

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİMDALI**

**FARKLI SEMPTOMLARA SAHİP OLGULARDA 24  
SAATLİK pH METRE MONİTÖRİZASYON SONUÇLARI**

**Murat KAR  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Yrd.Doç.Dr.İmran ŞAN**

**ŞANLIURFA**

**2008**

## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, uzmanlık tezimin yürütülmesi sırasında değerli düşünce ve katkılarıyla bana destek olan sayın hocam Yrd. Doç.Dr. İmran ŞAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Tez çalışması süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İsmail İYNEN, Yrd. Doç. Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL, Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL, Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e, kliniğimizde görev yapan Arş. Gör. Dr. Baki KORKMAZ, Arş. Gör. Dr. Alper ŞEN, Ömer DEDE'ye, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen eşim Öğrtm. Benay KAR'a ve biricik kızım İrem KAR' a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİM DİZİNİ	V
TABLolar	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Fizyoloji	3
2.2. Reflüyü Önleyen Doğal Bariyerler	4
2.2.1. Alt Özofageal Sfinkter	4
2.2.2. Özofageal Asit Klirensi	4
2.2.3. Epitelyal Direnç Mekanizması	5
2.2.4. Üst Özofageal Sfinkter	6
2.3. Patofizyoloji	6
2.3.1. Alt Özofageal Sfinkter Hipotansiyonu/ Alt Özofageal Sfinkter'in Geçici Gevşemeleri	6
2.3.2. Peristaltik Disfonksiyon, Yetersiz Asit Nötralizasyonu	7
2.3.3. Gastrik Faktörler	7
2.4. Larengofarengeal Reflü Semptomları	8
2.4.1. Ses Bozuklukları	8
2.4.2. Kronik Öksürük	8
2.4.3. Sık Boğaz Temizleme Alışkanlığı	10
2.4.4. Larengospazm Atakları	10
2.4.5. Globus Farengeus	10

2.4.6. Servikal Disfaji ve Odinofaji	11
2.5. Larengofarengeal Reflü'nün Klinik Bulguları	11
2.5.1. Posterior Larenjit	12
2.5.2. Granülom/ Kontakt Ülser	12
2.5.3. Posterior Komisür Hipertrofisi	12
2.5.4. Polipoid Dejenerasyon (Reinke Ödemi)	13
2.5.5. Pakidermi Larenjitisi	13
2.5.6. Subglottik Stenoz	13
2.5.7. Psödosulkus Vokalis	13
2.5.8. Vokal Kord Nodülü	14
2.5.9. Ventriküler Obliterasyon	14
2.5.10. Larenks Kanseri	14
2.6. Larengofarengeal Reflü'de Tanı	15
2.6.1. Baryumlu Özofagus Grafisi	16
2.6.2. Özofagoskopi ve Özofagus Biyopsisi	17
2.6.3. Asit Perfüzyon (Bernstein) Testi	17
2.6.4. Gastroözofageal Sintigrafi	17
2.6.5. Özofageal Manometre	18
2.6.6. Larengeal Duyu Testi	18
2.6.7. Kısa Süreli pH Ölçümü	18
2.6.8. Uzun Süreli Özofageal pH Monitörizasyonu	19
2.6.9. Yeni Uygulanan Yöntemler	21
2.6.9.1. Multikanal İntرالuminal Empedans Monitörizasyonu	21
2.6.9.2. İmmünoassay ile Pepsin Tespiti	21
2.6.9.3. Diğer Tetkikler	22
2.7. Larengofarengeal Reflü'de Tedavi	22
2.7.1. Yaşam Tarzında ve Alışkanlıklarda Yapılan Değişikler	23
2.7.2. Medikal Tedavi	24
2.7.3. Cerrahi Tedavi	24
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Çalışma ve Kontrol Grupları	26
3.2. Çalışma Gruplarının Seçim Kriterleri	27

3.3. Kontrol Grubunun Seçim Kriterleri	27
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	27
3.5. Veri Toplama Yöntemleri	27
3.5.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Uygulanacak pH Metre Monitorizasyon Tekniği	28
3.5.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Uygulanan Reflü Saptama Skoru ve Reflü Semptom İndeksi Skalaları	30
3.5.3. pH Metre Testi Yapılan Hastalara Uygulanan İşlemler	32
3.6. Tanı Parametreleri	33
3.6.1. Laringofarengeal Reflü Analizi	34
3.6.2. Gastroözofageal Reflü Analizi	35
3.7. İstatistiksel Analizler	35
4. BULGULAR	36
4.1 Grupların Analizi	36
4.2. Laringofarengeal Reflü Analizi	37
4.3. Gastroözofageal Reflü Analizi	39
4.5. Reflü Semptom İndeksi ve Reflü Saptama Skoru Oranlarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	51
7. EK-1	52
8. KAYNAKLAR	53

## RESİM DİZİNİ

### SAYFA

Resim 3.1. Yirmi Dört Saatlik pH Metre Monitörizasyon Testi İçin Kullanılan pH Metre Kalibrasyon Solüsyonları	29
Resim 3.2. pH Metre Probenun Nazal Yoldan Yerleştirilmesini Görüntülemeye Kullanılan Fleksibil Nazofaringoskop	29
Resim 3.3. pH Metre Monitörizasyonu Yapılan Bir Hastada Probenun Burun Ucuna Tespiti	30
Resim 3.4. Yirmi Dört Saatlik İki Kanallı Özofageal pH Metre Monitörizasyon Trasesinde, Distal Kanaldaki pH Düşüşü ile Paralellik Gösteren pH'ın 4,0'ün Altına Düştüğü Larengofarengeal Reflü Atakları	34

## TABLolar

TABLO NO	SAYFA
Tablo 2.1. Gastroözofajial Reflü Hastalığının Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Pratiğinde Yol Açtığı Semptomlar	9
Tablo 2.2. GÖR ve LFR’de Kullanılan Tanı Testleri	16
Tablo 2.3. GÖR ve LFR Arasındaki Farklar	25
Tablo 3.3. Reflü Semptom İndeksi	32
Tablo 3.4. Reflü Saptama Skoru	34
Tablo 4.1. Hastaların Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Gruplar Arası Analizi	37
Tablo 4.2. Larengofarengeal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Proksimal Kanal Zaman (% Reflü) Oranları	38
Tablo 4.3. Larengofarengeal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Proksimal Kanaldaki Reflü Episod Sayısı Oranları	38
Tablo 4.4. Larengofarengeal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanal Analitik 24 Saatlik pH Metre Sonuçları	39
Tablo 4.5 Larengofarengeal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanal Zaman (% Reflü) Oranları	40
Tablo 4.6. Larengofarengeal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanaldaki Reflü Episod Sayısı Oranları	40
Tablo 4.7. Reflü Semptom İndeksi (RSİ) ve Reflü Saptama Skoru (RSS)’nun Gruplar Arası Analizi	41

## **KISALTMALAR**

- AÖS:** Alt Özofageal Sfinkter  
**GÖRS:** Gastroözofagial Reflü Sendromu  
**GİP:** Gastrik İnhibitör Peptid  
**GİS:** Gastro İntestinal Sistem  
**GÖR:** Gastroözofageal Reflü  
**GÖRH:** Gastroözofagial Reflü Hastalığı  
**KBB:** Kulak Burun Boğaz  
**KRS:** Kronik Rinosinüzit  
**LFR:** Larengofarengeal Reflü  
**MRSİ:** Modifiye Reflü Semptom İndeksi  
**PPI:** Proton Pompa İnhibitörleri  
**RSİ :** Reflü Semptom İndeksi  
**RSS:** Reflü Saptama Skoru  
**ÜÖS:** Üst Özofageal Sfinkter  
**VİP:** Vazoaktif İntestinal Peptid



## ÖZET

### FARKLI SEMPTOMLARA SAHİP OLGULARDA 24 SAATLİK pH METRE MONİTÖRİZASYON SONUÇLARI

**Amaç:** Gastroözofageal reflünün (GÖR) atipik klinik şekillerinden biri olan larengofaregeal reflü (LFR)'nün kulak burun boğaz hastalıkları pratiğinde pek çok semptomdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda değişik semptomatolojiye sahip olgu gruplarında LFR sıklığını 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu ile göstermeyi amaçladık.

**Yöntem ve Gereçler:** Bu çalışma, Temmuz 2007 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında çeşitli kulak burun boğaz ve baş boyun semptomları ile başvuran olgular üzerinde yapıldı. Semptom ve bulgularına göre değerlendirilen olgular 5 farklı gruba ayrıldı. Grup 1 (Gastrointestinal sistem) (GİS): Bulantı, kusma, regürjitasyon, midede yanma, abdominal ağrı, iştah azalması gibi yakınmaları olan 12'si erkek, 7'si kadın toplam 19 olgudan oluşturuldu. Grup 2 (Bronşial): Astım ve rekürren bronşit gibi semptom ve bulguları olan 10'u erkek, 15'i kadın toplam 25 olgudan oluşturuldu. Grup 3 (Laregeal): Öksürük, dispne, disfoni gibi semtom ve bulguları olan 12'si erkek, 19'u kadın toplam 31 olgudan oluşturuldu. Grup 4 (Faregeal): Globus faregeus gibi faregeal yakınmaları olan 7'si erkek, 22'si kadın toplam 29 olgudan oluşturuldu. Grup 5 (Rinolojik): Rinosinüzit, nazal polipozis, burun tıkanıklığı, pürülan rinore ve tekrarlayan başağrısı gibi semptom ve bulguları olan 13'ü erkek 8'i kadın toplam 21 olgudan oluşturuldu. Grup 6 (Kontrol): Herhangi bir semptom ve bulgusu olmayan 6'sı erkek, 14'ü kadın toplam 20 bireyden oluşturuldu.

Bütün olgulara 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu yapıldı. Distal kanal alt özofagial sfinkterin 5 cm proksimalinde, proksimal kanal ise üst özofagial sfinkterin 1 cm üstünde olacak şekilde transnazal fleksibil nazofaringoözofagoskop eşliğinde yerleştirildi. Proksimal kanalda bir ve daha fazla pH'nin 4.0'ın altına düşmesi LFR pozitif olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Yirmi dört saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonunda proksimal kanaldaki pH metre sonuçlarına göre GİS grubunda toplam 19 olgunun 18'inde (%94), bronşial grupta toplam 25 olgunun 24'ünde (%96), larengeal grupta toplam toplam 31 olgunun 26'sında (%83), globus grubunda toplam 29 olgunun 27'sinde (%93), sinüzit grubunda toplam 21 olgunun 19'unda (%90), kontrol grubunda ise toplam 20 olgunun 2'sinde (%10) LFR tespit edilmiştir. En yüksek LFR oranı bronşial grupta olurken, en az larengeal grupta meydana gelmiştir.

**Sonuçlar:** Larengofarengeal reflü kulak burun boğaz hastalıkları pratiğinde rastlanan pek çok semptomdan sorumludur. Bu çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GİS, bronşial, larengeal, farengeal ve rinolojik semptomları olan olgularda anlamlı ölçüde reflü saptanmıştır. Bu semptomlarla başvuran olgularda LFR gözönünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak başvuru semptomlarına göre LFR'den şüphelenilen olgularda kesin teşhis için 24 saatlik çift kanallı pH monitörizasyonun yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** larengofarengeal reflü, gastroözefageal reflü, pH metre, globus farengeus, üst özofageal sfinkter.

## ABSTRACT

### THE RESULTS OF 24-HOUR pH METER MONITORISATION IN CASES WITH DIFFERENT SYMPTOMS

**Objective:** Laryngopharyngeal reflux (LPR), an atypical form of gastroesophageal reflux (GER), is defined as the backflow of gastric contents into the esophagus, severe enough to reach the structures above the upper esophageal sphincter, without associated belching or vomiting. The contact of gastric acid and pepsin, with the mucosa of the larynx, trachea, pharynx and oral cavity may cause non-specific symptoms of upper aerodigestive system irritation and mucosal ulcerative lesions. It thought that laryngopharyngeal reflux (LFR) is related to quite a few otorhinolaryngologic disorders. In this study we aimed to compare the pH meter monitorisation results differantions according to initial symptoms and findings.

**Materials and Methods:** In this study, between july 2007 and july 2008 dates, 125 patients and as control grup 20 indivudials were included to study. All patients were taken to tale in details, evaluated with all symptoms and examined as otolaryngologic properly. Than, they are divided into five different groups: Group I (Gastrointestinal System): Consists of 19 patients (12 men,7 women) who suffer from nausea, womiting,regurgitation, stomach burn and decreased appetit. Group II(Bronchial): Consists of total 25 patients (10 men, 15 women) who have asthma and recurrent bronchitis symptoms. Group III (Laryngeal): Consists of 31 induvidials (12 men, 19 women) who have dyspnea, cough and dysphonia symptoms. GroupIV( Faryngeal): Consists of 29 patients (7 men, 22 women) who have globus pharyngeus or pharyngeal complaints. Group V(Rhinologic): Consists of total 21 patients (13 men, 8 women) who suffer from rhinosinusitis, nasal polyposis, nasal obstruction, purulan rhinore and recurrent headache symptoms. Group VI (Control): Consists of 20 patients (6 men, 14 women) who have no symptom and finding. All patients were applied to double channel 24 hour pH meter monitorisation. Distal channel was placed to 5 cm proximal from

lower oesophageal sphincter and proximal channel was placed to 1 cm over from upper oesophageal sphincter by using transnasal nasopharyngo-oesophagoscope. If in proximal channel, one or more pH results are below 4,0, we accepted this as LFR positive.

**Results:** According to proximal channel Ph meter, LFR was found in gastrointestinal group 18 patients of 19 (%94), in bronchial group 24 patients of 25 (%96), in laryngeal group 26 patients of 31 (%83), in globus group 27 patients of 29 (%93), in sinusitis group 19 patients of 21 (%90) and in control group only 2 individuals of 20 (%10). While the highest LFR ratio is seen in bronchial group, the lowest ratio was occurred in laryngeal group.

**Conclusions:** Laryngopharyngeal reflux is responsible for many symptoms in otorhinolaryngology applications. In this study, when we compare the control group we observed significantly increased reflux in gastrointestinal, bronchial, laryngeal, pharyngeal and rhinologic groups. If there is any patient with these symptoms we must consider LFR. As a conclusion, according to initial symptoms if there is a LFRdoubt, to definite diagnosis these patients must be applied to 24 hour double channel pH monitorisation.

**Keywords:** laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux, globus pharyngeus, upper esophageal sphincter.

# 1.GİRİŞ

Reflü terimi Latince “geri akış” (re:geri ve reflux: akış) anlamına gelir. Gastroözofagial reflü (GÖR) mide içeriğinin kusma ya da zorlama olmadan özofagusa geri kaçıdır (1, 3, 4, 6). Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) ise GÖR semptom ve komplikasyon oluşturduğu zaman ortaya çıkan durumdur (4). Asit-peptik mide sıvısının veya bazen alkalen sekresyonların özofagus içine kaçıışı sonucu ortaya çıkan semptomlar bütününe gastroözofagial reflü sendromu (GÖRS) denilir (2).

Fabricius 17. yüzyılda gastroözofageal birleşim yerini tarif etmiş ve buradan kaynaklanan semptomları kalple ilgili semptomlara benzeten Galen’e atfen “cardia” deyimini kullanmıştır. Semptomlar ile gastroözofageal reflü (GÖR) arasındaki ilişki ise ancak 20. yüzyılda açıklığa kavuşmuştur (1, 5). Hiatal herni GÖR ile eşdeğer kabul edilmiş ve semptomatik “sliding” tip herninin cerrahi olarak düzeltilmesi tedavinin odağı olarak görülmüştür (1). Fyke ve İngelfinger manometri kullanarak yutma ile ilgili bozukluklar ve GÖR patofizyolojisini açıklığa kavuşturmaya çalışmıştır (1, 5). Fiberoptik fleksibil özofagoskopların kullanıma girmesiyle birlikte tanıda bir adım daha ileri gidilmiş yine de GÖR için yapılan araştırmalar hep özofajit odaklı olmuştur. Bernstein ve Baker reflü özofajiti tespit etmede kontrastlı grafilardan daha sensitif olan asit perfüzyon testini uygulamaya koymuştur (1, 5). Uzun süreli pH monitörizasyonları 1960’larda ortaya çıkmıştır (1). GÖR fizyolojik de olabilir. Günde 50 keze varan ve özellikle yemeklerden sonra meydana gelen GÖR periyodları normal sınırlarda kabul edilmiştir. Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) terimi aşırı derecede olan ve doku hasarına yol açan GÖR için kullanılmıştır (1, 4, 6). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (KBB) polikliniğine başvuran olgular arasında LFR insidansı %15–20 olarak tahmin edilmektedir (75). GÖR yaşamın ilk 4 ayında sık görülür ve büyük bir kısmı 18 aya kadar kendiliğinden düzelir (87).

Larengofarengal reflü (LFR) mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçip larengofarenkse geri kaçmasıdır. LFR birçok yönüyle GÖR’den farklılıklar gösterir. Atipik reflü, ekstraözofageal reflü, gastrofarengal reflü, larengal reflü, farengeözofageal reflü, reflü larenjit ve supraözofageal reflü LFR’nin eşanlamlısı olarak kullanılmaktadır (1, 6).

Gastroözefagial reflü hastalığı tipik semptomları olan göğüs arkasında yanma ve regürjitasyon birçok LFR hastasında yoktur (1, 7). LFR'si olan KBB hastalarında göğüs arkasında yanmanın %50'den daha az olduğu ifade edilmiştir (1, 5, 8). Özofagus ve larenksin aside verdiği cevap birbirinden farklıdır. Özofagusla karşılaştırıldığında insan larenksi peptik aside daha duyarlıdır (6).

Larengofarengial reflü hastalarının semptomları gastrointestinal sistemden çok, ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus farengeus gibi larenks ve farenkse ilişkin semptomlardır. LFR; kronik larenjit, kronik disfoni, larengotrakeal stenoz, baş ve boyun kanseri, öksürük, astım, otitis media, diş çürükleri ve ülserleri, larengospazm, rekürren krup ve larengomalazi gibi çeşitli klinik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (3). Gastroözefagial reflü hastalığında reflü daha çok geceleri, yatar pozisyonda meydana gelirken, LFR'de gündüz ayakta daha çok olur. GÖRH'ün önemli bir bulgusu olan özofajit LFR'de nadirdir. Özofageal dismotilite ve özofageal asit klirensindeki bozulma daha çok GÖRH'nin bir bulgusudur (1, 5).

Gastroözofagial reflünün atipik klinik şekillerinden biri olan LFR, KBB pratiğinde pek çok semptomdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda değişik semptomatolojiye sahip olgu gruplarında LFR sıklığını 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu ile göstermeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi ve Fizyoloji

Özofagusun intraabdominal kısmının alt özofageal sfinkter fonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özofagusun alt ucu intraabdominal kavitedeki basınca aynı oranda maruz kalır. Diğer bir deyişle intraabdominal basıncın artması özofagus alt ucu basıncını artırarak özofagusun kapanmasına katkıda bulunur. Özofagusun intraabdominal segmentinin uzunluğu da reflü için önemlidir. İntraabdominal segmentin uzun olması reflü ihtimalini azaltmaktadır. Frenoözofageal ligament olarak bilinen abdominal fasyadan orijin alan fibroelastik yapı diğer önemli anatomik oluşumdur. Bu ligamentin alt özofageal sfinkterin görevine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4).

Özofagus fizyolojisinde iki yüksek basınç alanı ve gövdenin peristaltik hareketleri göz önünde bulundurulmalıdır. Üst özofagus sfinkteri daima tonik kasılma halindedir ve istirahat basıncı 100 mmHg'ya ulaşabilir. Bu tonik kasılma sayesinde havanın özofagusa kaçması ve özofagus içeriğinin de farenkse regürjitasyonu önlenmiş olur. İstirahat halinde motor aktivitesi olmayan özofagus gövdesinde temelde iki peristaltik hareket gözlenir. 3–4 cm/sn sıklıkla ve 60–140 mmHg basınçta olan primer peristaltik hareketler yutma sonrası gıdaların mideye geçişini sağlarlar. Daha düşük basınçlı olan sekonder peristaltik hareketler ise lokmanın mideye geçişi sonrası ortaya çıkar, özofagusa kaçan mide içeriği ve geride kalan gıda artıklarının temizliğini sağlar.

Sonuç olarak gerek özofagusun anatomik yerleşimi gerek peristaltik hareketleri reflüyü önleme açısından önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalardan herhangi birinde olabilecek patolojiler reflü oluşumunu kolaylaştırmaktadır (9).

## 2.2. Reflüyü Önleyen Doğal Bariyerler

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

- a- Alt özofageal sfinkter,
- b- Özofageal asit klirens mekanizması,
- c- Epitelyal direnç,
- d- Üst özofageal sfinkter.

Özofageal asit klirens mekanizması ve epitelyal direnç primer olarak özofagusun savunma bariyeridir. Larenkste bu yapıların bulunmaması da larenksin reflüye olan duyarlılığını artırmaktadır (1, 3, 4).

### 2.2.1. Alt Özofageal Sfinkter (AÖS)

Anatomik olarak gösterilmesi zor olan AÖS, fonksiyonel olarak radyolojik ve manometrik çalışmalarla gösterilebilir. Gastrik reflünün önlenmesinde en önemli bariyerdir. Distal özofagusta muskularis proprianın kalınlaşması ile oluşan AÖS'nin asıl fonksiyonu yutma esnasında gevşeyerek besinlerin mideye geçmesini sağlamak ve gastrik kasılma sırasında ise yüksek basınç oluşturarak mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasını engellemektir. AÖS basıncını, düz kasların intrinsik tonusu, miyenterik pleksus, vagus aracılığı ile olan santral sinir sistemi uyarıları ve bazı lokal hormonal mediatörler kontrol etmektedir. Gastrin, anjiotensin II, pitressin ve motilin AÖS'nin bazal tonusunu artırır (1, 3, 4, 58).

### 2.2.2. Özofageal Asit Klirensi

Normal sağlıklı bireylerde olan reflü, özofagusun asit klirensi ve epitelyal direnç mekanizması ile temizlenebilmektedir. Reflünün mukozal hasar oluşturması gastrik içeriğin



mukoza ile olan temas süresine, hasar potansiyeline, özofagusun gastrik içeriği temizleme ve nötralize etme kapasitesine bağlıdır.

Özofagusun peristaltik hareketleri ve tükürüğün bikarbonat düzeyi reflü hasarını önlemede gereklidir. Fizyolojik reflü esnasında özofageal peristaltizm kısa sürede reflüyü temizlemektedir. Özofagusun primer peristaltik hareketi proksimal özofagusa lokmanın geçişi ile, sekonder peristaltik hareketi ise distal özofagusa doğru oluşan reflü ile uyarılmaktadır. Distal özofagusa verilecek olan 15 cc. asit, özofagusun sekonder peristaltik hareketi ile 15 dakikada temizlenebilmektedir. Reflü oluşması esnasında yutma refleksi uyarılarak tükürük miktarı ve içeriğindeki bikarbonat düzeyi artar ve özofagusa ulaşarak tamponlayıcı görev görür (1, 3, 4).

### **2.2.3. Epitelyal Direnç Mekanizması**

Özofagusta bulunan histolojik katmanlı bariyer mukoza hasarı oluşmasını önlemede önemli rol oynar. Mukus, yüzey bikarbonatı, epitelyal hücre membranı ile hücreler arası bağlantılar ve post-epitelyal metabolik tamponlama sistemi bariyeri oluşturan elemanlardır. Mukus viskoelastik yapısı ile yüzeyi örterek pepsin gibi büyük moleküllerin penetrasyonunu engeller, fakat hidrojen iyonu gibi küçük molekülleri engellemede yetersizdir (3). Bikarbonattan zengin su tabakası bir alt katmanı oluşturur ve alkalen bir ortam meydana getirerek asidi tamponlar. Daha alt katmanda bulunan hücreler arası bağlantılar mukusu geçmeyi başaran pepsin, tripsin ve asidi nötralize etmekte önemlidir. Tüm bu bariyerleri aşabilen asidik materyal, epitelyal ve subepitelyal kan akımının oluşturduğu post-epitelyal metabolik tamponlama ile karşılaşır. Subepitelyal kan akımı, hücre hasarı sırasında oluşan lokal toksik etkili maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarken, tamponlama için gerekli olan bikarbonatı ve doku onarımı için gereken yapı taşlarını da epitele taşımada önemli rol oynar (4, 10).

Mukus ve tükürük miktarını azaltan, özofagusta motilite bozukluğuna yol açan sorunlardan baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, Sjögren sendromu, skleroderma, kistik fibrozis, progresif sistemik skleroz gibi hastalıklar hem GÖR'ün ortaya çıkmasına hem de komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlayabilir (4, 10).

#### **2.2.4. Üst Özofageal Sfinkter (ÜÖS)**

Üst özofageal sfinkter anatomik olarak gösterilebilen süperior ve inferior farengeal konstrüktör adalelerinin liflerinden oluşan bir sfinkterdir. Nöral innervasyonu farengeal pleksus, vagus (parasempatik uyarı) ve glossofarengeal sinir (duyusal innervasyon) aracılığı ile olur. ÜÖS'in iki önemli fonksiyonu inspirasyon sırasında hava yutulmasını engellemek ve GÖR'de özofagus girişinde bariyer olarak görev alarak mide içeriğinin üst solunum yollarına ve akciğerlere kaçmasını önlemektir (3). GÖR'ü olan hastalarda ekstralarengeal semptomların oluşması için ÜÖS'de de gevşemenin olması gerekmektedir. ÜÖS'de AÖS gibi uyku esnasında gevşemektedir. Özofagus distal ucuna ulaşan asit refleksi olarak ÜÖS'nin kasılmasına neden olur (3).

### **2.3. Patofizyoloji**

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

#### **2.3.1. Alt Özofageal Sfinkter Hipotansiyonu / Alt Özofageal Sfinkterin Geçici Gevşemeleri**

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

- a. Hiatal herni (1, 5),
- b. Sistemik hastalıklar ( hipotiroidi, diabetes mellitus, amiloidoz, skleroderma) (1, 5),
- c. Hormonlar (sekretin, kolesistokinin, glukagon, gastrik inhibitör peptid-GİP, vazoaaktif intestinal peptid-VİP, progesteron, nörotensin) (1, 4, 5),
- d. Diyetle alınan gıdalar (yağlı ve/veya baharatlı yiyecekler, alkol, çikolata, gazlı

içecekler, nane vb.) (1, 5),

e. Çeşitli ilaçlar ve maddeler (kafein, nikotin, teofilin, nitratlar, antikolinergik ajanlar, dopamin, morfin, meperedin, lidokain, diazepam, nitroprussid, kalsiyum kanal blokörleri, adrenergik agonistler, B-adrenergik antagonistler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, oral kontraseptifler) (1, 5),

f. Artmış intraabdominal basınç ve progesteron düzeyi nedeniyle hamilelik de reflüye neden olur (1, 5).

### **2.3.2. Peristaltik Disfonksiyon, Yetersiz Asit Nötralizasyonu**

Özofageal klirens ve tükürüğün nötralizasyonda katkısı fazladır. GÖRH olan kişilerde özofagusun primer ya da sekonder peristaltik hareketlerinde azalma sonucu özofageal klirens süresinin uzadığı saptanmıştır. Tükürük volüm ve içeriğı de reflü bariyerinde önemli rol oynar. Bazı farmakolojik ajanlar, otoimmün hastalıklar ve radyoterapi gibi kserostomiye neden olan faktörler AÖS basıncı normal olsa bile reflü özofajite neden olabilirler (4).

### **2.3.3. Gastrik Faktörler**

Reflü şiddetinin gastrik volüm fazlalığı ve gastrik içeriğın komponentleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Gastrik içerikte bulunan pepsin ve hidroklorik asit mukozal yüzeyleri tahriş edici etkiye sahiptir. Yüksek hacimli öğünlerle beslenme, stres, sigara ve alkol gibi gastrik hipersekresyona neden olan durumlar ile mide boşalmasını geciktiren mekanik obstrüksiyon, diyabetik nöropatik gastroparezi gibi nörojenik hastalıklar da reflüye neden olabilir. Mide içeriğının farenkse kaçmasını engelleyen “farengosfinkterik kontraktıl refleksi” ve asidin larenksle teması sonrasında aspirasyonunu engelleyen “farengoglottal kapanma refleksi”nde oluşan patolojiler de yine reflüyü kolaylaştırır (10).

## **2.4. Laringofarengeal Reflü Semptomları**

Reflünün neden olduğu KBB hastalıkları semptomları; larengeal ve farengeal semptomlar olarak incelenebilir. Larengeal semptomları, ses bozuklukları, kronik öksürük, sık boğaz temizleme alışkanlığı, larengospazm atakları oluştururken, farengeal semptomları ise globus farengus, boğaz ağrısı, ağrılı yutma oluşturmaktadır. Tablo 2.1.'de gastroözofagial reflü hastalığının KBB pratiğinde yol açtığı semptomlar gösterilmiştir.

### **2.4.1 Ses Bozuklukları**

Reflüsü olan hastalar genellikle seslerindeki değişiklikten şikayet ederler. Nonspesifik larenjiti olan hastalarda en sık semptom ses kısıklığıdır. Ses kısıklığı şiddeti, reflü sırasında gastrik içeriğin miktarı ve vokal kord mukozasına temas süresi ile değişkenlik gösterir. Erken dönemde enflamasyona bağlı olarak hastalar genellikle tekrarlayan kısa süreli kısıklıktan şikayet ederler. Reflünün erken belirtileri seste çatallaşma ve kırılmadır (1, 3). Hastalar yüksek frekanslardaki tiz sesleri çıkarmakta zorlandıklarını ifade ederler. Genellikle sesini profesyonel olarak kullanan hastalar bunun daha erken farkederler. Reflü tedavi edilmezse ilerleyen dönemde oluşacak olan mukozal hasara bağlı olarak ses kısıklığı şiddeti artarak süreklilik kazanır (10).

### **2.4.2. Kronik Öksürük**

Kronik öksürük altı haftadan uzun süreli semptomu olan hastalarda kullanılan bir terimdir (12, 13). Kronik öksürüğü ve reflüsü olan hastalarda reflünün diğer semptomları görülmeyebilir. Genellikle nokturnal öksürüğün reflüye bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir ve bu hastalar proton pompa inhibitörlü (PPI) tedavisinden fayda görürler (13).

**Tablo:2 1.** Gastroözofagial Reflü Hastalığının KBB Pratiğinde Yol Açtığı Semptomlar

---

<b>Kulak</b>	Otalji Kronik otitis media Efüzyonlu otitis media
<b>Oral kavite</b>	Aftöz stomatit Gingivit Diş çürükleri Ülseratif oral mukoza lezyonları
<b>Burun ve paranazal sinüsler</b>	Kronik Rinosinüzit
<b>Larinks ve hipofarinks</b>	Kronik larenjit Larenkste kontakt ülser ve granüllom Kronik öksürük Vokal kord nodülü Reinke ödemi Subglottik stenoz Larengotrakeal stenoz Paroksizmal larenks spazmı Globus farengus Larinks ve hipofarenks ca
<b>Diğer</b>	Astım Ani bebek ölümü

---

### **2.4.3. Sık Boğaz Temizleme Alışkanlığı**

Kronik öksürükte olduğu gibi irritasyonun refleks mekanizmalarını uyarması ile oluşur. Hastalar boğazlarını temizleme ve balgam çıkarma isteklerinden yakınır. Öksürük ve boğaz temizleme sırasında vokal kordların birbirine şiddetli çarpması LFR'nin oluşturduğu enflamasyona katkıda bulunur. LFR hastalarında reflü şiddeti ile ilişkili olabilecek bulgunun boğazı temizleme hissi olduğu belirtilmiştir (14).

### **2.4.4. Larengospazm Atakları**

Larengospazmın ortaya çıkması ya gastrik içeriğin aspirasyonu ya da uyarılmış olan nörojenik refleks mekanizmalarla ortaya çıkar ve bazen ani ölümlere bile neden olabilir (15). Loughlin ve Koufman larengospazm geçiren hastaların çoğunda reflü saptamış ve oluşan larengospazmın antireflü tedavi ile ortadan kalktığını göstermişlerdir (16). Köpekler üzerinde Cohen'in (18) yaptığı çalışmada supraglottik larenkste yerleşmiş olan, aside cevap veren reseptörlerin olduğu saptanmıştır. Bu reseptörlerin uyarılması ile refleks larengospazm ve santral apne oluşmaktadır. Refleksin afferent ucunu superior larengeal sinir oluşturmaktadır. Bilateral olarak bu sinirin kesilmesi ile köpeklerde larengospazm oluşmasının engellendiğini göstermiştir.

Hava açlığı ile uyanan hastalarda reflünün etyopatogenezde rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır (10, 18).

### **2.4.5. Globus Farengeus**

“Boğazında yabancı cisim hissi” olarak tarif edilebilen globus farengeus mekanik, enflamatuar veya neoplastik nedenlere bağlı olarak görülebilir. Globus farengeusun GÖRH ile ilişkili olduğu konusunda birçok yazar hemfikirdir. Bu semptomun ortaya çıkmasındaki mekanizmalar şunlardır (20):

- a. Gastrik içeriğin larengofarengeal yapılara direkt teması sonrasında oluşan yaygın enflamasyon,
- b. Larengofarengeal yapılarla direkt temas olmadığı durumda özofajitin oluşturduğu huzursuzluk,
- c. Özofageal reflü nedeniyle ÜÖS’de oluşan refleks hipertonisite.

#### **2.4.6. Servikal Disfaji ve Odinofaji**

Servikal disfaji sıvı veya katı gıdaların özofagusa geçmesindeki zorluk olarak tanımlanabilir. Disfaji serebral, periferik nöropati, müsküler, krikofarengeal disfonksiyon ve lokal irritasyona bağlı olarak görülebilir. Servikal disfajinin GÖR’deki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte reflü sırasında gastrik içeriğin mukozaya teması ile oluşan enflamasyon disfaji veya odinofajiye neden olabilir. Ayrıca reflünün oluşması ile krikofarengeal kasta oluşan hipertonsitenin de disfajiye neden olabileceği düşünülmektedir (4).

#### **2.5. Laringofarengeal Reflünün Klinik Bulguları**

Larengofarengeal reflü hastalığı düşünülen olgularda larenksin ve hipofarenksin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için larenks aynası, fiberoptik larengoskop, rijid larengoskop veya videostroboskop kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan yöntem fiberoptik larengoskopi olmasına karşın videostroboskopi de vokal kord hareketlerinin gözlemlenmesinde tercih edilmektedir. LFR hastalarında larenks muayenesinde saptanacak olan bulgular şunlardır.

### **2.5.1. Posterior Larenjit**

Larengofarengeal reflü hastalarında sıklıkla karşılaşılan posterior komisür ödemi ve eritemi posterior larenjit olarak adlandırılır. Larenks muayenesinde posterior larenjiti olan hastalar reflü yönünden araştırılmalıdır (19). Hiperemi LFR tanısı için diagnostik değildir, fakat olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Eritem aritenoidlere lokalize ya da tüm larenkste yaygın olarak görülebilir (20, 21, 22).

### **2.5.2. Granülom/Kontakt Ülser**

Larengeal granülomların etyolojisinde reflü akılda tutulmalıdır. Granülomlar vokal proseslerdeki akut mukozal ülserasyona, reflüye ve boğaz temizleme esnasındaki vokal travmaya bağlı olarak oluşabilir (23). Tek başına vokal travma larenks granülomuna ve kontakt ülserine neden olabilir. LFR bu bulguların oluşumunu kolaylaştırır. Antireflü tedavi ile sesin kötü kullanımının engellenmesi bu lezyonların düzelmesini sağlar (24). Larengeal vokal proses granülomu LFR ile yakın ilişkili olan bir bulgudur. Gerek LFR varlığı gerekse granülom oluşması hastaların ses kalitesini ciddi anlamda etkiler. Granülom saptanan LFR hastalarına antireflü tedavi ile beraber verilecek olan ses eğitimi ile granülomda ciddi regresyon olduğu gösterilmiştir (25).

### **2.5.3. Posterior Komisür Hipertrofisi**

İnteraritenoid mukozanın kalınlaşması ile ortaya çıkar. Posterior komisür epitelinin hipertrofisi bıyık benzeri bir görünüm oluşturmuşsa hafif, posterior komisür larenksin arkasına doğru düz bir çizgi halinde şişmişse orta, larenks posteriorunda taşma oluşmuşsa ileri derecede ve havayolunun önemli bir kısmını kapatmışsa obstruktif olarak sınıflandırılır (26).



#### **2.5.4. Polipoid Dejenerasyon (Reinke Ödemi)**

Reinke ödemi larengeal mukozanın uzun süreli irritasyonu sonucu oluşur ve genellikle bilateraldir. Sigara içenlerde, LFR ve hipotiroidizm hastalarında da görülebilir. Antireflü tedavi ve sigaranın bırakılması genellikle yararlı olurken bazı hastalarda cerrahi drenaj gerekebilir (18). Son zamanlarda sigaradan başka GÖRH'nin reinke ödemi gelişmesinde potansiyel risk faktörü olduğu düşünülmektedir (66).

#### **2.5.5. Pakidermi Larenjitis**

Posterior komisür ve gerçek kord vokallerin arka üçte bir kısmında yerleşen, histolojik olarak akantoz ve parakeratoz ile karakterize hiperplastik dokudur. Larengeal pakidermi LFR hastalarında sık saptanan bir bulgudur. Fakat LFR ile pakidermi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İzole olarak rastlanılan pakidermi LFR ile ilişkili olmayabilir (27).

#### **2.5.6. Subglottik Stenoz**

Larengofarengeal reflü subglottik ve posterior glottik stenozun primer sebebi olabilir (18, 28). Subglottik stenoz saptanan hastaların % 92'sinde pH metre monitörizasyonu ile reflü saptanmıştır (4). Bu hastalarda tedavi protokolünü agresif antireflü tedavi ve cerrahi oluşturur.

#### **2.5.7. Psödosulkus Vokalis**

Ön komisürden posterior larenkse doğru uzanan infraglottik ödem larengeal psödosulkus olarak adlandırılır. Larengeal psödosulkus saptanan hastalar LFR yönünden

araştırılmalıdır (29, 30, 31). Ancak yaşlanan larenksin özelliği olan psödosulkus vokalis ileri yaşlarda LFR olmaksızın görülebilir (26).

#### **2.5.8. Vokal Kord Nodülü**

Nodüller genellikle fonksiyonel ses bozukluklarına bağlı olarak oluşurlar. Kuhn (32) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada vokal kord nodülü bulunan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LFR daha fazla tespit edilmiştir. Özellikle ses terapisine dirençli olan nodüllerde antireflü tedavi gerekmektedir.

#### **2.5.9. Ventriküler Obliterasyon**

Larengeal ventrikül gerçek vokal kord ile band ventrikül arasında bulunur. Larenkste oluşan ödem ventriküler obliterasyona neden olur. Etkin bir antireflü tedavi ile bu obliterasyon ortadan kalkmaktadır (4).

#### **2.5.10. Larenks Kanseri**

Larenks kanseri gelişmesinde GÖR'ün rolü olduğuna dair veriler vardır (5). GÖR'ün Barrett özofagusu ve özofagus karsinomlarının gelişmesinde rolü olduğu gibi, uzun süreli mukozal irritasyonun larenkste de karsinomatöz değişikliklere yol açması beklenebilir. Koufman (5) bir klinik seride larenks kanserli olgularda % 73 oranında reflü olduğunu belirtmiştir. Larenks kanseri için en önemli risk faktörlerini sigara ve alkol oluşturmaktadır. LFR'nin bu kanserin oluşumunda bir kofaktör olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir (1). Sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserinde LFR'nin neden olabileceği düşünülmektedir (18). Koufman, 31 larenks kanserli hastaların % 84'ünde reflü saptarken, reflü saptanan hastaların % 58'inde sigara içiciliği olduğunu göstermiştir (5). Sigara ve alkol AÖS basıncını düşürerek, özofageal dismotiliteyi artırarak, mukozal direnci azaltarak, gastrik

boşalmayı geciktirerek ve gastrik sekresyonu artırarak GÖR ve LFR oluşmasını kolaylaştırabilir (3). LFR ayrıca baş boyun kanserlerinin hem cerrahi hem radyasyon tedavilerinde komplikasyon gelişimine katkıda bulunabilir (4). Buna rağmen LFR'nin farenks ve larenks kanserleri ile ilişkisi olmadığı şeklinde de çalışmalar literatürde mevcuttur (13, 15).

## 2.6. Laringofarengeal Reflüde Tanı

Laringofarengeal reflü tanısında ilk yapılacak adım iyi bir anamnezdir. Hasta dikkatli olarak sorgulanmalı, diyet özellikleri, sigara-alkol kullanımı ve kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir. Laringofarengeal reflü şüphesi uyanan hastalarda larenksin ve hipofarenksin muayenesi indirekt laringoskopi, fiberoptik laringoskopi, rigid laringoskopi, veya videostroboskopi ile yapılabilir. Bütün bu muayene yöntemleri larenks morfolojisi konusunda önemli bilgiler sağlarken, videostroboskopinin henüz yapısal değişiklikler meydana gelmemiş hastalarda vokal foldların vibrasyon fonksiyonlarındaki değişikliklerin tespit edilmesinde diğer değerlendirme yöntemlerine göre avantajı vardır. Reflüye bağlı olarak gelişen larenks lezyonlarının terminolojisinde de standartlaşmamış terimler vardır. Aritenoidler üzerindeki ve vokal kordların posterior kısımlarındaki mukozada eritem ve ödem ilk olarak posterior larenjit veya asit larenjiti olarak adlandırılmıştır. Aynı görünüm için reflü larenjiti ve peptik larenjit terimleri de kullanılmıştır. İnteraritenoid bölgedeki mukoza kalınlaşması ve granülomlar için, histopatolojik olarak mukozada görülen epitel proliferasyonu, parakeratoz ve diskeratoz nedeniyle larengeal pakidermi terimi kullanılmıştır; bu görünümün bulunduğu hastalar reflü larenjiti açısından araştırılmalıdır. Vokal kord epitelinde düzensizlik ile karakterli kronik nonspesifik larenjitin de reflüye sekonder gelişmesi mümkündür; ancak, epiteldeki bu görünüm vokal kord karsinomlarında da olabileceğinden reflü larenjiti tanısından önce malignite mutlaka ekarte edilmelidir. Vokal travma anamnezi bulunmayan hastalarda görülen kontakt ülserlerde ve geçmişinde larengeal travma bulunmayan hastalarda görülen subglottik stenozlarda da reflüden şüphelenilmelidir. Laringofarengeal reflü ile ilgili semptomları bulunan hastaların larenks muayenelerinin normal olabileceği de unutulmamalıdır (10).

GÖR ve LFR semptomları olan hastalarda tanı için çeşitli laboratuvar testleri kullanılır. Özofajit tablosunun ön planda olduğu GÖR tanısında kullanılan laboratuvar tanı testleri atipik semptomların ön planda olduğu LFR tanısında yetersiz kalmaktadır. Reflü tanısı için

kullanılan testler değerlendirildiğinde LFR ve GÖR için farklı spesifite ve sensiviteye sahip oldukları görülmektedir. Tablo 2.2.'de testlerin sensivite ve spesifiteleri gösterilmiştir (10).

**Tablo 2.2.** Gastroözofagial Reflü ve Larengofarengeal Reflüde Kullanılan Tanı Testleri

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

### 2.6.1. Baryumlu Özofagus Grafisi

Kullanılan en eski testlerden biri olan baryumlu özofagus grafisi kolay uygulanabilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilebilir. Reflü miktarını saptamaktan ziyade altta yatan hiatal herni gibi anatomik bozuklukları ya da eroziv özofajit ve strüktür gibi GÖR komplikasyonlarını göstermek amacıyla kullanılır. Ayrıca baryumlu grafi ile özofagus klirensi de değerlendirilebilir. Baryum kontrastlı grafinin sinoflurosکopi eşliğinde yapılmasının pH monitörizasyonu kadar sensitif olmadığı gösterilmiştir (10). Baryumlu özofagus grafisi normal olan fakat reflü şikayetleri bulunan hastalarda özofagoskopi yapılmalıdır (1).

### **2.6.2. Özofagoskopi ve Özofagus Biyopsisi**

Tipik GÖR semptomları olan hastalarda distal özofagusda bulunan hiperemi ve eritem özofagoskopi ile görülebilir. Daha ileri dönemlerde mukozal erozyonlar ve ülserasyonlar da görülebilir. Şüphelenilen mukozal yüzeylerden biyopsi alınabilir, özellikle Barrett özofagusu veya malignite ayırımında oldukça yararlıdır. Histolojik olarak reflü özofajit bazal hücre hiperplazisi, uzamış stromal pili, eozinofilik ve nonspesifik polimorfonükleer/lenfosit infiltrasyon ile karakterizedir (18). Tipik GÖR hastalığı olan kişilerde özofagoskopi tanıda altın standarttır (3). Fakat LFR hastalarında tipik özofajit tablosu görülmediği için özofagoskopi anlamlı sonuç vermemektedir.

### **2.6.3. Asit Perfüzyon (Bernstein) Testi**

Özofagusun distal kısmı yerleştirilen nazogastrik sonda yardımı ile özefagus önce 15 dakika normal serum fizyolojik ile yıkanır, daha sonra sürekli olarak 6 ml/dak. hızda 0,1 N hidroklorik asit verilir. Verilme işlemine reflü oluşana kadar ya da en az 45 dak. devam edilir. Eğer hasta göğüs arkasında yanma veya göğüs ağrısından yakınırsa test pozitif olarak kabul edilir . Bu test özellikle atipik göğüs ağrısı olan hastalarda etyolojide reflüyü araştırmak için tercih edilir. Asit perfüzyon testi özofajit için spesifik değildir. Yapılan bir çalışmada GÖR semptomları olmayan fakat özofagus motilite bozukluğu olan hastalarda da testin pozitif olabileceği gösterilmiştir (3).

### **2.6.4. Gastroözofageal Sintigrafi**

Bu teknikte mide içerisine Teknesyum 99m içeren 300 ml. serum fizyolojik hastaya içirilir ve gamma kamera kullanılarak yatar pozisyonda reflü tespit edilmeye çalışılır (3). Güvenirliliği tartışmalı olmakla beraber reflüyü kantitatif olarak ölçebilir. KBB hastalıkları pratiğinde sensitivitesi %70 olarak rapor edilmiştir (10).

### **2.6.5. Özofageal Manometre**

Özofageal manometre özofagusun motor aktivitesi hakkında değerli bilgiler verir, özofagusun peristaltik hareketlerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Anormal manometre sonuçları özofagus patolojileriyle oluşan reflüde saptanır. Fakat özofageal manometre reflü tanısından ziyade konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi planlanması için kullanılmaktadır. Son dönemlerde özofageal manometre çift problu pH metre kateterlerinin doğru lokalizasyona yerleştirilmesinde kullanılmaktadır (11, 35). Manometre ayrıca farengoözofageal fonksiyon değerlendirilmesinde de oldukça faydalıdır. Bu nedenle globus farengeusu ve disfajisi olan hastalarda tercih edilmelidir (7).

### **2.6.6. Larengeal Duyu Testi**

Larengeal duyu testi izole olarak LFR tanısında kullanılmasa da yapılan çalışmalarda LFR hastalarında larengeal duyu kaybı olduğu gösterilmiştir (7). Larenkste bulunan “larengofarengeal hassasiyet” insanların aspirasyonunu engelleyen bir mekanizmadır. Aviv (3) disfajisi olan ve reflü tanısı konulan hastalarda antireflü tedavi sonrasında duyu defisitini düzeldiğini göstermiştir. Ayrıca aynı araştırmacı larengeal duyu defisitinin larengeal ödem şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Larengeal duyu testi tedavinin etkinliğini ölçmede kullanılabilir, larengeal defisit düzeldiğinde semptomlar da düzelmiş demektir (20).

### **2.6.7. Kısa Süreli pH Ölçümü**

Özofagusun kısa süreli pH ölçümü için birçok yöntem kullanılmakla beraber standart asit reflü testi en sık tercih edilenidir. Testin yapılması için mideye pH kateteri yerleştirilir ve 300 ml. 0,1 N hidroklorik asit yavaşça verilir. Daha sonra pH kateteri AÖS'nin 5 cm. üzerine çekilerek hastadan derin nefes alma, valsalva manevrası, öksürük gibi reflüyü provoke eden manevraları yapması istenir. pH düzeyinin 4'ün altına inmesi test için pozitif demektir (3).

### 2.6.8. Uzun Süreli Özofageal pH Monitörizasyonu

Miller ve Spencer tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (10). 1987'de LFR için 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu kullanılmaya başlanmıştır (34). Uzun süreli pH monitörizasyonunun diğer 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 ve inceleme bittiğinde kişisel bilgisayara aktarılan bu veriler bir yazılım yardımıyla değerlendirilir. Monitörizasyon süresi üzerinde yapılan çalışmalarda, sürenin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir. 24 saatlik pH monitörizasyonunun sensitivitesi %90, spesifitesi %98 civarındadır ve günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip olması nedeniyle reflü tanısında en iyi test olarak kabul görmektedir. pH monitörizasyonunun yanlış pozitif sonuç verme olasılığı düşüktür ve böyle bir sonuç çoğunlukla teknik problemlere bağlıdır. Reflüsü olup da pH monitörizasyonunda patolojik reflü saptanmayan, yani incelemenin yanlış negatif sonuç verdiği hastalar da bulunabilir. Bu hastalarda reflünün intermittan karakterli olabileceği, inceleme gününde hastanın reflüsünün olmayabileceği dikkate alınmalı ve klinik şüphe devam ediyorsa monitörizasyon tekrarlanmalıdır. Monitörizasyonda pH'nın 4,0 değerinin altına düşmesi reflü olarak kabul edilmektedir; bu değer seçilmesinin nedeni, göğüste yanma şikayetinin pH 4,0'ün altına düştüğü zaman ortaya çıkması ve mide aktivitesinin pH 4,0'ün üzerindeyken minimal düzeyde olduğuna inanılmasıdır. KBB hekimine başvuran hastalarda amaç, reflünün larenks ve hipofarenks seviyesine kadar yükselip yükselmediğini araştırmak olduğu için, pH monitörizasyonunda mutlaka iki kanallı kateter kullanılmalıdır. Kateter, transnazal fiberoptik endoskopi eşliğinde özofagusa geçirildikten sonra proksimal kaydedici üzerindeki işaret aritenoidlerin hemen arkasında kaybolduğu anda kateter hastanın burnuna tespit edilir. Böylece, proksimal kaydedicinin üst özofageal sfinkterin hemen üzerinde kalması sağlanmış olur. Proksimal kanaldan elde edilen kayıta, distal kanaldaki pH düşüşü ile paralellik gösteren 4,0'ün altına her bir pH düşüşü "larengofarengal reflü atağı" olarak kabul edilir. Bu şekildeki kateter yerleştirilmesinde proksimal kaydedicinin yeri her incelemede sabittir; distal kaydediciden alınan verilerin amacı, proksimal kanaldaki pH düşüşünü monitörize etmektir. Böylece, distal kanaldaki pH düşüşünü hemen takibeden gerçek

proksimal reflü atakları, sadece proksimal kanalda görülen pH düşüşü şeklindeki artifaktlardan ayırdedilebilmektedir. Proksimal kanalda patolojik LFR kararının verilmesi için fizyolojik ile patolojik arasındaki sınırın ne olacağı konusunda literatürdeki farklı çalışmalarda farklı kriterler olduğu görülmektedir; bazı laboratuvarlar tek, bazıları iki LFR atağını anormal kabul etmekte, bazıları da "pH'nın 4,0'un altında olduğu süre yüzdesi" için kendi belirlediği patolojik seviye sınırını kullanmaktadırlar. Asemptomatik kişilerde de gün içinde fizyolojik düzeyde reflü olabildiği için, her laboratuvarın ölçülen belli bir parametrede normalin üst sınırını belirlemesi gerekir. Bunun için asemptomatik kişilerde yapılan pH monitörizasyonunda, kullanılacak kriter için [ortalama + (2 x standart sapma)] değeri bulunarak popülasyonun %95'inde beklenen normalin üst sınırı belirlenir. Türkiye'de çok merkezli ve KBB kliniklerinde, 25 asemptomatik kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada proksimal kanalda "pH'nın 4,0'un altında olduğu süre yüzdesi" için hesaplanan patolojik üst sınır %0,1 olarak tespit edilmiştir. Daha çok alt özofageal segmentteki reflüyü tespit etmeye yönelik monitörizasyonlarda, farklı bir kateter yerleştirme yöntemi daha kullanılmaktadır. Bunda distal kaydedicinin yeri alt özofageal sfinkterin 5 cm üzerinde olacak şekilde kateter sabitlenmekte, kaydedici aralığı 15 cm olan bir kateter kullanıldığında proksimal kaydedici alt özofageal sfinkterin 20 cm üzerinde ve üst özofageal sfinkterin biraz altında kalmaktadır. Bu tür kateter yerleştirilmesinde distal kaydediciden alınan verilerin standardize edilmesi mümkünken, KBB hastalarında asıl değerlendirilmesi amaçlanan reflü ataklarının üst özofageal sfinkter proksimaline gerçekten çıktığının gösterilmesi mümkün olmamaktadır. KBB hastaları için tercih edilen ve proksimal kaydedicinin standart lokalizasyona yerleştirildiği uygulama ile distal kaydedicinin standart yerleştirildiği uygulama arasında, distal kaydediciden elde edilen pH verileri açısından ihmal edilebilir düzeyde bir fark olduğu bildirilmiştir. Distal kanaldan alınan pH verilerinde birçok parametre ölçülebilir: "pH'nın 4,0'un altında olduğu süre yüzdesi" (ayakta, yatarken ve toplam) "reflü ataklarının sayısı", "en uzun reflü atağının süresi", "5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı" gibi. Bu parametrelerden ilkinin ("pH'nın 4,0'un altında olduğu süre yüzdesi") kullanımı, en güvenilir kriter olarak kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır. pH monitörizasyonu ideal olarak hastanın günlük aktivitesini sürdürdüğü iş ve ev ortamlarında yapılmalıdır; hospitalizasyon gereken durumlarda da hastalardan mümkün olduğunca günlük alışkanlıklarına yakın aktivitelerde buldukları bir inceleme süresi geçirmeleri istenmelidir. Hastalar, incelemeye önceki üç gün içinde alt özofageal sfinkterde gevşemeye neden olabilecek veya mide asit salgısını değiştirebilecek hiçbir ilacı kullanmamalıdır. İnceleme sırasında asidik gazlı meşrubatların, kateter hassasiyetini etkileyebilen çok sıcak ve soğuk içeceklerin alımı kısıtlanmakta, kahve,



ay ve süt alımına sadece yemek yeme sırasında veya sonunda izin verilmektedir. Hastalar 24 saatlik inceleme süresince monitör üzerindeki işaretleyicileri kullanarak yemek yeme, yatma ve reflyle ilişkili semptomlarının zamanlarını kaydetmektedirler. İnceleme sonunda pH monitrndeki veriler, veri aktarma arabirimi ile bir kişisel bilgisayara nakledilerek bilgisayar yazılımı yardımıyla değerlendirilmektedir (10, 21, 87).

## **2.6.9. Yeni Uygulanan Yöntemler**

### **2.6.9.1. Multikanal İntرالuminal Empedans Monitörizasyonu**

Yeni bir teknik olup pH derecesi ne olursa olsun bolusun özofagusa geri kaısını ölçen bir testtir (36). Geriye kaçan bolusun özofagusta ne kadar ilerlediğini ve özofageal klirensi ölçebilen, eğer pH kateteri ile beraber kullanılırsa asidik veya nonasidik reflü ayırımını yapabilen bir tekniktir. Bu testin asidik bir ortama ihtiyaç duymaması avantajdır. Multikanal intraluminal empedans monitörizasyonu ve pH monitörizasyonunu endike olduğu durumlar şunlardır (7):

- a. Yüksek doz PPI tedavisi kullanmış ya da cerrahi funduplikasyon yapılmış hastalarda semptomların devam etmesi,
- b. Erken postprandial veya prandial semptomlar, paradoksik vokal kord hareketleri,
- c. Kronik ksrk, pediatri ve yenidoğan reflüsü tanısı.

Kronik ksrk ve LFR hastalarında paradoksik vokal kord hareketlerinin bozulduğu ileri sürülmüş ve bu hastalara uygulanan solunum egzersizleri ile vokal kord hareketlerinin düzeldiği gösterilmiştir (37).

### **2.6.9.2. İmmünoassay ile Pepsin Tespiti**

Yeni geliştirilmekte olan bu testte hastalardan alınan solunum yolu sekresyonlarında pepsinin saptanmasının LFR tanısında yardımcı olacağı, ucuz ve noninvaziv olması nedeniyle tercih edileceği düşünülmektedir (7). Koufman (34) 1997'den beri bu testi laboratuvarlarında LFR için invaziv olmaması ve ucuz olması nedeniyle kullanmaktadır. Knight ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, boğazdan alınan balgam örneklerinde immünoassay yöntemle pepsin bakılarak elde edilen sonuçlar 24 saatlik pH monitörizasyonu ile karşılaştırılmıştır. Balgamda

pepsinin saptanmasının pH monitörizasyonuna göre hassas olduğu ve daha az invaziv bir teknik olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada larenks mukozasında pepsinin varlığı ve buna bağlı olarak oluşan Karbonik anhidraz izoenzim III kullanımının LFR hastalarında bulunan mukozal hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

### **2.6.9.3. Diğer Tetkikler**

Telemetrik kapsül kullanılarak yapılan 48-saatlik pH monitörizasyonu LFR tanısında kullanılan yeni bir yöntemdir. Kapsül yerleştirilirken hastaya sedasyon uygulanmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (40).

Transnazal özofagoskopi son dönemlerde LFR tanısında önemli rol oynamaktadır. Uygun hasta seçimi yapıldıktan sonra genel anestezi altında yapılan rijid endoskopi ve sedasyon ile yapılan fleksible özofagoskopi ile kıyaslanınca transnazal özofagoskopi kolay uygulanma ve tanısal değeri nedeniyle tercih edilmelidir. KBB hekimlerince özellikle klinikte hasta değerlendirirken kullanılabilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (41, 42).

Larengofarengal reflü tanısı için ileri sürülen diğer bir yöntemde orofarengal sintigrafidir. LFR şüphesi olan hastalarda yardımcı olmakla birlikte GÖR'ü olan hastalarda daha ileri tetkik gerektiği de akılda tutulmalıdır (43).

Larenks mukozasının özofagus mukozasına göre aside daha hassas olması nedeniyle her farengal reflünün LFR olarak kabul edilmesi halen tartışmalıdır. Yapılan bir çok çalışmada asemptomatik hastalarda da farengal reflü olabileceği iddia edilmiş, hatta Smith (44) ve arkadaşları tarafından 24 saat içinde 3 LFR atağının normal kabul edilebileceği ileri sürülmüştür. Koufman' a göre ise farengal olan bir reflü bile ekstraözofageal reflü olarak değerlendirilmiş olup, reflünün öneminin hastalara bağlı olduğu düşünülmektedir. Başka bir deyişle asemptomatik hastada bir reflü atağı daha az öneme sahipken, larengal ödemi, subglottik stenozu, lökoplaki veya rekürren granülomu olan hastalarda bir reflü bile klinik açıdan anlamlıdır.

## **2.7. Laringofarengal Reflüde Tedavi**

Larengofarengal reflü tedavisinde ilk olarak kullanılan rejimler antiasit uygulanması ve yaşam tarzının değiştirilmesi olup takiplerde hastaların yeterli fayda görmedikleri

saptanmıştır (45). İlaç sektöründeki gelişmelerle birlikte H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmış, fakat hastaların sadece % 50'sinin bu tedaviden fayda gördüğü belirtilmiştir (46). 1980'li yıllarda proton pompa inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle LFR tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (45). Proton pompa inhibitörleri (PPI) direkt olarak parietal hücrelerdeki asit oluşumunun son basamağındaki anahtar enzim olan Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz enzimini bloke ederek etki gösterirler. Böylece asit yapımını azaltarak hem dokuların aside maruziyetini hem de aktivasyon için asidik ortama ihtiyaç duyan pepsinin aktivitesini engellemiş olurlar. Yapılan klinik çalışmalarda PPI'nin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.

LFR tedavisinde başlıca kullanılan yöntemler şunlardır:

- a. Yaşam tarzında ve alışkanlıklarda yapılan değişiklikler,
- b. Medikal tedavi,
- c. Cerrahi tedavi.

### **2.7.1. Yaşam Tarzında ve Alışkanlıklarda Yapılan Değişiklikler**

Reflüye karşı korunma sağlayan doğal bariyer fonksiyonlarını bozduğu düşünülen alışkanlıkların ve yaşam koşullarının modifikasyonu LFR hastalarının hepsine uygulanması gereken yöntemdir. Hastalara bulunulması gereken öneriler şunlardır (1, 4):

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

Hanson (47) yaptığı çalışmasında posterior larenjiti olan hastalarda günlük yaşam aktivitesinin düzenlenmesi ile %51 hastada larengeal enflamasyonun gerilediği gösterilmiştir

### **2.7.2. Medikal Tedavi**

- a. Antiasitler (Hidrotalsid),
- b. H<sub>2</sub> reseptör blokörleri (Simetidin, famotidin),
- c. Alt özofageal sfinkter basıncını artıran ve gastrik boşalımı yavaşlatan sisaprid ve metoklorpramid gibi prokinetik ajanlar,
- d. Sitoprotektif ajanlar (Sükralfat),
- e. Lansaprazol, Pantoprazol, Omeprazol gibi PPI inhibitörleri (4).

### **2.7.3. Cerrahi Tedavi**

Farmakolojik tedaviden yarar görmeyen, tedavi kesildikten sonra semptom ve bulgularında sık nöksler görülen, şiddetli reflüye bağlı üst solunum sistemi komplikasyonları (subglottik stenoz, epitelial displazi gibi) bulunan hastalarda anti-reflü cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Cerrahi tedavi ile farmakolojik tedaviye cevap alınamayan hastalarda %75 ve üzerinde başarı elde edilmektedir. Günümüzde cerrahi tedavide fundoplikasyon operasyonları (Nissen veya Toupe) laparoskopik olarak da uygulanabilmekte ve hastalar kısa sürede günlük sosyal aktivitelerine geri dönebilmektedirler (10). Antireflü cerrahi AÖS'nin abdomene kaydırılıp, antireflü bariyer olarak büyütülmesini kapsamaktadır. Nissen fundoplikasyonu mide fundusunun intraabdominal özofagusun etrafında 360 derece çevrilmesini içeren bir operasyondur. GÖRH tedavisinde 10 yıllık başarı oranı % 90, mortalite oranı % 1 olarak bildirilmektedir. Bunlar kanama, splenektomi gereksinimi, disfaji, fundoplikasyonun göğüs kafesine kaçması, erken doyma hissi, abdominal distansiyon, diare, pnömotoraks ve gastrik ülser şeklinde sıralanabilir. Fundoplikasyon açık ya da laparoskopik yaklaşımla uygulanabilir (4).

Laringofarengeal reflü ve GÖR hastalıkları hakkındaki bilgiler özetlenecek olursa bu iki hastalık patofizyoloji, klinik bulgular, tanısal kriterler ve tedaviye cevap konusunda birbirinden farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar tablo 2.3.'de özetlenmiştir (11).

**Tablo 2.3.** Gastroözofageal Reflü ve Laringofarengeal Reflü Arasındaki Farklar

	<b>GÖR</b>	<b>LFR</b>
<b>Semptomlar</b>		
Retrosternal yanma ve/veya regürjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji, globus	+	++++
<b>Bulgular</b>		
Özofajit	++++	+
Larengeal enflamasyon	+	++++
<b>Tanısal testler</b>		
Eroziv özofajit veya Barrett özofajiti	+++	++
Anormal özofageal pH monitörizasyonu	++++	++
<b>Reflü paterni</b>		
Süpin (nokturnal) reflü	++++	+
Ayakta (güniçi) reflü	+	++++
<b>Tedaviye cevap</b>		
Diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin etkisi	++	+
H <sub>2</sub> reseptör blokörlerine cevap	%85	%65
Günde tek doz PPI tedavisine cevap	+++	+
Günde iki doz PPI tedavisine cevap	++++	+++

GÖR: Gastroözofageal reflü, LFR: Laringofarengeal Reflü, PPI: Proton pompa inhibitörleri

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Temmuz 2007 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında çok çeşitli kulak, burun, boğaz ve baş boyun semptomları ile başvuran olgular üzerinde yapıldı. Çalışmaya 125 hasta ve 20 kişilik kontrol grubu dahil edildi.

Semptom ve bulgularına göre değerlendirilen hastalar 5 gruba ayrıldı. Grup 6 kontrol grubu olarak kabul edildi.

#### 3.1. Çalışma ve Kontrol Grupları

**Grup 1:** Bulantı, kusma, regürjitasyon, midede yanma, abdominal ağrı, iştah azalması gibi gastrointestinal yakınmaları olan olgulardan oluşturuldu.

**Grup 2:** Astım ve rekürren bronşit gibi semptom ve bulguları olan olgulardan oluşturuldu.

**Grup 3:** Öksürük, dispne, disfoni ve larenotrakeal stenoz gibi semptom ve bulguları olan olgulardan oluşturuldu.

**Grup 4:** Globus farengeus gibi farengeal yakınmaları olan olgulardan oluşturuldu

**Grup 5:** Rinosinüzit, nazal polipozis, burun tıkanıklığı, pürülan rinore ve tekrarlayan başağrısı gibi semptom ve bulguları olan olgulardan oluşturuldu.

**Grup 6:** LFR semptom ve bulgusu olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

### **3.2. Çalışma Gruplarının Seçim Kriterleri**

Farklı semptom ve bulgularla KBB polikliniğine başvurup, larengofarengeal reflüden şüphelenilen, daha önce larengofarengeal reflü için tetkik ve tedavi yapılmayan olgulardan oluşturuldu.

### **3.3. Kontrol Grubunun Seçim Kriterleri**

Herhangi bir kulak burun boğaz ve baş boyun rahatsızlığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

### **3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

Nörolojik hastalığı (mental retardasyon, serebral palsi vb.), kraniofasial anomalisi (yarık damak vb.), sindirim sistemi anomalisi bulunanlar ile takip ve tedaviye uyum sağlamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

### **3.5. Veri Toplama Yöntemleri**

Çalışmaya dahil edilen olgulara 24 saatlik çift kanallı pH metre monitorizasyonu yapıldı. Tüm olguların reflü saptama skoru ve reflü semptom indeksi skalaları kaydedildi.

### **3.5.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Uygulanacak pH Metre Monitorizasyon Tekniği**

İşlem 4–6 saatlik bir açlık süresinden sonra yapıldı. MMS-Medical Measurement Systems Orion Ambulatuvar pH Metre Sistemi” ile “Synectics Portugal pH Kateteri Çift Sensor 15 cm.” pH kateteri kullanılarak pH metre monitörizasyonu yapıldı. İşlem öncesinde her iki prob pH  $7.00\pm 0.005$  ve pH  $0.95\pm 0.005$  buffer solüsyonlarında kalibre edildi. (Resim 3.1.). Çalışma ve kontrol gruplarına çift kanallı ayaktan 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulandı. Kateter transnazal fleksibil nazofarinözofagoskop eşliğinde yerleştirildi. (Resim 3.3.) Transnasal fleksibil nazofarinözofagoskop kullanılarak proksimal kanal işaret bandı aritenoidlerin hemen arkasına ve üst özefagus sfinkterinin 1 cm proksimaline gelecek şekilde yerleştirildi (59). Distal sensör ise proksimal sensörden 15 cm ilerde ve alt özefagusun sfinkterinin 5 cm proksimalinde olacak şekilde yerleştirildi. Distal sensörün yerleştirilmesinde standart bir yerleştirme işlemi olmadığı için proksimal sensörün 15 cm distali distal özefagus sfinkterinin 5 cm proksimali olduğu kabul edildi. Prob yerleştirme, programın yönlendirdiği şekilde yapıldı. Proksimal ve distal kanal pH değerleri de anlık olarak PC den ekranda görülebilmekteydi. Olgulara transnasal fleksibil nazofaringoözofagoskop eşliğinde prob yerleştirmeden önce lidokain içeren topikal spreyle nazal lokal anestezi sağlandı ve işlem bundan sonra yapıldı. Aynı anda oral olarak da topikal lidokanli spre kullanılarak öğürme refleksi engellendi. Prob yerleştirildikten sonra burun ucuna tespit edildi. (Resim 3.3.). Kayıt başlatılarak hastalar hospitalize edildi.





**Resim 3.1.** Yirmi Dört Saat pH Metre Monitörizasyon Testi İçin Kullanılan pH Metre Solüsyonları



**Resim 3.2.** pH Metre Probenun Nazal Yoldan Yerleştirilmesini Görüntülemeye Kullanılan Fleksibil Nazofaringoözofagoskop



**Resim 3.3.** pH Metre Monitörizasyonu Yapılan Bir Olguda Probenun Burun Ucuna Tespiti

### **3.5.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Uygulanan Reflü Saptama Skoru ve Reflü Semptom İndeksi Skalaları**

Bütün olgulara videolaringostroboskopi kullanılarak detaylı bir KBB ve baş boyun muayenesi yapıldı. Olguların reflü semptom indeksi değerleri ve reflü saptama skoru değerleri hesaplandı. Larengofarengeal reflü ile ilgili şikayetlerin değerlendirilmesi Koufman (56) tarafından önerilen “Reflü Semptom İndeksi (RSİ)” ile yapıldı (Tablo 3.3.). Değerlendirme sonucunda her Olgunun aldığı toplam skorlar belirlendi.

**Tablo 3.3.** Reflü Semptom İndeksi: (RSI)

Son birkaç ay içerisinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?	0: Hiç etkilemedi 5: Aşırı derecede etkiledi					
A. Ses kısıklığı veya herhangi bir ses probleminiz oldu mu?	0	1	2	3	4	5
B. Boğaz temizleme hissi	0	1	2	3	4	5
C. Aşırı boğaz akıntısı veya postnazal akıntı	0	1	2	3	4	5
D. Yiyecek, su veya hapları yutma güçlüğü	0	1	2	3	4	5
E. Yemekten veya yattıktan sonra öksürük	0	1	2	3	4	5
F. Nefes darlığı veya boğulma atağı	0	1	2	3	4	5
G. Zorlayıcı öksürük	0	1	2	3	4	5
H. Boğazda birşeylerin yapışma hissi	0	1	2	3	4	5
I. Göğüs ağrısı veya retrosternal yanma, ağza mide içeriği gelmesi	0	1	2	3	4	5

Videolaringostroboskopi öncesi halojen ışıkla yapılan teleskopik larenks muayene kayıtları yine Koufman (57) tarafından önerilen “Reflü Saptama Skoru (RSS)” ile değerlendirildi. (Tablo 3.4.). Yine değerlendirme sonrasında her olgunun aldığı toplam skorlar belirlendi.

**Tablo 3.4.** Reflü Saptama Skoru

Psodosulkus (İnfraglottik ödem)	0: Yok 1: Var
Ventriküler obliterasyon	0: Yok 2: Parsiyel 4: Komplet
Eritem/Hiperemi	0: Yok 2: Sadece aritenoidlerde 4: Yaygın
Vokal kord ödemi	0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3: Ağır 4: Polipoid
Diffüz larengeal ödem	0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3: Ağır 4: Tıkayıcı
Posterior komisür hipertrofisi	0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3: Ağır 4: Tıkayıcı
Granuloma/granulasyon	0: Yok 2: Var
Kalın endolarengeal mukus	0: Yok 2: Var

### 3.5.3. pH Metre Testi Yapılan Hastalara Uygulanan İşlemler

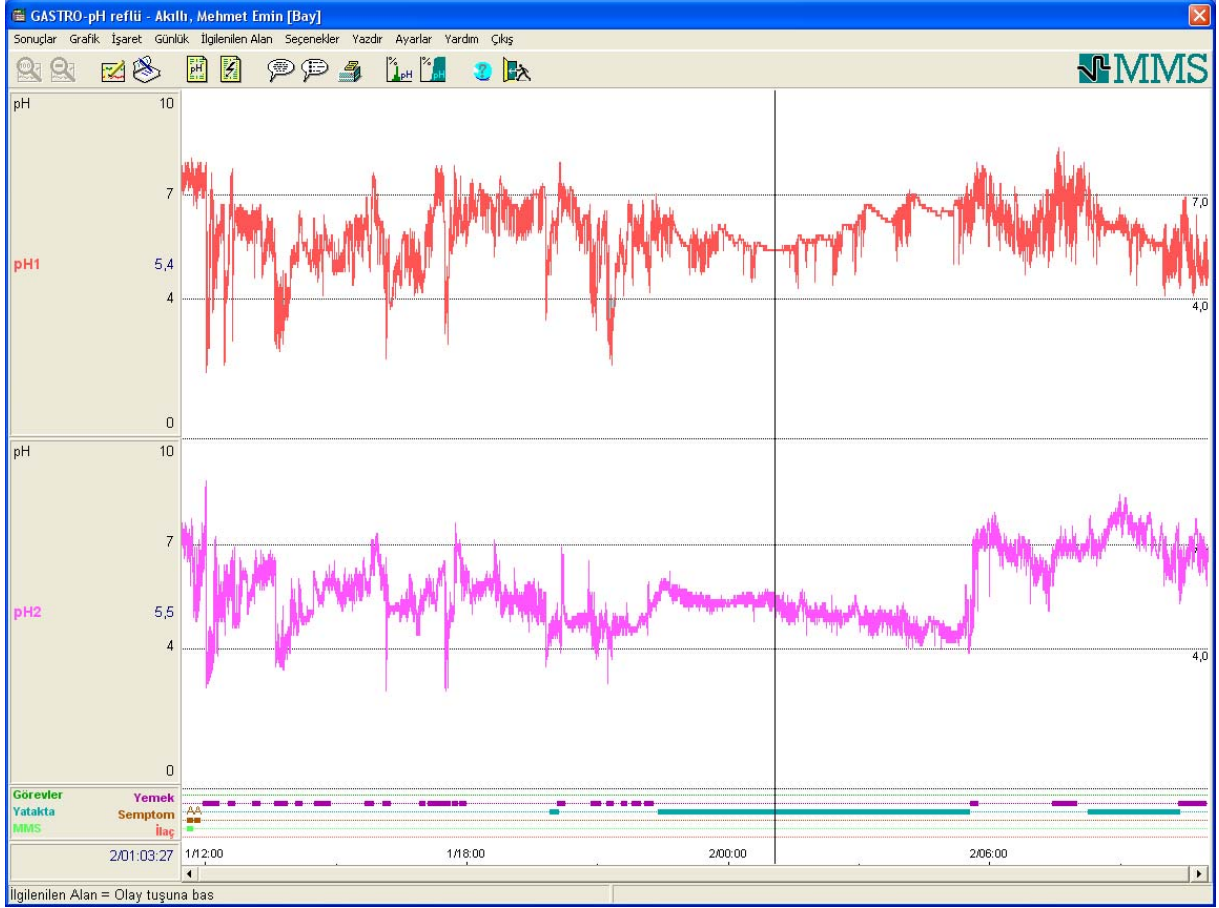
Hasta PPI kullanıyorsa işlemden bir hafta önce, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti alıyorsa işlemden 4 gün önce kesilmesi istendi. İşlemden bir hafta önce üst özofagial sfinkteri gevşetecek veya gastrik sekresyonların artışını önleyecek tedbirlerin alınması önerildi. 24 saatlik pH metre monitörizasyonu sırasında gazlı, asitli, baharatlı ve sıcak yiyecek ve içeceklerin alınmasına sadece yemek esnasında veya sonunda izin verildi. Hastalara yattığı ve uyuduğu zamanlarda yatak tuşuna hem başlangıçta hem de bitişte basmaları gerektiği anlatıldı. Yemek tuşuna yemek yerken ve birşeyler içerken hem başında hem de sonunda

basması gerektiği anlatıldı. Semtom tuşuna ise öksürük, midede ekşime, yanma, göğüste yanma, boğazda takılma, gıcık hissi, boğulma atakları gibi semptomlar meydana geldiğindetuşa basılması gerektiği anlatıldı. Hastalar daha sonra hospitalize edildi. Evine gitmek isteyen olgular evlerine gönderildi. Hastalara günlük aktivitelerine devam etmeleri ve günlük sürekli yaptıkları aktivitelerden herhangi bir kısıtlama yapmamaları söylendi (10).

### **3.6. Tanı Parametreleri**

İnceleme sonunda monitörizasyon cihazındaki veriler, veri aktarma alt birimi ile kişisel bilgisayarına nakledildi. pH değerlerinde 4,0'ün altında olan düşüşler reflü olarak kabul edildi (Resim 3.4). pH monitörizasyonu ile her iki kanaldan “toplam”, “ayakta” ve “yatarken”, “pH'nın 4,0'ün altında olduğu süre yüzdesi”, “reflü episod sayısı”, “en uzun reflü süresi” ve distal kanal için “DeMeester skoru” parametreleri elde edildi (10).

Yirmi dört saatlik kayıt işlemi sonrasında bilgiler “MMS Database DbMMS v7.3, The Netherlands” programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm bulgular bir arada değerlendirilerek elde edilen pH monitörizasyonu değerleri, toplam inceleme süresi içerisindeki pH 4,0'ün altındaki yapılan ölçümlerin yüzdesi ve reflü sıklığı araştırıldı. Distal probtaki pH seviyesinin 4,0'ün altındaki zamanı ve bunun yüzdesi 3 ayrı pozisyonda ayrı ayrı hesaplanarak ayakta, yatarken ve toplam olarak değerlendirildi.



**Resim 3.4.** Yirmi Dört Saatlik İki Kanallı Özofageal pH Metre Monitörizasyon Trasesinde, Distal Kanaldaki pH Düşüşü ile Paralellik Gösteren pH'in 4,0'ün Altına Düştüğü Larengofarengeal Reflü Atakları

### 3.6.1. Larengofarengeal Reflü Analizi

Proksimal kanalda bir ve daha fazla sayıda, distal kanaldaki pH 4,0'ün altına düşmesini takip eden pH 4,0'ün altına düşmesi reflü atağı olarak kabul edildi. Bu olgular larengofarengeal reflü pozitif olarak kabul edildi (21, 59, 87).

### **3.6.2. Gastroözofageal Reflü Analizi**

Kriter 1: pH'ın 4 'ün altında olduğu zaman diliminin %4,2'nin üzerinde olması,

Kriter 2: Yirmi dört saatteki reflü episod miktarının 40 ve daha fazla olması.

Bu iki kriterden herhangi biri pozitif olan olgularda gastroözofageal reflü pozitif olduğu kabul edildi (21, 87).

### **3.7. İstatistiksel Analizler**

Ticari bir program olan SPSS 11,5 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalar için "Tek Yönlü Varyans Analizi" (One Way Analyses of Variance) kullanıldı. Gruplardaki bireylerin dağılımlarını değerlendirmek için Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Sonuçlar Ortalama  $\pm$  Standart sapma şeklinde yazıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Grupların Analizi

Çalışmaya dahil edilen 125 olgu ve 20 kişilik kontrol grubundaki bireylerin demografik bilgileri incelendi.

Olgular analiz için 6 gruba ayrıldı.

Çalışma gruplarında toplam 125 olgu ve kontrol grubunda 20 birey olmak üzere 145 kişi çalışmaya alındı.

Grup 1 (GİS) de 12'si erkek, 7'si kadın olmak üzere toplam 19 olgu vardı. Olguların yaş ortalamaları  $32,8 \pm 10$  idi.

Grup 2 (Bronşial) de 10'u erkek, 15'i kadın olmak üzere toplam 25 olgu vardı. Olguların yaş ortalamaları  $32,6 \pm 14$  idi.

Grup 3 (Larengeal) de 12'si erkek, 19'u kadın toplam 31 olgu vardı. Olguların yaş ortalamaları  $32,5 \pm 11$  idi.

Grup 4 (Farengeal) 7'si erkek, 22'si kadın olmak üzere toplam 29 olgudan oluşuyordu. Olguların yaş ortalamaları  $34,2 \pm 13$  idi.

Grup 5 (Rinolojik) de 13'ü erkek 8'i kadın olmak üzere toplam 21 olgudan oluşuyordu. Olguların yaş ortalamaları  $33,1 \pm 13$  idi.

Grup 6 (Kontrol) ise 6'sı erkek, 14'ü kadın olmak üzere toplam 20 olgudan oluşuyordu. Olguların yaş ortalamaları  $30,2 \pm 13$  idi.

Olguların yaklaşık %9'u pH metre monitorizasyonu sırasında test için periferden geldikleri için hastanede kaldılar. Yaş ve cinsiyetlerine göre olguların istatistiksel analizinde; yaşa göre, grup içi ve gruplar arası herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi. Cinsiyetin gruplara göre dağılımında anlamlı fark olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).



**Tablo 4.1.** Hastaların Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Gruplar Arası Analizi

	Yaş (Yıl)	Cins(K/E)
<b>Grup 1 (GİS, n=19)</b>	32,8±10	7/12
<b>Grup 2 (Bronşial, n=25)</b>	32,6±14	15/10
<b>Grup 3 (Larengeal, n=31)</b>	32,5±11	19/12
<b>Grup 4 (Farengeal, n=29)</b>	34,2±13	22/7
<b>Grup 5 (Rinolojik, n=21)</b>	33,1±13	8/13
<b>Grup 6 (Kontrol, n=20)</b>	30,2±13	14/6
<i>p Anova</i>	0,927	0.034

#### 4.2. Laringofarengeal Reflü Analizi

Proksimal kanal için laringofarengeal reflü pozitif kabul edilebilecek 1 ve daha fazla reflü episod sayılarına göre;

Grup 1’de toplam 19 olgunun 18’inde(%94) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 1 olguda episod meydana gelmemiştir.

Grup 2’de toplam 25 olgunun 24’ünde(%96) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 1 olguda episod meydana gelmemiştir.

Grup 3’te toplam toplam 31 olgunun 26’sında (%83) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 5 olguda episod meydana gelmemiştir.

Grup 4’te toplam 29 olgunun 27’sinde(%93) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 2 olguda episod meydana gelmemiştir.

Grup 5’te toplam 21 olgunun 19’unda(%90) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 2 olguda episod meydana gelmemiştir.

Grup 6’da ise toplam 20 olgunun 2’sinde(%10) 1 ve daha fazla episod meydana gelirken 18 olguda episod meydana gelmemiştir.

Olguların proksimal kanal reflü total ve ayakta zaman (%) oranlarına göre grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Larengofarengal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Proksimal Kanal Zaman (% Reflü) Oranları

	<b>Total</b>	<b>Ayakta</b>	<b>Yatar</b>
<b>Grup 1 (GİS)</b>	0,93±0,1	0,24±1,1	0,25±0,8
<b>Grup 2 (Bronşial)</b>	0,70±0,2	1,04±1	0,18±0,2
<b>Grup 3 (Larengal)</b>	0,56±0,1	0,83±1	0,15±0,3
<b>Grup 4 (Farengal)</b>	0,77±1	0,99±1	0,06±0,6
<b>Grup 5 (Rinolojik)</b>	0,65±0,2	0,84±0,6	0,39±1
<b>Grup 6 (Kontrol)</b>	0,05±1 <sup>a</sup>	0,08±0,1 <sup>b</sup>	0,00±0,1
<b><i>p Anova</i></b>	0,030	0,037	0,382

a: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

b: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

Olguların proksimal kanal ayakta ve toplam reflü episod sayılarında grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında, anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Larengofarengal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Proksimal Kanaldaki Reflü Episod Sayısı Oranları

	<b>Proksimal kanal ayaktaki reflü episod sayısı</b>	<b>Proksimal kanal yatarken reflü episod sayısı</b>	<b>Proksimal kanal toplam reflü episod sayısı</b>
<b>Grup 1 (GİS)</b>	17,4±16	1,21±2,7	17,1±14
<b>Grup 2 (Bronşial)</b>	10,8±11	1,16±4	12,0±11
<b>Grup 3 (Larengal)</b>	10,35±11,8	0,64±2,1	11,0±12,7
<b>Grup 4 (Farengal)</b>	9,79±9,77	0,55±1,3	10,3±10,01
<b>Grup 5 (Rinolojik)</b>	9,90±11,9	0,86±1,8	10,8±12,7
<b>Grup 6 (Kontrol)</b>	0,95±3,6 <sup>a</sup>	0,00±0,00	0,95±3,6 <sup>b</sup>
<b><i>p Anova</i></b>	0,001	0,570	0,002

a: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

b: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

### 4.3. Gastroözofageal Reflü Analizi

Kriter 1: pH'ın 4,0'ün altında olduğu zaman diliminin %4,2'nin üzerinde olması,

Kriter 2: 24 saatteki reflü episod miktarının 40 ve daha fazla olması.

Toplam 145 olgudan 58 tanesine bu kriterlere göre gastroözofageal reflü teşhisi kondu.

Grup 1'de toplam 19 olgudan 13 tanesi (%68),

Grup 2'de toplam 25 olgudan 13 tanesinde(%52),

Grup 3'te toplam 31 olgudan 11'inde(%35),

Grup 4'te toplam 29 olgudan 10 tanesinde(%34),

Grup 5'te toplam 21 olgudan 10 tanesinde(%47) ve

Kontrol grubunda toplam 20 olgudan 4'üne (%20) GÖR teşhisi konuldu (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Larengofarengal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanal Analitik 24 Saatlik pH Metre Sonuçları

	Kriter (1)	Kriter (2)	Toplam (1 ya da 2)
<b>Grup 1 (GİS, n=19)</b>	8	13	13
<b>Grup 2 (Bronşial, n=25)</b>	4	9	10
<b>Grup 3 (Larengal, n=31)</b>	6	11	11
<b>Grup 4 (Farengal, n=29)</b>	6	10	10
<b>Grup 5 (Rinolojik, n=21)</b>	8	10	10
<b>Grup 6 (Kontrol, n=20)</b>	0	4	4
<b>Toplam (n=145)</b>	32	57	58

Distal kanal reflü total zaman (%) oranlarına göre grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında ayakta ve toplam reflü periyot oranlarında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5** Larengofarengal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanal Zaman (% Reflü) Oranları

	<b>Total</b>	<b>Ayakta</b>	<b>Yatar</b>
<b>Grup 1 (GİS)</b>	5,96±7	7.1±8,6	3.7±5,7
<b>Grup 2 (Bronşial)</b>	3,40±6	4.3±7,8	1.9±5,4
<b>Grup 3 (Larengal)</b>	2,78±4	3.6±4,9	1.2±2,8
<b>Grup 4 (Farengal)</b>	3,07±5,1	3.6±5,1	2.9±6.9
<b>Grup 5 (Rinolojik)</b>	5,32±7,6	5,3±7,5	4,2±7,7
<b>Grup 6 (Kontrol)</b>	0,84±1,01 <sup>a</sup>	16,2±14	0,02±0,06
<b><i>p Anova</i></b>	0.039	0.060	0.107

a: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

Olguların distal kanaldaki reflü episod sayısı oranlarına göre grup içi ve gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Larengofarengal Reflü Semptom ve Bulguları Olan Olguların Distal Kanaldaki Reflü Episod Sayısı Oranları

	<b>Distal kanal ayaktaki reflü episod sayısı</b>	<b>Distal kanal yatarken reflü episod sayısı</b>	<b>Distal kanal toplam reflü episod sayısı</b>
<b>Grup 1 (GİS)</b>	58,7±47	8,15±12	66,9±52
<b>Grup 2 (Bronşial)</b>	43,0±62	5,8±13	48,8±70
<b>Grup 3 (Larengal)</b>	38,8±43	5,32±9,3	44,2±50
<b>Grup 4 (Farengal)</b>	38,9±46	6,03±13,4	45,1±55
<b>Grup 5 (Rinolojik)</b>	39,16±32	8,57±12	48,1±43
<b>Grup 6 (Kontrol)</b>	15,4±15	0,80±1	16,2±14
<b><i>p Anova</i></b>	0,094	0,427	0,096

#### 4.5. Reflü Semptom İndeksi ve Reflü Saptama Skoru Oranlarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Olguların reflü semptom indeksleri oranlarına göre grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark tespit edildi. Olguların reflü saptama skorları oranlarına göre grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Reflü Semptom İndeksi (RSİ) ve Reflü Saptama Skoru (RSS)'nin Gruplar Arası Analizi

	Reflü Semptom İndeksi	Reflü Saptama Skoru
<b>Grup 1 (GİS)</b>	11,2±5	12,7±5
<b>Grup 2 (Bronşial)</b>	11,7±4,2	11,9±3,9
<b>Grup 3 (Larengeal)</b>	14,1±6,2	14,6±4,7
<b>Grup 4 (Farengeal)</b>	10,6±4,1	12,3±4,0
<b>Grup 5 (Rinolojik)</b>	9,76±4,3	11,7±4,3
<b>Grup 6 (Kontrol)</b>	0,00±0,0 <sup>a</sup>	0,00±0,0 <sup>b</sup>
<b><i>p Anova</i></b>	<0,001	<0,001

a: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

b: Grup 1, 2, 3, 4, 5 ile grup 6 arasında anlamlı fark vardı. (p<0.05)

## 5. TARTIŞMA

Uzun yıllardır gastroenteroloji bilim dalının ilgilendiği bir hastalık olarak düşünülen GÖR, üst özofageal sfinkterin üzerindeki yapıları etkileyip üst solunum yolu semptomlarına yol açarak hastaların KBB hastalıkları polikliniğine başvurmalarına neden olmaktadır. LFR semptomları olan hastalar KBB hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %4 ile %10'unu oluşturmaktadırlar (65, 97, 100). Gerek KBB gerek gastroenteroloji kliniklerine başvuran birçok hastada reflü semptom ve bulgularına rastlanmaktadır. Reflü hastalar, göğüs arkasında yanma ve regürjitasyon semptomları baskınsa gastroenteroloğa başvururken, aralıklı ortaya çıkan üst solunum ve sindirim yolu irritasyon semptomları ortaya çıkınca KBB hekimine başvururlar (59). Çocuklarda 18. aya kadar tedavisiz düzelebilen fizyolojik sayılan reflü vardır. Bu reflünün %90-95'i 12-15 ayda düzelirken, %5-10'u düzelmez ve GÖRH ortaya çıkar (63). Özofajitin tipik bulguları olan regürjitasyon ve göğüs arkasında yanma gibi semptomlarla seyreden reflüye "tipik GÖRH", özofagus içinde sınırlı kalmayarak üst özofageal sfinkteri geçip oral kaviteye ulaşan, üst solunum ve sindirim yollarında irritasyonla nonspesifik semptomlara yol açan reflüye de "atipik GÖRH" denilmektedir (58). Bu atipik şekildeki reflü hastalığı larengofarengal reflü 'LFR' olarak da adlandırılmaktadır (5). Bu hastalıkta mide içeriği larenks, hipofarenks, orofarenks, hatta nazofarenks seviyesine kadar yükselerek, sindirim sistemi belirtileri vermeden ciddi solunum sistemi patolojilerine yol açabilmektedir. Reflü materyalinin özofagustan sonra larengofarenkse geçmesiyle LFR tanımı ortaya çıkar. GÖR ve LFR tabirleri sıkça birbirinin yerine kullanılmakla beraber LFR daha özgüldür (4). Gastroözofageal reflü hastalığı ve LFR'nin her ikisinde de mide içeriği özofagusa kaçtığı halde her iki hastalıkta aynı semptom ve bulgular aynı oranda görülmemektedir. LFR'li hastalarda ayakta ve gün içi reflü daha fazla meydana gelirken, GÖRH'de bunun aksine geceleri ve yatar pozisyonda meydana gelmektedir (6, 59). GÖRH'in tipik semptomları olan regürjitasyon ve göğüs arkasında yanma şikayeti LFR'li hastalarda yoktur (6, 34, 59). Özofageal motilite ve uzamış asit klirens bozukluğu GÖRH'de mevcutken, LFR'de böyle bir durum söz konusu değildir (6). GÖRH'de alt özofageal sfinkter disfonksiyonu olduğu halde, LFR'de üst özofageal sfinkter disfonksiyonu vardır (6). LFR'nin

oluşmasındaki mekanizmalar GÖRH’de yoktur (6). GÖR semptomlarının çok belirgin ve baskın olduğu olgularda LFR semptomlarının da olması beklenirken çoğu olguda böyle bir durum sözkonusu değildir. Groome (53) yaptığı çalışmada GÖRH ve LFR’nin birarada olabileceğini söylemiş ve GÖRH’lü olgulardaki LFR sıklığını araştırmıştır. GÖRH şiddetinin artmasıyla LFR sıklığının arttığını söylemiştir. Bu nedenden dolayı GÖRH’lü olgulardaki LFR sıklığı tahmin edilemeyeceğini bildirmiştir.

Larengofarengal reflü hakkında klinik bilgiler elde edilmeye başlandıkça KBB kliniğinde değerlendirilen hastalardaki reflü semptomlarının GÖR hastalarının “tipik” semptomlarından farklı olduğu görülmüştür. Göğüs arkasında yanma, regurjitasyon, ve özofajitle seyreden GÖR bulgularına göre, LFR’nin belirtileri daha farklıdır. Ses kısıklığı daha ön plandadır; hastaların çoğu göğüs arkasında yanmadan, şikayetçi değildir. Diğer belirtiler; boğazda yabancı bir madde hissi şeklinde beliren globus faringeus, disfaji, kronik boğaz temizleme ve öksürüktür (4). Özofagus ile farenks ve larenksin asite verdiği cevaplar farklıdır. Farenks ve larenkste çok daha az asite veya pepsine maruz kalırsa bile özofagusa oranla daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (34, 48, 100). Bir başka deyişle larenks özofagustan 100 kat daha fazla peptik hasara duyarlıdır (1, 6, 9). Özofagustaki mukozal bariyer, bikarbonatla tamponlama ve peristaltizm gibi koruyucu mekanizmalar, farenks ve larenkste yoktur (6). GÖRH ve LFR asit ve pepsinin mukozal hasarı sonrası ortaya çıkar. Özofagus mukozasında hasar pH 4,0’ün altında ortaya çıkarken, larengeal epitelde pH 5,0’in altına düşünce başlar. Bundan dolayı larenks peptik hasara özofagustan daha duyarlıdır (6). Yani hastada özofajit oluşturacak kadar reflü olmasa bile, meydana gelen reflü, larenksi daha fazla etkileyerek LFR semptomlarına yol açabilir (6).

Gastroözofageal reflü ve LFR tanısı konusunda literatürde henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Özofagoskopi ve biyopsi, baryum kontrastlı özofagografi, asit perfüzyon testleri, sintigrafi, kısa süreli özofageal pH ölçümü, uzun süreli pH monitörizasyonu gibi yöntemler tanıda kullanılmaktadır. Bunlardan pH ölçümü dışındaki testler reflüyü tespit etmeye değil özofagusta oluşan hasarı tespite yöneliktir. Bundan dolayı bu testlerin LFR tanısındaki değerleri düşüktür. Ayrıca bu tanı yöntemlerinin sensitivite ve spesifiteleri birbirinden çok farklıdır. Her birinin kendine göre kullanım zorluğu, maliyeti, hasta uyumu gibi faktörlerle kısıtlamaları vardır (58). Tipik GÖRH da tanı endoskopi ve/veya özofagus biyopsisi ile konmaktadır. Ancak LFR tanısında durum farklıdır. Günümüzde LFR tanısında en değerli tanı yöntemi olarak pH monitörizasyonu kullanılmaktadır. Ancak kullanımı konusunda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlar; maliyetin yüksek olması, her yerde bulunmaması, hasta uyumu, uygulama güçlüğü, yerleştirildikten sonra hastanın konforunun

etkilenmesi gibi nedenlerdir (5). Wiener (107) GÖR tanısı için kullanılan klinik testlerin LFR hastalarında normal bulunabileceği buna karşılık hastalarda LFR'nin olabileceği gösterilmiştir. LFR'de larenks, farenks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanılabilir (6). Gelişen reflülere karşı, özofagus örtü yüzeyi dayanıklı olduğu halde farenks, larenks, trakea ve bronş epitelleri bundan zarar görebilmektedir. Alt özofageal pH probuna dayanarak farenkste de reflü olacağını varsaymak üst özofageal sfinkter fonksiyonunu görmezden gelmektir. Özofagusun her iki ucunda gelişen bu tabloyu belirlemek amacıyla kullanılan 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu günümüzdeki en duyarlı ve spesifik test olma durumundadır. 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu LFR tanısında birçok yazar tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir (21, 30, 51, 65, 105–116). Çift problu (eş zamanlı farengeal ve özofageal) pH monitörizasyonu; baryumlu yutma tetkiki, endoskopi, tek problu özofageal pH monitörizasyonuna göre duyarlılığı daha fazladır (5). Proksimal probun üst özofageal sfinkterin 2 cm üzerinde yer alması gerekmektedir. Farenksin daha yukarı seviyesine yerleştirilen prob mukoza ile temas etmeyeceğinden kuruluk nedeniyle yanlış sonuçlara yol açabilir (117). Bu bulgular sonucunda çalışmamızda LFR saptamak amacıyla çift problu pH kateteri kullanılmış ve farengeal probun saptadığı değerler esas olarak alınmıştır. Proksimal prob hipofarinks seviyesine yerleştirilmiştir.

Çalışmamızda LFR ve GÖR teşhisinde altın standart olduğu kabul edilen uzun süreli pH monitörizasyonunu kullanıldı. KBB polikliniğine farklı semptomlarla başvuran olgularda, LFR sıklığı 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu ile gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda, ayaktan yapılan 24 saat pH metre monitörizasyonu uygulamasının zaman alıcı bir işlem olduğu gözlemlendi. Hem hekim hem hasta tarafından da bakıldığında önemli düzeyde bir uyum probleminin olduğu da bir gerçektir. Bu nedenle testin önemi ve gerekliliği hastalara sabırla anlatılması gereklidir. Böylece olgularda ortaya çıkan uyum sorunları en aza indirilebilir. Bütün bu olumsuzluklarına rağmen bu testin maliyetinin son zamanlarda daha kabul edilebilir düzeye indiğinden ötürü günümüzde eğitim hastanelerinin hemen hemen hepsinde yaygın olarak kullanıma girmiştir.

pH metre monitörizasyonun mümkün olduğu kadar hastaların günlük aktivitesini sürdürdüğü iş ve ev ortamında yapılması, hospitalizasyon gereken durumlarda da mümkün olduğunca günlük alışkanlıklarına yakın aktivitelerde bulunmalarının sağlanması önerilmektedir (10). Ancak bu test sırasında hastalardan istenen asidik gazlı meşrubat, sıcak ve soğuk içeceklerin alınımının kısıtlanması, kahve, çay ve süt alımını sadece yemek esnasında izin verilmesi gibi daha başlangıçta hastaların günlük alışkanlıklarını



değiştirmektedir. Ayrıca hastaların her yeme içme, oturma, ayakta kalma ve yatma zaman sürelerini ne derece doğru işaretledikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenler göz önüne alınarak çalışmaya dahil edilen hastaların günlük aktivitelerine devam etmelerini önerildi. Çalışmamızda toplam 145 olgunun 14 tanesi, yaklaşık % 9'u, ya periferden geldiği için ya da test uyumsuzluğu olabileceği düşünüldüğü için hospitalize edildi.

Bu testin sonucunu değerlendirirken pH değerleri konusunda yazarlar 4,0'ün altında olmasını patolojik olarak kabul etmektedirler (5, 48, 59, 63, 98). Çalışmamızda da pH değeri 4,0'ün altında olduğu değerler patolojik olarak kabul edildi.

LFR hastalarının klinik takiplerinde kullanılmak üzere Belafsky (55) hastaların kendilerinin uygulayabileceği, mevcut LFR'yi dökümente etmek ve takip amaçlı kullanılabilecek "Reflü Semptom İndeksi" (RSİ) oluşturmuştur. RSİ toplam 9 sorudan oluşan, her bir sorunun 0 ile 5 arasında değerlendirildiği skaladır. Bu skaladaki maksimum değer 45'tir. Yazar aynı yazısında 25 hastaya RSİ skalası vermiş, 6 aylık PPI tedavisi sonrasında tekrarlamıştır. Sonuçların istatistiksel karşılaştırılmalarında anlamlı bir düzelme olduğunu belirterek, RSİ'nin hem kolay uygulanabilir olduğunu hem de güvenilir olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca yazar RSİ toplam değerinin 13'ün üzerinde anlamlı olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda olguların değerlendirilmesinde de RSİ skalası kullanıldı. RSİ skala değerlerine göre çalışmada larengeal grupta ortalama değer 13'ün üzerinde, diğer gruplarda ise 13'ün altında idi. pH metre monitorizasyonunda RSİ 13'ün altında olduğu olgularda da anlamlı düzeyde LFR saptanmıştır. Bu sonuca göre, RSİ değerleri düşük olan olgularda LFR şüphesi varsa 24 saat pH monitörizasyonu yapılması önerilebilir.

Belafsky (56) fiberoptik larengoskopi ile değerlendirdiği LFR hastalarının tanı ve tedavilerini değerlendirmek amacıyla 8 parametreden oluşan "Reflü Saptama Skoru" (RSS) hazırlamıştır. RSS'nu oluşturan parametreler subglottik ödem (psödosulkus vokalis), ventriküler obliterasyon, eritem/hiperemi, posterior komisür hipertrofisi, koyu endolarengeal mukus salgısı, yaygın larengeal ödem ve granülom/granülasyondur. Bu parametreler, LFR hastalarında sık rastlanılan bulgulardır. RSS'nda toplanabilecek en yüksek puan düzeyinin 26 olarak belirtildiği aynı çalışmada RSS değerinin 7'nin üzerinde olmasının anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bununla beraber yazarlar RSS'nun LFR olup olmadığını göstermediğini, fakat LFR hastalarına uygulandığında tedavinin takibinde güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda olguların pH metre monitorizasyonu öncesi RSS değerleri hesaplandı. Bütün olgu gruplarında ortalama RSS değeri 7'nin üstünde bulundu. Bu durum Belafsky'in (56) çalışmasını destekler niteliktedir.

LFR'li hastalarda sürekli, aralıklı veya sabahları olan ses kısıklığı, boğazda takılma hissi, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, sürekli boğaz temizleme, boğazda aşırı mukus, kronik öksürük, disfaji, globus farengeus, göğüs arkasında yanma, regürjitasyon, havayolu obstriksiyonu, paroksizmal larengospasm ve ağız kokusu şeklinde semptomlar bulunabilir (6, 14, 17, 19, 22, 26, 28, 49, 50, 56, 67–72). LFR neden olduğu bu semptomlarla hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (77, 97–103).

Larengofarengeal reflülü hastalar KBB polikliniklerine en sık ses kısıklığı ve diğer ses problemleriye başvururlar (5). Koufman (34) LFR'li hastaların yaklaşık %10'unda larengeal ve ses bozukluğu olduğunu belirtmiştir. Ses kısıklığı değişik düzeylerde olabilir, profesyonel olarak sesini kullananlarda ise bu durum daha erken fark edilebilir. Koufman (11) larengeal ve ses bozukluğu olan 113 hastada reflü prevelansını değerlendirdiği çalışmasında ses kısıklığını %88 olarak bulmuştur. Aynı şekilde Ylitalo (22) %63, Carrau (77) %93 olarak bulmuşlardır. Koufman (11) larengeal ve ses bozukluğu olan KBB hastalarının 2/3'ünde GÖR'ün primer neden olacağını ya da anlamlı bir etyolojik kofaktör olarak katılacağını tahmin etmektedir ve KBB ve baş boyun semptomları olan hastaların %50-80'inde anormal asit reflüsü saptamıştır. Çalışmamızda olgu sayısı en fazla olan grup larengeal gruptu. Bu grupta LFR %83 oranında, GÖR ise %35 oranında bulunmuştur. Bu oranlar literatür ile uyumlu olup, olguların ilk semptomları seste çatallanma ve boğuk sestir. Bu nedenle ses kısıklığı ile gelen hastaların ayırıcı tanısında LFR mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. LFR'ün teşhis ve tedavi edilmemesi larenkste maligniteye kadar giden sorunlara yol açabilmektedir. Reflünün larengeal semptomlara neden olduğunu açıklayan iki teori vardır. Birinci teori, vagal yolla oluşan refleks teorisi ki; burada uyaran alt özofagusda bulunan asittir. Buna cevap ise sonuçta larengeal lezyonlara öncülük eden öksürük ve tekrarlayan boğaz temizlemedir. İkinci teori ise direkt asit hasarı teorisi ki; buna cevap ise larenkste olan ödem gibi bulgulardır (5, 64). Reflü larenjitinden şüphe edilen hastalarda 24 saat pH monitörizasyonu ile GÖR prevelansı % 17,5–70 oranında bulunmuştur (5). Larenks ve hipofarenksin gastrointestinal sistemle olan yakın komşuluğu nedeniyle larengeal lezyonlardan reflünün sorumlu olabileceği akla getirilmelidir.

Globus farengeus disfaji ya da odinofaji olmaksızın boğazda yabancı bir cismin takılması hissi olarak tanımlanabilir. Globus semptomu, KBB hekimlerine başvuran tüm hastaların semptomlarının yaklaşık % 4'ünü oluşturmaktadır. Daha önceleri psikolojik olduğu düşünülürken günümüzde genellikle özofajit, özofagus motilite bozukluğu, krikofarengeal gerginlik veya larengeal yapıların irritasyonuna bağlı olduğu ortaya konmuştur (64). Globusu olan olguların pH metre monitorizasyonu ile gösterilen LFR insidansı %10 ile %60 arasında

değişen oranlarda tespit edilmiştir (20, 64, 76). Çalışmamızda globus olgularını içeren farengeal grupta LFR insidansını %93 olarak bulunmuştur. Bu oranın literatürdeki çalışmalara kıyasla daha fazla olduğu düşünülebilir. Tokashiki (79) globus'un GÖRH tarafından oluşturduğunu ileri sürmüştür. Çalışmamızda farengeal gruptaki globuslu olguların GÖR sıklığı % 34 ile diğer çalışma gruplarına oranla en az düzeydedir. Bu sonuç globusun etyopatogenezi için açıklamada sadece GÖRH'nin yeterli olmadığını göstermiştir.

Morrison (81) irritabl larenks sendromunu tanımlamıştır. Yazar bu hastalığın %90' dan fazla bir oranda etyolojisinde reflünün rolü olduğunu ileri sürmüştür. Reflü ile tetiklendiği düşünülen larengospazmda, antireflü tedavi ile atakların ortadan kalktığı görülmüştür. Ani larengospazmlar hem erişkin hem de çocuklarda uyurken veya uyanırken görülebilir (17, 80). Paroksizmal larengospazm atakları ile reflü arasında bir bağ olduğu tespit edilmiştir. Larengospazmın afferent ayağını superior larengeal sinir, efferent ayağını ise rekürren sinirin oluşturduğu bir refleks mekanizmayla meydana geldiği düşünülmektedir (17, 80). Bu mekanizma çocuklarda ani bebek ölümlerine neden olurken, erişkinlerde refleks santral apnelere yol açmaktadır. Gastroözofageal reflü ve LFR obstruktif uyku apne sendromunun etyolojisinde yer almaktadır. Uyku bozukluğuna yol açarak uykunun süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Böyle hastalara daha agresif medikal tedavi verilmelidir (84, 85). Çalışmamızda nefes darlığı, geceleri uykudan uyandıran boğulma atağı ve nefes durması tarifleyen olgular bronşial grupta idiler. Bu olgularda yapılan pH monitörizasyonu ile %96 oranında LFR tespit edildi. Antireflü tedaviye başlanmasıyla boğulma atakları ve nefes darlığı semptomlarının azalması LFR'nin bu semptomların etyopatogenezi için sorumlu olabileceğini göstermektedir. Napierkowski (15) GÖRH ile astım'ın çok yakından ilişkili olduğunu ve GÖRH'nin trakeaya mikroaspirasyonlar, özofago-bronşial vagal refleks yoluyla astıma yol açtığını ileri sürmüştür. Çalışmamızda bronşial gruptaki astımlı olguların LFR oranının kontrol grubuna göre yüksekliği bu teoriyi destekler niteliktedir.

Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı, LFR'nin neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar (5, 12, 37, 74, 82). Olgularda ön planda olan semptom, nedeni aydınlatılamayan kuru öksürüktür. Öksürük ve boğaz temizleme alışkanlığı vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur. Öksürük ve boğaz temizleme bizzat vokal kord epitelinde enflamasyonu artırıcı etki yapar. Bunun sonucunda kalıcı öksürükten dolayı paradoksiyal vokal kord hareket bozukluğu meydana gelir (37). Çalışmamızda da larengeal grupta yer alan nedeni tespit edilememiş

kronik öksürüklü ve disfonili olguların yapılan pH monitörizasyonlarında %83 oranda LFR tespit edilmiştir.

Larengofarengal reflülü olguların fizik muayenelerindeki en tipik bulgu posterior komissür ve aritenoidler üzerindeki eritem ve ödemdir. Buna posterior larenjit adı verilir (5). Reflü larenjitin ileri evresinde görülen posterior komissürdeki ödem ve epitelyal hiperplazi pakidermi olarak kabul edilmektedir. Koufman (5) reflü larenjitli hastalarda en sık larengal bulgunun (%74) posterior larenjit olduğunu bildirmiştir. Fraser (83) LFR'den şüphelenilen bir hastada tedavi kararı verilirken pakiderminin güvenilir bir gösterge olmadığını bildirmektedir. Semptom olmadan tespit edilen pakidermi LFR yönünden anlamlı olmayabilir. Pakiderminin nedeninin LFR olduğunu göstermede en iyi yöntem pH monitörizasyondur. Hill (27) bu görüşü paylaşarak uzun süreli uygun tedaviye rağmen pakidermide bir gerileme olmadığını belirterek, pakiderminin aktif bir LFR bulgusu olamayacağını ileri sürmüştür. Çalışmamızda LFR semptomlarına sahip olguların videolaringostroboskopilerinde posterior larenjite sık olarak rastlandı. Bundan dolayı semptomların varlığında posterior larenjit varlığı LFR açısından anlamlı olabilir. Ön komissürden posterior larenkse doğru uzanan infraglottik ödem larengal psödosulkus olarak adlandırılır. Larengal psödosulkus saptanan hastalar LFR yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalarda LFR olma ihtimalinin yüksek olduğu söylenebilir (29, 30, 31). Çalışmamızda videolaringostroboskopide psödosulkus vokalisli hastalar en çok larengal grupta yer almakta idi. Bu olgularda diğer olgulara oranla daha fazla LFR tespit edildi. Psödosulkus vokalisin görüldüğü olgularda nedenin LFR olabileceği söylenebilir ve bu olgulara LFR'ün etyopatogeneizde rol alıp almadığı 24 saatlik pH monitörizasyonu ile araştırılmalıdır. LFR aynı zamanda subglottik ve posterior glottik stenozun primer sebeplerinden olabilir (18, 28, 92, 93). Subglottik stenoz saptanan hastaların % 92'sinde pH metre monitörizasyonu ile reflü saptanmıştır (4). Bu hastalarda tedavi protokolünü agresif antireflü tedavi ve cerrahi yaklaşım oluşturur.

Gastroözofageal reflü ve LFR'nin larengal kanser etyolojisinde rol aldığı ve bu hastalarda larengal kanser oluşumunun diğer normal popülasyondan daha yüksek olduğunu iddia eden çalışmalar literatürde mevcuttur (18, 86–91). Buna karşın LFR'nin farenks ve larenks kanserleri ile ilişkisi olmadığı şeklinde de çalışmalarda vardır (13, 15).

DelGaudio (94) yapmış olduğu bir çalışmada nazofarengal reflü'den bahsetmiş ve pH metre monitörizasyonu ile refrakter kronik sinüzit olgularında nazofarenkste fazla miktarda reflü olduğunu göstermiştir. Araştırmacı bu hastalarda endoskopik sinüs cerrahisinden sonra agresif reflü tedavisini önermiştir. Çalışmamızda sık tekrarlayan sinüzitli olgular rinolojik grupta yer almışlardır ve bu hastalarda yapılan pH monitörizasyonda önemli

ölçüde LFR tespit edilmiştir. Antireflü tedavi ile hastaların sinüzit atakları azalmıştır. Wong (95) ise yapmış olduğu 4 kanallı pH metre analizi ile kronik sinüzitli hastalarda nazofarenkste asit reflüsünün seyrek görüldüğünü göstermiştir. Kronik sinüzitle reflü ilişkisinin direkt asit etkisiyle olmadığını, muhtemelen başka alternatif mekanizmalarla, belki de özofagonazal refleks yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Dinis'in (96) yaptığı çalışmada kronik sinüzitle LFR ve Helicobakter Pylori'nin ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmacı sinüs operasyonunda peptik reflüyü tespit edememiş fakat Helicobakter Pylori'nin sinüs mukozasını enfekte ettiğini ileri sürmüştür. Bothwell (112) kronik rinosinüzit (KRS) nedeniyle cerrahiye ihtiyaç duyan 28 hastanın % 89'unda GÖR tedavisi ile yakınmalarında azalma olduğunu saptamıştır. Ulualp (113) ve arkadaşları tedaviye dirençli 11 KRS hastası ve 11 sağlıklı kontrol hastasını karşılaştırdığında, KRS hastalarının % 63'ünde, kontrol hastalarının % 18'inde farengeal asit reflüsün saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda rinolojik yakınmaları olan olgularda LFR oranı %90 olarak bulunmuştur. Bu sonuç kronik sinüzitle LFR'nin bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Richter (104) gastroözofageal reflü hastalığının genetik yönünü araştırmış ve çocuklarda ciddi GÖRH'nin 13. kromozomun uzun kolu üzerinde 14. lokus bölgesinde genle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Aynı çalışmada ilgili bağlantı erişkinlerde gösterilememiştir. Shaheen (99) monozigotik ikizlerde reflü birlikteliğinin dizigotik ikizlere oranla daha fazla oranda olduğunu söylemiştir. Çalışmamızda pediatrik hastalar yoktu, ancak, pediatrik LFR tespit edilen hastalarda gen çalışmalarının daha kapsamlı yapılması LFR patogenezi daha detaylı anlamada katkı sağlayabilir.

Little (117) çocuk olgular üzerinde çift proflu pH metre monitorizasyonu yapmış ve LFR saptanan olguların % 48'inde özofageal probda normal değerlerin saptandığını göstermiştir. Çalışmamızda LFR tanısı koyduğumuz hastaların % 50'sinde GÖR saptanmamıştır. Bu sonuç literatürdekilerle abenzer orandadır.

Bor (118) kadınlarda GÖRH'ün daha fazla görüldüğünü belirtmektedir. Araştırmacı, çalışmasında hastaların %56'sını bayanların oluşturduğunu söylemiştir. Çalışmamızda ise LFR ve GÖR arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda olguların yaşa göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bor (118) 50–59 yaşları arasında semptomatik GÖR prevalansının fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda GÖR ve LFR görülme sıklığının yaşla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Larengofarengeal reflü tedavisinde ilk tercih PPI'dir. Birçok yazar LFR tedavisinde PPI kullanılmasında hemfikirdir. LFR, GÖRH'den daha uzun süreli ve daha agresif tedavi

edilmelidir (6, 34). Günde iki doz ve 4 ay süreyle verilen PPI tedavisinin LFR tedavisinde etkilidir (45, 52).

Larengofarengeal reflü KBB hastalıkları pratiğinde rastlanan pek çok semptomdan sorumludur. Bu çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GİS, bronşial, larengeal, farengeal ve rinolojik semptomları olan olgularda anlamlı ölçüde reflü saptanmıştır. Bu semptomlarla başvuran olgularda LFR gözönünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak başvuru semptomlarına göre LFR'den şüphelenilen olgularda kesin teşhis için 24 saatlik çift kanallı pH monitörizasyonun yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

## 6. SONUÇ

Gastroözofageal reflünün (GÖR) atipik klinik şekillerinden biri olan larengofarengal reflü (LFR)'nün KBB hastalıkları pratiğinde pek çok semptomdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda değişik semptomatolojiye sahip olgu gruplarında LFR sıklığını 24 saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonu ile gösterdik. Yirmi dört saatlik çift kanallı pH metre monitörizasyonunda proksimal kanaldaki pH metre sonuçlarına göre GİS grubunda toplam 19 olgunun 18'inde (%94), bronşial grupta toplam 25 olgunun 24'ünde (%96), larengal grupta toplam toplam 31 olgunun 26'sında (%83), globus grubunda toplam 29 olgunun 27'sinde (%93), sinüzit grubunda toplam 21 olgunun 19'unda (%90), kontrol grubunda ise toplam 20 olgunun 2'sinde (%10) LFR tespit edilmiştir. En yüksek LFR oranı bronşial grupta olurken, en az larengal grupta meydana gelmiştir. Distal kanal pH metre sonuçlarına göre, GİS grubunda toplam toplam 19 hastadan 13 tanesi (%68), Bronşial grupta toplam 25 hastanın 13 tanesinde (%52), Larengal grupta toplam 31 hastanın 11'inde (%35), Globus grubunda toplam 29 hastanın 10 tanesinde (%34), Sinüzit grubunda toplam 21 hastanın 10 tanesinde (%47) ve kontrol grubunda ise toplam 20 hastanın 4'ünde (%20) GÖR tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında en yüksek GÖR ise, GİS grubunda meydana gelirken en az globus grubunda meydana gelmiştir. Larengofarengal reflü KBB pratiğinde rastlanan pek çok semptomdan sorumludur. Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GİS, bronşial, larengal, farengal ve rinolojik semptomları olan olgularda anlamlı ölçüde reflü saptanmıştır. Bu semptomlarla başvuran olgularda LFR gözönünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak başvuru semptomlarına göre LFR'den şüphelenilen olgularda kesin teşhis için 24 saatlik çift kanallı pH monitörizasyonun yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

## K 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

### ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Farklı Semptomlara Sahip Olgularda 24 Saatlik Ph Metre Monitörizasyon Sonuçları

HASTA ADI: \_\_\_\_\_

Bu çalışmada bana doktorum tarafından reflü semptomlarına sahip olduğum için ya da kontrol grubu hastası isem diğer hasta insanların teşhislerinin doğru konulabilmesi ve bilime katkıda bulunmam için benim sağlıklı olduğumun gösterilmesi için 24 saat ph metre monitorizasyonu tetkiki yapılacağı söylendi.

Bana, çalışmada midemden boğazıma asit kaçışının miktar, süre ve şiddeti ölçümü için 24 saat süreyle pH metre monitorizasyonu yapılacağını, işlemin 24 saat süreceğini 1 yıl süreyle 3 ay arayla kontrole gelmem gerektiği anlatıldı. Bu çalışmada 125 çalışma ve 20 kontrol grubundan oluşan toplam 145 hastanın olacağı anlatıldı. Doktorum bana, söz konusu çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin risk taşımadığını söyledi. Bu çalışma ile hastalığım kontrol altına alınabileceği gibi, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilmesinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Dr. İmran ŞAN Telefon: 0414-314 1170-2238

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Harran üniv. Tıp fakültesi yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tekniğin kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Dr.Murat KAR ve Dr.İmran ŞAN tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem yada sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi yada gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğimin bilincindeyim.Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

\_\_\_\_\_  
Hastanın Adı-İmzası  
(Veli veya vasisinin)

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Tanığın Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Koç Can. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara; Güneş Kitapevi Ltd.Şti. 2004; 835–843.
- 2- İliçin Gürler: İç Hastalıkları Ankara; Güneş Kitapevi Ltd.Şti. 2003; 1506–15015.
- 3- Charles W. Cummings. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery Fourty Edition. 2005; 2498–2512.
- 4- Cingi Cemal. Kulak Burun Boğaz Enfeksiyonları. Senk Matbaacılık. 2008; 410–431.
- 5- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour ph-monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope, 1991; 101 (suppl 53): 1–78.
- 6- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. Ear Nose Throat Journal, 2002; 81 (Suppl 2): 7–9.
- 7- Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. Ear Nose Throat Journal, 2002; 81 (9 Suppl 2): 14–8.
- 8- Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with ph-documented laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope, 2002; 112:1606–1609.
- 9- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope, 2000; (110): 1462–6.
- 10- Yorulmaz İ. Larengofarengeal Reflü. Kulak Burun Boğaz Forum, 2002; 1(1): 22–34.
- 11- Koufman, J.A, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. Otolaryngol Head Neck Surgery, 2000; (123): 385–388.
- 12- El Hennawi Del D, Iskander NM, Ibrahim IH, Serwah AH. Persistent cough: prevalence of gastroesophageal reflux and study of relevant laryngeal signs. Otolaryngol Head Neck Surgery, 2004;131(5):767–72.
- 13- Balaban YH, Simsek H. Ekstra-özofageal reflü hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi, 2004; 35: 3–6.
- 14- Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB et al. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. Laryngoscope. 2002; 112(12): 2192–5.
- 15- Napierkowski J, Wong KH: Extraesophageal manifestations of GERD. Am J Med Sci. 2003; 326: 285–99.
- 16- Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. Laryngoscope, 1996;106: 1502–5.
- 17- Loughlin CJ, Koufman JA, Averill DB et al. Acid-induced laryngospasm in a canine model. Laryngoscope, 1996;106: 1506–9.
- 18- Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. Ear, Nose & Throat Journal, 2002; 81: 19–23.
- 19- Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux an

- international survey. *Laryngoscope*, 2002; 112: 1399–406.
- 20- Yorulmaz İ. Atipik gastroözefageal reflü semptomları bulunan hastalarda 24 saatlik özefageal pH monitörizasyonunda reflü insidansı ve özellikleri. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi*, 1997; 176–183.
  - 21- Harrell S, Evans B, Goudy S, Winstead W et al. Design and implementation of an ambulatory pH monitoring protocol in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2005;115(1): 89–92.
  - 22- Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S. Symptoms laryngeal findings and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2001; 111(10): 1735–41.
  - 23- Ylitalo R, Ramel S. Gastroesophagopharyngeal reflux in patients with contact granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 178–83.
  - 24- Havas TE, Priestley J, Lowinger DS: A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope*, 1999; 109: 301–6.
  - 25- Leonard R, Kendall K. Effects of voice therapy on vocal process granuloma: a phonoscopic approach. *Am J Otolaryngol*. 2005; 26(2): 101–7.
  - 26- Belafsky P C. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat Journal*, 2002; 81:(Suppl 2) 10–13.
  - 27- Hill RK Simpson CB., Velazquez R, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*, 2004; 114(9):1557–61.
  - 28- Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120: 208–14.
  - 29- Oridate N, Mesuda Y, Nishizawa N et al. The prevalence of laryngeal pseudosulcus among Japanese patients with laryngopharyngeal reflux related symptoms. *Auris Nasus Larynx*, 2005; 32(1): 39–42.
  - 30- Belafsky PC., Postma GN., Koufman JA.: The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jun; 126(6): 649–52.
  - 31- Hickson CH., Simpson CB., Falcon RN.: Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2001. (111) :1742–5.
  - 32- Özlügedik S ,Yorulmaz İ.: Gastroözefageal reflü ve kulak-burun-bogaz hastalıkları. *Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Seminerleri*. Tisamat Basım. Ankara 2001; 201–15.
  - 33- Özlügedik S, Yorulmaz İ, Gökcan K. Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(4): 339–43.
  - 34- Koufman ja, Laryngopharengeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002; 81 (Suppl 2): 2–6.
  - 35- Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN. Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring the importance of manometry. *Laryngoscope*, 2001; 111: 1970–5.
  - 36- Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *Clin Gastroenterol*. 2003; 37 (3): 206–15.
  - 37- Murry T, Tabae A, Aviv JE. Respiratory retraining of refractory cough and laryngopharyngeal reflux in patients with paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope*, 2004; 114(8): 1341–5.
  - 38- Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2005; 115(8): 1473–8.
  - 39- 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(12): 2129–34.
- 40- Belafsky PC, Godin DA, Garcia JC, Rahim N. Comparison of data obtained from sedated versus unsedated wireless telemetry capsule placement: does sedation affect the results of ambulatory 48-hour pH testing? *Laryngoscope*, 2005; 115(6): 1109–13.
- 41- Andrus JG, Dolan RW, Anderson TD. Transnasal esophagoscopy: a high-yield diagnostic tool. *Laryngoscope*, 2005; 115(6): 993–6.
- 42- Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 125(6): 588–9.
- 43- Tokashiki R, Nakamura K, Watanabe Y, Yamaguchi H, Suzuki M. The relationship between esophagoscopy findings and total acid reflux time below pH 4 and pH 5 in the upper esophagus in patients with laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). *Auris Nasus Larynx*, 2005 Sep; 32(3): 265–8.
- 44- Smit CF, Tan J, Devriese PP et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope*, 1998; 108: 299–302.
- 45- Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat Journal*, 2002; 81(9 Suppl 2): 24–6.
- 46- Scott M, Gelhot AR. Gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 1999;59: 1161–9.
- 47- Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104: 550–555 (Abstr.).
- 48- Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease: Preliminary studies. *Ann Otol Laryngol*. 2001; 110: 1099–108.
- 49- Bove MJ, Rosen C.: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(3): 116–23.
- 50- 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(1): 32–5.
- 51- Karaman E, Acioglu E, Mamak A., Öz F. Gastroözofageal reflü hastalığının semptomları. *Türk Otolaringoloji Arşivi*, 2005; 43(1): 20–25.
- 52- Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*, 2005; 115(7): 1230–8.
- 53- Groome M, Cotton J.P, Borland M, Johnston DA, Dillon JF. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2007; 117(8): 1424–8.
- 54- Altman KW, Stephens RM, Lyttle CS, Weiss KB. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*, 2005; 115 (7): 1145–1153.
- 55- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*, 2002;16(2): 274–7.
- 56- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope*, 2001; 111(6): 979–81.
- 57- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111(8): 1313–7.
- 58- Özlügedik S, Yorulmaz İ. Larengofarengeal reflü. *Türkiye Klinikleri Cerrahi*, 2002; 7: 31–7.
- 59- Yorulmaz I, Ozlugedik S, Kucuk B. Gastroesophageal reflux disease: Symptoms

- versus pH monitoring results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129: 582–6.
- 60- Branski R.C, Bhattacharyya N, Shapiro J. The Reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope*, 2002; 112: 1019–24.
  - 61- Belafsky PC. Abnormal endoscopic pharyngeal and laryngeal findings attributable to reflux. *Am J Med.* 2003 18;115 (Suppl 3A): 90–96.
  - 62- Vaezi MF. Gastroesophageal reflux disease and the larynx. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(3): 198–203.
  - 63- Serra A, Cocuzza S, Poli G, Matia IL, Messina A, Pavone P. Otologic findings in children with gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 1693–97.
  - 64- Özgürsoy OB, Özlügedik S, Yorulmaz İ. Globus farengus etyolojisinde larengofarengal reflü. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 2002 (10): 72–75.
  - 65- Reichel O, Keller J, Rasp G, Hagedorn H, Berghaus A. Efficacy of once-daily esomeprazole treatment in patients with laryngopharyngeal reflux evaluated by 24-hour pH monitoring. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2007; 136: 205–210.
  - 66- Marcotullio D, Magliulo G, and Pezone T. Reinke’s edema and risk factors: clinical and histopathologic aspects *Am J Otolaryngol.* 2002; 23: 81–84.
  - 67- Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*, 2002; 112(5): 879–86.
  - 68- Jin J, Lee YS, Jeong SW, Jeong JH, Lee SH, Tae K. Change of acoustic parameters before and after treatment in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope*, 2008; 118(5): 938–41.
  - 69- Bach KK, McGuirt WF Jr, Postma GN.: Pediatric laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat Journal*, 2002; 81(9 Suppl 2): 27–31.
  - 70- Ylitalo R, Ramel S, Hammarlund B, Lindgren E. Prevalence of extraesophageal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131(1): 29–33.
  - 71- Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am J Med Sci.* 2003; 326(5): 279–84.
  - 72- Mims JW. The impact of extra-esophageal reflux upon diseases of the upper respiratory tract. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16(3): 242–6.
  - 73- Rouev P, Chakarski I, Doskov D, Dimov G, Staykova E. Laryngopharyngeal symptoms and gastroesophageal reflux disease. *J Voice*, 2005; 19(3): 476–80.
  - 74- Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R.: Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121(6): 725–30.
  - 75- Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, Abelson TI, Vaezi MF. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2005; 115(11): 1947–52.
  - 76- Celik M, Alkan Z, Ercan I, Ertasoglu H, Alkm C, Erdem L, Turgut S, Ertekin C. Cricopharyngeal muscle electromyography in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2005; 115(1): 138–42.
  - 77- Carrau RL, Khidr A, Crawley JA, Hillson EM, Davis JK, Pashos CL.: The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life. *Laryngoscope*, 2004;114(4): 670–4.
  - 78- Smit CF, van Leeuwen JA, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Semin A, Tan J, Schouwenburg PF. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(7): 827–30.

- 79- Tokashiki R, Yamaguchi H, Nakamura K, Suzuki M. Globus sensation caused by gastroesophageal reflux disease. *Auris Nasus Larynx*, 2002;29(4): 347–51.
- 80- Maceri DR, Zim S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope*, 2001; 111(111): 1976–9.
- 81- Morrison M, Rammage L, Emami AJ.: The irritable larynx syndrome. *J Voice*, 1999; 13(3): 447–55.
- 82- Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120(5): 672–7.
- 83- Fraser AG, Morton RP, Gillibrand J. Presumed laryngo-pharyngeal reflux: investigate or treat? *J Laryngol Otol*. 2000; 114(6): 441–7.
- 84- Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M.: Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 2001; 111(12): 2144–6.
- 85- Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135(2): 253–7.
- 86- Copper MP, Smit CF, Stanojic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 2000; 110(6): 1007–11.
- 87- Abbeele T, Couloigner V, Faure C, Narcy P. The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastro-esophageal reflux disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 (Suppl 1): 95–1.
- 88- Galli J, Cammarota G, Calò L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, Almadori G. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2002; 112(10): 1861–5.
- 89- Qadeer MA, Colabianchi N, Strome M, Vaezi MF.: Gastroesophageal reflux and laryngeal cancer causation or association? A critical review. *Am J Otolaryngol*. 2006; 27(2): 119–28.
- 90- Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF.: Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope*, 2005; 115(3): 486–91.
- 91- Assimakopoulos D, Patrikakos G. The role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2002; 23(6): 351–7.
- 92- Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF Jr. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope*, 2002; 112(11): 1926–9.
- 93- Matthews BL, Little JP, McGuirt WF Jr, Koufman JA.: Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120(6): 860–4.
- 94- DelGaudio JM.: Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2005; 115(6): 946–57.
- 95- Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, Wormald PJ.: Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope*, 2004; 114(9): 1582–5.
- 96- Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(1): 67–72.
- 97- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *Journal of Voice*, 2002; 16: 564–79.
- 98- Park KH, Choi SM, Kwon S, Yoon S, Kim S. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134: 81–5.
- 99- Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. The

- American Journal of The Medical Sciences. 2003; 326 (5): 264–273.
- 100- Johnson DA. Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 589–93.
  - 101- Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, Radosevich JA, Haines GK. Proton pump (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 133(5): 718–24.
  - 102- Pasic TR, Palazzi-Churas KL, Connor NP, Cohen SB, Levenson GE. Association of extraesophageal reflux disease and sinonasal symptoms: prevalence and impact on quality of life. *Laryngoscope*, 2007; 117(12): 2218–28.
  - 103- Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope*, 2007; 117(3): 480–4.
  - 104- Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007; 36(3): 577–99.
  - 105- Hirano I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease-Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23 (Suppl 1): 12–24.
  - 106- Divi V, Benninger MS.: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 14(3): 124–7.
  - 107- Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, Fisk L, Vaezi M. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice*, 2008; 1–9.
  - 108- Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice*, 2000; 14(2): 247–54.
  - 109- Katz PO. Review article: intragastric and oesophageal pH monitoring in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23 (Suppl 1): 3–11.
  - 110- Lam P, Wei WI, Hui Y, Ho WK.: Prevalence of pH-documented laryngopharyngeal reflux in Chinese patients with clinically suspected reflux laryngitis. *Am J Otolaryngol*. 2006; 27(3): 186–9.
  - 111- Ulualp SO, Roland PS, Toohill RJ, Shaker R.: Prevalence of gastroesophagopharyngeal acid reflux events: an evidence-based systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2005; 26(4) 239–44.
  - 112- Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B.: Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121 (3): 255–62.
  - 113- Ulualp SO, Toohill RJ.: Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000; 33(4): 785–802.
  - 114- Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000; 184: 10–4.
  - 115- Aviv JE, Parides M, Fellowes J, Close LG. Endoscopic evaluation of swallowing as an alternative to 24-hour pH monitoring for diagnosis of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000; (184): 25–7.
  - 116- Bauman NM, Bishop WP, Sandler AD, Smith RJ.: Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a retrospective review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000; 184 (Suppl): 18–24.
  - 117- Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, McGuirt WF Jr. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997; (Suppl.) 169: 1–16.
  - 118- Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *World J Gastroenterol*.

2004;1;10(11): 1647-51.