

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ'NÜN**  
**NAZAL DİRENÇ ÜZERİNE ETKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Elif DAĞLI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Alper YÜKSEL**

**ANKARA**  
**2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ'NÜN  
NAZAL DİRENÇ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Elif DAĞLI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Alper YÜKSEL**

**ANKARA  
2016**

## ÖNSÖZ

Eğitimimde emeği geçen, çok sevdiğim mesleğimle ilgili bilgi ve becerileri kazandıran değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet Gündüz, Doç. Dr. Nebil Ark, Doç. Dr. Hanifi Kurtaran, Doç. Dr. Kadriye Şerife Uğur, Yrd. Doç. Dr. Mesut Kaya'ya; tez danışmanım, Yrd. Doç. Dr. Alper Yüksel'e; bu çalışmada emeği geçen saygıdeğer hocam, Prof. Dr.F. Cansel Türkay'a;

Bu unutulmaz süreçte beraber çalışmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve servisimizin değerli hemşire ve personellerine, her zaman yanımda olan, en büyük destekçim sevgili eşim ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER – TABLOLAR - RESİMLER.....	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Larinks Anatomisi .....	2
2.1.1. Larinksin Kompartmanları.....	3
2.1.2 Larinksin Kıkırdakları.....	3
2.1.3. Larinksin Eklemleri .....	5
2.1.4. Larinksin Membran ve Ligamentleri .....	6
2.1.5 Larinksin Kasları.....	6
2.1.6. Larinksin Kanlanması .....	8
2.1.7. Larinksin İnnervasyonu .....	9
2.1.8. Endolarinks .....	10
2.2. Larinksin Fonksiyonları.....	11
2.3. Gastroözofageal Bölge Anatomisi ve Antireflü Bariyerler .....	12
2.4. Laringofaringeal Reflü .....	17
2.4.1. Tarihçe .....	17
2.4.2 Fizyopatoloji .....	18
2.4.3. Gastroözofageal Reflü'den Farkı.....	20
2.4.4. Bulgu ve Semptomlar.....	22
2.4.5. Klinik .....	26

2.4.6. Tanı .....	27
2.4.7. Tedavi .....	31
2.5. Burun Anatomisi.....	33
2.5.1 Burun Boşlukları.....	34
2.5.2. Nazal Kavitenin Kanlanması .....	35
2.5.3.Nazal Kavitenin İnnervasyonu.....	37
2.6. Burun Histolojisi.....	38
2.7. Burun Fizyolojisi .....	38
2.8. Nazal Solunum Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.....	42
2.8.1. Rinomanometri .....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
4. BULGULAR.....	53
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
6. KAYNAKLAR.....	63
EKLER .....	72

## **EKLER:**

Ek-1: Reflü Semptom Skorlama Formu

Ek-2: Reflü Bulgu Skorlama Formu

Ek-3: Nazal Obstrüksiyon Semptom Değerlendirme Formu

## KISALTMALAR

LFR: Laringofaringeal reflü

GÖR: Gastroözofagial reflü

AOS: Alt özofagus sfinkteri

RSI: Reflü Semptom İndeksi

RBS: Reflü Bulgu Skoru

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation

TND: Total Nazal Direnç

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

EÖR: Ekstraözofageal Reflü

ÜOS: Üst özofagus sfinkteri

KBB: Kulak Burun Boğaz

GE: Gastroenteroloji

KA: Karbonik Anhidraz

RM: Rinomanometri

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Larinks kompartmanları.....	2
Şekil 2: Larinks kıkırdakları.....	5
Şekil 3: Krikotiroid eklem.....	5
Şekil 4: Krikoaritenoid eklem ve hareketleri .....	5
Şekil 5: Larinksin ekstrensek kasları.....	7
Şekil 6: Larinksin intrensek kasları.....	8
Şekil 7: Larinksin innervasyonu.....	10
Şekil 8: Alt özofagus sfinkterinin koronal kesitte görünümü .....	13
Şekil 9: Özofagus peristaltizmi, a-g: proksimalden distale doğru peristaltik dalga hareketi, h: distal özofagusun relaksasyonu .....	15
Şekil 10: Özofagusun çok katlı yassı epiteli ve dinamik asit bariyeri .....	16
Şekil 11: Üst Özofagus sfinkteri, krikofarengeus kası .....	16
Şekil 12: Burnu oluşturan kıkırdak ve kemik yapılar. ....	34
Şekil 13: Nazal kavite sagittal kesit görüntüsü .....	35
Şekil 14: Kiesselbach veya Little bölgesi. ....	36
Şekil 15: Nazal kavitenin innervasyonu.....	37
Şekil 16: Nazal Siklus .....	40
Şekil 17: Posterior Rinomanometri’de basınç kanülünün görünümü. ....	44
Şekil 18: Postnazal Rinomanometri’de basınç kanülünün görünümü .....	44
Şekil 19: Anterior rinomanometri yandan görünüm .....	45
Şekil 20: Anterior rinomanometri önden görünüm .....	45
Şekil 21: Akım basınç eğrisi (99).....	47
Şekil 22: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası RSİ, RBS ve NOSE değerleri. ....	54
Şekil 23: Çalışma ve kontrol grubunun TND değerlerinin karşılaştırılması.....	57

## TABLolar

Tablo 1: Gastroözofageal reflü ve Larengofaringeal reflü arasındaki farklar .....	22
Tablo 2: Reflü semptom indeksi .....	23
Tablo 3: Reflü bulgu skoru .....	26
Tablo 4: LFR'nün ilişkili olduğu hastalıklar .....	27
Tablo 5: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri.....	54
Tablo 6: Çalışma grubunda RSI ve RBS değerlerine göre TND değerlerinin dağılımı.....	55
Tablo 7: TND değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması. ....	57

## RESİMLER

Resim 1: Endolarinksin indirek laringoskopik görüntüsü.....	11
Resim 2: Laringeal reflü bulgularının laringostroboskopik görüntüsü. ....	25
Resim 3: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları .....	49
Resim 4: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları .....	50
Resim 5: Paki dermi görünümü.....	50
Resim 6: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları. ....	51
Resim 7: Gm instruments marka, NR6 model rinomanometri cihazı .....	52
Resim 8: Aktif anterior rinomanometri uygulaması. ....	52
Resim 9: Çalışma grubundan bir hastanın tedavi öncesi rinomanometri sonuç formu.....	56
Resim 10: Aynı hastanın tedavi sonrası rinomanometri sonuç formu .....	56



## ÖZET

**Giriş-Amaç:** Laringofaringeal reflü (LFR)'nün nazal konjesyon ve nazal direnç üzerine etkisini değerlendirmek; tedavi ile bulgulardaki değişikliği incelemek amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Tipik gastroözofageal reflü (GÖR) yakınması ile gastroentoroloji kliniğine başvuran, özofagogastroduodenoskopi sonucunda alt özofagus sfinkter (AÖS) gevşekliği ve Los Angeles kalsifikasyonuna göre evre B veya C özofajit saptanan 164 hastaya, ekstraözofageal semptom sorgulaması içeren Reflü Semptom İndeksi (RSİ) anketi ve fleksibl nazofarengolarenoskopi ile Reflü Bulgu Skoru (RBS) değerlendirmesi yapılarak, RSİ skoru 13'ün, RBS skoru 7'nin üzerinde olan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna nazal semptomlardaki değişikliği değerlendirmek amacıyla NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) anketi yapıldı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 50 kişi kontrol grubuna alındı. Çalışma ve kontrol gruplarının aktif anterior rinomanometri yöntemi ile total nazal direnç (TND) ölçümleri yapıldı. 12 hafta süreyle günde iki kez pantoprazol tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası tüm ölçümler tekrarlandı. Elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Bağımlı grupların kıyaslanmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız grupların analizinde Mann Whitney testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Tedavinin 1 ve 3. ayındaki RBS, RSİ, total nazal direnç (TND), NOSE değerleri karşılaştırıldığında her bir değişkenin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Tedavi öncesi TND median değeri 0,29 iken, tedavi sonrası 0,19 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun median TND değeri 0.20 bulunmuştur. Tedavi öncesi TND değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken ( $p < 0,001$ ), tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer olduğu tespit edilmiştir. ( $p = 0.226$ )

**Tartışma ve Sonuç:** Reflü'nün sinonazal mukozaya etkisi son yıllarda tartışılan ve randomize kontrollü çalışmalarla fizyopatolojisi aydınlatılmaya çalışılan bir konudur. Bu çalışma, LFR'nin nazal direnç ve nazal konjesyon üzerine negatif etkisi olduğunu ve tedavi ile bu etkilerin düzeldiğini göstermektedir.

## SUMMARY

**Objectives:** To study the rhinologic impacts of laryngopharyngeal reflux, the effectiveness of treatment and objective evaluation of nasal resistance.

**Subjects and Methods:** Patients with typical gastroesophageal reflux symptoms had undergone esophagogastroduodenoscopic examination. 164 patients had a result of lower esophageal sphincter dysfunction and grade C or D esophagitis according to Los Angeles classification. Reflux Symptom Index (RSI) questionnaire were assessed to evaluate extraesophageal symptoms. Reflux finding score (RFS), were assessed to evaluate laryngeal morphologic changes. 50 subjects whose RSI score above 13 and RFS score above 7 were included in study group. NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) were assessed to evaluate nasal symptoms in study group. 50 healthy volunteers included in control group. Both groups' total nasal resistance (TNR) measurements were performed by active anterior rhinomanometry technique. Antireflux medication was given for 12 weeks. All parameters calculated before and after medical treatment. Statistical analysis was performed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Dependent groups were compared with Wilcoxon test and independent groups were analysed with Mann Whitney test.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** All parameters showed a significant decrease after treatment ( $p < 0.001$ ). TNR before treatment was 0.29 whereas TNR after treatment was 0.19. Median total nasal resistance (TNR) of control group was 0.20. Before treatment TNR scores were higher than control group ( $p < 0.001$ ) since it was similar after treatment ( $p = 0.226$ ).

**Discussion and Conclusion:** The impact of reflux on sinonasal mucosa has been a discussion point since there is no clear evidence to explain pathophysiology. In this study we express that LPR has a negative effect on nasal resistance and nasal congestion. Treatment will improve subjective and objective findings.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofageal reflü (GÖR) bilindiği gibi gastrik içeriğin retrograd olarak özofagusa kaçmasıdır. Bu durum fizyolojik olarak yemekten sonra ve uykunun REM fazında görülebilmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise gastrik içeriğin yoğun bir şekilde özofagusa regürjitasyonu sonucu retrosternal yanma ve özofajit gelişmesidir. Bununla beraber GÖR'ün özofagus dışında da komplikasyonlara neden olabileceği ilk kez 19. yüzyılın sonlarından itibaren bildirilmiştir(1). Gastrik içeriğin zorlanma olmaksızın üst özofageal sfinkterin üzerine erişecek şiddetteki geri kaçıışı, ekstra-özofageal reflü (EÖR), supra- özofageal reflü veya larengo-farengal reflü (LFR) olarak tanımlanmıştır(2).

Günümüzde LFR'nin GÖR'den farklı semptomatoloji ile karakterize bir hastalık olduğu bilinmektedir. LFR'si olan hastalarda GÖR'de klasik olan retrosternal yanma ve diğer özofajit semptomlarından ziyade ses kısıklığı, disfaji, globus hissi mevcuttur(3). Son yıllarda özellikle çift problu ph monitörizasyonu kullanılarak yapılan pek çok çalışmada farinks ve nazofarinksde asit varlığı gösterilmiştir(3,4). Asidik içeriğin üst hava yoluna ulaşmasının nazal konjesyon, postnazal akıntı, kronik öksürük semptomlarını tetiklediği ve kronik sinüzit etyolojisinde predispozan faktör olduğu düşünülmektedir(4,5).

Bu çalışmada reflünün tetiklediği fizyopatolojik mekanizmaların nazal hava yolu direnci üzerindeki muhtemel etkilerinin tedavi ile değişimini, objektif bir yöntem olan rinomanometri ile ölçerek; hava akımındaki değişikliklerin yol açabileceği semptomları ve tedavinin semptomlar üzerine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

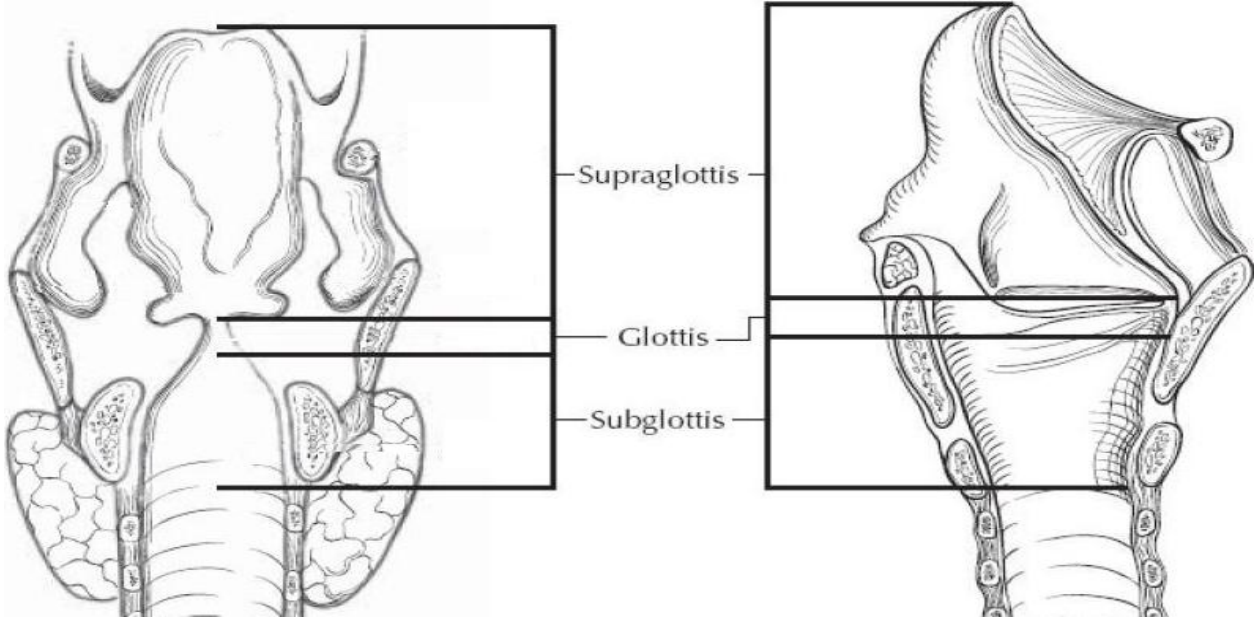
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Larinks Anatomisi

Larinks lokalizasyonu erişkinde 3-6. servikal vertebra, çocukda ise 1-4. servikal vertebralar seviyesindedir. Larinks hyoid kemik, 9 adet kıkırdak ve bunları tespit eden membran, ligament ve kaslardan oluşur (6).

Larinks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak, vokal kordun seviyesine göre üç bölgeye ayrılır (6) (Şekil-1):

1. Supraglottik bölge
2. Glottik bölge
3. Subglottik bölge



Şekil 1: Larinks kompartmanları

### **2.1.1. Larinksin Kompartmanları**

Supraglottik bölge: Vokal kordların üstünde kalan kısımdır. Epiglotun tepesinden larengeal ventrikülün apeksine uzanır. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik foldlar, aritenoid kartilajın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir (7).

Glottik bölge: Vokal kordların bulunduğu kısımdır. Her iki vokal kord, ön ve arka komissür ile Rima Glottis'ten oluşur. Anterior sınır ön kommissürdür. Vokal kordlar posterior sınırdan karşılaşmazlar. Gerçek posterior sınır, aritenoid kıkırdaklar ve krikoid laminanın superior sınırındadır (7).

Subglottik bölge: Vokal kordun altında kalan ve 1. Trakea halkasına kadar olan kısımdır. Üst sınırı gerçek vokal kordların serbest kenarının 5 mm aşağısı olarak kabul edilir (7).

### **2.1.2 Larinksin Kıkırdakları**

Larinks, 3 adet tek ve 3 adet çift kıkırdaktan oluşur (Şekil 2).

#### **Tek kıkırdaklar:**

Tiroid kıkırdak: Hiyalin yapıda olan tiroid kıkırdak larinksin en büyük tek kıkırdağıdır ve larinksin yumuşak dokularını taşır. İki adet ala ve iki adet kornudan oluşur. Alalar, ortada birleşmiş olup, arkada açıktır. Ala laminaların arka kenarlarında üst ve alt kornular yer alır. Uzun olan süperior kornu lateral tirohiyoid ligament vasıtası ile hiyoid kemiğin büyük boynuzu ile bağlantılıdır. Kısa olan alt kornular, krikoidin posterolateral yüzüyle krikotiroid eklemi yapar. Laminaların lateral yüzünde, tirohiyoid, sternotiroid ve inferior konstriktör kasların yapıldığı Linea obliqua adı verilen bir çizgi vardır (8). Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü, perikondrium ile örtülüdür. İç yüzde tiroid notch ile alt kenar arasındaki mesafenin, yaklaşık olarak ortasına denk gelen yerde küçük bir kabartı vardır. Buraya ön kommissür tendonu (Broyles ligamenti) yapışır.

Krikoid kıkırdak: Solunum yollarında tam bir halka oluşturan tek kıkırdaktır. Hiyalin kıkırdak yapısındadır. İntrensek larinks kaslarının kaynaklandığı bu kıkırdak tüm larinkse temel oluşturur. Hava yolunu tamamen çevreleyen tek destek yapı olup, fonksiyonel larinks için majör koruyucu rol üstlenir. Üst yüzeyinde aritenoid kıkırdakla eklem yapan iki eklem yüzeyi vardır. Kıkırdağın her iki arka yan yüzlerinde, inferior tiroit kornularıyla eklem yapan yüzey mevcuttur.

Laminanın arka yüzeyinde, özofagusun longitudinal liflerinin yapıştığı bir çıkıntı vardır. Arkus alt kenar, yanlarda krikotrakeal ligament vasıtasıyla 1. trakeal halkayla birleşir (8).

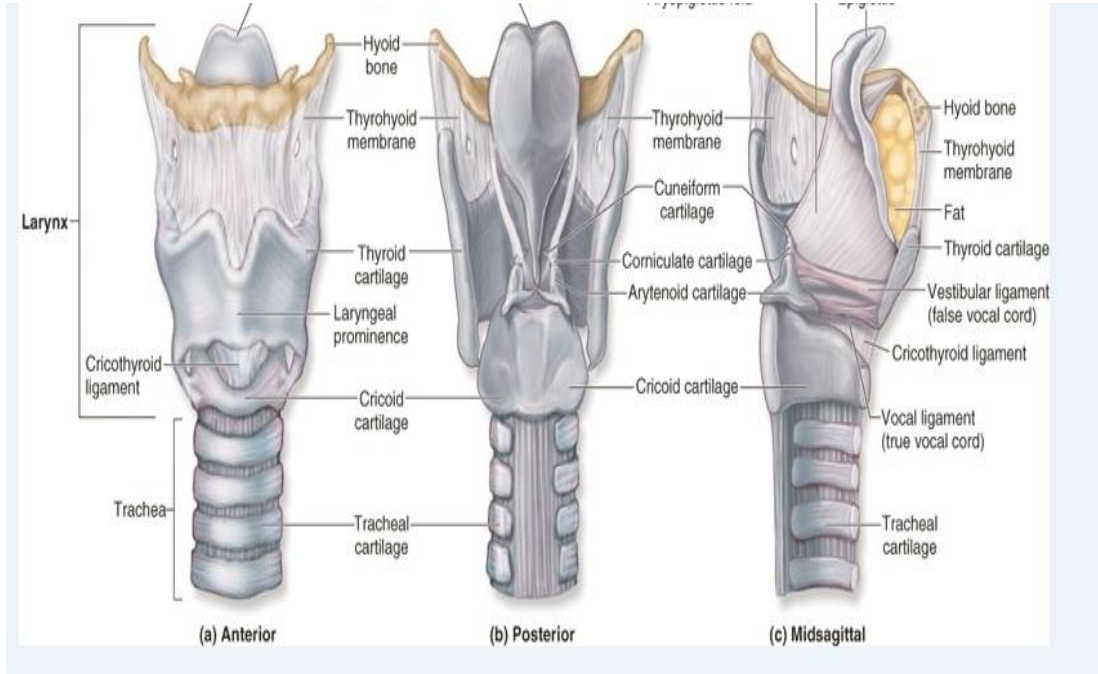
Epiglot: Fibroelastik kıkırdaktır. Alt ucu tiroepiglottik ligament ile tiroit kıkırdak iç yüzüne, incisura tiroideanın hemen altına tutunur. Bu kısmına petiolus denir. Yan kenarları ariepiglottik kıvrım ile aritenoid kıkırdağa ve ön yüzü hiyoepiglottik ligament ile hiyoid kemiğe tutunur. Epiglotun üst kenarını döşeyen mukoza ile dil kökü mukozası arasında lateral ve medyan glossoepiglottik plikalar bulunur. Bu plikalar arasında oluşan çukurluğa vallekula denir. Fonksiyonu esas olarak yutulan materyalin larengeal boşluğa kaçmasını engellemektir. Yutma sırasında larinks antero-süperiora kalkar. Bu hareket epiglotu dil köküne doğru iter ve posteriora doğru yer değiştirmesini sağlar (9).

### **Çift kıkırdaklar:**

Aritenoid kıkırdaklar: Çift kıkırdakların en büyüğüdür ve hiyalin yapıdadır. Tepesi yukarıda, tabanı aşağıda piramit şeklindedir. Krikoid kıkırdağın posterior arkının superior yüzündeki fasetlerle eklenir. Aritenoid kıkırdağın tabanı eklem yüzünü oluşturduğu gibi musküler ve vokal çıkıntıları da içerir. Lateral de taban, genişçe musküler çıkıntıyı anteriorda ise daha ince olan vokal çıkıntıyı oluşturur. Antero-lateral yüzey vestibüler ligamenti ve bunun yanında tiroaritenoid ve vokal kasları alır. Arka yüzeyde kas yapışma yerleri mevcutken yan yüze ise posterior krikartenoid ligament bağlanır. Medial yüzeyi sadece perikondrium ile kaplıdır (8).

Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdağı): Aritenoid kıkırdaklar ile eklem yaparlar (6).

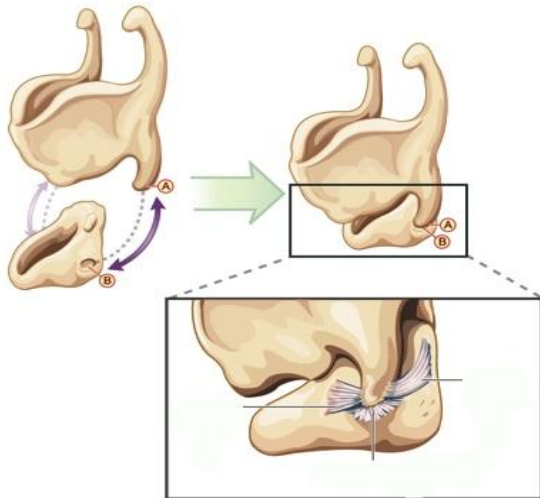
Kuneiform kıkırdaklar (Wrisberg kıkırdağı): Her ariepiglottik kıvrımda birer tane vardır. Fonksiyonları pasif destek olan bu kıkırdaklar herhangi bir eklem yapmazlar (6).



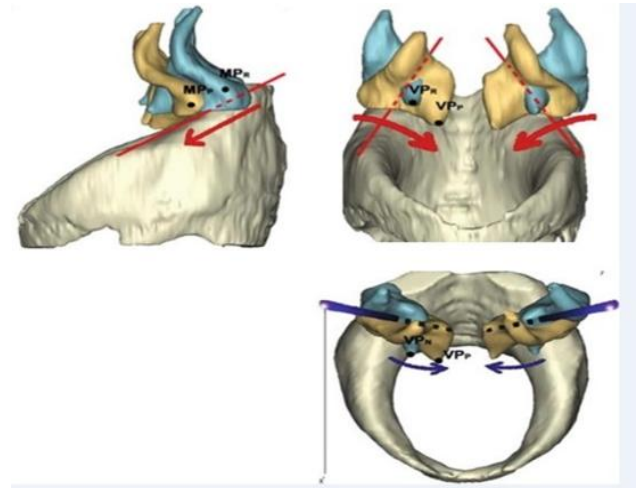
Şekil 2: Larinks kıkırdakları

### 2.1.3. Larinksin Eklemleri

Krikotiroid Eklem: Tiroid kıkırdağın inferior kornusu ve krikoid kıkırdağın posteromedial parçası arasındaki eklemdir (Şekil 3). Esas olarak rotasyon ve az oranda öne- arkaya kayma hareketi yapar.



Şekil 3: Krikotiroid eklem



Şekil 4: Krikoaritenoid eklem ve hareketleri

Krikoaritenoid Eklem: Aritenoid ve krikoid kıkırdak arasındaki sinoviyal bir eklemdir (Şekil 4). İçe yukarı veya dışa aşağı kayma hareketi yapar, böylece plika vokalisler yaklaşır ya da uzaklaşır.

Kornikuloaritenoid Eklem: Aritenoid ve kornikulat kıkırdaklar arasında yarı oynar bir eklemdir (10).

#### **2.1.4. Larinksin Membran ve Ligamentleri**

Tirohyoid membran: Tiroid kıkırdak üst kenarı ile hyoid kemiğin korpusu ve kornu majusları arasında uzanan bu membranı süperior 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.

Anterior kommisür tendonu (Broyles ligamenti): Tiroid çentiğinin alt kenarından başlayıp altta vokal ligamentlerin ön tutanma yerine kadar uzanan fibröz bir yapıdır (10, 11).

#### **2.1.5 Larinksin Kasları**

İntrensek ve ekstrinsek olmak üzere iki gruba ayrılır.

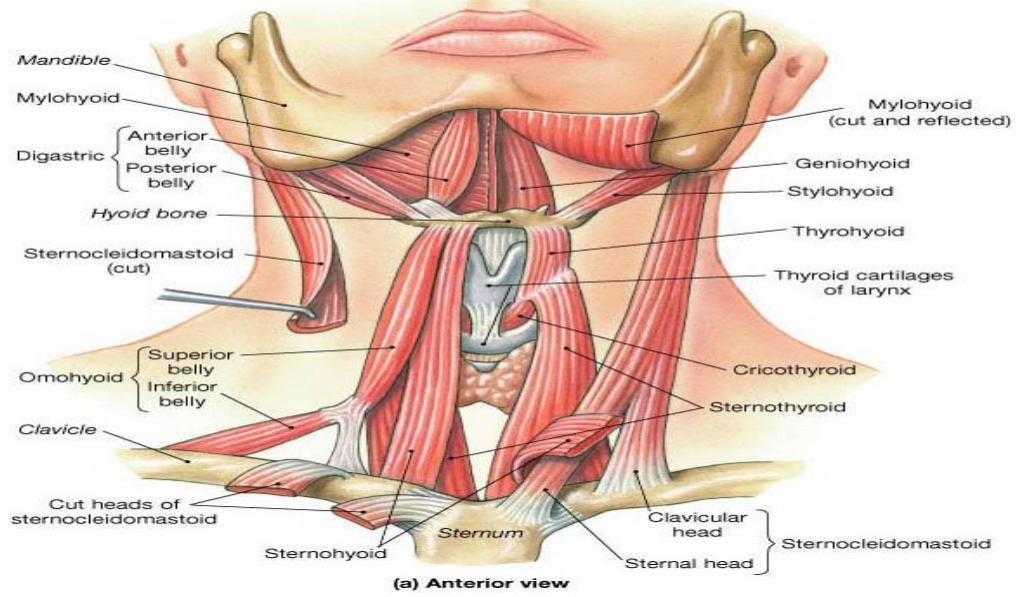
**1.Ekstresek kaslar:** Bu kas grubu irenksin hareketini ve fiksasyonunu sağlar. Ekstresek kaslar fonksiyonel açıdan elevatör ve depresör olarak, anatomik açıdan hiyoid altı ve üstü olarak iki gruba ayrılırlar (Şekil 5).

a) Elevatör kaslar (suprahiyoid): M.Digastrikus, M.Stilohiyoideus, M.Geniohiyoideus, M.Milohiyoideus, M.Stilofarengeus, M.Konstriktör farengeus media ve inferiordur. Larinksi yut sırasında yukarı çeken bu kaslar epiglotun kapanmasını sağlarlar.

b) Depresör kaslar (infrahiyoid): M. Sternohiyoideus, M. Tirohiyoideus, M. Omohiyoideus, M. Sternotiroideus. Larinksi aşağı çeken bu kaslar ise vokal kordları da kısmen



gererler. Asıl tutunma yerleri larinks dışındadır ve hepsi ansa hipoglossi tarafından inerve edilirler (6).



Şekil 5: Larinksin ekstrensek kasları

**2.İntrensek kaslar:** Başlangıç ve bitiş yerleri laringeal yapılar içerisinde kalır (Şekil 6).

a) Krikotiroid kas: Laringeal kıkırdakların dış yüzeyine yerleşmiştir. Vokal kordu uzatarak gerer (8).

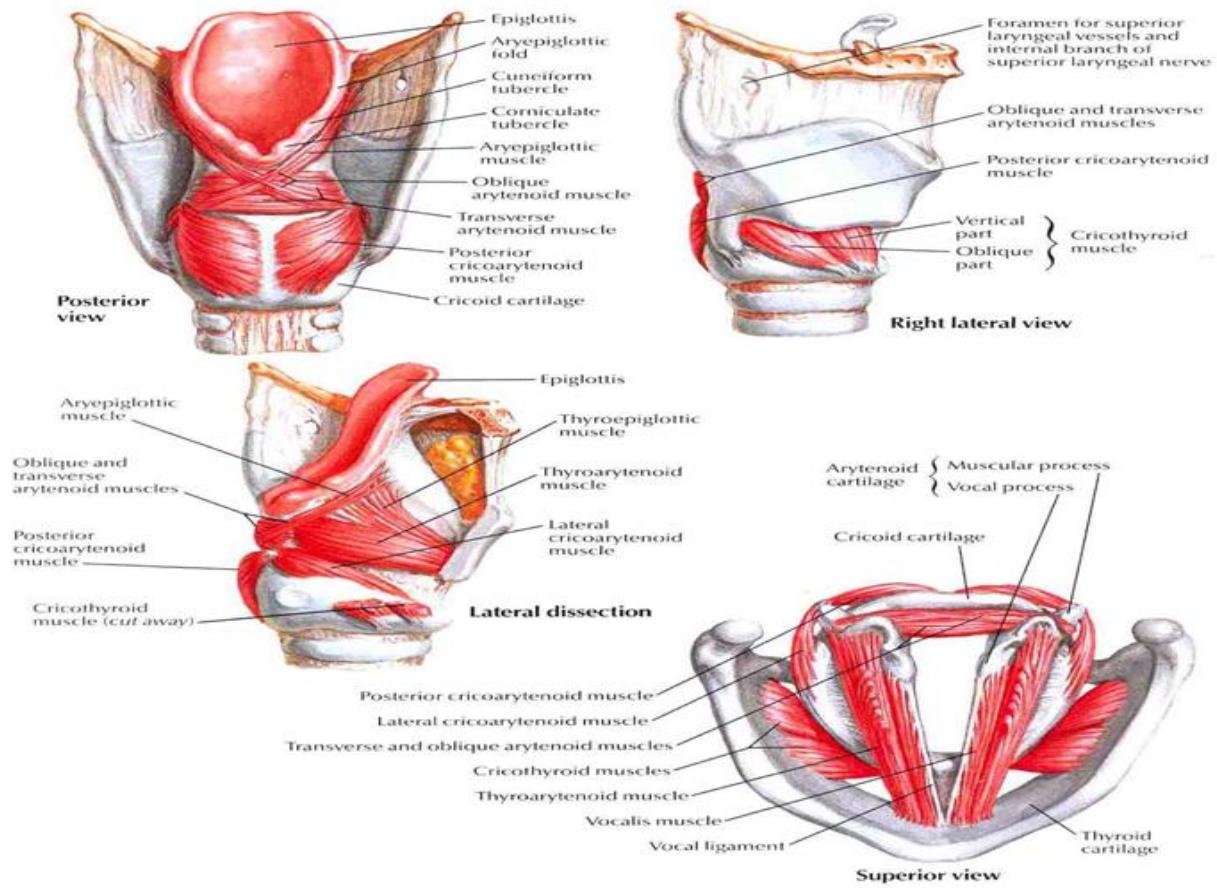
b) Posterior krikoaritenoid kas: Vokal kordlara abduksiyon yaptıran tek kastır. Kontraksiyonuyla musküler proses mediale, posteriora ve inferiora, vokal proses laterale doğru yükselir. Bu hareketle vokal kordlar abduksiyona gelir, uzar ve incelir (6).

c) Lateral krikoaritenoid kas: Esas olarak posterior krikoaritenoid kasın ana antagonistidir. Kontraksiyonu, vokal kordların addüksiyonu ile sonuçlanır (6).

d) İnteraritenoid kas/ariepiglottik kas: İntrensik kaslar içinde tek olarak bulunan tek kastır. Transvers ve oblik lifleri vardır. Oblik parça larinks girişini daraltırken, transvers vokal kord addüktörü olarak görev yapar. Bu kas rekürren laringeal sinirle bilateral olarak inerve edilir. Tek taraflı kord paralizisinden etkilenmez (6).

e) Tiroaritenoid kas: İnternus ve eksternus olmak üzere iki parçaya ayrılır. Tiroaritenoid kas, aritenoidi ileri çekip mediale döndürür. Krikotiroid ve posterior krikoaritenoid kasın antagonistidir. Ventriküler bantları da transvers aritenoid ile birlikte birbirine yaklaştırarak

sfinkter görevi sağlar. Bu kas vokal kordlara adduksiyon yaptırır. Vokal kordun serbest kenarının gerilimi ve kalınlığını değiştirir. Bu glottik sfinkter aritenoidi ileri çekerek vokal ligamenti gerip vokal kord kalınlığını artırır. Fonasyon için en önemli kasır (6).



Şekil 6: Larinksin intrinsek kasları

### 2.1.6. Larinksin Kanlanması

Süperior ve inferior laringeal arterden sağlanır. Süperior laringeal arter, eksternal karotid arterden çıkan süperior tiroit arterin dalıdır. Olguların %15'inde karotis kommunisten ayrılır. Süperior laringeal arter tirohiyoid membranı geçerek yalancı kordlar üzerinde kalan larinks bölgesini besler. Krikotiroid arter, süperior tiroit arterin bir diğer dalıdır. Süperior laringeal sinir eksternal dalı ile beraber aşağı doğru inerek krikotiroid membranı geçer ve larinks içine girer.

İnferior laringeal arter, subklavian arterin tiroservikal trunkusundan çıkan inferior tiroit arterin dalıdır. Gerçek kordların altında kalan larinks bölgesini besler. İnfierior laringeal arter, inferior tiroit arterin inferior laringeal siniri çaprazladığı yerde ayrılır ve krikotiroid eklem arkasından, rekürren sinirle birlikte larinks içine girer.

Larinksin venöz damarları süperior ve inferior laringeal venlerdir. Arterlere paralel seyrederek. Süperior ve inferior tiroit venlere açılırlar. Bunlar da internal juguler vene boşalırlar (6).

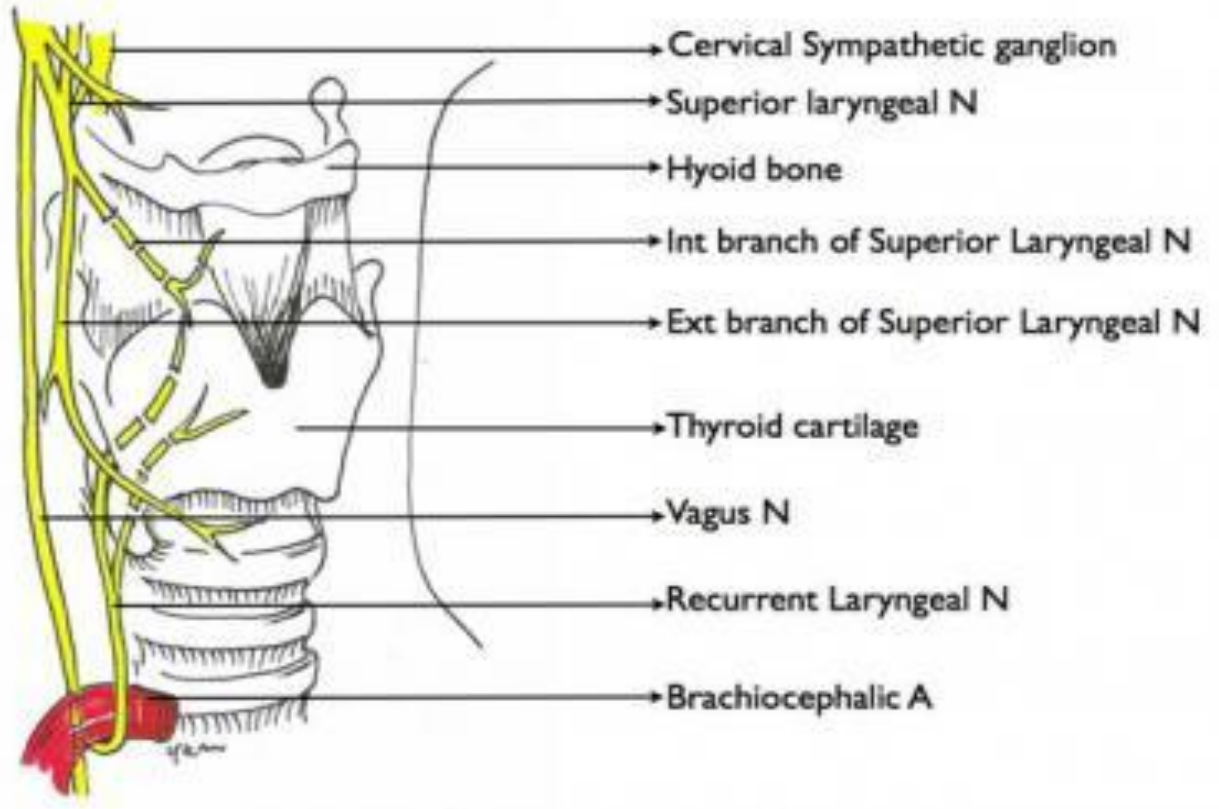
### **2.1.7. Larinksin İnnervasyonu**

Larinks motor ve sensitif uyarımının tamamını N. vagustan alır. N. vagus, süperior laringeal ve inferior laringeal sinirler olmak üzere larinkse dallar gönderir (Şekil 7).

N. Laringeus süperiorun internal ve eksternal dalı mevcuttur. İnternal dal tirohiyoid membrandan geçip larinksin supraglottik bölgesinin duyusal uyarımını sağlar. Eksternal dal ise M. Krikotiroideusun motor uyarımını sağlar ve yaralanması durumunda vokal kordların gerginliği azaldığı için ses kısıklığı oluşur.

N. laringeus inferior ( nervus rekürrens ) N. vagustan ayrıldıktan sonra solda arkus aortayı, sağda ise subklavian arteri geçerek yukarı doğru ilerler. Krikotiroid ekleminden hemen arkasından larinkse girer. Anterior ve posterior dalı vardır. Anterior dal motor lifler içerirken posterior dal duysal lifler içerir. Larinksin kord vokal altında kalan kısmının duyusal uyarımını ve M. Krikotiroideus haricinde kalan internal larinks kaslarının motor uyarımını sağlar.

N. laringeus inferorun posterior dalı ile N. laringeus süperiorun internal dalının dorsal dalcıkları, interaritenoid ve posterior aritenoid kaslarının dorsal yüzeyinde lokalize Galen anastomozunu meydana getirirler (9).



Şekil 7: Larinksin innervasyonu

### 2.1.8. Endolarinks

Aditus laringeustan başlar ve krikoid kıkırdak alt kenarına kadar iner (Resim 1).

Vallekula ve dil kökü: Vallekula önde dil kökü ile arkada epiglotun lingual yüzü arasında kalan boşluktur.

Piriform sinüs: Ariepiglotik plikalar ve tiroid kıkırdağın iç yüzü arasında yer alır. Ön duvarı kapalı ancak arka duvarı açıktır.

Ventriküler band: Ventriküler ligament ve tiroaritenoid kasın dış parçasının üst kısmını örten mukoza oluşturur.

Laringeal ventrikül : Vokal kord ve ventriküler band arasında yer alan bir çukurdur.

Vokal kordlar: Kordlar arasında yer alan açıklığa “ Rima glottis “ adı verilir.

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

Posterior larinks: Aritenoid ve kornikülat kıkırdakların arkası ve konstrüktör faringeus inferior kasın ön yüzü arasındaki bölgedir(12).



Resim 1: Endolarinksin indirek laringoskopik görüntüsü

## 2.2. Larinksin Fonksiyonları

**Solunum:** Larinksin primer ve en primitif fonksiyonu alt hava yollarının korunmasıdır. Solunum sırasında, frenik sinir stimülasyonu ile diaframın aşağı inişi başlamadan önce N. Laringeus inferior stimülasyonu ile glottik açılma başlar.

**Sfinkterik fonksiyon:** Yutma sırasında solunum refleksinin inhibisyonu, glottik sfinkterin kapanması ve larinksin yukarı ve öne gelerek larinks girişinin dil kökü ve epiglot tarafından kapanmasını sağlayarak yiyecekleri özofagusa yönlendirir ve solunum yollarını korur.

**Konuşma:** Jeneratör, vibratör ve rezonans sistemlerinin kombine çalışması ile oluşur.

**Toraksın stabilizasyonu:** Karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak vermek amacıyla larinks, kapanarak intratorasik basıncı artırır (12).

### **2.3. Gastroözofageal Bölge Anatomisi ve Antireflü Bariyerler**

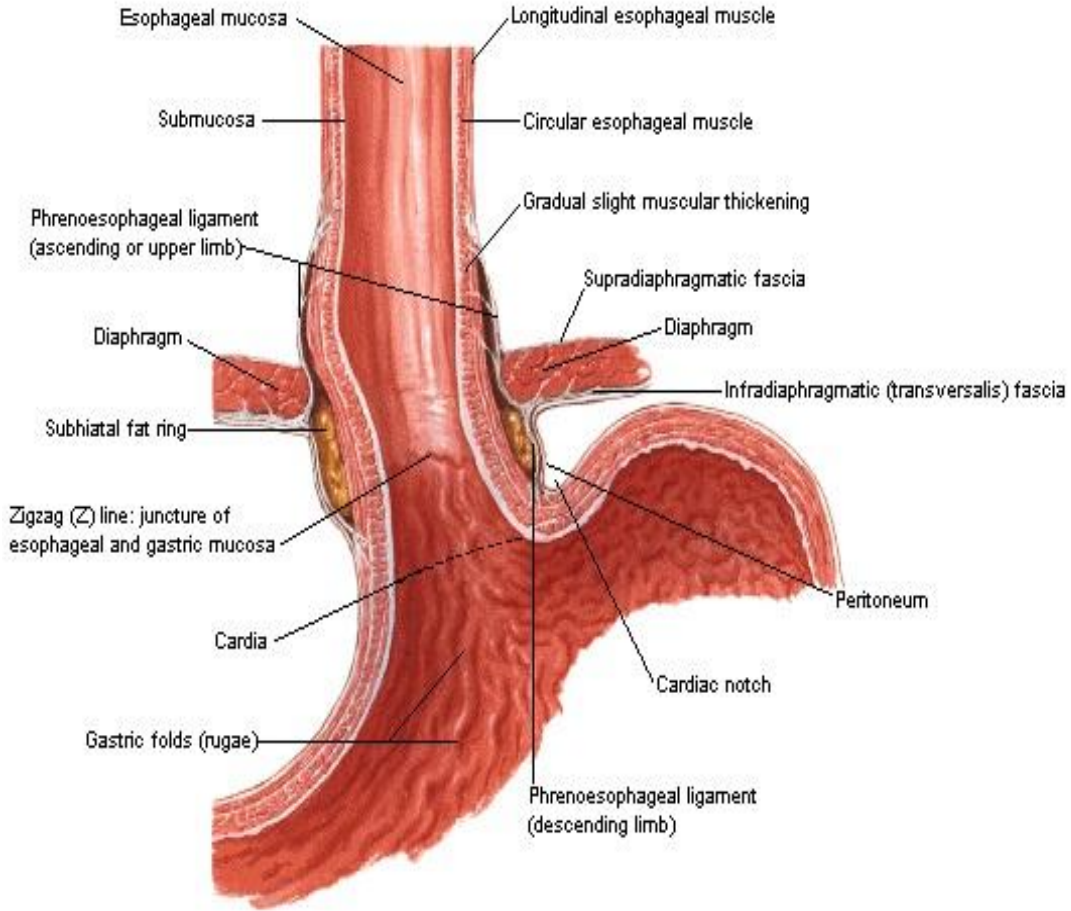
Gastroözofageal bölge, yutma sırasında besinlerin özofagusdan mideye geçişini düzenleyen, mide içeriğinin geriye kaçışını önleyen önemli bir anatomik bölgedir. Bu bölgede anatomik ve fizyolojik 3 adet antireflü bariyer mevcuttur.

#### **1. Alt Özofagus sfinkteri**

Alt özofagus sfinkteri (AÖS) gastroözofageal bileşkenin önemli bir komponentidir. Özofagusu saran 2-4 cm'lik bir kas demetinden oluşur. İnternal ve eksternal komponenti vardır (Şekil 8).

Eksternal komponenti, diyaframın kruraları oluşturur, çizgili kaslardan oluşmuştur ve frenoözofageal ligament aracılığı ile distal özofagusa tutunur. Kruralar AÖS'nin proksimal 2 cm'lik kısmını çepeçevre sarar ve özofageal hiatus içerisinde yer alır.

İnternal komponenti, distal özofagusun intrinsik düz kasları ve midenin proksimal kısmındaki asıcı lifleri oluşturur. Sfinkterin distal 2 cm'lik bölümü intraabdominal yerleşmiştir (13).



Şekil 8: Alt özofagus sfinkterinin koronal kesitte görünümü

AÖS' nin istirahat dönemindeki basıncı 10 mm Hg ile 45 mm Hg arasındadır (13). İntrensek AÖS basıncı ekspirasyon sonunda tanımlanır. Çünkü özofagus ve mide arasındaki basınç gradienti ekspirasyon sonunda 4-6 mm Hg' dir. İspirasyon sırasında diafram kruraları distal özofagusa bası yaparak basıncı 10 ila 20 mmHg yükseltir, ekspirasyon ise düşürür. Derin inspirasyon, valsalva yapılması, öksürmek gibi intraabdominal basıncı arttıran olaylarda AÖS basıncı, 50 ila 150 mmHg arasında bir artış gösterir. Diafram, intraabdominal basıncı arttıran bu olaylarda ve AÖS' nin internal komponentinin cerrahi olarak rezeke edildiği durumlarda AÖS basıncının korunmasında önemli bir rol üstlenir.

AÖS basıncını arttıran faktörler arasında hormonlar ve nörohormonal maddeler gastrin, motilin, vazopressin, anjiotensin (14), alfa reseptör aracılığı ile noradrenalin ve asetilkolin (15), yüksek proteinli besinler, indometazin vardır. AÖS basıncını azaltan faktörler ise beta reseptör

aracılığı ile noradrenalin (16), progesteron, atropin, yağlı yiyecekler, çikolata, alkol, nane, teofilin, kafein, sigara gibi maddeler bulunmaktadır (17).

AÖS' nin nöral inervasyonu oldukça karışıktır. Afferent stimulus nukleus solitariusya gider. Parasempatik lifler ise vagusun dorsal motor nukleusundan köken alarak vagus içerisinde miyenterik nöronlara gelir. Salınan postganglionik transmitterler, nitrik oksid ve vazoaaktif intestinal peptidler (VIP) intrinsik AÖS'nin gevşemesine sebep olurlar (13), nitrik oksid ve VIP nonadrenerjik-nonkolinerjik sistem olarakta bilinir ve özofagus boyunca salınarak peristaltizmi sağlarlar (18). Farengial reseptörlerin veya vagusun uyarılması AÖS'inin geçici olarak gevşemesine ve peristaltizme sebep olur. Çoğu postganglionik sempatik lifler ise torasik kaviteye geçerken vagusa katılır ve miyenterik pleksusta sonlanırlar (19).

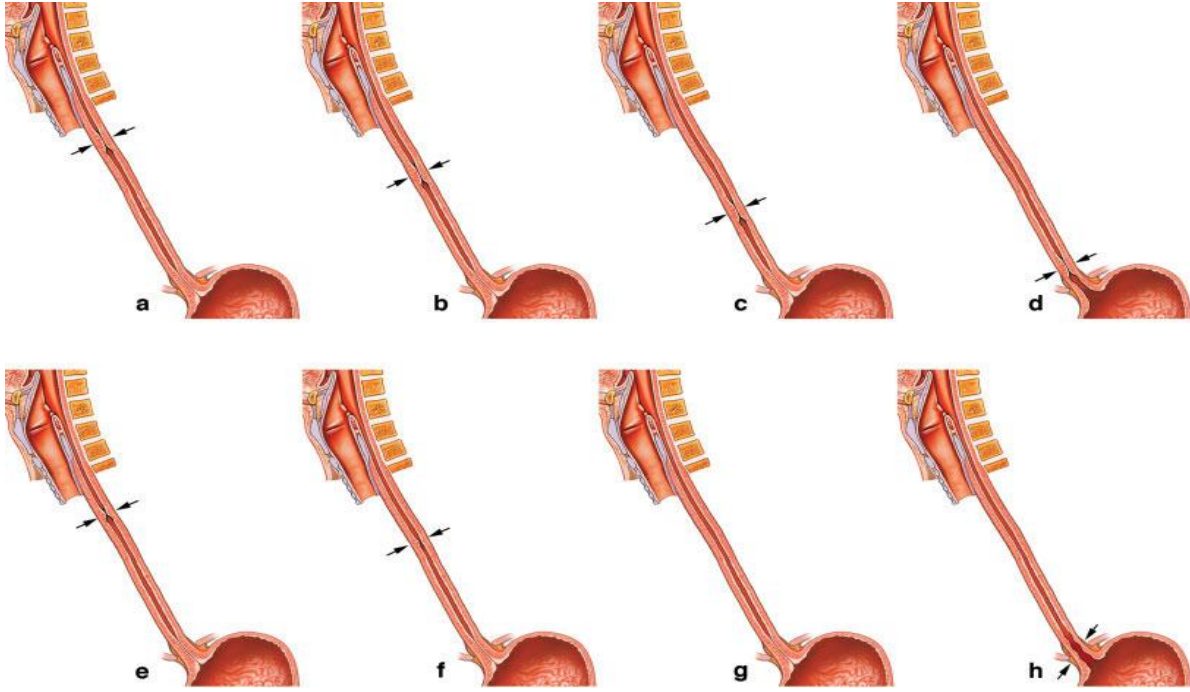
Gastroözofageal bileşkede AÖS basıncı yanısıra mekanik bariyerin anatomisinde rol oynayan diğer faktörler:

- Gastroözofageal bileşkede kardias, mide ve distal özofagus arasındaki his açısı,
- Gastroözofageal bileşkede mide mukozası pilillerinin daha boyutlu olması,
- Özofagusun saran hiatus kasları,
- Midenin bu bölgedeki oblik kasları,
- Özofagusun intraabdominal segmenti,
- Frenoözofageal ligament (20).

## **2.Özofageal motor fonksiyon ve asit klirensi:**

Sağlıklı bireylerde görülen fizyolojik reflünün özofajite sebep olmamasının nedeni içeriğin hızla mideye geri gönderilmesidir. Özofagusun peristaltik hareketi primer (yemeğin yutulması gibi proksimal bir stimülüs ile oluşur) ve sekonder (reflü gibi distal özofagustaki irritan bir stimülüs sonucu oluşan) olmak üzere iki şekilde olabilir (Şekil 9). Reflü materyalinin tamamının temizlenmesinde sekonder peristaltik aktivite daha etkin bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada distal özofagusu 15 cc asid verildiğinde sekonder peristaltik aktivitenin başlayıp 15 saniyede bir 1 cc asidi temizlediği görülmüştür (21). Sekonder peristaltik dalga asidi temizlerken pH değişmez, bu salivanın nötralizan etkisinden kaynaklanır. Saliva ve saliva içindeki bikarbonat miktarı artarak yeterli tamponlanma sağlanana kadar her 30-60 saniyede bir yutkunma ile distal özofagusu ulaştırılır (22).

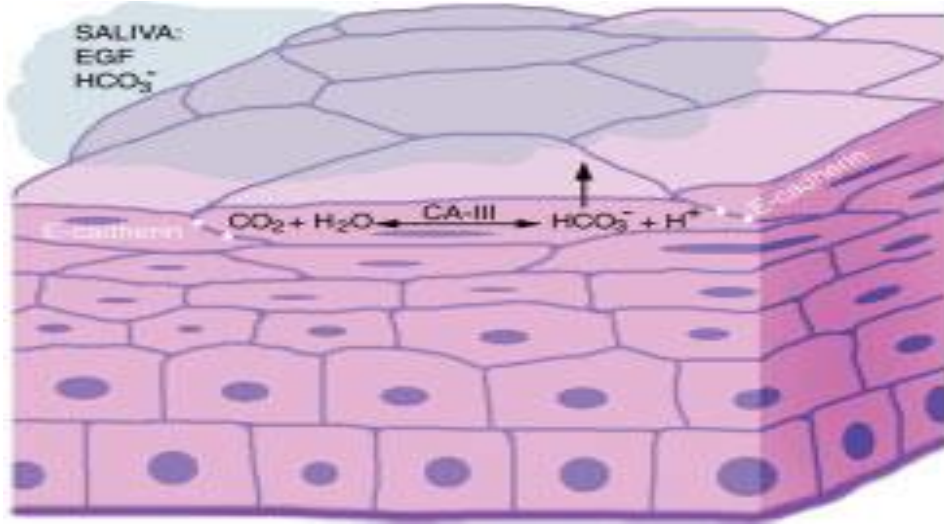




Şekil 9: Özofagus peristaltizmi, a-g: proksimalden distale doğru peristaltik dalga hareketi, h: distal özofagusun relaksasyonu

### 3. Özofageal Epitel Direnci

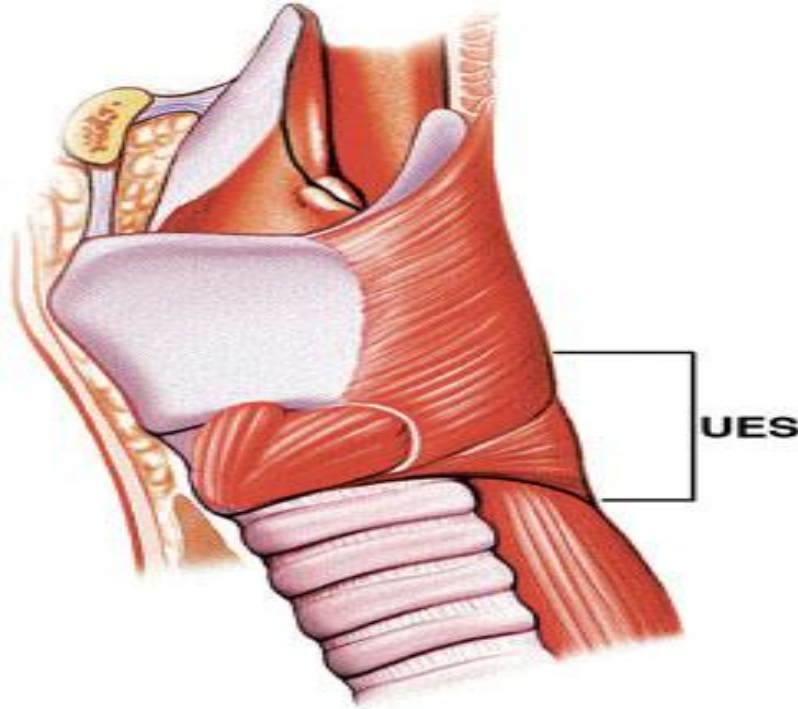
Özofagus mukozasının çok katmanlı yapısı dinamik bir bariyer oluşturarak hasara karşı bir direnç oluşturur (Şekil 10). Mukus viskoelastik ve jelimsi özellikte olup, pepsin gibi büyük molekülleri bloke eden mükemmel bir bariyerdir. Ancak hidrojen iyonu gibi daha küçük moleküllere geçirgendir (23). Hidrojen iyonuna karşı olan koruma “karıştırılmamış su tabakası” olarak isimlendirilen belirgin alkali özellikteki ikinci katmanda gerçekleşir. Bu katmanın altında epitel hücreleri ve hücreler arası interselüler köprüler bulunmakta ve pepsin, tripsin ve hidrojen iyonuna karşı bariyer görevi görmektedirler. Son tabaka olan subepitelyal kan akımı, toksik ürünleri bölgeden uzaklaştırır, tamponlama için bikarbonatı ortama getirir ve mediatörlere cevap olarak kan akımını artırır (23).



Şekil 10: Özofagusun çok katlı yassı epiteli ve dinamik asit bariyeri

#### 4. Üst Özofagus Sfinkteri

Koufman'ın bildirdiğine göre üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) ya da krikofarengus kası ilk kez Valsalva tarafından 1717' de tanımlanmış, Kilian tarafından 1907'de anatomic olarak pars obliquus ve pars fundiformis isminde iki parçaya ayırmıştır (23) (Şekil 11). Killian alanı (iki kas grubu arası) ve Lamier üçgeni (posteriorda üst özofagusun ile krikofarengus arasında) ÜÖS içinde göreceli olarak zayıf alanlardır.



Şekil 11: Üst Özofagus sfinkteri, krikofarengus kası

İnnervasyonu farengeal pleksus (sempatik), vagus (parasempatik) ve glossofarengeal sinirden (duyusal) sağlanmaktadır. ÜÖS normal dinlenme halinde kasılı iken, vagal uyarı ile gevşer. ÜÖS'nin iki önemli görevi; inspirasyon sırasında aerofajinin önlenmesi ve GÖR'e karşı üst özofagusta bariyer oluşturulmasıdır (23).

## **2.4. Laringofaringeal Reflü**

Laringofaringeal reflü (LFR) laringeal bozukluklarla gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişkiyi ifade edecek bir terim olarak önerilmiştir(24). Bu ilişkinin farkedilmesinden hemen sonra LFR, GÖRH'dan farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır, çünkü GÖRH'dan farklı olarak LFR, gündüzleri dik pozisyonda hissedilmeye meyillidir ve obezite ile ilişkili değildir (24). LFR, şiddetlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır (24). Klinik seyri ve ortaya çıkardığı semptomlar nedeniyle atipik reflü, ekstraözofageal reflü, gastrofaringeal reflü, laringeal reflü, farengoözofageal reflü, reflü larenjit, supraözofageal reflü gibi birçok şekilde isimlendirilir.

### **2.4.1. Tarihçe**

Reflüde anatomik olarak en önemli bölge olan gastroözofageal bileşkeyi ilk kez Fabricius 1618 yılında tanımlamıştır (23). Galen ise bu bölgeden kaynaklanan semptomları kalp hastalıklarındaki semptomlara benzettiği için bu bölgeye 'cardia' demiştir (23). 1890 yılında Cheavalier Jackson'ın özofagoskopu kullanmaya başlaması, 1899 yılında Meltzer'in özofageal peristaltizmi tarif etmesi, 19. Yüzyılın sonlarında bu bölgenin anatomi ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. 20. yüzyılın başlarında ise Tileston, Mosher ve Jackson'ın, peptik ülser ve striktürü tanımlaması (23), 1935 yılında Winkelstein'nin peptik özofajiti tarif etmesi GÖR'nün klinik gelişimini sağlamıştır (25). 1950 yılında Berenberg ve Neuhauser infantlardaki kusmanın sebebinin kardioözofageal bölgedeki gevşeklik olduğunu ortaya koymuşlardır (26). 1950'li yılların ikinci yarısında modern manometrinin keşfiyle birlikte Fyke ve Ingelfinger yutma ile ilgili karmaşık nörofizyolojik olayları ve GÖR patogenezi çözmeye başlaması (23) ve 1960 yılında pH monitörizasyonun keşfi ile, reflü tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek bir tanı yöntemi sağlanmıştır (27).

GÖR' nün ekstraözofageal manifestasyonlarından olan LFR ilk kez J.Cherry (28)ve K.Malcoson (29) tarafından 1968 yılında tanımlandı. İlk tanımlanan lezyonlar larinksin ülser ve granülomları idi. 1970'ten 1980'li yılların ortalarına kadar GÖR ile ilişkili laringeal manifestasyonları ilk defa tanımlayan yazılar yayınlandı (23). Bunlar, posterior larenjit, laringeal stenoz, laringeal kanserlerdi.

Son yıllarda LFR ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle yeni tanı yöntemlerine yöneliktir. 1987 yılında Wiener ilk defa hem farenkse hem de özofagusa pH probu yerleştirerek 24 saatlik ambulatuar çift problu pH monitörizasyonu yaparak klinik LFR' si olan hasta grubunun çoğunda farenkste asit varlığını göstermiştir (30). Bu yöntem tüm hastalarda tanı amacıyla kullanılamasa da çalışmalarda ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda LFR'nin gösterilmesi açısından oldukça değerlidir. 2000'li yılların başındaki çalışmalar ise üç problu pH monitörizasyonu (31), tükürük sıvısında pepsin değerini ölçen immunassay yöntemi (32), 99m-teknesyum dietilen triamine pentaasetik asid kullanılarak yapılan sintigrafi ile gastrik içeriğin özofagusta, larinkste yapmış olduğu kontaminasyonun gözlenmesi (33) ve larinks endoskopisi ile bulgu ve semptomların skorlanması gibi reflü tanısını kesinleştirmeye yönelik çalışmalardır (34,35).

#### **2.4.2 Fiziopatoloji**

GÖR ve LFR' nin fiziopatolojisinde yukarıda bahsedilen antireflü bariyerlerin yapısı ve veya fonksiyonunda bozulma yatar. Anti-reflü bariyerlerin disfonksiyonunda ve reflü oluşumunda rol alan mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Alt özofageal sfinkter tonusunda azalma: Hiatal herni, diyetle alınan gıdalar, çeşitli ilaçlar ve hormonlar sfinkter basıncını düşürmekte ve reflüye neden olabilmektedir (23). GÖR hastalarında alt özofageal sfinkter basıncının düşük, normal ve yüksek bulunduğu çalışmalar vardır (36). Bu da alt özofageal sfinkter basıncının tek başına GÖR fiziopatolojisini açıklayamayacağını göstermiş ve GÖR'ün, nöral kontrolü mezensefalon tarafından sağlanan geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonları nedeniyle geliştiği fikri ortaya atılmıştır (36).

2. Özofageal motor fonksiyonda ve asit klirensinde bozulma: Normal özofagus peristaltizminde bozulma besinlerin laringofarinkse kadar ulaşmasına neden olur. LFR'sü olan hastalara yapılan manometrik incelemede hastaların %75'inde özofagus motilite bozukluğu saptanmıştır(37). Motilite bozukluğu, özofagus kontraksiyonlarının alt özofageal sfinktere ulaşacak kuvvette olmaması, peristaltizmin herhangi bir noktasında güçsüzlük veya alt özofageal sfinkter

bölgesindeki relaksasyonun yeterli olmaması olarak tanımlanabilir (2) . Özofageal asit klirens zamanı, özofagusun asidik içeriği nötralize ettiği zamandır. Klirens zamanı özofagusun motor fonksiyonundan ve tükrüğün nötralizasyonundan etkilenir. Özofagus peristaltizmi bozulduğunda asit klirensi de bozulur ve bu durum birbirini tetikleyerek reflüyü artırır.

3. Özofagus mukoza direncinin azalması: Mukoza direncindeki bozulma primer olarak epitele ait faktörler nedeniyle olabileceği gibi, tükürük miktarının veya mukus yapımının azalması sonucunda da ortaya çıkabilir.

4. Üst özofageal sfinkter disfonksiyonu: ÜÖS, istirahatte farengoözofageal bileşkenin kapalı durmasını sağlayan yüksek basınçlı bir alandır (38). Çok sık değişiklikler gösteren üst özofageal sfinkter basıncı, uykuda belirgin olarak düşer (39). Bu düşüşün LFR için zemin hazırlayacağı düşünülse, GÖR hastalarında ve normal kişilerde reflü atakları sırasında ÜÖS basıncının değişmediğini veya arttığını bildiren çelişkili çalışmalar vardır (39,40). Bu durum, LFR fizyopatolojisini açıklamada sadece ÜÖS basıncı değişikliklerinin yeterli olmadığını göstermektedir. LFR, muhtemelen farenkse yükselen asidik içeriğin farenksle daha fazla temasını engelleyen "farengosfinkterik kontraktıl refleksi" veya larinksle temas eden reflü içeriğinin aspirasyonunu önleyen "farengoglottal kapanma refleksi" nin afferent sensoriyel yollarında fonksiyon bozuklukları gibi ÜÖS kontrolünü sağlayan kompleks nörofizyolojik mekanizmalardaki bozukluklar sonucunda ortaya çıkmaktadır (41,42).

5. Mide boşalmasında gecikme: Fazla miktarda ve yağlı gıda, alkol, tütün, mide çıkışında kitle ve ya nörojenik nedenlere bağlı obstrüksiyon mide boşalmasında gecikmeye ve reflüye neden olabilir.

6. Gastrik hipersekresyon: Stres ve alkol alımı, mide asit ve pepsin sekresyonunu artırarak reflünün olumsuz etkilerini arttırabilir.

Sonuç olarak, bu bariyerlerin bir veya birkaçının patolojisi ile doku hasarı gelişmektedir. Bu hasarın fizyopatolojisinde öne sürülen iki önemli mekanizma vardır:

1. Gastrik iritanların teması: GÖR' de doku hasarı için primer hedef organ özofagus olmakla birlikte, gastrik iritanların temas ettiği her organ epiteli hastalıktan etkilenebilir.

2. Refleks nörojenik mekanizmalar: GÖR nedeniyle oluşabildiği bilinen bradikardi, larengospazm ve bronkospazm, muhtemelen özofagustaki spesifik reseptörlerden kaynaklanan refleks nörojenik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Gastrik içerikteki asid ve pepsin kadar, safra asitleri ve pankreatik enzimlerde özofagus için hasar vericidir (43,44). Özofajiti olan hastalarda gastrik aspiratta safra tuzları da gösterilmiştir (45). Konjuge safra tuzları düşük pH'da (1.2-1.5) mukozal hasarı arttırırken; unkonjuge safra tuzları yüksek pH da yani nötr pH'da hasar oluştururlar (46). Fare modelinde larinks mukozasına safranin aktif parçaları olan taurokolik ve kenodeoksikolik asidi uygulandığında asid pH da taurokoik asid ve alkali pH da kenodeoksikolik asid daha yüksek patolojik hasar skoru oluşturmuştur (46). Bu sonuçlar asid süpresyonuna rağmen düzelmeyen olgularda hasarın safra tuzlarına bağlı olabileceğini göstermektedir.

### **2.4.3. Gastroözofageal Reflü'den Farkı**

Bilindiği gibi GÖRH gastrik içeriğin yoğun bir şekilde özofagusa regürjitasyonu sonucu gelişir. Gastrik içeriğinin zorlanma olmaksızın üst özofageal sfinkterin üzerine erişecek şiddetteki regürjitasyonu ise LFR olarak tanımlanmıştır(2). LFR ve GÖRH asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir, ancak larinks mukozası özofagusla karşılaştırıldığında asid ve pepsine daha duyarlıdır (23). Koufman ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 24 saat içerisinde 50 özofagial reflü epizotu normal kabul edilirken deneysel olarak haftada 3 reflü epizotu belirgin laringeal hasar oluşturmuştur (23). Bunun nedeni olarak, özofagusun mukozal direncini sağlayan ve larinks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal barier ve peristaltizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmaları sıralayabiliriz (47). Özofagus epitelinde pH 4'ün, larinks epitelinde ise pH 5'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (23). Bu nedenle özofajit gelişimi için yeterli reflü oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkar. GÖR de esas defekt alt özofagus sfinkter (AÖS) disfonksiyonu iken LFR de üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) bozukluğudur (23). Ayrıca GÖR'lü hastalarda LFR'de olmayan dismotilite ve uzamış özofageal asit klirensi bulunmaktadır (48). LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve manifestasyonların farklılığının da sebebini oluştur.

LFR'li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken GÖR'lü hastalarda çoğunlukla supin pozisyonda ve nokturnal olmaktadır. GÖR'de geri kaçan mide içeriğinin yaptığı doku hasarına bağlı özofajit ve mide yanması şikâyetleri oluşur. LFR ise mide içeriğinin

laringofarenkse kadar ulaşıp hasar oluşturmasına bağlıdır ve oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş Şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astmaya, kronik interstisiyel akciğer hastalıklarına ve ani bebek ölümlerine neden olabilmektedir (36). GÖR'lü hastalar bir gastroenteroloğa (GE) giderken LFR'li hastalar kulak burun boğaz (KBB) hekimine başvurmaktadırlar. LFR'de genellikle ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus en sık görülen semptomlardır (23,49,50).

Ossakow ve arkadaşları reflü Őikayeti olan 63 KBB ve 36 GE hastasının semptom ve bulgularını karşılaştırdıklarında, ses kısıklığı KBB hastalarının %100 ünde, GE hastalarının %0 ında; mide yanması ise GE hastalarının %89 unda, KBB hastalarının %6 sında rapor edilmiştir (47). Wiener ve arkadaşlarının ses kısıklığı olan 32 LFR'lü hastada yaptıkları çalışmada, pH monitörizasyonu %78 anormal, özofageal manometre ise %100 normal bulunmuştur, aynı zamanda özofagoskopi ve biopsi ile %72 hastada normal sonuç alınmıştır(49). Koufman LFR'li KBB hastalarının sadece %18'inde bariumlu özofagogram ile özofajit bulguları saptamıştır (23).

LFR hastalarının çoğunda GÖR'de görülen özofajit, anormal dismotilite bulguları, Barret's özofagus görülmez. Bunun yerine LFR'de laringeal enflamasyon bulguları görülür. LFR'li hastalarda genellikle özofajit olmadığı için GÖR'de kullanılan diagnostik testlerin LFR için sensitivite ve spesifitesi düşüktür. LFR'nin tanısı semptom, laringeal bulgular ve pH monitörizasyonu ileidir. LFR tedavisi GÖR tedavisine göre daha agresif ve çok daha uzun sürelidir. Geleneksel GÖR tedavisi diyet ve yaşam Şeklinin değiştirilmesi, antiasit, H2 antagonistleri, günde bir kez PPI'lerini içerir (23). Tedavi genellikle birkaç hafta ile sınırlıdır. LFR'li olguların çoğunda ise bu tedavi dozu ve süresi yetersizdir (58). Uzun süredir LFR Şikâyetleri olan bir hastada semptomların gerilemesi için günde iki kez PPI tedavisini aylarca uygulamak gerekir (51).

Tablo 1: Gastroözofageal reflü ve Laringofaringeal reflü arasındaki farklar (52).

	LFR	GÖR
Reflü paterni	Dik pozisyonda Gündüz Asit maruziyeti sınırlı	Yatar pozisyonda Gece Uzun süreli asit maruziyeti
Patofizyoloji	ÜÖS disfonksiyonu Normal özefagus motilitesi	AÖS disfonksiyonu Özefageal dismotilite
İnsidans	%10	%22
Semptomlar	Kaba ses, disfaji, öksürük, globus	Göğüste yanma Regürjitasyon
Bulgular	Laringeal inflamasyon pHmetriden uyumsuz semptomlar	Özofajit pHmetriyle uyumlu semptomlar
Diyet ve yaşam şekli değişikliklerinin etkisi	+	++
Tek doz PPI ile başarı	+	+++
İki doz PPI ile başarı	+++	++++

#### 2.4.4. Bulgu ve Semptomlar

LFR semptomları içerisinde en sık görülen ses bozukluklarıdır (47). İlk olarak vokal kord ve posterior kommissür bölgesinde değişiklikler başlar. Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikâyeti 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 (36). Ancak reflü tedavi edilmezse inflamasyon ilerleyerek kalıcı morfolojik bozukluklara yol açar ve hastanın ses kısıklığı sürekli hale gelir. Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı diğer bir semptomdur ve reflünün neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar (36). Öksürük ve boğaz temizleme alışkanlığı vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur. Bu da vokal kord epitelinde inflamasyonu arttırdığından semptomlar giderek şiddetlenmekte ve kalıcı hale gelmektedir.

Bunların yanı sıra hava yolu obstrüksiyonu ile LFR'nin doğrudan ilişkili olduğuna dair yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (53,54). Astım hastalarının nerede ise %70'i reflü semptomları ve pH monitörizasyonunda anormal sonuçlar gösterir(53). Kontrol altına alınamayan



astımların en az dörtte birinde sessiz LFR vardır (54). Bazı araştırmacılar LFR ve hava yolu stenozu, uyku apnesi, paroksizmal laringospazm ve nazal konjesyon arasında güçlü ilişki saptamışlardır (23,55).

Belafsky ve Koufman, LFR semptomlarının hakkında fikir sahibi olabilmek, tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan RSI'yı geliştirmiştir (Tablo 2). Koufman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi RSİ 21,2 olan 25 LFR hastasının 6 aylık tedavi sonrası RSİ 12,8'e düşmüştür. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak dahil edilen asemptomatik kişilerde RSI ortalama 11,6 (9,7- 13,6) bulunmuştur. Buna göre RSI 13 üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (35).

Tablo 2: Reflü semptom indeksi

Son bir ay içinde, aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?	0 = problem yok 5 = çok ciddi					
Seste kabalaşma/seste değişiklik	0	1	2	3	4	5
Boğaz temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
Balgamda artış veya geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
Yiyecek, içecek veya hapları içerken zorlanma	0	1	2	3	4	5
Yemekten veya yattıktan sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes almada güçlük veya tıkanma hissi	0	1	2	3	4	5
Sinir bozucu öksürük atakları	0	1	2	3	4	5
Boğazına yapışan/takılan bir şey hissetme	0	1	2	3	4	5
Göğüste yanma/ağrı, hazımsızlık, ağza acı su gelmesi	0	1	2	3	4	5
Toplam =						

Yukarıda bahsedildiği gibi LFR'nün larinks mukozasına etkisi sonucu vokal kord mukozası, posterior kommissür bölgesi ve ventrikül mukozasında bazı morfolojik değişiklikler olur. İnflamasyonun tetiklenmesi ile başlayan bu değişiklikler süreç içerisinde lezyonlara dönüşür. Larinks lezyonlarının terminolojisinde standartlaşmış terimler vardır (36). Bu terimler:

**Psödosulkus Vokalis:** Vokal kordların alt yüzeyinin anterior komissür ve posterior larinks arasında uzanan ödemli görüntüsüdür. Bir sulkus görünümündedir (63). Gerçek sulkus vokalis proste sonlanırken psödosulkus vokalis posterior larinkse kadar uzanır, bu şekilde gerçek vokal sulkustan kolaylıkla ayrılır. Psödosulkus vokalisin LFR için pozitif prediktif değeri %90,

sensitivitesi %70, spesifitesi %77 dir (56,57). İleri yaşlarda larinkste LFR olmaksızın da psödosulkus vokalis görülebilmektedir. Ancak LFR'de sıklıkla psödosulkusa başka bulgular da eşlik etmektedir.

**Ventriküler Obliterasyon:** Her iki kordun (vokal kord ve yalancı kord) ödemlenmesi durumunda ventrikül parsiyel veya tamamen oblitere olur. Ventriküler obliterasyon sonucunda ventriküler bantların medyal kenarları geniş bir hal alır (34). Etkin bir antireflü tedavi ile ventriküler obliterasyon belirgin bir şekilde ortadan kalkar ve ventriküler bantlar tekrar keskin ve angüler bir görünüm kazanır (58).

**Eritem/Hiperemi:** Hiperemi LFR için diagnostik değildir ancak olguların yarısına yakınında saptanmaktadır (34). Kızarıklığın endoskopide doğru olarak değerlendirilmesi oldukça zordur. Kullanılan ışık kaynağı, endoskop ve monitöre göre farklılıklar gösterir (59).

**Vokal Kord Ödemi:** Çok az bile olsa, klinik olarak seste belirgin değişiklik oluşturmaktadır. LFR'de vokal kord ödemi hafiften polipoide kadar derecelendirilir (60).

Grade 1: Serbest kenarlarda yuvarlaklaşma oluşturan ödem.

Grade 2: Psödosulkus oluşturan ödem

Grade 3: Saplı değişiklikler gösteren ödem

Grade 4: Polipoid dejenerasyon (Reinke Ödemi) (Tablo 3)

**Yaygın Laringeal Ödem:** Subjektif bir parametredir.

Grade 1: Herhangi bir düzeyde yaygın larinks ödemi.

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

Grade 3: Yaygın ödem (fil derisi görünümü), havayolunun tüm larinkse oranı < 0,5.

Grade 4: Klinik havayolu obstrüksiyonu (Tablo 3).

**Posterior Komissür Hipertrofisi:** Posterior komissür 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.

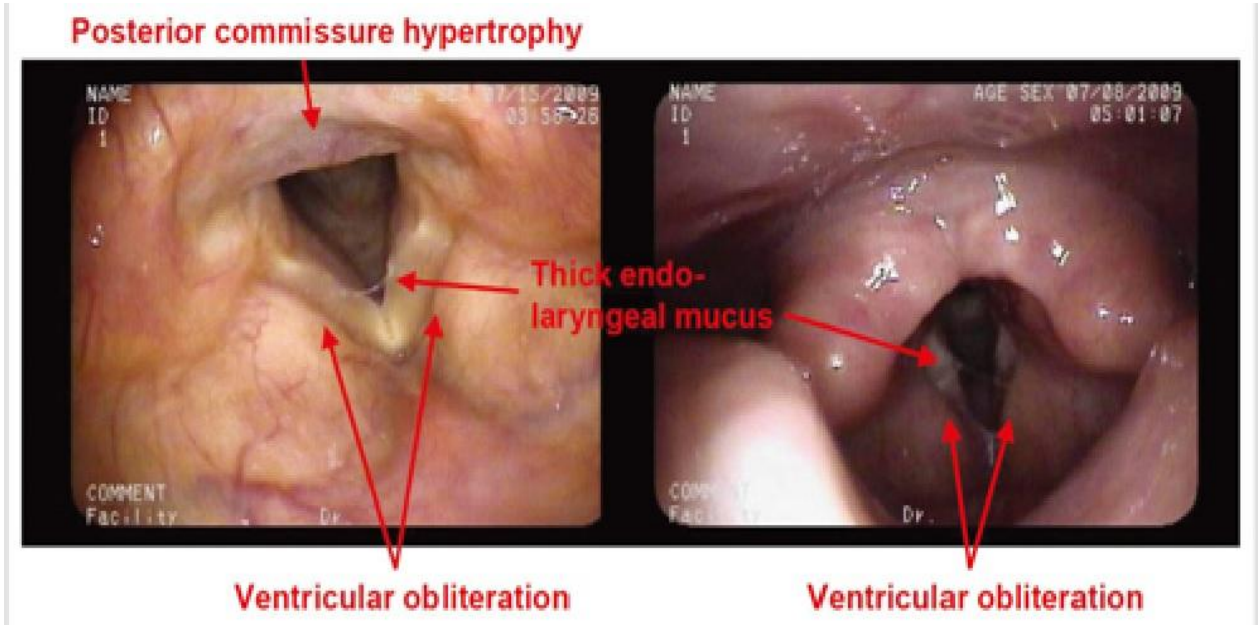
Ağır: Posterior larinks havayoluna doğru bulging yapmıştır.

Obstrüktif: Havayolunun belirgin bir kısmını oblitere etmektedir.

**Granüloma/Granülasyon:** Larinksin herhangi bir yerindeki granüloma/granülasyon

**Koyu Endolaringeal Mukus:** Vokal kordlarda veya endolarinksin herhangi bir bölgesinde koyu, beyaz endolaringeal mukus varlığı LFR için pozitif bulgudur.

Belafsky ve Koufman LFR'nin ciddiyetini ve bulgularını değerlendirebilmek için LFR'de sıkça saptanan 8 bulgudan oluşan RBS'yi tanımlamışlardır (34). Bu çalışmada 24 saat çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortaması 11,5; tedavi sonrası 2. Ayda 9,3; 4. ayda 7,3; 6. ayda 6,1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan kontrol grubunda ise ortalama 5,2 (3,6-6,8) bulunmuştur (%95). Buna göre %95 doğrulukla RBS >7 ise hastada LFR vardır denilmiştir (34).



Resim 2: Laringeal reflü bulgularının laringostroboskopik görüntüsü.

Tablo 3: Reflü bulgu skoru (52)

Psödosulkus (infraglottik ödem)	0 = yok 2 = mevcut
Ventriküler Obliterasyon	0 = yok 2 = parsiyel 4 = tam
Eritem/Hiperemi	0 = yok 2 = parsiyel 4 = diffüz
Vokal kordlarda ödem	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ağır 4 = polipoid
Difüz laringeal ödem	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ağır 4 = obstrüktif
Posterior komissürlerde hipertrofi	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = ağır 4 = obstrüktif
Granüloma/Granülasyon	0 = yok 2 = mevcut
Kalın endotrakeal mukus	0 = yok 2 = mevcut
Toplam skor	

#### 2.4.5. Klinik

LFR, larinks, laringofarinks, orofarenks, oral kavite, paranasal sinüsler, nazal mukoza, orta kulak ve akciğerleri de etkileyen çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (2) (Tablo 4).

Tablo 4: LFR'nün ilişkili olduğu hastalıklar

ETKİLENEN ANATOMİK BÖLGE	HASTALIK
Larinks	Kronik larenjit, subglottik stenoz, laringeal karsinom, paroksizmal laringospasm, kontakt ülser, granülom, vokal kord nodülü, laringomalazi, aritenoid fiksasyonu, Reinke ödemi, pakidermi.
Orofarenks ve laringofarenks	Faringeal karsinom, obstrüktif uyku apnesi
Akciğerler	Astım
Orta kulak	Efüzyonlu otitis media
Oral kavite	Halitozis
Paranasal Sinus	Kronik sinüzit
Diğer	Ani bebek ölümü

#### 2.4.6. Tanı

LFR tanısı günlük pratikte semptom ve bulgulara dayanılarak konulsa da literatürde tanımlanmış spesifik testler mevcuttur. Tanıya ulaşmak için kullanılan test modalitelerini sıralayacak olursak:

**Transnazal fiberoptik endoskopik larinks muayenesi:** Laringeal fizik muayene bulgularının değerlendirilmesinde kullanılır. Bunun yerine rijit endoskopik muayene ya da henüz yapısal değişiklikler meydana gelmemiş hastalarda vokal kordların vibrasyon fonksiyonlarındaki değişiklikleri tespit etmek amacıyla videostroboskopi kullanılabilir. Bu test ilk kez Amerikan Bronkoözofagus Derneği tarafından onay almıştır (61). Bulgu ve semptomların skorlanması ve skorun belli bir değerin üzerine çıktığı zaman hastanın reflü olarak kabul edilmesi, tanıya giderken birçok bulgunun varlığını gerektirir. Böylece nonspesifik bulguların oluşturduğu etkilerden korunulmuş olur. Ayrıca ampirik tedavi sonrası endoskopik bulgulardaki düzelmelerin

izlenmesi de LFR'de en doğru tanıya ulaşılmasını sağlar. 24-saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliği, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, posterior larenjit bulunan ve fizik muayene bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur (36).

**24 saatlik çift problu pH Monitörizasyonu:** Miller ve Spencer tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır (62,63). 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 (36). 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 (23,36). LFR için 24 saat çift problu (eşzamanlı özofagus ve farenks probu) ambulator pH monitörizasyonu spesifik ve duyarlı bir yöntemdir (64). Özellikle faringeal prob pozitif olduğunda bu LFR için tanısaldır (23). Üst özofagus probun yerleştirilmesi için doğru bir yer değildir. Faringeal prob krikofarengesusun (ÜÖS) yukarısına farenkse, özofageal prob ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilmelidir (65). Faringeal reflü diyebilmek için, yutma ve yemek yeme ile pH'nın azalmaması, distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra faringeal pH'da düşme olması, proksimal algılayıcının pH seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş kaydetmesi veya pH'nın 5'in altında olması gerekmektedir (64,65). Çünkü pepsin pH düzeyi 5 ise aktiftir. Smit ve ark. tarafından 24 saatte 3 LFR epizodu normal kabul edilirken, farenkse tek bir reflü epizodu dahi LFR olarak kabul edilmektedir (66). LFR için hasta bazında karar almak daha doğru olur. Subglottik stenozu, laringeal ödemi, lökoplakisi veya rekürren granülomu olan bir hastada tek bir LFR epizodu dahi anlamlıdır. Buna karşılık larinks muayenesi normal olan tamamen asemptomatik bir kişide bir iki LFR epizodu normal kabul edilebilir (65). Negatif pH monitörizasyonu LFR olmadığı anlamında yorumlanamayacağı gibi pH monitörizasyonun anormal olmasında LFR anlamına gelmez. Test yapılmadan önce hasta mutlaka antireflü tedaviyi bırakmış olmalıdır. KBB pratiğinde pH monitörizasyonunda probunun yerleştirileceği bölge, prob sayısı, sonuçların yorumlanması konusunda hala tartışma vardır (47). Anastasia ve arkadaşları özellikle LFR epizotunu ortaya koymayı sağlayan 3. bir probun yerleştirilmesinden bahsetmektedirler (67). 24 saat üçlü elektrot ile pH monitorizasyonunda, distal ve proksimal

özofagus ile hipofarinkse prob yerleştirilerek ölçüm yapılır. Yazara göre bu yeni yöntem hipofaringeal reflü epizodlarının ölçümü için değerlidir (67). Normal kişilerin %90' ında 24 saat içinde hiç epizot görülmemiş veya bir epizod görülmüştür (67).

**Özofagus manometrisi:** Özellikle pH monitörizasyonu öncesinde alt ve üst özofagus sfinkterinin yerini saptamada önemlidir. Son yıllarda sfinkterlerin yerini saptamak amaçlı manometri dışında farklı yöntemler üzerinde durulmaktadır. Johnson ve arkadaşları bir çalışmada direk görüş altında proksimal probu ÜÖS'nin tam üstüne gelecek şekilde, distal probu ise eksternal olarak özofagus anatomisine göre ayarlayarak veya 15-20 cm'lik mesafeye yerleştirerek yaptıkları çalışmada direk görüş altında proksimal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %70, distal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %3-40 bulunmuştur. Yani direk görüş altında yerleştirme tekniği, double prob yerleştirimi için uygun bir yöntem değildir (68). Kaufman ve arkadaşlarına göre de pH probunu doğru bir şekilde yerleştirmek için manometri kullanılması direkt yerleştirmekten daha etkilidir (69). Manometri sadece ÜÖS ve AÖS'nin yerini doğru bir şekilde lokalize etmekle kalmaz aynı zamanda farengoözofageal fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Faringeal manometrik inceleme özellikle disfaji ve globus farengeusa ait bilgi edinmede önemlidir.

**Özofagus Görüntüleme Yöntemleri:** Özofagus bütünlüğünü değerlendirmek ve varsa barret özofagusu saptayabilmek için klasik özofagogastroskopi veya transnazal fiberoptik özofagoskopi uygulanmalıdır (70). Baryumlu özofagogram LFR için sensitif bir test olmasa da tarama testi olarak kullanılabilir. Bir anomali saptandığında endoskopi yapılabilir. Baryumlu özofagogram ile özofajit, alt özofagus sfinkter halkası, peptik striktür gibi patolojiler saptanabilmektedir (23). LFR semptomları özofagus adenokarsinomu olan hastalarda GÖR semptomlarından daha sık görülür hatta hastalığın tek semptomu olabilir (71). Bu sebeple özellikle barret taraması LFR hastalarında önem kazanmaktadır. Son zamanlarda otorinolaringologlarca sıkça uygulanmaya başlayan transnazal özofagokopinin önemi de artmaktadır. 3 aylık antireflü tedavisine yanıt alınamayan tüm LFR hastalarına barret taraması açısından transnazal özofagokopi uygulanabilir (71)

**Laringeal Duyusal Test:** LFR hastalarında laringofaringeal duyusal defisit büyük oranlarda saptanmıştır. Yapılan son araştırmalar LFR tanısında laringeal duyusal stimülasyon testinin pH monitörizasyonu kadar güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (58). Duyusal test, endoskopik olarak değişik basınçlarda havanın 50 ms süreyle aritenoidin ön kısmındaki mukozaya verilerek

laringeal addüktör refleksi (LAR) oluşturup oluşturmadığına bakılarak yapılır. LAR'a fiberoptik teleskop ile vokal kord addüksiyonu değerlendirilerek karar verilir. Refleks yok ise addüksiyon olmuyordur. Refleks ile oluşan kapanma normal konuşma ya da nefes almada görülmeyen ani, non ritmik ve hızlı bir kapanmadır. 1sn ve >6mmHg basınçlı hava verilmesine rağmen cevap alınmıyorsa LFR düşünülür (72,73). Aviv ve ark. tarafından LFR ve disfajisi olan hastalara antireflü tedavi öncesi ve sonrasında laringofaringeal duyusal test uygulanmıştır (73). Tedavi öncesinde 35 hastanın 19'unda laringofaringeal duyusal defisit saptanmıştır. Tedavi sonrasında defisit olan hastaların 15'inde laringofaringeal defisit düzelmiştir. Aviv ve arkadaşları ayrıca laringeal ödem ve laringeal duyusal defisit arasındaki korelasyonu ortaya koymuşlardır (73).

**Multikanallı İntraluminal İmpedans Testi:** pH seviyesinden bağımsız olarak bolusun özofagusta ilerleyişini değerlendiren yeni bir yöntemdir (65). pH probu ile beraber asid ve non asid reflü ayırımında kullanılabilir. Standart pH monitörizasyonu ile beraber impedans; uzun süreli, yüksek doz PPI kullanan ve fundoplikasyon uygulanmış olmasına rağmen persistan semptomları olan hastaların, erken postprandial veya prandial semptomları olan hastaların, paradoksik vokal kord hareketi olan hastaların, kronik öksürüğü olan hastaların ve pediatrik ve yenidoğan dönemi reflünün değerlendirilmesinde etkindir (65). Teknik olarak; özofagus içindeki besin, sıvı ya da gazın pasajı geçmesi esnasında iki elektrot arasında elektriksel bir akım oluşur ve bu intraluminal impedans ile kayıt edilir. Bolusun hızı ve yönünün tayini (antegrat yutma, retrograt reflü) yapılır. İmpedans testinin asidik materyale ihtiyaç duymaması önemli bir üstünlüğüdür. pH testi, asidik reflü ataklarını belirler iken nonasidik ya da gaza bağlı olayları kayıt edemez.

**Diğer tanı testleri:** Larinks 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. Ayrıca pH'nın artması pepsin aktivitesini de azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda reflü sonucunda larinks epitelinde pepsin seviyelerinin arttığı, inflamatuvar hasar sonucunda vokal kord ve ventrikülde KA-3' ün azaldığı gösterilmiştir. (66,74,75). Bu çalışmalar larinks epitelinden alınan biyopsiler üzerinde immunohistokimyasal boyama ile yapılmaktadır. Bunun yanı sıra, Ocak ve ark. immunoserolojik yöntemler kullanarak tükürük sıvısında pepsin seviyesini ölçmüş, değerleri pH metre sonuçları ile karşılaştırmış ve pepsin tayininin %33 sensitivitesi, %100 spesifitesi olduğunu tespit etmişlerdir (32). Falk ve ark. ise, 99m-teknesyum dietilen triamine pentaasetik asid kullanarak sintigrafi ile



gastrik içeriğin özofagusta, larinkste yapmış olduğu kontaminasyonu hatta akciğere aspirasyonu gözlemlemiştir (33).

#### 2.4.7. Tedavi

LFR tedavisi GÖR tedavisi arasında tedavi süresinde ve doz ayarlamada farklılıklar mevcutken, tedavi yaklaşımı ve kullanılan ilaçlar benzerdir. GÖR tedavisi diyet ve yaşam şeklinin değiştirilmesi, antiasit, H2 reseptör antagonistleri, günde bir kez proton pompa inhibitörü (PPI) kullanılmasını içerir (23). LFR tedavisinde de aynı ilaç grupları kullanılır. GÖR tedavisinde uygulanan yaşam tarzında yapılacak düzenlemeler ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastalar için cerrahi tedaviler de LFR tedavisinde planlanabilir. GÖR tedavisi genellikle birkaç hafta ile sınırlıdır. LFR'li olgularda ise bu tedavi dozu ve süresi yetersizdir. Uzun süredir LFR şikâyetleri olan bir hastada semptomların gerilemesi için günde iki kez PPI tedavisini aylarca uygulamak gerekebilir (51).

**Reflü tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri:** Bu başlık altında ilk olarak bahsedilebilecek madde diyet değişiklikleridir. Yağlı yiyecekler AÖS basıncını azaltmaları yanı sıra gastrik boşalmada gecikmeye yol açar, oluşan gastrik distansiyon geçici AÖS relaksasyonlarının sayısını artırır, sonuçta reflüye neden olur. Baharatlı yiyecekler, sarımsak, soğan, portakal suyu, kahvenin özofageal asit sensitivitesi olduğu bilinen hastalarda özofageal duyu reseptörlerini doğrudan etkilemek yoluyla semptomlara neden oldukları belirtilmektedir. Yemek miktarı da alınan gıdalar kadar önemli olduğundan bir kerede aşırı yemek yerine az ve sık öğünler tercih edilmelidir. Katı bir diyet yerine reflü semptomlarını ortaya çıkaran gıdalardan uzak durulmasını vurgulanması yeterlidir (76). Artan etanol oranlarıyla paralel olarak alkollü içecekler epitel üzerinde ciddi zararlı etki oluştururlar (77). Bu nedenle hastalara alkollü içeceklerin alınmaması ısrarla vurgulanmalıdır. Sigaranın AÖS basıncında azalma, mide boşalmasında yavaşlama ve reflü ataklarının sayısında artmaya yol açtığı gösterilmiştir (78). Diğer bir madde olarak stres sıralanabilir. Stresin GÖR semptomları ile birlikteliği önceden beri bilinmekle birlikte, bu birlikteliği destekleyen çok az sayıda veri vardır. Son zamanda yapılan bir başka çalışmada ise zor bir görev sırasında reflü parametrelerinde değil fakat semptomlarında artma olduğu gözlenmiştir. Stresin semptom sensitivitesinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (79). Bunun yanında önemi yapılan çalışmalar ile tam olarak kanıtlanamamış olsa da kilo vermenin etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle obez hastalarda zayıf görünmek için dar giysiler giyilmesinin

reflüyü tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (80). Yatak başını 20 cm yükseltmekle reflü sıklığında orta dereceli düzelme saptanırken, klirens zamanında ve total nokturnal asit miktarında anlamlı ve önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir (81). Omuz altına 30 cm'lik üçgen şeklinde konan süngerin total reflü süresinde ve asit klirensinde düzelmeye yol açtığı saptanmıştır. Postprandial olarak sağ yana yatılması sol yana göre belirgin daha fazla reflü oluşturduğu saptanmıştır (82).

### **Medikal Tedavi:**

Antiasit ve aljinik asit: Asit nötralizasyonu yaparak pH' yı yükseltir ve pepsini inaktive ederek semptomları azaltırlar. Asit nötralizasyonu ve pepsin inaktivasyonu bazı safra asitlerinin oluşturduğu mukozal hasardan da korur. Yine antiasitlerin AÖS basıncını arttırdıkları, reflü olan asit miktarını azalttıkları ve özofajit iyileşmesini hızlandırdıkları da bildirilmiştir. Pahalı olmamaları, kolayca elde edilebilir ve güvenli olmaları uzun süreli kullanılabilirliği avantajlarıdır. Antiasitlerin yıllar boyu yaygın olarak kullanılmaları sonrasında genel kanı en azından zararsız oldukları şeklindedir. Aljinik asit bu grup içerisinde kullanılan bir maddedir (83). Etki mekanizması olarak; mide asit (sekresyon) havuzu üzerinde bir engelleyici tabaka oluşturarak reflüyü engelleyici bariyer görevi gördüğü belirtilmektedir (84). Castell ve arkadaşları yüksek yağ bulunan bir diyet verdikleri olgularda aljinik asit etkisini araştırmışlar ve bunu eş tamponlayıcı özellikteki antiasit ile karşılaştırmışlardır. Aljinik asit gerek reflü ataklarının sayısını ve gerekse de reflü zamanını azaltmıştır. Bu fark yatan olgularda ve yemek sonrası ortaya çıkmadığından ilacın özellikle gündüz saatlerinde ve diğer ilaçları alırken ortaya çıkan semptomlarda etkili olduğu belirtilmiştir (85). Ancak bu tedavi ajanlarının etkinliği LFR tedavisi için değerlendirilmemiştir.

H2 reseptör blokerleri: Gastrik paryetal hücreler üzerinde bulunan H2 reseptörler seviyesinde histaminin paryetal hücre stimülasyonunu selektif olarak bloke ederek gastrin, kolinerjik uyarım ve gıda alımı ile olan mide asit sekresyonunu azaltırlar (86). Ancak diğer hidrojen iyonu yapım yollarına etkili olmadıkları için total asit supresyonu sağlayamazlar (36). Klinik çalışmalarda H2 reseptör blokörlerinin şiddetli reflü özofajit bulunan olgularda yeterli tedavi etkinliğine sahip olmadıkları ve nüks oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (36). H2 reseptör blokerleri son zamanlarda nokturnal asid salınımlarını baskılamak amacıyla ya da asid supresyon tedavisinde step down tedavi olarak kullanılmaktadır (87).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) : Bu grup ilaçlar H, K-ATP'ase enzimini spesifik olarak inhibe ederler. 24 saatlik pH'da belirgin azalma yaptıkları gibi hem bazal hem de uyarılmış gastrik asit sekresyonunu uzun süreli ve oldukça efektif bir şekilde inhibe ederler. Tüm karşılaştırmalı çalışmalarda dozuna bakılmaksızın PPI'ler H2 reseptör antagonistlerinden üstündür. Günümüzde en sık kullanılan iki PPI olan omeprazol ve lansoprazol benzer etkinliktedir. Tek fark ilk 2 haftada lansoprazolün etkisinin daha hızlı ortaya çıkmasıdır (88). Rabeprazolün etki başlama süresinin daha kısa ve parsiyel reversibl olduğu söylenmektedir (89). Fakat yapılan çalışmalarda omeprazole göre üstünlüğü gösterilememiştir (90).

**Cerrahi Tedavi:** Medikal tedaviye cevap alınamayan hastalarda düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneğidir. Burada unutulmaması gereken bir nokta, tıbbi tedaviye dirençli olguların cerrahi tedaviye de dirençli olmaları olasılığının kuvvetli olduğudur. Yani cerrahi tedavi; medikal tedaviye iyi yanıt veren fakat ilaçlarını kesemeyen olgularda idealdir. Preoperatif mutlaka manometrik inceleme ve 24 saatlik pH monitörizasyonu yapıldıktan sonra Nissen, Belsey veya Toupet tipi ameliyatlardan birisi uygulanır.

## 2.5. Burun Anatomisi

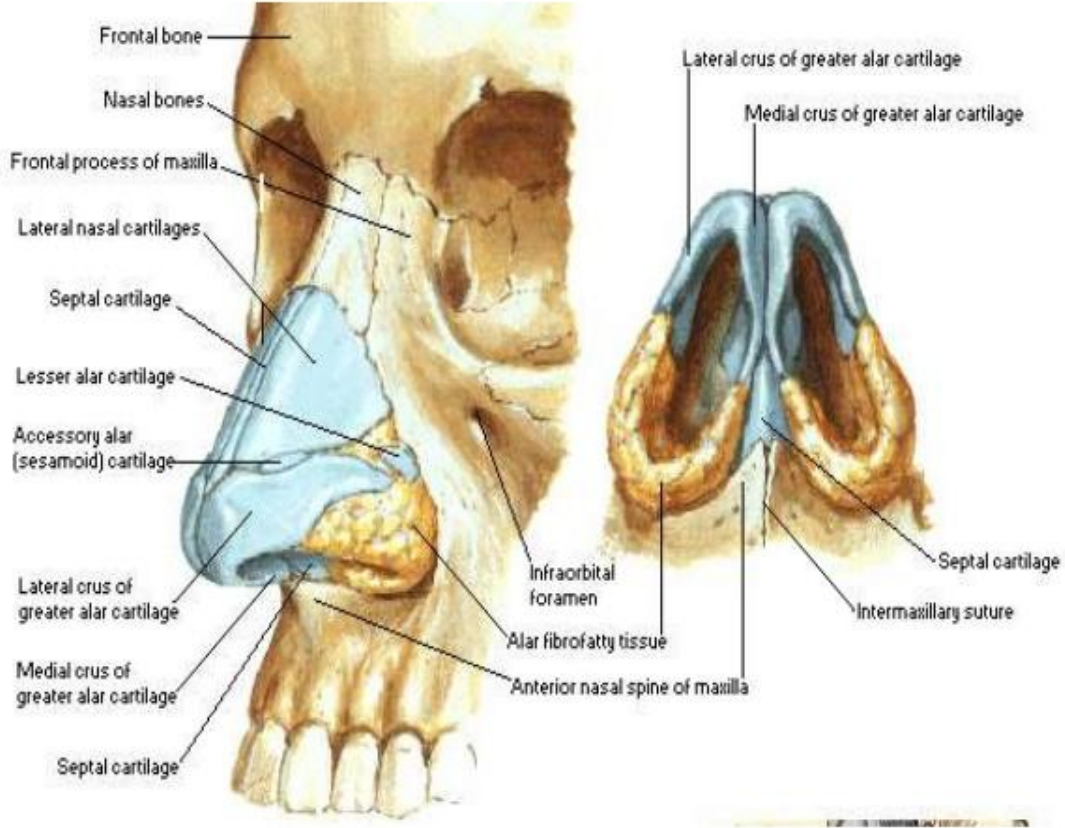
Burun apeksi öne doğru uzanan ve tabanı yüz iskeletine tutunan piramide benzer bir yapıdır. Hinderer nazal piramidi dört kısma ayırmıştır: kemik piramid, kıkırdak çatı, lobül ve nazal septum (Şekil 12) (91).

**1. Kemik Piramid:** Kemik çatıyı maksillanın prosessus frontalis parçası ve bir çift nazal kemik meydana getirir. Nazal kemikler süperiorda frontal kemikle nazofrontal sütürü oluşturur.

**2. Kıkırdak Çatı:** Üst lateral kıkırdaklar ve kıkırdak septumun buna komşu kısımlarından oluşur. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin altına doğru uzanır . Lateralde maksillanın frontal proses kısmı, orta hatta nazal septumun kıkırdak kısmı ve kaudalde ise alt lateral kıkırdaklarla birleşir.

**3. Lobül:** Burun ucu, alt lateral kıkırdaklar, burun kanatları, vestibül bölgesi ve kolumella lobülü oluşturur.

**4. Septum:** Kıkırdak ve kemikten oluşur ve solunum tipi müköz membranla kaplıdır. Etmoid kemiğin lamina perpendikularis parçası, vomer ve maksilla ve palatin kemiğin kretleri kemik septumu meydana getirir. Kıkırdak kısmı esas olarak kuadrangüler kartilaj oluşturur. Üst ve alt lateral kartilajlar da ön kısmın yapısına katılır.



Şekil 12: Burnu oluşturan kıkırdak ve kemik yapılar.

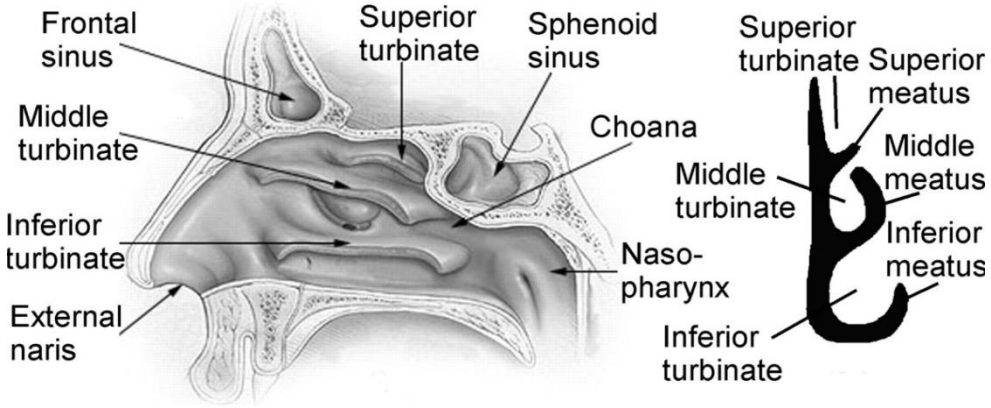
### 2.5.1. Burun Boşlukları

Tavanı, tabanı, septal ve lateral duvarı vardır (91). Tavanı, önde nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spin kısmı ve frontal sinus tabanı tarafından oluşur. Orta kısımda tavanı etmoid kemiğin lamina kribrosa parçası yapar. Posteriorda tavan sfenoid sinüsün ön duvarı ve sfenoid kemiğin cismi ile birlikte koanalara doğru aşağı yönelir. Taban, önde maksillanın prosesus palatinus kısmı ile arkada palatin kemiğin prosesus horizontalis parçası tarafından oluşturulur. Septal duvarı nazal septum oluşturur. Lateral duvarı ise maksilla, alt, orta ve üst konkalar ve palatin kemiğin prosesus perpendikularis parçası oluşturur. Nazal kavite içerisinde 3 adet konka bulunur:

**Üst konka:** Konkaların en küçüğüdür. Posterosüperiorunda sfenoid sinüsün drene olduğu sfenoetmoid reses yer alır. Üst konkanın altında yer alan üst meaya arka etmoid hücreler açılır.

**Orta konka:** Arka ucu palatin kemiğin lamina perpendikularis parçasının üst kısmında yer alan sfenopalatin foramene işaret eder. Buradan nazal mukozaya giden nörovasküler yapılar geçer. Orta meaya frontal ve maksiller sinüslerle ön etmoid hücreler drene olur.

**Alt konka:** En büyük konkadır. Otonomik kontrol altında olan belirgin submukozal kavernöz pleksusu vardır. Nazal dirence büyük katkıda bulunur. Altındaki meatusa nazolakrimal kanal açılır.



Şekil 13: Nazal kavite sagittal kesit görüntüsü

### 2.5.2. Nazal Kavitenin Kanlanması

Burun dış kısmı 3 arterden beslenir (91, 92):

1. Fasiyal arter
2. Oftalmik arterin dorsal dalı
3. Maksiller arterin infraorbital dalı

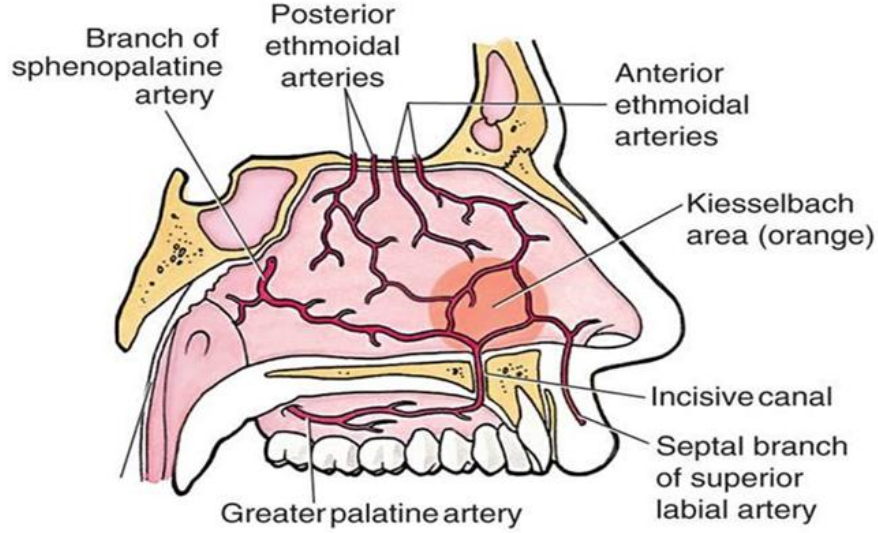
Burun iç kısmının kanlanması ise a.karotis interna ve eksternanın dallarından gelir(91,92) .

- 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 fasiyal dalı, a.labialis superior dalını verir. Buradan septumun ön alt bölümünü besleyen septal dal ayrılır. Yine a.karotis eksternanın bir uç dalı olan a.sfenopalatina, nazal kavite lateral duvar posteriorunu ve septumun posteriorunu besleyen iki dala ayrılır.

Septumun ön kısmında kan damarları anastomoz yaparlar ve burası epistaksislerin de sık görüldüğü bir yerdir. Buraya Kiesselbach veya Little bölgesi denir (Şekil 14).

Bu bölgeye arterler;

1. a.etmoidalis anterior
2. a.etmoidalis posterior
3. a.palatina descendens
4. a.labialis superior



Şekil 14: Kiesselbach veya Little bölgesi.

**Venöz drenaj:** Dış ve iç kısımlarda farklılık gösterir (91, 92).

Burun dış kısmı;

V. dorsalis nasi ile v. oftalmika superior ve inferiora, buradan kavernöz sinüse; V. angularis ile v.fasiyalis anteriora dökülür.

Burun iç kısmı;

Üst bölge v. etmoidalis anterior ve posterior ile v. oftalmikaya, buradan da sinus sagitalis superior, Alt bölge v. sfenopalatina ile v. maksillaris internaya, buradan da v. Jugularis internaya dökülür. Anterior bölge venleri fasiyal vene, buradan da eksternal ve internal juguler vene drene olur. Posterior bölge ise sfeneopalatin ven ile pterigoid venöz pleksusa dökülür. Pterigoid venöz pleksus ve etmoid venler dural venöz sinüs ile ilişkilidir.

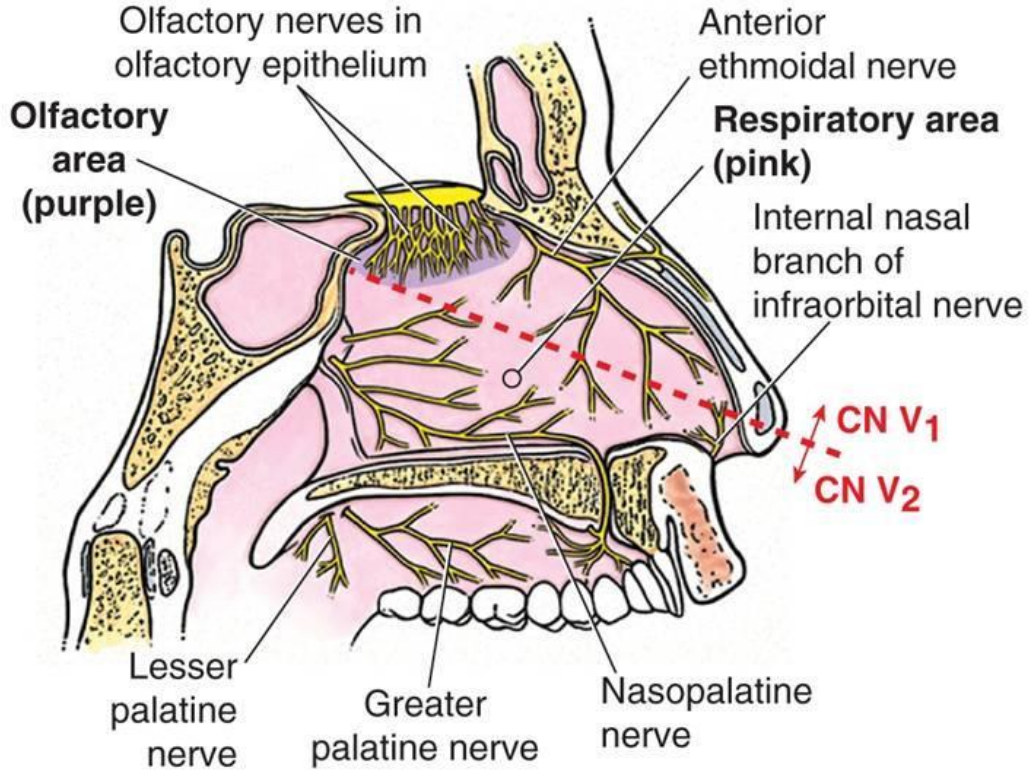
**Lenfatik drenaj:**

Eksternal burun bölgesi, septumun ön kısmı ve lateral nazal duvarın ön kısmı submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur. Septumun arka kısmı retrofarengeal ve anterior derin

servikal lenf nodlarına, lateral nazal duvarın arka kısmı ise lateral faringeal, retrofaringeal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur.

### 2.5.3. Nazal Kavitenin İnnervasyonu

Burun cildinin duysal innervasyonu n. trigeminusun, n. oftalmikus ve n. maksillaris dalları ile olur. Burun kaslarının motor innervasyonu n. fasiyalis tarafından sağlanır. Nazal septumun büyük bir bölümünün duysal innervasyonu n. maksillaris tarafından sağlanır. Nazopalatin sinir kemik septumu innerve eder, septumun anterosuperioru nazosilyer sinirin anterior etmoidal dalı ile innerve olur. Anteroinferiordaki küçük bir kısım ise anterior süperior alveolar sinirle innerve olur. Regio olfaktorik kribriform plate'in inferiorunda bulunur ve üst septum ve komşu lateral duvara doğru uzanır. Burası koku alma ile ilgili bir bölgedir ve innervasyonunu n. olfaktorius sağlamaktadır. Lateral nazal duvarın duysal innervasyonu anterosüperiorda anterior etmoidal sinirle ve posteriorda pterigopalatin ganglionundan çıkan dallar ve anterior palatin sinirle olmaktadır.



Şekil 15: Nazal kavitenin innervasyonu

### **Otonomik innervasyon :**

Sempatik lifler: Sempatik lifler medulla spinalisin T-1 bölgesinde başlayıp 1. torasik spinal sinire katılırlar ve superior servikal ganglionda sinaps yaparlar. Postganglionik lifler, kılcal damarlarla burun ve sinüs mukozasına giderler.

Parasempatik lifler: Nazal mukozanın parasempatik lifleri, beyin sapında superior salivary nükleusta başlarlar. Beyin sapından meatus akustikus internusa kadar n. intermedius olarak devam eder ve burada n. fasiyalisin motor lifleri ile birleşirler. Ganglion genikuliye kadar bu şekilde devam ettikten sonra sekretomotor lifler gangliona uğramadan n. petrosus major olarak ayrılırlar. Bu sinir pterigoid kanala girdikten sonra n. petrosus profundustan gelen sempatik liflerle birleşerek n. canalis pterygoidei veya Vidian siniri adını alır. Sfenopalatin\_ganglionda sinaps yaptıktan sonra postganglionik lifler sfenopalatin forameninden geçip lateral\_nazal duvara ve septuma dağılırlar.

## **2.6. Burun Histolojisi**

Nazal vestibül, ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deri ile kaplıdır. Olfaktör mukoza dışında, nazal kavitenin geriye kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı kolumnar epitelle kaplıdır. Solunum mukozası olarak adlandırılan bu mukoza yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukoza ve periosttan oluşur. Solunum mukozasında silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri bulunur. Goblet hücreleri nazal mukusun glikoproteinlerini oluşturan ekzokrin sekresyonundan sorumludur. Mukozal salgı bezleri ise mukus örtüsünün seröz kısmını salgılar. Mukozanın damar ve sinirleri submukozada bulunur. Bu tabaka burunun farklı bölgelerinde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer alt konkadır. Burada kapasitans damarlar olan venöz sinüsoidler bulunur.

## **2.7. Burun Fizyolojisi**

Burun, hava yolu sağlamak, koku almayı sağlamak, mukosilier fonksiyon, solunum havasının nemlendirilmesi ve ısıtılması, konuşma fonksiyonuna yardımcı olmak ve sesin oluşumuna katkıda bulunmak gibi fizyolojik işlevleri vardır (92).



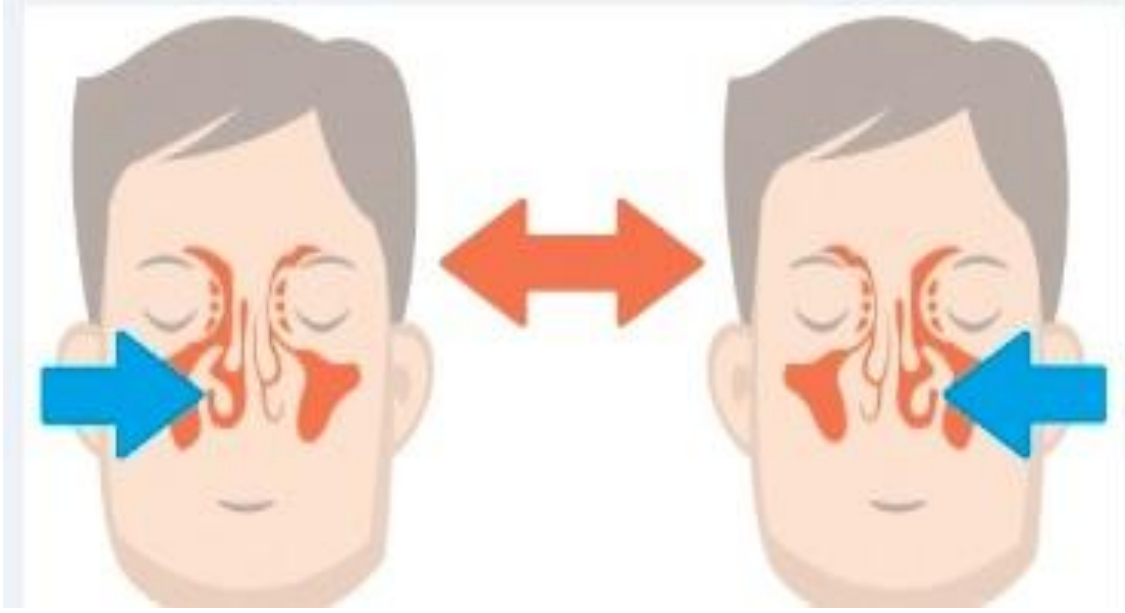
## 1. Solunum Fizyolojisi

### Nazal Hava Akımı ve Nazal Direnç:

Solunum sistemi direncinin %50'sinden burun sorumludur. Burun alt hava yollarına hava geçişini sağlayan irregüler yapıları bir organdır. Nazal kavitedeki hava akımı nazal kavitenin farklı yerlerinde, inspiyumda, ekspiyumda, istirahat halinde veya egzersiz sırasında farklı özellikler gösterir. İstirahat esnasında inspiyumda laminar bir akım söz konusudur. Ekspiyumda ise akım türbülandır. Egzersizde hava akımının türbülansı artar. Nazal hava akımında en önemli bölgelerden biri nazal pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesidir. Nazal hava akımı en çok bu bölgede negatif basınca neden olur ve alar kollaps ortaya çıkar. Nazal hava akımı ve nazal direncin kontrolü mukozadaki kan damarlarının yardımı ile olur. Mukozada ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Sempatik sistem aktivasyonu nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonu ise konjesyona neden olur. Nazal mukozadaki venöz sinüzoidler valv içermeyen, hem arteriyel hem venöz kanı alan, geniş ve kıvrımlı anastomotik venlerin oluşturduğu bir kavernöz pleksustur. Bu pleksus, duvarında sadece longitudinal kas tabakası olan venler yardımıyla drene olur. Venlerin duvarlarındaki kas tabakası kasılınca, lümen tam olarak kapanmasa da, ven duvarlarının kontraksiyonu kan akımının regülasyonunda önemli rol oynar. Burundaki kan damarları normalde sempatik vazokonstriktör tonus altındadır. Sempatik sistemin başlıca nörotransmitteri norepinefrin olmakla beraber nöropeptit Y ve pankreatik polipeptit de görev almaktadır. Parasempatik sistem hem glandüler sekresyondan sorumludur hem de önemli vazomotor etkisi vardır. Başlıca nörotransmitter asetilkolindir, ancak vazoaktif intestinal polipeptit de görev yapar. Asetilkolin tüm damarlarda vazodilatasyona ve glandüler sekresyona neden olur.

### Nazal Siklus:

Nazal siklus nazal havayolu direncinin sıklık bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir. Sağlıklı kişilerin % 70-80'inde nazal siklus bulunmaktadır. Nazal siklusun süresi 2-6 saat arasında değişmektedir. Bu sürede burunun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur (Şekil 16). Nazal siklusta burunun total havayolu direnci değişmez ve dolayısıyla burunda anatomik bir bozukluk yoksa siklus hissedilmez. Nazal septum deviasyonu gibi bir anatomik bozuklukta ise konjesyon deviasyonla aynı tarafta olduğunda sıklık burun tıkanıklığı hissedilebilir. İnsanın sağına veya soluna yatması siklusu ortadan kaldırır. Bu durumda altta kalan tarafta konjesyon, üstte dekonjesyon olur.



Şekil 16: Nazal Siklus

Hiperkapni ve hipoksi sempatik sistem aktivasyonu yoluyla dekonjesyona ve nazal direncin azalmasına neden olur. Egzersiz esnasında da ventilasyon artar ve nazal dekonjesyon ortaya çıkar. Rinosinüzit ve allerjik rinit gibi burunda inflamasyon yapan hastalıklar, hormonlar, hamilelik, korku ve seksüel aktivasyon nazal siklusta değişikliklere neden olur. Nazal havayolunun değerlendirilmesinde kullanılan başlıca teknikler rinomanometre ve akustik rinometredir. Rinomanometre ile nazal kavitede akım oluşturmak için gerekli olan basınç ölçülür. Akustik rinometre ile ise nazal kaviteye ses dalgaları gönderilip bunların yansıması analiz edilir. Bu şekilde burundaki kesitsel alanlar hesaplanabilir.

#### Solunan Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi:

Dış ortamın ısısı bulunulan yere göre  $-50$  ile  $+50^{\circ}\text{C}$  arasında değişebilir. Burun bu havayı  $31-37^{\circ}\text{C}$  arasına getirebilir. Bu ısıtma ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalardan solunan havaya iletilmesi ile olur. Konkaların kanlanması başlıca sfenopalatin arterle olduğundan, kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havanın önden arkaya doğru hareket etmesi ve kan akımıyla hava akımının ters yönlere olması, ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar. Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak çalışır. Vücut sıcaklığı arttığında burun hava akımının artması bu görüşü destekler. Solunan havanın ısıtılmasının yanısıra, aynı zamanda nemlendirilmesi de söz konusudur. Havanın nemlendirilmesi için seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspiryum havasındaki su buharı ve

nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyon kullanılır. Solunan havadaki nem oranı hava nazofarenkse ulaştığında %100'e çıkabilmektedir.

### Solunan Havanın Temizlenmesi ve Alt Solunum Yollarının Korunması:

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutulur. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışırlar. Bu aşamada hava akımının türbülant olması havayla temas eden mukoza yüzeyini artırır ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimalini de arttırmış olur. Partikül çapı 3µm'den büyük olan partiküller burunun ön kısmında, çapı 0.5µm-3µm arasında olan partiküller nazal mukus tarafından tutulabilir. 0.5µm'den küçük olanlar ise alt hava yollarına geçebilir. Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Dış tabaka daha visköz ve kalın bir tabakadır ve jel tabakası olarak da adlandırılır. Sol tabakası olarak adlandırılan alttaki tabaka ise daha ince ve jel tabakasına göre daha seröz bir yapıdadır. Mukozadaki silyalar sol tabaka içindedir fakat uçları jel tabakası ile temas halindedir. Silya hareketleriyle jel tabakası ve içindeki partiküller nazofarenkse doğru itilirler. Buna mukosilyer klirens denir. Mukosilyer klirens paranazal sinüslerin de temizlenmesini sağlar. Nazal mukosilyer klirens sakkarin testi ile ölçülebilir. Normal kişilerde 11-12 dakika civarındadır. Nazal mukusun seröz kısmını seröz bezler, müköz kısmını ise goblet hücreleri üretir. Seröz salgı burunun esas salgısını oluşturur ve içinde bulunan başlıca madde glikoproteinlerdir. Glikoproteinler goblet hücreleri tarafından üretilirler ve mukusun visköz ve elastik olmasını sağlarlar. Mukus içinde ayrıca antikorlar, nörotransmitterler, immünglobulinler ve lökositler de bulunmaktadır. Dolayısıyla mukus mekanik temizliğin yanısıra enfeksiyonlara karşı korunmada da immünolojik bir görev üstlenir.

## **2. Koku Fizyolojisi**

Olfaktör epitel burunun her iki tarafında medialde septumun, lateralde ise üst konkanın süperiorunda bulunan yaklaşık olarak 1cm<sup>2</sup>'lik bir alanı kapsar. Yaşla birlikte respiratuar epitel artarken olfaktör epitel inceler. Olfaktör epitel yalancı çok katlı kolumnar epiteldir. Olfaktör reseptör nöronu bipolardır. Hücrenin mukozal ucunda olfaktör silyalar vardır. Olfaktör silyalarda bağlayıcı proteinler bulunur ve bunlar koku molekülleri ile bağlanırlar. Koku molekülleri küçük, uçucu karakterde, lipitte çözünen maddelerdir. Bipolar olfaktör nöronun miyelinsiz aksonları (fila olfaktoria) n.olfaktoriusu oluşturarak lamina kribrosadan geçerler ve frontal sinus tabanındaki bulbus olfaktoriusa giderler.

## 2.8. Nazal Solunum Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

### 1. Anamnez:

Nazal obstrüksiyon (Burun tıkanıklığı) şikâyetinin olup olmadığı ve eğer varsa hangi tarafta olduğu, şiddeti, sıklığı, süresi ve alevlendiren etkenler sorgulanır. Hastanın yaşam kalitesi burna spesifik bir ölçek olan NOSE skalası ( Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale ) ile değerlendirilebilir(93).

### 2. Anterior Rinoskopi:

İntranazal anatomi, nazal mukozanın görünümü, sekresyon varlığı değerlendirilir. Subjektif bir yöntemdir(93).

### 3. Objektif testler

İntranazal bölgenin anatomisi, kesit alanı ve hacmi, intranazal basınç ve hava akımı ve her nefeste alınan hava hacmi objektif olarak ölçülebilir(94).

#### A. Anatominin değerlendirilmesi:

- BT
- MRG
- Fiberoptik rinoskopi
- Rinosteriyometri
- Akustik rinometri

#### B. Burundan geçen hava akımının özelliklerinin değerlendirilmesi:

##### İndirek yöntemler:

1- Higrometrik yöntem: Bu yöntemin esası, ekspirasyon havası önüne konulan, parlak bir cam veya metal levha üzerinde, ekspirasyon havasının bıraktığı su buharının yüzölçümünü hesaplamak ve her iki burun boşluğunu mukayese etmek esasına dayanır. Bu yöntemle inspirasyon havasına karşı burun boşluklarının gösterdiği direnç hakkında bir fikir elde edilemez (95).

2- Sonometrik yöntem: Bu yöntemde, ekspirasyon havasının, burun boşluklarından geçerken normal insanda \ ffff \ sesi çıkardığı, eğer burun boşlukları permeabilitesi bozulmuşsa, havanın bu engeli geçerken \ şşşş \ sesi çıkaracağı bildirilerek, bunun ölçü metodu olarak kullanılması önerilmiştir (95).

3- Rosenthal testi: Hastadan, her iki burun boşluğu açık iken yirmi zorlu ekspirasyon hareketi yapması istenir. Sonra bir burun deliği tıkanır ve aynı işlem tekrarlanır. Eğer nazal permeabilite bozursa, solunum sayısı hızlanır ve düzeni bozulur. Hasta dispneik bir hal alır.

Dolaylı yöntemlerin günümüzde pratik bir değeri ve uygulaması yoktur (95).

#### **Direk Yöntemler:**

Hava yolu açıklığı; rinoskopi, peak flowmetre, osilometri, akustik refleksiyon ve rinomanometri ile değerlendirilebilir (94). Günümüzde klinik uygulamalarda ve araştırmalarda nazal açıklığın objektif değerlendirilmesinde iki yöntem kullanılmaktadır (94, 96):

1- Dinamik yöntem: Rinomanometri olarak adlandırılan ve hava yolunun belirli bir bölgesinin proksimal ve distali arasındaki basınç farkı ve respiratuvar hava akımının ölçümünü sağlayan yöntemdir.

2- Statik yöntem: Akustik rinometri olarak adlandırılan ve respiratuvar hava akımından bağımsız olarak belirli bir hava yolu bölgesinin lümen boyutlarının ölçüldüğü yöntemdir.

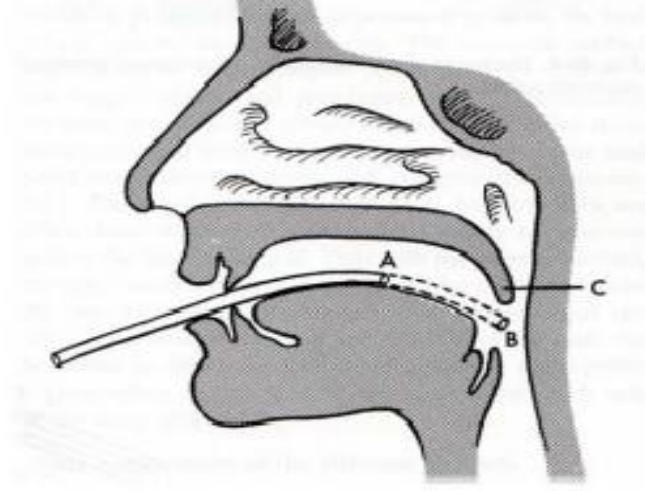
#### **2.8.1. Rinomanometri**

Rinomanometri (RM) transnazal basıncın ve hava akımının ölçülmesini sağlayan spesifik bir testtir (97).

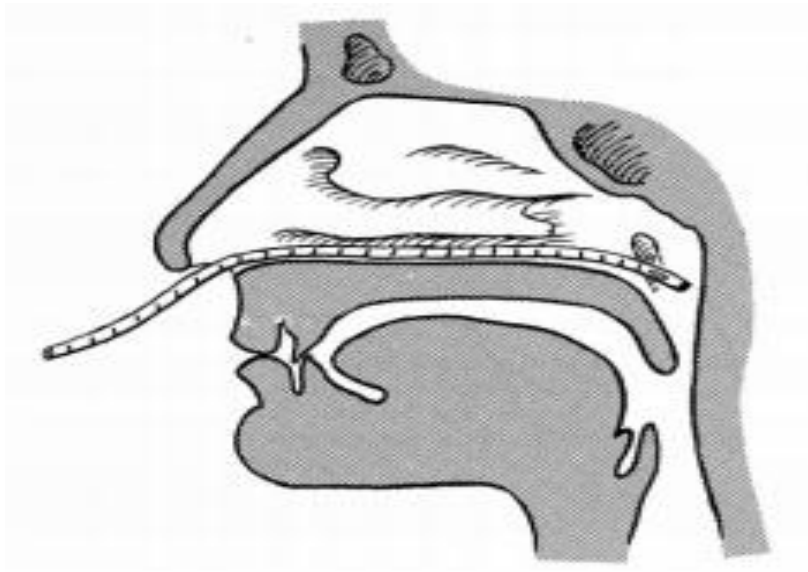
Transnazal basıncın ölçülmesi için üç metod kullanılmaktadır:

1. Anterior rinomanometri
2. Posterior ( peroral ) rinomanometri
3. Postnazal ( pernazal ) rinomanometri

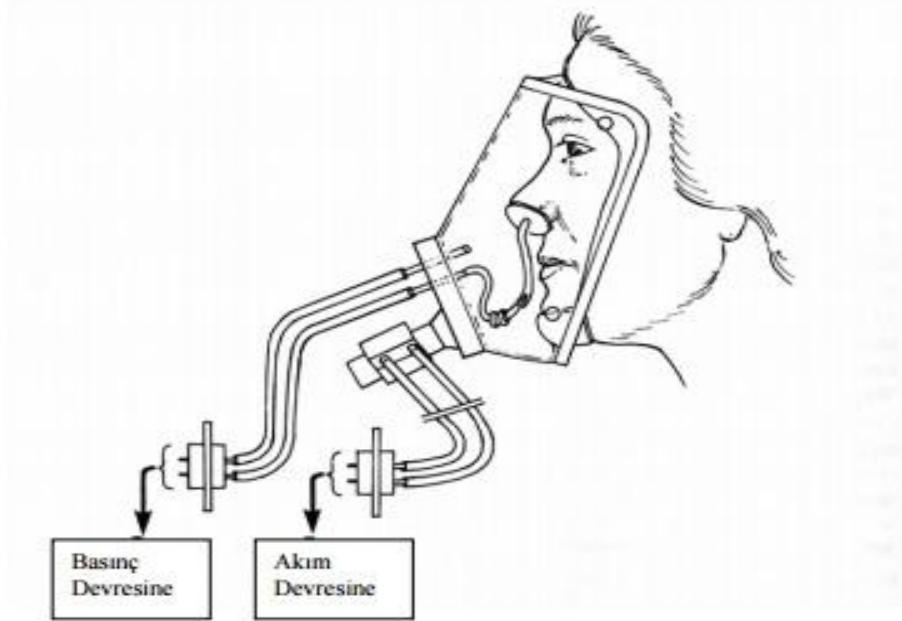
Bu üç metod arasındaki temel fark burna konan basınç dedektörünün yeridir. Anterior metotta dedektör test edilmeyen burun deliğinin önüne konur. Posterior metotta posterior orofarenkse (Şekil 17), postnazal teknikte ise burunun arka kısmına yerleştirilir (Şekil 18) (97). Bir basınç transdüktörü basıncı elektriksel sinyale çevirir. Transdüktör uygun bir elektronik devre ile bağlantılıdır ve basınçtaki değişiklikler uygun voltaj değişikliği şeklinde ortaya çıkar ve bu da kayıt edici bir cihaz tarafından okunur.



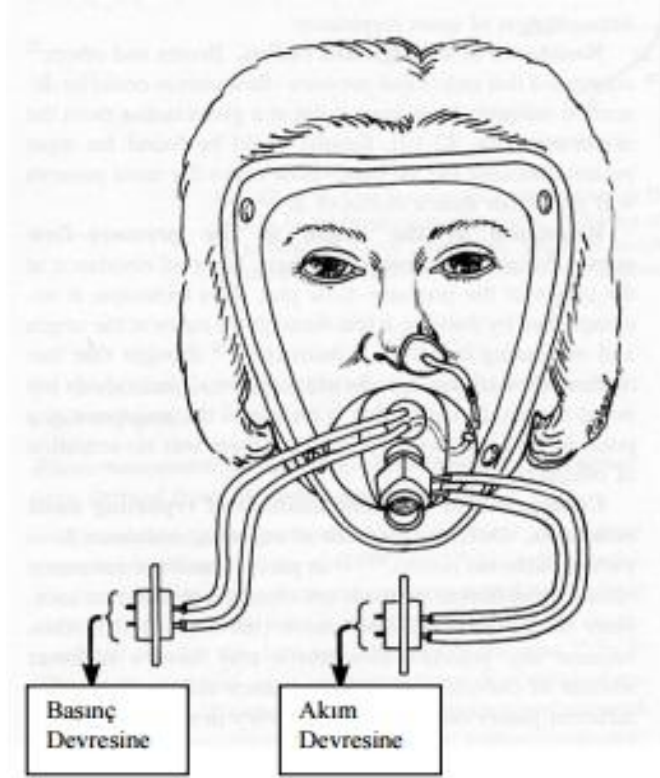
Şekil 17: Posterior Rinomanometri’de basınç kanülünün görünümü, A bölgesi B bölgesi gibi görev yapmakta ve dil tabanının uyarılmasını engellemektedir. Yumuşak damak gevşek bırakılmalıdır (C).



Şekil 18: Postnazal Rinomanometri’de basınç kanülünün görünümü



Şekil 19: Anterior rinomanometri yandan görünüm



Şekil 20: Anterior rinomanometri önden görünüm

### Nazal hava akımının ölçümü:

Nazal solunum yaparken burun boyunca var olan basınç farkı akımı oluşturur. Hava akımı ya direkt olarak nazal çıkışta veya indirekt olarak torakstaki hacim değişikliğinin hesaplanmasıyla ölçülebilir. Nazal çıkışta hava akımını ölçmek için maske kullanılır. Rinomanometri aktif veya pasif olarak yapılabilir. Pasif yöntemde ölçüm yapılacak kişi nefesini tutar ve bilinen bir hızda hava akımı buruna pompalanır. Bazı araştırmacılara göre pasif rinomanometri esnasında nazal mukozaya kalınlığında refleks olarak uyarılan değişiklikler olmaktadır(98). Aktif yöntemde hastanın kendi soluğu kullanılır. Fizyolojiye daha uygun olduğu için günümüzde tercih edilen metod budur. Aktif anterior rinomanometride basıncı hisseden tüp bir taraf burun deliği önüne hava kaçağı olmayacak şekilde bir bantla tesbit edilir. Hastanın ağız ve burununu içine alan bir maske hastanın yüzüne oturtulur. Hasta burundan nefes alıp verir. Basınç tüpünün olduğu taraf burun deliğinden solunum yapılamayacağından ölçüm tüpünde oluşan basınç, karşı tarafın basıncına eşittir(Şekil 19,20).

Hava akımına karşı nazal direnç şu şekilde hesaplanabilir (97):

$$R = \Delta P / V$$

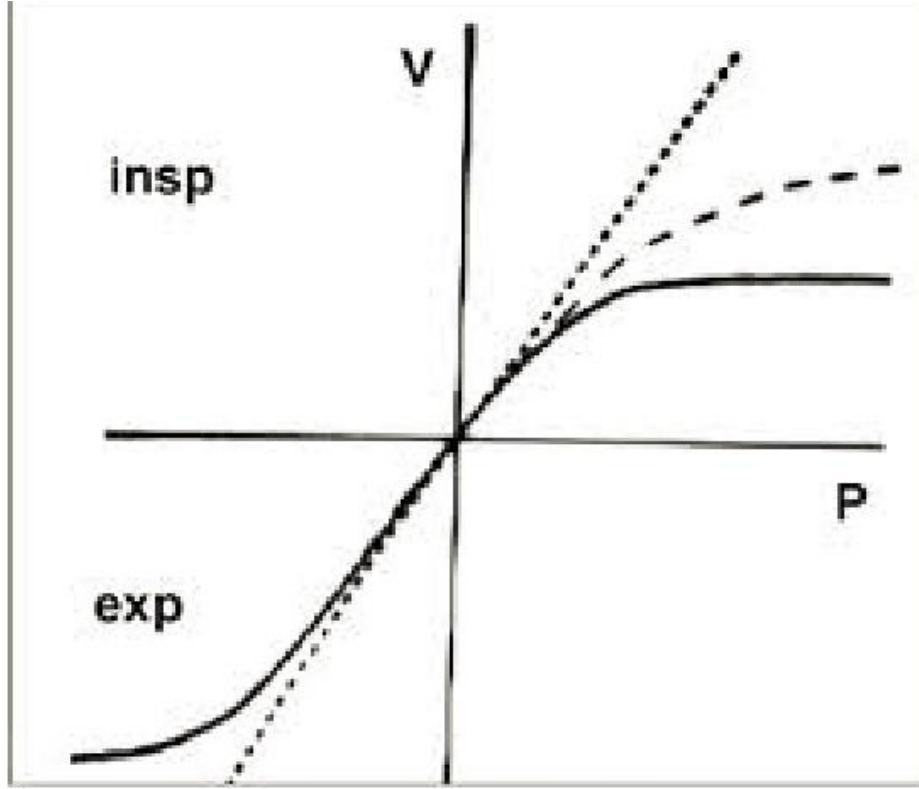
R= hava akımına karşı oluşan direnç, cmH<sub>2</sub>O/litre/sn veya Pa/cm<sup>3</sup>/sn olarak,

$\Delta P$  = transnazal basınç, cmH<sub>2</sub>O veya Pa olarak,

V= nazal hava akımı, litre/sn veya cm<sup>3</sup>/sn olarak,

Solunum siklusunun büyük bir kısmında nazal hava akımı türbülanslıdır ve bu türbülans da havanın karışmasına yardım etmektedir ve ısı ve nemin karışmasını hızlandırmaktadır. Transnazal basınç 40-80 Pa'ın üzerine çıktığı zaman akım türbülanslıdır. Transnazal basınçla akım arasındaki dinamik ilişki x/y ekseninde incelenebilir (Şekil 21).





Şekil 21: Akım basınç eğrisi (99)

Transnazal basınç arttıkça nazal hava akımı artar. Buradaki görüntü “S” veya sigmoid şeklinde bir eğridir. Basınç x eksenine ve akım y eksenine yerleştirilir. Havayolu ne kadar tıkalı ise belirli bir akımı sağlamak için gereken basınç o kadar fazladır. Basınç-akım oranı ne kadar yüksek ise eğri basınç eksenine o kadar yakın olur. Dolayısıyla daha fazla tıkalı olan hava yoluna ait olan eğri, saat yönüne doğru dönerek basınç eksenine o kadar yaklaşır. İnciriyum grafiğinin sağında ekspiriyum solunda gösterilir (98,99). Uluslararası standartlara göre direnç 150 Pa basınçta ölçülür. En uygun metod anterior yöntemle ve maske kullanarak dekonjesyondan önce ve sonra her iki burun boşluğuna uygulanan rinomanometridir(98). Dekonjestan olarak xylometazoline sprey kullanılmaktadır. Normal bir kişide dekonjeste edilmeyen burunda inspiratuar nazal havayolu direnci  $0.39 \text{ Pa/cm}^3/\text{sn}$ 'dir (ortalama  $0.34-0.40$ ) ve dekonjesyondan sonra  $0.26 \text{ Pa/cm}^3/\text{sn}$  (ortalama  $0.25-0.30$ ) (100).

Rinomanometrik ölçümlerde değerli olan total nazal havayolu direncidir ve normal değerleri  $0.12-0.33 \text{ Pa/ml/sn}$  arasında değişmektedir (101). Total nazal havayolu direnci ya direkt

olarak posterior yöntemle veya indirekt olarak her iki tarafın ayrı ayrı hesaplanıp toplanmasıyla ölçülür.

Formülü ise:

$$1/R \text{ (total)} = 1/r(\text{sol})+1/r(\text{sağ}).$$

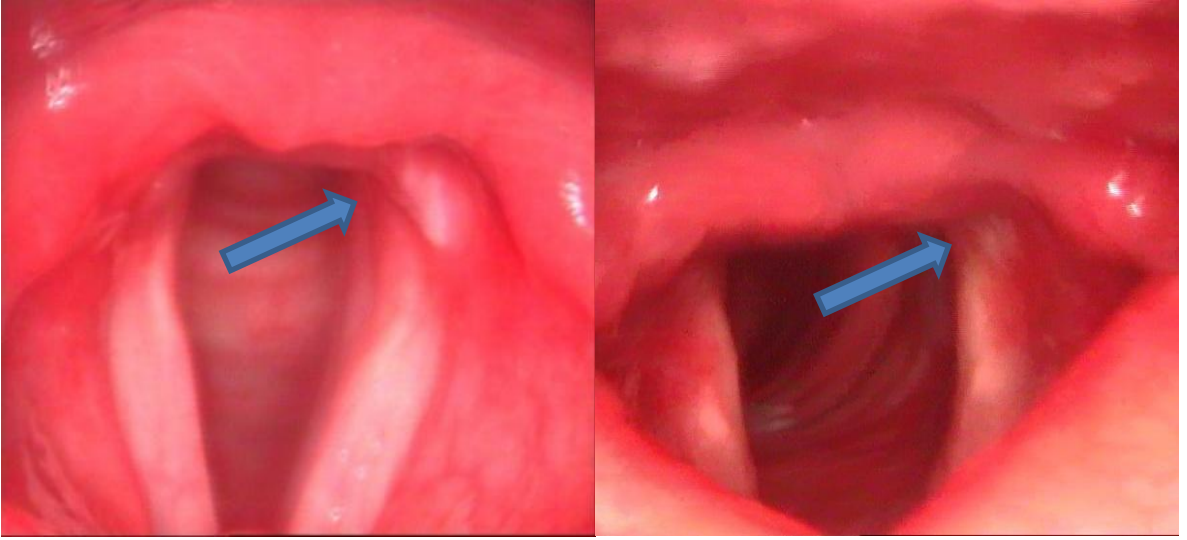
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2015/02 sayılı toplantısında onaylandı. Her hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

#### **Hasta Seçimi:**

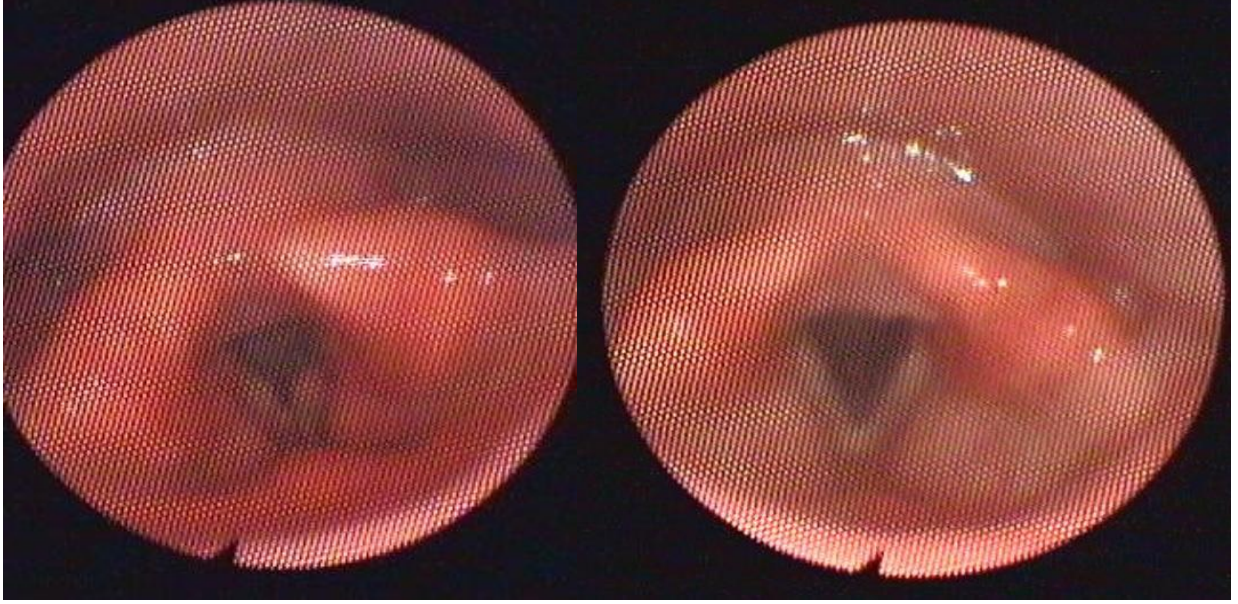
Göğüs arkasında yanma, ağza acı su gelmesi gibi tipik GÖR şikayetleri ile gastroenteroloji kliniğine başvuran hastalara aynı gastroenterolog tarafından özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Alt özofageal sfinkter gevşekliği olan ve biyopsi sonucu Los Angeles klasifikasyonuna göre evre B veya C özofajit saptanan 164 hasta kliniğimize sevk edildi. Hastaların otolaringolojik muayeneleri yapıldı. Akut veya kronik nazal enfeksiyon veya alerji öyküsü olan, septal deviasyon, konka hipertrofisi, nazal kavitede veya nazofarinksde kitlesi olan, intranazal kortikosteroid, dekonjestan, antihistaminik, sistemik kortikosteroid, proton pompa inhibitörü (PPI), antiasit, H2 reseptör antagonisti kullanan ve daha önce geçirilmiş nissen fundoplikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubundaki vakaların, Belafsky tarafından tanımlanan Reflü Semptom İndeksi (RSİ) anketini doldurmaları istendi (Tablo 1) RSİ, ses kısıklığı ya da sesle ilgili sorun, boğazı temizleme ihtiyacı, aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı, yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta zorluk, yemekten sonra ya da yatınca öksürük, nefes alma problemleri, boğulma hissi, rahatsız edici öksürük (gıcık öksürüğü), boğazına bir şey yapışıp kalma hissi (boğazda takılma), göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi ile ilgili 9 soru içermektedir. Hastalardan şiddetine göre bu semptomları 0'dan 5'e (0: yok; 1: çok az; 2:az; 3: orta; 4: şiddetli; 5: çok şiddetli) kadar derecelendirmeleri istendi(Ek-1).

Anket aynı kişi tarafından yapıldı ve anket sonuçlarından habersiz bir başka kişi tarafından tüm hastalara fleksible nazofarengolaringoskopi ile nazofarenks farenks ve larinks değerlendirilmesi yapıldı. Skorlama için Belafsky'nin tanımladığı Reflü Bulgu Skoru (RBS) kullanıldı (Tablo 2). Standardizasyon için, her hastanın skorlamasını tanı ve tedavi sürecini bilmeyen aynı kişi tarafından değerlendirildi. Reflü bulgu skorlaması larinkste psödosulkus, ventriküler obliterasyon, eritem / hiperemi, vokal kord ödemi, yaygın laringeal ödem, posterior komissür hipertrofisi, granüloma / granülasyon, kalın endolarengeal mukus olup olmasına göre tablo 2'de gösterilen puanlama yöntemine göre yapıldı(Ek-2). İlk muayene sonrası RSİ 13'ün, RBS 7'nin üzerinde olan 50 hasta LFR tanısı ile çalışmaya dâhil edildi. 50 sağlıklı, herhangi bir GÖR / LFR şikâyeti veya nazal hastalık öyküsü olmayan, intranasal kortikosteroid, dekonjestan, antihistaminik, sistemik kortikosteroid kullanmayan gönüllü kontrol grubuna dâhil edildi.



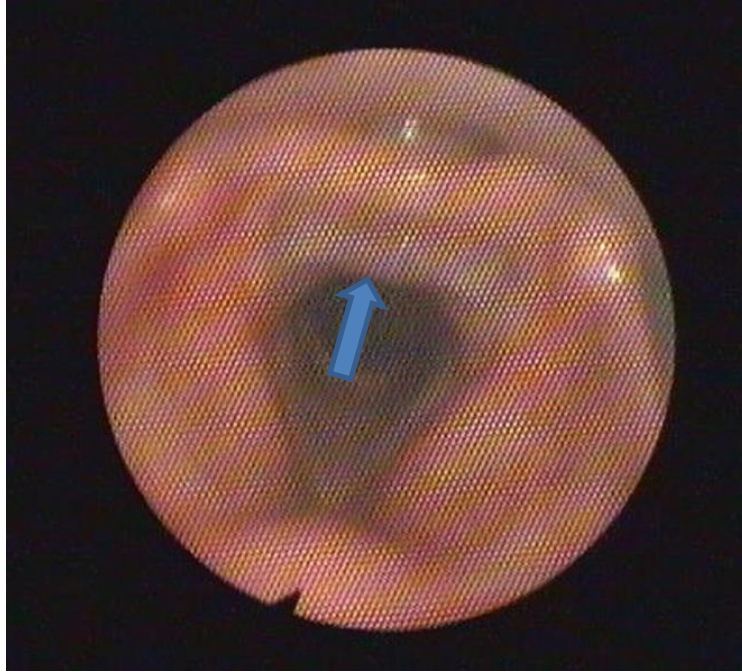
Resim 3: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları

Sağda, tedavi öncesi, hiperemik larinks, posteriorda lökoplazik lezyon, posterior kommissür hipertrofisi görünümü; solda tedavi sonrası lezyonun kaybolduğu, posterior kommissür hipertrofisi ve hiperemik görünümün azaldığı görülüyor.

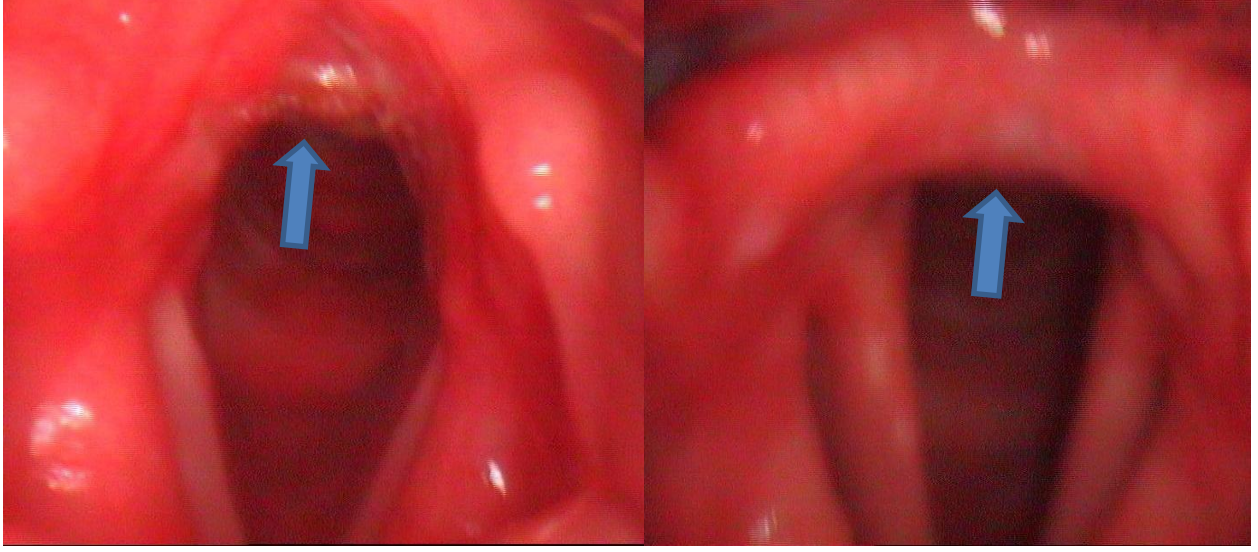


Resim 4: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları

Sağda tedavi öncesi ventriküler obliterasyon, kord ödemi; solda tedavi sonrası iyileşme görülüyor.



Resim 5: Paki dermi görünümü



Resim 6: Tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayene bulguları.

Sağda tedavi öncesi posteriorda granülasyon görünümü; solda tedavi sonrası iyileşme izleniyor.

#### **Çalışma Planı:**

Çalışma grubundaki 50 vakaya, NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) anketi ile burunda şişkinlik veya dolgunluk, burun tıkanıklığı, burundan nefes almada güçlük, sorunlu uyku, egzersiz ve eforda burundan rahat nefes alamama şikâyetleri soruldu ve semptomları 0'dan 4'e (0:sorun yok 1: Hafif Sorun 2:Orta sorun 3:Kötü sorun 4:Ciddi Sorun) kadar derecelendirmeleri istendi(Ek-3).

Çalışma ve kontrol gruplarının total nazal direnç (TND) ölçümü hasta oturur pozisyonda iken spontan soluk alış verişi esnasında 150 paskal basınç altında aktif anterior rinomanometri yöntemi ile ölçüldü.

Çalışma grubuna, 12 hafta süre ile sabah ve akşam yemeklerinden önce 40 mg pantoprazol, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. Tedavi öncesinde ve sonrasında tüm ölçümler( RSI, RBS, NOSE, TND) yapıldı ve kaydedildi.



Resim 7: gm instruments marka, NR6 model rinomanometri cihazı



Resim 8: Aktif anterior rinomanometri uygulaması.

### **İstatistiksel Analiz:**

Elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Normal dağılım açısından veriler Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Sürekli verilerin gösteriminde median (minimum-maximum), kategorik verilerin gösteriminde sayı ve yüzde kullanıldı. Bağımlı grupların kıyaslanmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız grupların analizinde Mann Whitney testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Power analizi: Alfa hatası 0.05, beta hatası 0.20, etki büyüklüğü 0.60 alındığında çalışmada %80 güç elde etmek için gerekli minimum hasta sayısı 45 olarak tespit edildi.

## **4. BULGULAR**

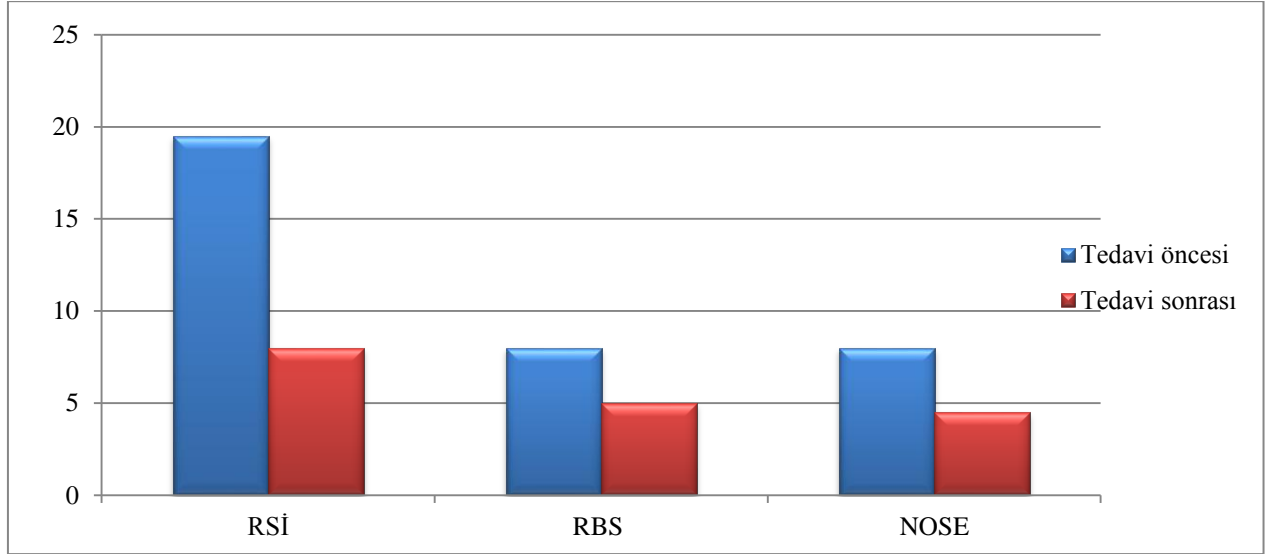
Çalışmaya 50 hasta, 50 kontrol grubu olmak üzere toplamda 100 kişi dâhil edildi. Çalışma grubuna dâhil edilen 50 vakanın, 29 (%58)'u kadın, 21(%42)'i erkek iken; kontrol grubunda vakaların, 27 (%54)'si kadın, 23(%46)'ü erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark tespit edilmedi ( $p=0,687$ ). Çalışma grubunda vakalar 18-64 yaş aralığında olup, median yaş 41,5 iken; kontrol grubunda vakalar 19-63 yaş aralığında olup, median yaş 38,5 olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından fark tespit edilmedi ( $p=0,418$ ).

Tedavi öncesi RSİ sonuçları, 13-29 değerleri arasında olup, median değeri 19,5 olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası RSİ sonuçları, 4-18 değerleri arasında olup, median değeri 8'dir. Tedavi öncesi RBS sonuçları 7-13 değerleri arasında olup, median değeri 8 olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası RBS sonuçları 2-7 değerleri arasında olup, median değeri 5 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi NOSE sonuçları 1-10 değerleri arasında olup, median değeri 8 olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası NOSE sonuçları 0-7 değerleri arasında olup, median değeri 4,5 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi TND sonuçları 0,12-0,36 değerleri arasında olup, median değeri 0,29 olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası TND sonuçları ise 0,10-0,31 değerleri arasında olup, median değeri 0,19 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri

	ÖNCE	SONRA	p
TND	0.29 (0.12-0.36)	0.19(0.10-0.31)	<0.001
NOSE	8(1-10)	4.5 (0-7)	<0.001
RBS	8 (7-13)	5(2-7)	<0.001
RSI	19.5(13-29)	8(4-18)	<0.001

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.



Şekil 22: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası RSI, RBS ve NOSE değerleri.

Kontrol grubunun median TND değeri 0.20 (0.11-0.32) olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede RBS, RSI, NOSE, TND parametrelerinin her birinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edildi ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).



TND değeri tedavi sonrası tüm hastalarda düşerken sadece bir hastada yükseldi (Tedavi Öncesi: 0.123-Tedavi Sonrası:0.127). NOSE değerleri 47 hastada azalırken 3 hastada değişmedi. RBS ve RSI değerlerinin tüm hastalarda azaldığı tespit edildi.

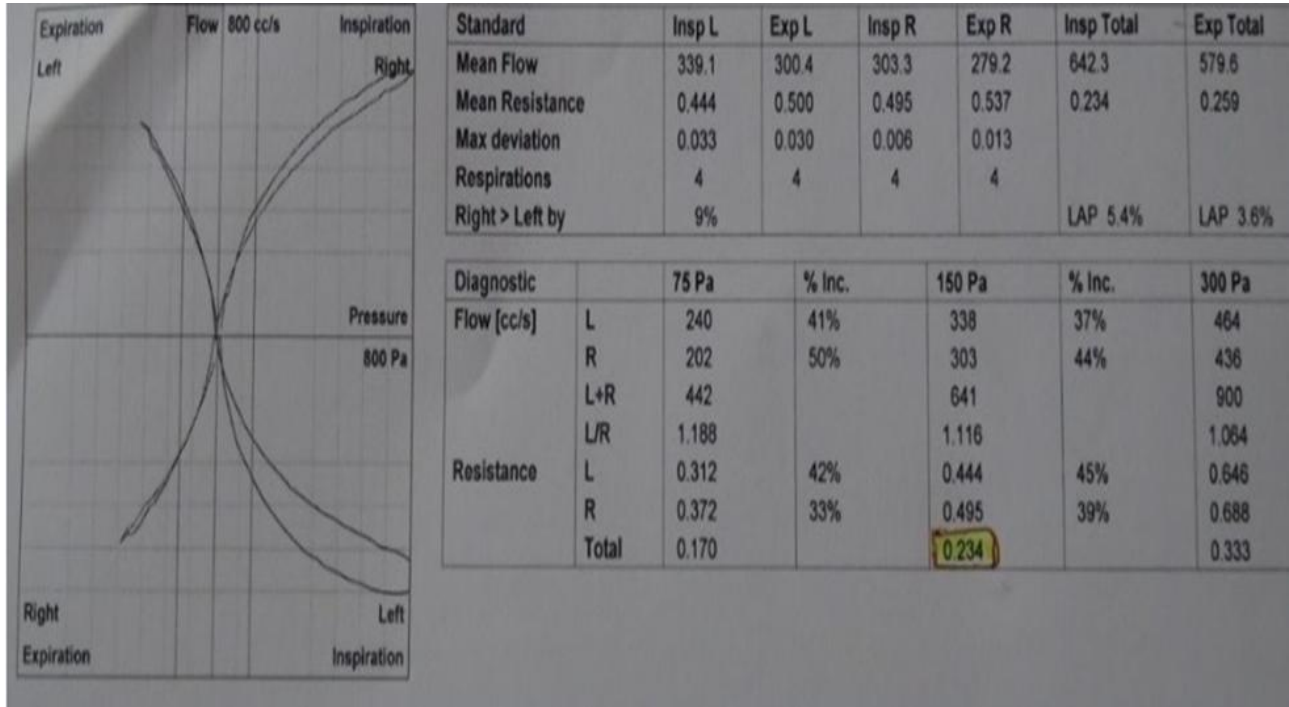
Tablo 6: Çalışma grubunda RSI ve RBS değerlerine göre TND değerlerinin dağılımı.

	TND tedavi öncesi değerleri	TND tedavi sonrası değerleri	TND değişim	P value
RSI				0.342†; 0.978‡;
<13	0.29(0.12-0.36)	0.19(0.10-0.31)	-0.09(-0.18-0.0)	0.328↓
≥13	0.27(0.21-0.33)	0.18(0.12-0.25)	-0.09(-0.20/-0.05)	
RBS				0.488†; 0.255‡;
<7	0.29(0.12-0.36)	0.19(0.10-0.31)	-0.09(-0.20-0.0)	0.569↓
≥7	0.23(0.22-0.24)	0.16(0.14-0.18)	-0.07(-0.08/-0.06)	

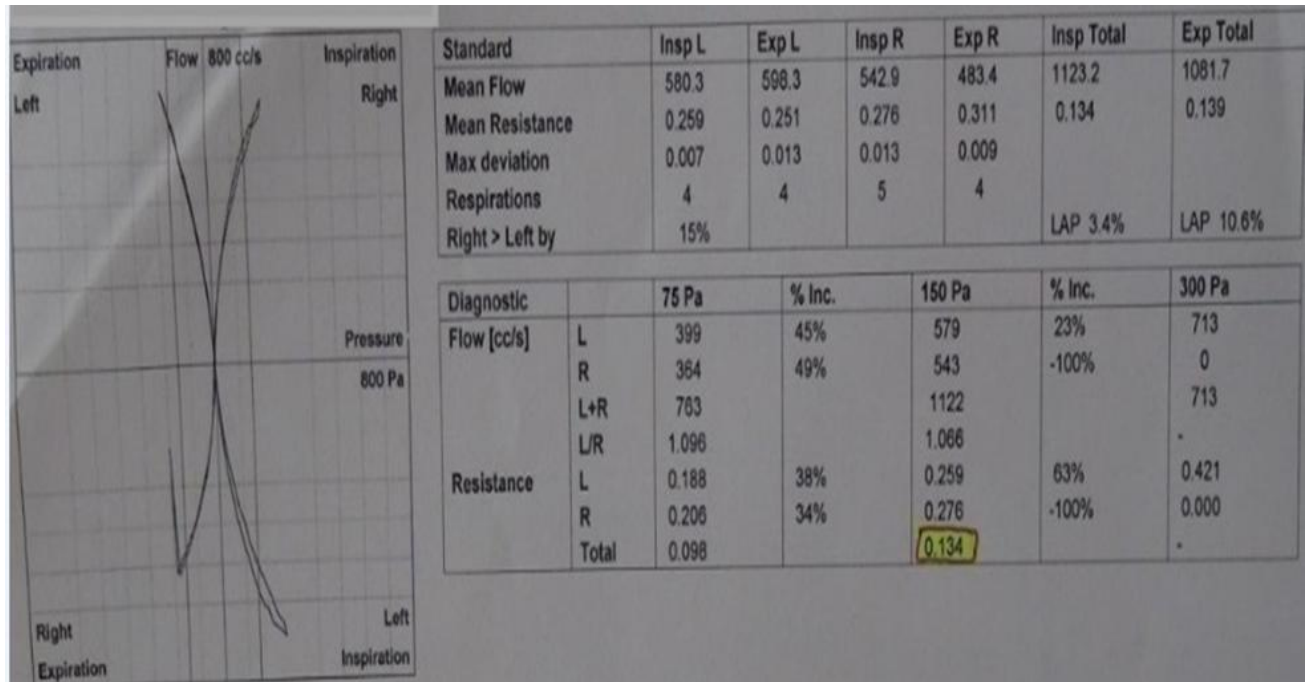
† TND tedavi sonrası, ‡ TND tedavi öncesi, ↓ TND değişim

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Çalışma grubundaki RSI değerleri tedavi sonrası 43 (%86) hastada 13'ün altında iken, RBS değerleri tedavi sonrası 48 (%96) hastada 7'nin altında tespit edildi. Gruplara göre TND değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).



Resim 9: Çalışma grubundan bir hastanın tedavi öncesi rinomanometri sonuç formu

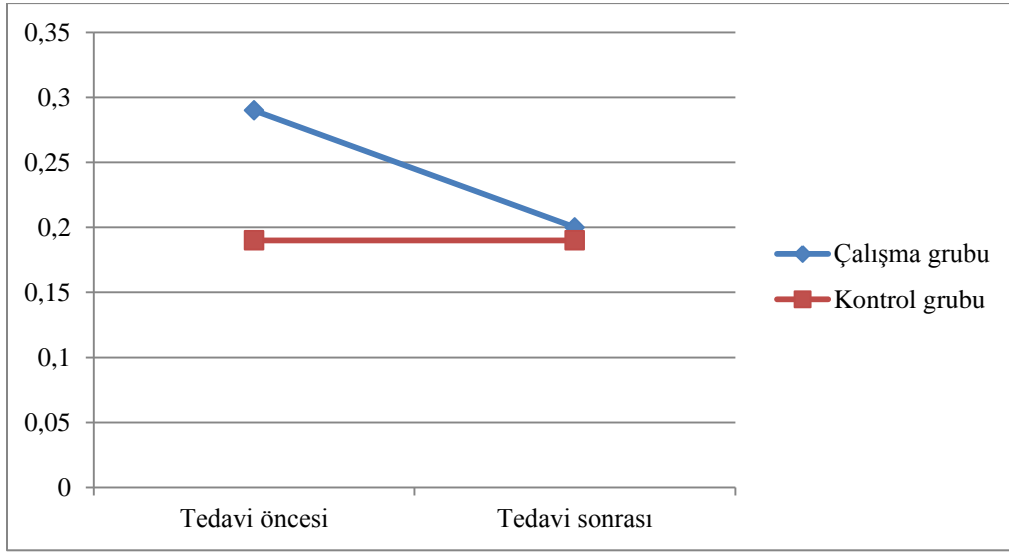


Resim 10: Aynı hastanın tedavi sonrası rinomanometri sonuç formu

Tablo 7: TND değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması.

	TND çalışma grubu	TND kontrol grubu	p
Tedavi öncesi	0.29 (0.12-0.36)	0.20(0.11-0.32)	<0.001
Tedavi sonrası	0.19(0.10-0.31)	-	0.266

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.



Şekil 23: Çalışma ve kontrol grubunun TND değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubuna ait TND değerleri kontrol grubu ile kıyaslandı. Tedavi öncesi TND değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken ( $p<0,001$ ), tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer olduğu tespit edildi ( $p= 0.226$ ) (Tablo7).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GÖR'ün ekstraözofageal manifestasyonlarından olan LFR ilk kez J.Cherry tarafından 1968 yılında tanımlandı (28). İlk tanımlanan lezyonlar larinksin ülser ve granülomları idi (28).

LFR, boğazda takılma hissi, öksürük, ses kısıklığı, geniz akıntısı gibi sıkça karşılaştığımız semptomlara yol açmaktadır (102,103). Koufman ve ark. Rastgele seçilmiş 2000 kişi ile yapmış oldukları bir çalışmada popülasyonun % 30'unun Reflü Semptom İndeksi (RSİ) 10'dan büyük olarak hesaplamıştır (51). Çok sık karşılaşılmamasına rağmen tanı koymak oldukça güç olabilmektedir.

Tanı koyabilmek için öncelikle uygun anamnezi almak önem arz eder. Belafsky ve Koufman tarafından hazırlanmış Reflü Semptom İndeksi (RSİ), LFR semptomlarının varlığını ve derecelendirmesini yapabilmek açısından değerli bir ankettir (35). Koufman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi RSİ değeri ortalama 21,2 olan 25 LFR hastasının, 6 aylık tedavi sonrası RSİ değeri ortalaması 12,8 e düşmüştür. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan asemptomatik kişilerde RSİ ortalama 11,6 (9,7-13,6) bulunmuştur. Buna göre RSİ 13 üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (35). Biz de çalışmamızda bu anketi kullandık ve RSİ 13 üzerinde olan hastaları çalışmaya dâhil ettik.

Bir diğer önemli nokta fizik muayenedir. LFR şüphesi uyanan hastalarda nazofarenks, farenks ve larinks muayenesi indirekt, fiberoptik veya rigid laringoskopi veya videostroboskopi ile yapılabilir. Videostroboskopinin henüz yapısal değişiklikler meydana gelmemiş hastalarda vokal kordların vibrasyon fonksiyonlarındaki değişiklikleri tespit etmede diğerlerine üstünlüğü vardır. Ancak biz çalışmamızda nazal fonksiyonlar üzerine yoğunlaştığımızdan nazal mukoza ve nazofarenksi değerlendirebilmek için fleksibl nazofaringolaringoskop kullandık. LFR'nin ciddiyetini ve bulgularını değerlendirebilmek için Belafsky ve Koufman'ın hazırlamış olduğu LFR'de sıkça saptanan 8 bulgudan oluşan Reflü Bulgu Skorlamasını (RBS) kullandık (34). Koufman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 saat çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortalaması 11,5; tedavi sonrası 2. ayda 9,3; 4. ayda 7,3; 6. ayda 6,1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan kontrol grubunda ise ortalama 5,2 (3,6-6,8) bulunmuştur. Buna göre %95 doğrulukla RBS >7 ise hastada LFR vardır denilmiştir (34). Bu nedenle RBS 7'nin üzerinde olan hastaları çalışmamıza dâhil ettik.

Bunların yanı sıra daha spesifik tanı yöntemleri de tanımlanmıştır. 1987 yılında Wiener ilk defa hem farenkse (üst özofagus sfinkterinin hemen üstüne) hem de özofagusa pH probu yerleştirerek 24 saatlik ambulator çift problu pH monitorizasyonu yapmış ve klinik LFR'si olan hasta grubunun çoğunda farenkste asit varlığını göstermiştir (30). Günümüzde halen sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan tanı yöntemi budur, ancak günlük pratikteki uygulama zorluğu testin

kullanımını azaltmaktadır. Uygulama zorluğunun yanı sıra son yıllarda tanımlanan non asit reflü değerlendirmesinde yetersiz kalmaktadır (104,105). Tanıda non-invaziv yöntem arayışı ile güncel literatürde tanımlanan ancak pratikte henüz kullanıma tam olarak geçilmemiş tanı yöntemleri de mevcuttur. Ocak ve ark. immunoserolojik yöntemler kullanarak tükürük sıvısında pepsin seviyesini ölçmüş, değerleri pH metre sonuçları ile karşılaştırmış ve pepsin tayininin %33 sensitivitesi, %100 spesifitesi olduğunu tespit etmişlerdir (106). Falk ve ark. yapmış oldukları çalışmada, 99m-teknesyum dietilen triamine pentaasetik asid kullanarak sintigrafi ile gastrik içeriğin özofagusta, larinkste yapmış olduğu kontaminasyonu hatta akciğere aspirasyonu gözlemlemişlerdir (107).

Günlük pratikte en yaygın olarak kullanılan yöntem ampirik tedavi ile semptom ve bulgulardaki düzelmeyi saptamaktır. Amerikan Bronkoözofagus Derneği'ne göre ekstraözofageal reflü hastalarında ampirik tedavi ile semptom ve bulgulardaki iyileşmenin saptanması, özofageal ph metreden önce uygulanması gereken tanı yöntemidir (61).

Biz bu çalışmada LFR tanısı koyduğumuz hastalarda antireflü tedavi ile semptom ve laringoskopik bulgulardaki iyileşmenin yanı sıra nazal semptom ve bulgulardaki iyileşmeyi de ölçmeyi amaçladık. Nazal konjesyon semptomlarını NOSE anketi ile değerlendirdik ve nazal direnç ölçümü için aktif anterior rinomanometri yöntemini kullandık. Yapılan istatistiksel incelemede RBS, RSİ, NOSE, TND parametrelerinin her birinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit ettik ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

Bildiğimiz kadarıyla Bozec ve ark. yapmış olduğu GÖRH'nin rinolojik manifestasyonları dışında yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır(108). Bu çalışmada nazal hastalık öyküsü olmayan 20 kontrol ve ph metre ile kanıtlanmış GÖRH olan 20 hasta arasında anterior rinomanometri, nazal obstrüksiyon ve posterior rinoreye yönelik VAS skoru karşılaştırılmış ve tüm sonuçlarda anlamlı fark bulunmuştur(108). Biz de benzer şekilde akut veya kronik nazal hastalık öyküsü olmayan nazal sprey, antihistaminik, dekonjestan veya antireflü ilaç kullanımı olmayan hastalarımıza uyguladığımız NOSE anketi ve anterior rinomanometri sonucunda 12 haftalık pantoprozol tedavisi sonrası tüm hastalarda semptom skorlarında ve nazal dirençte anlamlı düşüş saptadık. Ayrıca çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi TND değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken ( $p<0,001$ ), tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer olduğunu tespit ettik ( $p= 0.226$ ) (Tablo7).

Literatüre bakıldığında reflünün rinolojik etkilerine yönelik kronik rinosinüzitli hastalarda yapılmış çalışmalar dikkati çekmektedir. İlk olarak 1950' de Holmes ve ark. gastrik hipersekresyonun kronik rinosinüzit ile ilişkisi olabileceğine dikkat çekmiştir(109). Dibaise ve ark. 19 kronik rinosinüzit hastasına 24 saatlik ph monitörü ile inceleme yapmış ve hastaların %78 inde anormal ph metre sonuçları elde etmişlerdir(110). Yine kanıtlanmış GÖRH olan 77 hastaya yapılmış SNOT-20 (sino-nasal-outcome-20) anketinde ortalama skor 22,1 iken kontrol grubunda 9,4 olarak saptanmıştır(111).

Fizyopatolojik süreçte kabul görmüş net bir fikir olmasa da, gastrik içeriğin(asit ve pepsin) mukozaya direk etkisi ile inflamasyonun tetiklenmesi, ödem oluşumu ve mukosilyer klirensin bozulması veya vagal sinirin uyarımı sonucu sinonazal ödem oluşumu, mukus sekresyonunda artış buna bağlı nazal konjesyon ve sekonder ostium obliterasyonu tartışılan teorilerdir. Loehrl ve ark. yapmış olduğu çalışmada kronik rinosinüziti olan 20 hastanın; 19'unda faringeal ph metre prob sonuçları, 17'sinde nazofaringeal ph metre prob sonuçları pozitif olarak değerlendirilmiştir. Nazofaringeal doku örneklerinden alınan biyopsi sonucu hastaların tamamında pepsin düzeyi negatif olarak saptanırken, nazal lavajda pepsin düzeyi 5 hastada pozitif saptanmıştır. Bunun sonucunda yazarlar, kronik rinosinüzit patofizyolojisinde reflü içeriğinin direk temasının rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir(112). Del Gaudio ve ark. kronik sinüzit cerrahisi sonrası semptomları devam eden ve cerrahi sonrası semptomları gerileyen ve kontrol grubu olmak üzere toplam 68 vakadan oluşan randomize kontrollü çalışmalarında cerrahi sonrası semptomları devam eden grupta çift kanallı ph metre ile yapılan ölçümlerde nazofaringeal reflünün diğer iki grubun toplamına göre daha fazla olduğunu gözlemişlerdir(%38-%10)(4). Ancak çift kanallı problemlerin mukoza temasını kaybetmesi buna bağlı artefakt oluşumu ve psödoreflü ihtimali bu çalışmaların sonuçlarının tartışmalı olmasına neden olmaktadır(113). Wong ve ark. 10 gönüllü üzerinde yapmış oldukları çalışmada, distal özofagusa salin ve HCL solüsyonu damlatarak, VAS skoru ile nazal semptom, nazal peak inspiratuar akım, nazal sekresyonlar içerisindeki fukoz konsantrasyonu (nazal mukus sekresyonu için marker) ölçümü yapmışlardır. Aynı çalışmada 4 kanallı sirkumferansiyel sensörlü ph metre ile nazofaringeal ph ölçümü yapılmıştır. Sonuçta hiçbir vakada nazofarinksde anormal ph metre ölçülmezken, nazal peak akımda düşüş, fukoz konsantrasyonunda artış salin grubuna göre HCL damlatılan grupta anlamlı derecede fazla bulunmuştur(114). Bu çalışma sonucu, nazal konjesyon ve mukus sekresyonunda artışın gastrik içeriğin direk teması ile değil, vagal sinirin uyarımı ile muhtemel

bir özofagonazal reflex sonucu geliştiği şeklinde yorumlanmıştır(114). Ancak bu çalışmada kullanılan yöntemler objektif olsa da vaka sayısının az olması dikkati çekmektedir. Bu teoriyi destekler nitelikte olan, Loerhl ve ark. kronik üst solunum yolu enflamasyonu olan hastalarda yaş ve cinsiyeti aynı olan kontrol grubuna göre adrenerjik hipofonksiyona bağlı otonomik disfonksiyon tanımladıkları çalışma (115), ayrıca astım hastalarında Lodi ve Harding'in yapmış olduğu astım ve GÖRH birlikteliği olanlarda sadece astımı olan kontrol grubuna göre artmış vagal yanıt gözlendiği çalışmaları da mevcuttur(116,117).

Delahaye ve ark. GÖRH ve mukosilyer klirens değişiklikleri ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, 50 hastaya sakkarin testi ve SNOT-20 anketini uygulamışlardır. Hastaların %74'ünde mukosilyer transport zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama saptamışlardır. Bütün hastalarda SNOT-20 sonuçlarının normal olduğunu, fakat mukosilyer klirens zamanı uzun olan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğunu da saptamışlardır(118). Ancak ilginç olan, mukosilyer klirensde anlamlı uzama olan hastalarda (%74) tipik GÖR semptomları ve endoskopik bulgularında belirgin eroziv özofajit saptanırken; mukosilyer transport zamanında anlamlı uzama olmayan hasta grubunda (%26) ekstraözofageal semptomların daha belirgin olması ve endoskopide non eroziv bulguların saptanmasıdır(118). Yazarlar bu durumu, tipik GOR semptomu olan hastalarda eroziv özofajit olması ve distal özofagusdaki erozyonun vagal uyarıma bağlı refleks mekanizmayı tetiklemesi şeklinde açıklamışlardır.(118). Durmuş ve ark.'nın mukosilyer klirens ile ilgili yapmış oldukları çalışmada ise 50 LFR hastasında 12 haftalık PPI tedavisi öncesi ve sonrası RSİ, RBS tayini ve sakkarin testi yapılmıştır. 30 kişilik kontrol grubu ile hastalar karşılaştırıldığında RSİ ve RBS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptansa da, sakkarin test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna ek olarak reflü skorları normale dönen ve yüksek kalmaya devam eden hastalar arasında da tedavi öncesi ve sonrası sakkarin test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır(119). Yazarlar benzer çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmelerini, nazofarinkse ulaşan reflü episodunun nadir olması ve bu episodlardan sonra mukozanın kısa sürede kendini yenilemesi ile açıklamışlardır.

GÖRH ve LFR'nün üst solunum yoluna etkisine yönelik patofizyolojik süreci aydınlatmak için yapılan az sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Bu nedenle patofizyolojik süreci aydınlatacak daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada dâhil ettiğimiz hastaların özofajiti olması nedeniyle vagal refleks aktivasyonu hastalarda gözlemlediğimiz nazal obstrüksiyonun sebebi olabilir ancak ph metre ile değerlendirme yapılmadığından fizyopatolojide hangi mekanizmanın etkili olduğuna dair yorum yapılamamaktadır. Fizyopatoloji aydınlatılamamış olsa da bu çalışmada gözlemlediğimiz nazal obstrüksiyon semptomlarında ve nazal hava akımı direncinde artış tedavi ile semptom ve bulgulara düzelmeye olması reflü ve sinonazal hastalıklar arasında ilişki varlığını desteklemektedir.

Tedavide; en sık tercih edilen yüksek doz günde iki kez proton pompası inhibitörü (PPI) kullanımıdır(120). LFR' de PPI kullanımı ile ilgili Megwalu' nun yapmış olduğu metanalizde; plasebo, düşük doz günde iki kez PPI ve yüksek doz günde iki kez PPI gruplarının karşılaştırılması sonucu en iyi sonucun yüksek doz tedavide alındığı gösterilmiştir(121). Medikal tedavinin yanı sıra 1956'da Rudolph Nissen' in tanımladığı nissen fundoplikasyonu ile cerrahi tedavi de mümkündür. Medikal tedaviye direnç veya ilaç uyumsuzluğu, Barrett özofagus, peptik striktür gelişimi veya ekstraözofageal semptomlar cerrahi endikasyonları arasında sıralanabilir. Ögüt ve ark.'nın 38 GERD hastasında yapmış oldukları çalışmada, laporaskopik nissen fundoplikasyonu(LNF) cerrahisinden 6 ay sonra, 24 saatlik pH metre sonuçlarında asit seviyesinde önemli ölçüde azalma görülürken, RSI ve RBS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ve akustik ses analizinde iyileşme gözlemlenmiştir(122).

Bizim çalışmamızda olgulara yüksek doz günde iki kez pantoprazol tedavisi uygulandı, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı semptom rahatlama, laringeal fizik muayene bulgularında iyileşme ve nazal dirençte düşüş gözlemlendi( $p < 0,001$ ) (Tablo 5). Tedavi sonrası 43 hastanın RSI değeri 13 'ün altına düşerken, 48 hastanın RBS 7'nin altına düştü. Tedavi sonrası RSI 13'ün, RBS 7'nin altında kalan vakalar ile RSI 13'ün RBS 7'nin üstünde kalan vakaların TND değişimleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında GÖRH'nin ekstraözofageal semptomlarının araştırılmaya değer olduğu, özellikle rinolojik etkilerine yönelik sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışma LFR'nin nazal hava yolu direnci üzerine negatif etkisi olduğunu ve tedavi ile bu etkilerin düzeldiğini göstermektedir.



## 6. KAYNAKLAR:

1. Ormseth EJ, Wong RK. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2812-7.
2. Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec B New Anat.* 2006 Nov;289(6):261-70.
3. Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 294 (2005) 1534-1540.
4. DelGaudio J.M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis, *Laryngoscope* 115 (2005) 946-957.
5. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Feb;78(2):218-22.
6. Kaya S. Larinksin anatomisi ve fizyolojisi. *Larinks Hastalıkları, Bilimsel tıp yayınevi Ankara,* 2002; Bölüm 1,2:19-75.
7. Walker D, Wilton LV, Binns R. Inhalation toxicity studies on cigarette smoke (VII) 6-week comparative experiments using modified fluecured cigarettes: Histopathology of the conducting airways. *Toxicol* 1978; 10:241-59.
8. Sasaki CT, Driscoll BP, Gracco C. Larinks anatomi ve fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çeviri editörü. *Otorinolaringoloji baş ve boyun cerrahisi.* 16. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000. p. 422-37.
9. Weir N. Anatomy of the Larynx and Tracheobronchial tree. In: Alan GK, Michael G, editor. *Scott-Brown's Otolaryngology.* Vol 1, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann Int; 1997. p. 12/1-27.
10. Baş-Boyun Kanseri ; Kayihan ENGİN, Levent ERİŞEN. Nobel Kitabevi, 2003 p:345-351
11. *Diagnosis And Treatment Of Voice Disorders Third Edition Oxford Plural Publishing.* Oxford 2006, p.31-40.
12. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* Güneş Kitabevi Ankara 2004 ; 1149.
13. Mittal RK, Balaban DH. The esoph-agogastric junction. *N Engl J Med.* 1997; 336:924-932.

14. Rattan S, Fan YP, Puri RN. Comparison of angiotensin II (Ang II) effects in the internal anal sphincter (IAS) and lower esophageal sphincter smooth muscles. *Life Sci.* 2002;70:2147-2164
15. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1978;74:598-619
16. DiMarino M, Banwait K, Rattan S, et al. Beta3 adrenergic stimulation inhibits the opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 2002;123:1508-1515
17. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gas-troesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, et al (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/Management.* 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002: 599-618
18. Goyal RK, Rattan S, Said SI. VIP as a possible neurotransmitter of non-cholin-ergic nonadrenergic inhibitory neurons. *Nature.* 1980;288:38-80
19. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:226-234.
20. Rocksane C. Norton, Francisco J. Penna. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr (Rio)* 2000; 76:S218-24.
21. Helm JF. Effect of Esophageal Emptying and Saliva Clearance of Acid from the Esophagus. *New England Journal of Medicine.* 1984; 310 : 284.
22. Koufman JA. Gastroesophageal Reflux Disease. In: *Otolaryngology / Head and Neck Surgery.* Cummings CW et al. 1993; 2351.
23. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesoph-ageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1-78.
24. Çelik M, Ercan I. Laringofaringeal reflü hastalığının tanı ve tedavisi. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 14:150-155
25. Winkelstein A. Peptic esophagitis: A new clinical entity. *JAMA* 1935;104:906-8.
26. Berenberg W, Neuhauser EBD. Cardio-esophageal Relaxation (Chalasia) as a Cause of vomiting in Infants. *Pediatrics,* 5:414 -420, 1950.
27. Miller, F.A. , DoVale, J. And Gunther, T. Utilization of Inlying pH Probe for Evaluation of Acid-Peptic Diathesis. *Arch Surg,* 89:199-203,1964.

28. Cherry J, Margulies SI : Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968, 78: 1937-1940
29. Malcomson, K.G. Globus Hystericus vel Pharyngis (A Reconnaissance of Proximal Vagal Modalities ). *J Laryngol Otol*1968, 82:219-230.
30. 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
31. Anastasia Maldonado, Linda Diederich, Donald O. Castell, R. M. Gideon, Philip O. Katz: Laryngopharyngeal Reflux Identified Using a New Catheter Design: Defining Normal Values and Excluding Artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113:349–355
32. Ocak E, Kubat G, Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balkan Med J.* 2015 Jan;32(1):46-50.
33. Falk GL, Beattie J, Ing A, Falk SE, Magee M, Burton L, Van der Wall H. Scintigraphy in laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease: A definitive diagnostic test? *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 28;21(12):3619-27.
34. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score(RFS) . *Laryngoscope* 2001;111: 1313-1317.
35. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
36. Yorulmaz İ. Larengofarengal reflü, derleme. *KBB-Forum* 2002; 1(1):22-34
37. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2000 Sep;110(9):1462-6.
38. Kahrilas PJ: Upper esophageal sphincter function during antegrade and retrograde transit. *Am J Med* 1997;103:56-60.
39. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987; 92:466-471.
40. Vakil NB, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Vanagunas A: Absence of an upper esophageal sphincter response to acid reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:606-610.
41. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 1998;108:1354 1357

42. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(4):785-801.
43. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:226-234.
44. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897- 907
45. Helsing N Jr. Esophagitis following total gastrectomy: a follow-up study on 9 patients 5 years or more after operation. *Acta Chir Scand* 1960;118:190-201
46. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:192-7
47. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987; 96:387-92.
48. 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 laryngol* 2001; 110:1114-6.
49. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
50. Koufman JA, Belafsky PC, Daniel E, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9.
51. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32-5.
52. Uğraş M, Doğan Y. Çocukluk Çağında Laringofaringeal Reflü. *Fırat Tıp Dergisi.* 2011; 16: 001-005
53. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9.
54. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-9.
55. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996; 106:1502-5.

56. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:649-52
57. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
58. Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26.
59. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalance of reflux in 113 consecutive petients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:385-8.
60. Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002; 81:(Suppl 2) 10-13.
61. Sasaki CT, Toohill RJ. Introduction. *Ann Otol Rhino Laryngol Suppl* 2000;184:2-3.
62. Miller, F.A. , DoVale, J. And Gunther, T. Utilization of Inlying pH Probe for Evaluation of Acid-Peptic Diathesis. *Arch Surg*, 89:199-203,1964.
63. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 56:912-914, 1969.
64. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Laryngol* 2000 (Suppl184):10-14
65. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 14-18
66. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses healt and disease: Preliminary studies. *Ann Otol Laryngol* 2001;110 :1099-1108.
67. Anastasia Maldonado, Linda Diederich, Donald O. Castell, R. M. Gideon, Philip O. Katz: Laryngopharyngeal Reflux Identified Using a New Catheter Design: Defining Normal Values and Excluding Artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113:349–355
68. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN. Ambulatory 24-Hour Double-Probe pH Monitoring: The Importance of Manometry. *Laryngoscope* 2001; 111:1970 – 1975.
69. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701-6.
70. Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Trasnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ;125:588-9.

71. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter JG, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg* 2004; 239(6):849-56.
72. Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysplasia. *Ann Otol Laryngol* 2000;109:1000-6.
73. Aviv JE, Martin JH, Kim T, et al. Laryngopharyngeal sensory discrimination testing and the laryngeal adductor reflex.. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:725-30
74. Johnston N, Bulmer D. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:481–491.
75. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and Carbonic Anhydrase Isoenzyme III as Diagnostic Markers for Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 2129 –2134
76. İşler M, Yönetici M, Çavuşoğlu H: 24 saat intraözafageal pH monitörizasyonu: Gastroözafageal reflü tanısındaki önemi ve yeni bir 24 saat intraözafageal pH bileşik skor yöntemi. *Gastroenterohepatol* 1995;6: 87-94.
77. Bor S, Caymaz-Bor C, Tobey NA, abdunour-Nakhoul S, Orlando RC: Esophageal exposure to ethanol increases the risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci* 1999;44(2): 290-300.
78. Kahrilas PJ, Gupta RR: Mechanism of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990;31: 4-10.
79. Bradley LA: The relationship between stress and aymptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 11.
80. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI: Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10): 2840-4.
81. Johnson F, DeMeester TR: Evaluation of elevation of head of the bed, bethanecol, and antacid foam tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1981;26: 673-80.
82. Johnson F, Joelson B, Isberg p-E: Ambulatory 24-hour pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987;28: 1145-50.
83. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI: Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 669-690.

84. Moss HA et al. Anti-reflux agents: stratification or flotation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2: 45.
85. Castell DO, Dalton CB, Becker D, Sinclair J, Castell JA: Alginic acid decreases postprandial upright gastroesophageal reflux. Comparison with equal strength antacid. *Dig Dis Sci* 1992;37: 589.
86. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO: Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21: 953-956.
87. Xue S, Katz PO, Banerjee P, et al.: Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1351–1356.
88. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM: Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1749.
89. Lew EA, Barbuti RC, Kovacs TOG et al.: An ascending single-dose safety and tolerance study of an oral formulation of rabeprazole (E3810). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 667-72.
90. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries T/J: Double-blind comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 49-57.
91. Graney DO, Baker SR. Anatomy. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, Richardson MA (Eds.). *Otolaryngology head and neck surgery*. 3rd ed. St. Louis Missouri: Mosby-Year Book Inc; 1998. p.757-69.
92. Ballenger JJ. Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi (çeviri: S. İnallı). Şenocak D (Editör). *Ballenger, Otorinolaringoloji baş ve boyun cerrahisi'nde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. s.3–18.
93. İleri F. Burun ve paranazal sinüs hastalıklarında öykü ve muayene. Çelik O (Editör). *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi'nde*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s.339-56.
94. Pallanch J.F., McCaffrey T.M., Kern E.B.: Evaluation of Nasal Breathing Function with Objective Airway Testing, *Otolaryngology Head & Neck Surgery, Third Edition* Cummings C.W.,(ed), Mosby – Year Book Inc., Missouri.1988; pp:799-832.

95. Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: A randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol* 1993;107(5):413-7.
96. Cole P, Roithman R, Roth Y. Measurement of airway patency a manual for users of the Toronto systems and other interested in nasal patency measurement. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;171(10):1-21.
97. Cole P. Rhinomanometry 1988: practice and trends. *Laryngoscope* 1989;99(3):311-5.
98. Malm L. : Rhinomanometric assessment for rhinologic surgery, *Ear Nose Throat J* 71:11, 1992.
99. Nigro CE, Nigro JF, Mion O, Mello JF Jr. Nasal valve: anatomy and physiology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009 Mar-Apr;75(2):305-10.
100. Huizing E.H., de Groot J.A.M.: *Functional Reconstructive Nasal Surgery*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany: 2003: pp:103-104.
101. Yarıktaş M., Karaoğlan İ., Doğru H., Tüz M., Yasan H., Döner F.: *KBB Klinikleri* cilt 6, Sayı 1-3, 2004.
102. Napierkowski J, Wong KH. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326:285-99.
103. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases.* 2015 Feb 16;3(2):102-11.
104. Aanen MC, Bredenoord AJ, Samsom M, Smout AJ. Reliability of oesophageal pH recording for the detection of gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1442-1447
105. Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, Lepicard P, Mion F. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 366-372
106. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Converset S, Santini J, Castillo L. Evaluation of rhinologic manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2004;125(4):243-6.
107. Loehrl TA, Stamuels TL, Poetker DM, Toohill RJ, Blumin JH, Johnston N. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012 Jul;122(7):1425-30.



108. DiBaise JK, Huerter JV, Quigley EM. Sinusitis and gastroesophageal reflux disease. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1078.
109. Katle EJ, Hatlebakk JG, Steinsvåg S. Gastroesophageal reflux and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Apr;13(2):218-23.
110. Loehrl TA, Smith TL. Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Feb;12(1):18-20
111. Hanna BC, Wormald PJ. Gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Feb;20(1):15-8
112. Wong IW, Rees G, Geriff L, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal – nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24:255–259.
113. Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, Torrico L, Prieto TE, Shaker R, Toohill RJ, Jaradeh SS. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 126:382–387.
114. Harding SM, Guxxo MR, Maples RV. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction; vagolytic doses of atropine diminish airway responses to esophageal acid infusion [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:A589.
115. Lodi U, Harding SM, Coghlan HC. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1997, 111:65–70.
116. Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, Mameli L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2009 Apr;36(2):157-61.
117. Durmus R, Naiboglu B, Tek A, Sezikli M, Cetinkaya ZA, Toros SZ, Eriman TM, Egeli E. Does reflux have an effect on nasal mucociliary transport? *Acta Otolaryngol.* 2010 Sep;130(9):1053-7.
118. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA: Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002, 81(suppl):24–26.
119. Megwalu UC. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013 Aug;92(8):364-71.
120. Ogut F, Ersin S, Engin EZ, Kirazli T, Midilli R, Unsal G, Bor S. The effect of laparoscopic Nissen fundoplication on laryngeal findings and voice quality. *Surg Endosc.* 2007 Apr;21(4):549-54.

## EKLER:

**EK-1:**

**T.C.**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB ABD**

**REFLÜ SEMPTOM SKORLAMA FORMU**

**AD-SOYAD:**

**PROTOKOL NO:**

**CİNSİYET:**

**YAŞ:**

Geçtiğimiz bir ay içerisinde aşağıda yazan sorunlar sizi ne kadar etkiledi?

0: problem yok 5: ciddi problem

Ses kısıklığı veya diğer ses problemi	0	1	2	3	4	5
Boğazda gıcıklanma ( temizleme isteği)	0	1	2	3	4	5
Geniz akıntısı veya boğazda balgam hissi	0	1	2	3	4	5
Sıvı veya katı gıda tüketmede, hap yutmada zorluk	0	1	2	3	4	5
Sırtüstü yattıktan veya yemek yedikten sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
Nefes alma problemi veya boğulma hissi	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici öksürük	0	1	2	3	4	5
Boğazda sıkışma hissi veya yumru hissi	0	1	2	3	4	5
Göğüs arkasında yanma, ağıza-boğaza asit gelmesi hissi	0	1	2	3	4	5

**EK-2:**

**T.C.**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB ABD**

**REFLÜ BULGU SKORLAMA FORMU**

**AD-SOYAD:**

**PROTOKOL NO:**

**CİNSİYET:**

**YAŞ:**

İnfraglottik ödem (psödosulkus)	0: yok	2: var			
Ventriküler obliterasyon	0:yok	2:parsiyel	4:komplet		
Eritem, hiperemi	0: yok,	1:hafif	2:orta	3:ciddi	4:polipoid
Vokal kord ödemi	0: yok	1:hafif	2:orta	3:ciddi	4:tıkayıcı
Dİffüz laringeal ödem	0:yok	1:hafif	2:orta	3:ciddi	4:tıkayıcı
Posterior kommissure hipertrofisi	0:yok	1:hafif	2:orta	3:ciddi	4:tıkayıcı
Granülom, granülasyon	0: yok	2: var			
Kalın endolaringeal mukus	0: yok	2: var			

**EK-3:**

**T.C.**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB ABD  
NAZAL OBSTRÜKSİYON SEMPTOM SKORLAMA FORMU**

**AD-SOYAD:**

**PROTOKOL NO:**

**CİNSİYET:**

**YAŞ:**

Son 1 aydan daha uzun süredir aşağıdaki koşullar sizin için ne kadar problem oluşturmakta?

En doğru cevabı lütfen işaretleyiniz

0: sorun yok 1: Hafif Sorun 2: Orta sorun 3: Kötü sorun 4: Ciddi Sorun

1. Burunda şişkinlik veya dolgunluk 0 1 2 3 4
2. Burun tıkanıklığı 0 1 2 3 4
3. Burundan nefes almada güçlük 0 1 2 3 4
4. Sorunlu uyku 0 1 2 3 4
5. Egzersiz ve eforda burundan rahat nefes alamama 0 1 2 3 4