; 81:87.
- 26) Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:387-92.
- 27) Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:1114-1116.
- 28) Koufman JA, Belafsky PC, Daniel E, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112:1606-9.
- 29) 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; 127:32-35.
- 30) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16:274–277.
- 31) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313–1317.
- 32) Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudusulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
- 33) Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002; 81: (Suppl 2) 10-13.

- 34) Sasaki CT, Toohill RJ. Introduction. *Ann Otol Rhino Laryngol Suppl* 2000;184:2–3.
- 35) Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 56:912-914, 1969.
- 36) Oelschlager BK, Eubanks TR, Hillel A. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal–laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002, 6:189–194.
- 37) Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26.
- 38) Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 14-18
- 39) Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux . *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26
- 40) Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2616–2620.
- 41) Cherry J, Margulies SI : Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968, 78: 1937-1940
- 42) Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck* 13th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985; 1-25.
- 43) Cummings CW, Fredrickson JM, Harkerlee A, Koruse Charles J, Schuller DE. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* Second Edition, Mosby Year Book, InkVolume 1, 1993; 627-687.
- 44) Özcan M. *Burun Anatomisi ve Fizyolojisi*. Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Güneş Kitapevi. Ankara. 2004; 455-461.

- 45) Kridel RW, Kelly PE, MacGregor AR. The Nasal Septum. In: Cummings CW, Flint P et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Vol 2. Elsevier Mosby. Pennsylvania, 2005;1001-1027
- 46) Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitapevi. İstanbul. Cilt 1. 1996; 42- 57.
- 47) Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian R, Montgomery WW. Cansız H, Yüksel S. Türkçe çeviri ed. Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2002;259- 318.
- 48) Warwick R, WilliamsPL. Gray's Anatomy. Edinburgh, London. 1989;1180.
- 49) Kuran O. Sistematik Anatomi. İstanbul; Filiz Kitapevi ;1983.p. 448-56.
- 50) Arıncı K, Elvan A. Solunum Sistemi .In; Anatomi. Ankara : Öncü basımevi;2001.pp.140-1,284-290.
- 51) Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MVJ. Respiratory system. In : Bannister L, ed. Grays's Anatomy.ELBS 38. ed. New York: Churchill Livingstone ;1995.p.1627-82.
- 52) Holt GR, Garner ET, McLarey D. Postoperative Sequelae and Complications of Rhinoplasty. Otolalaryngol Clin North Am 1987; 20(4):853-76.
- 53) Cummings C.W, Fredrickson J.M, Harkerlee A, Koruse Charles J, Schüller DE. Otolaryngology Head and Neck Surgery .Third Edition. 1998; Volume 2.
- 54) Huizing EH, de Groot JAM, Functional Reconstructive Nasal Surgery. Thieme Medical Publishers 2003, Studdgart Germany page:1-55.
- 55) Önerci M, Ünal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara. 2001;9-24.
- 56) Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 2. cilt, 5.baskı. Adana: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd;1999.p. 685-695.

- 57) Fawcett DW, Jensch RP. Respiratory System ,Bloom and Fawcett : concise Histology . New york: Chapman &Hhall; 1997. p.230-1
- 58) Ross MH, Pawlina W.Respiratory System,Histology-Text and Atlas, 5.ed. 2005. p.234-6
- 59) Junquera LC, Camerio J.Solunum sistemi: Aytekin Y, Solakođlu S,eds.Temel Histoloji 10 th ed. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti; 2003, p.349-68.
- 60) Erkoçak A.Özel Histoloji 4.Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi;1982. s.259-74.
- 61) Guyton A.C, Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji (Çev.Ed.Çavuşoğlu H.),s. 678-681, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti., İstanbul,1996
- 62) Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev 2001;51:5-19.
- 63) Howard BK , Rohrich RJ , Landecker A. Nasal physiology. In: Gunter JP , Rohrich RJ , Adams WP , eds . Dallas rhinoplasty .St . louis : Quality Medical Publishing , Inc , 2006.
- 64) Ohloff G. Scent and Frag Rances, Siproinger – Verlag , Berlin Heidelberg ,1994
- 65) Çukruk C, Yılmaz O. Koku ve koku alma bozuklukları. Ankara: Ankara Basım Yayım ve Matbaacılık Hizmetleri Ltd., 1995. s.19-20
- 66) Breer H, Sheperd GM: Implications of the NO/cGMP system for olfaction, Trends Neurosci 1993.16:5.
- 67) Mori K, Shepherd GM: Emerging principles of moleculer signal processing by mitral/tufted cells in the olfactory bulb. Semin Cell Biol 1994.5:65.
- 68) Reed RR. The moleculer basis of sensivity and specifityin olfaction. Semin Cell Biol 1994.5:33

- 69) Savic I ,Berglund H, Gulyas B, Roland P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans.Neuron 2001;31(4):661-8
- 70) Donald P.J, Bradley P.J.Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 14:23-28,2006
- 71) B.B.Wrobel, D.A.Leopold, Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. Otolaryngol Clin North Am 37 (2004) 1127-1142.
- 72) Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, et al. Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. Am J Pub Health 1989;79:613-618
- 73) Koç C . Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi Ankara 2013 p:397-405.
- 74) Neri G, Pugliese M, Castriotta A, Mastronardi V, Pasqualini P, Colasante A, Cazzato F, Talamonti R, DelBoccio G. White-line: a new finding in laryngopharyngeal reflux objective evaluation, Medical Hypotheses 80 (2013) 769-772
- 75) Toros SZ, Toros AB, Ozel L, Çatal BE, Kınış V, Zorlu A, et al. Investigation of gastric pepsinogen in middle ear fluid of children with glue ear, Acta Otolaryngol. 130 (2010) 1220–1224
- 76) Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children, Laryngoscope 115 (2005) 188–189
- 77) Hellgren J, Olin AC, Toren K. Increased risk of rhinitis symptoms in subjects with gastroesophageal Reflux , Acta Oto-Laryngologica. 2014; 134: 615–619
- 78) Weaver EM. Association Between Gastroesophageal Reflux and Sinusitis, Otitis Media, and Laryngeal Malignancy, A Systematic Review of the Evidence, Am J Med. 2003;115(3A):81S-89S

- 79) Gomaa MA, Abdel Karim ARA, Elsherbeny YM. Role of immunoglobulin E and gastro-esophageal reflux disease in the development of otitis media with effusion, *Otolaryngologia polska* 68 (2014) 119 -123)
- 80) Barbero GJ, Gastroesophageal reflux and upper airwaydisease, *Otolarygol. Clin. North Am.* 29 (1996) 27-38
- 81) Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120 (1999) 208-214
- 82) Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis, *Int. Jou. Pediatr. Oto.* 22 (1991) 249-256
- 83) Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, Mameli I, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease, Our experience on 50 patients, *auris nasus larynx* 36 (2009) 157–161
- 84) Veyseller B, Ozucer B, Karaaltin AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, Ozturan O. Connecticut (CCCRC) olfactory test: Normative data set in 426 healthy turkish volunteers, *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* DOI 10.1007/s12070-013-0632-z

8. EKLER

Ek 1.Reflü Semptom İndeksi

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ KBB KLİNİĞİ REFLÜ SEMPTOM İNDEKSİ

Ad-soyad:

Cinsiyet:

Yaş:

Tarih:

Telefon:

Son birkaç ay içerisinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?	0= Hiç etkilemedi 5= Ciddi etkiledi					
Ses kısıklığı veya sesle ilgili problem	0	1	2	3	4	5
Boğazı temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
Yiyecekleri, sıvı gıdaları veya ilaç tabletlerini yutmada zorluk	0	1	2	3	4	5
Yemekten sonra veya yatınca öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes alma problemleri, boğulma atakları	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici veya gıcık edici öksürük	0	1	2	3	4	5
Boğazına bir şey yapışıp kalma hissi veya boğazda takılma	0	1	2	3	4	5
Göğüste yanma, göğüs ağrısı, hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi	0	1	2	3	4	5
	Toplam					

Ek 2.Reflü Bulgu Skorlaması

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ KBB KLİNİĞİ REFLÜ BULGU SKORLAMASI

Ad-soyad:

Cinsiyet:

Yaş:

Tarih:

Telefon:

Psödosulkus (İnfraglottik ödem)	0 = yok 2 = var	
Ventriküler obliterasyon	0 = yok 2 = parsiyel 4 = komplet	
Eritem/Hiperemi	0 = yok 2=Aritenoidlerde 4 = diffüz	
Vokal kord ödemi	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ciddi 4 = polipoid	
Diffüz laringeal ödem	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ciddi 4 = tıkkayıcı	
Posterior komissür hipertrofisi	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ciddi 4 = tıkkayıcı	
Granülom/granülasyon	0 = yok 2 = var	
Kalın endolaringeal mukus	0 = yok 2 = var	
	TOPLAM	

Ek 3. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/02/2014
TOPLANTI NO : 2014/03

KARARLAR :

48- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Murat DAMAR'ın sorumluluğunda yürütülecek olan 2014-07-14/01 Protokol no'lu "Laringofarengeal Reflü Hastalarında Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı