

TC. SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KBB, BAŞ ve BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ : Doç. Dr. MEHMET KÜLEKÇİ

LARİNGOVİDEOSTROBOSKOPİK İNCELEME VE SKORLAMA
İLE LARİNGOFARENGEAL REFLÜ TANISINDA AMPİRİK
LANSOPRAZOL KULLANIMININ ETKİNLİĞİ VE TEDAVİ İLE
LARENGEAL BULGULARDAKİ DEĞİŞİMLER

Dr. AYŞEGÜL BATIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2006

ÖNSÖZ

Eğitimimde büyük emekleri olan, hiç bir konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam; Doç. Dr. Mehmet KÜLEKÇİ'ye;

Uzmanlarım; Op. Dr. Murat Topak, Op. Dr. Ömer Develioğlu, Op. Dr. Özbil Erkan, Op. Dr. Mete Alioğlu, Op. Dr. Erdoğan Gültekin ve Op. Dr. Aslı Şahin'e;

Bu çalışmada emeği geçen Doç. Dr. Mehmet Külekçi, Op. Dr. Ömer Develioğlu, Dr.Hakan Köleli ve Dr. Ceki Paltura'ya, ses laboratuvarında beni yalnız bırakmayan Dr. Fulya Gülten Güzelderen ve Dr. Tunis Özdoğanolu'na;

Ayrıca hiçbir zaman manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim ve aileme, asistanlığımı güzelleştiren tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül BATIOĞLU

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|---------|
| I. Kısaltmalar..... | 3 |
| II. Şekil Resim Ve Tabloların Listesi..... | 4 - 5 |
| Özet..... | 6 |
| Summary..... | 7 |
| Giriş ve Amaç..... | 8 - 9 |
| Genel Bilgiler | |
| I. Anatomi ve antireflü bariyerler | 10 – 18 |
| II. Larengofarengeal reflü | |
| a. Tarihçe..... | 19 - 20 |
| b. Patofizyoloji..... | 20 – 22 |
| c. Klasik gastroözefageal reflüden farkı..... | 22 – 24 |
| d. Bulgu ve semptomları..... | 25 – 29 |
| e. Klinik manifestasyonu | 30 – 33 |
| f. Tanı..... | 33 – 38 |
| g. Tedavi..... | 38 – 42 |
| Materyal ve Metod..... | 43 – 44 |
| Bulgular..... | 45 – 59 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 60 – 73 |
| Kaynaklar..... | 74 – 80 |
| Formlar | |
| a. LFR semptom skora formu..... | 81 |
| b. LFR bulgu skora formu..... | 82 |

I. Kısaltmalar

| | |
|--------|--|
| GÖR | :Gastroözofagial Reflü |
| LFR | :Larengofarengeal Reflü |
| RSİ | : Reflü Semptom İndeksi |
| RBS | :Reflü Bulgu Skoru |
| TEAH | :Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi |
| KBB | :Kulak Burun Boğaz |
| ÜÖS | :Üst Özofagus Sfinkteri |
| AÖS | :Alt Ozofagus Sfinkteri |
| VIP | :Vazoaktif İntestinal Peptid |
| GE | :Gastroentoroloji |
| TNÖ | :Transnazal Özefagokopi |
| LAR | :Laringeal Addüktör Refleks |
| KA | :Karbonik Anhidraz |
| PPI | :Proton Pompa İnhibitörleri |
| H2RA | :H2 Reseptör Antagonistleri |
| FEESST | : Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Test |
| MLS | : Mikro Laringoskopik Surgery |

II. Şekil Resim ve Tabloların Listesi

Şekiller:

- Şekil 1 : Larenksin kıkırdak, eklem ve membranları
Şekil 2 : Larenksin kasları
Şekil 3: Endolarenksin direkt ve indirekt görünümü
Şekil 4 : Gastroözofagial bileşke ve alt özofagus sfinkter anatomisi
Şekil 5 : Alt ve üst özofagus sfinkterlerinin anatomik görüntümleri ve komşulukları.
Şekil 6 : Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımı
Şekil 7 : Reflü Bulgu Skorunu oluşturan bulguların dağılımı
Şekil 8 : Reflü Semptom İndeksini oluşturan semptomların dağılımı
Şekil 9 : RBS'yi oluşturan bulguların, tedavi öncesi,tedavinin 1.ve 3.ayındaki yüzdesel dağılımları
Şekil 10: Psödoulkusun tedavi öncesi(1), tedavi sonrası 1.ay (2) ve 3.ay(3) puan ort
Şekil 11: Vent. Oblit. tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ort
Şekil 12: Eritem/Hiperemi tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ort.
Şekil 13: Vokal kord ödemi tedavi öncesi(1), tedavinin 1.ayı (2) ve 3.ay(3) puan ort.
Şekil 14: Diffüz ödem tedavi öncesi(1), tedavinin 1.ay(2) ve 3.ay(3) puan ort
Şekil 15: Pakidermi tedavi öncesi(1), tedavinin 1.ay(2) ve 3.ay(3) puan ort
Şekil 16: Kalın endolaringeal mukus tedavi öncesi(1) ve tedavin 1.ay(2) ve 3.ay(3) puan ort

Resimler:

- Resim 1: Tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında psödoulkus
Resim 2: Tedavi öncesi ve tedavinin 1.ayında ventrikül Oblit.
Resim 3: Tedavi öncesi ve tedavinin 1.ayında eritem
Resim 4: Tedavi öncesi (3 puan) ve tedavinin 3.ay(1) vokal kord ödemi (1 puan)
Resim 5: Tedavi öncesi (4 puan) ve tedavinin 3.ay(4) vokal kord (4 puan)
Resim 6: Tedavi öncesi, tedavinin 1.ve 3. ayında diffüz ödem
Resim 7: Tedavi öncesi pakidermi (sırayla 2,3,4 puan alan farklı hastalar)
Resim 8: Tedavi öncesi ,tedavinin 1. ve 3. ayında pakidermi
Resim 9: Tedavi öncesi granülasyon dokusu
Resim 10:Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. ayında kalın endolaringeal mukus
Resim 11:Antireflü tedavi ile düzelen vokal kord düzensizliği.

Tablolar:

Tablo 1 : Gastroözofageal reflü ve Larengofarengeal reflü arasındaki tipik farklar

Tablo 2 : Görülme sıklığına göre larengofarengeal reflü semptomları

Tablo 3 : Reflü semptom indeksi

Tablo 4 : Reflü bulgu skoru

Tablo 5 :Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. ayında iki ayrı gözlemci tarafından bulguların skorlanması ile oluşturulan RBS ve semptomların skorlanması ile oluşturulan RSİ ortalamaları

Tablo 6 :Tedavinin 1. ve 3. aylarında RBS ve RSİ ortalamalarında tedavi öncesine göre meydana gelen farkın anlamlılığı ve tedavi sonrası skorlar ile tedavi öncesi skorlar arasındaki korelasyon

Tablo 7 :RBS'na göre tedavinin 1. ayındaki LFR hastaları ile 3. ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (Birinci gözlemci) (yok=RBS<7 ; var =RBS>7)

Tablo 8 :RBS'una göre tedavinin 1. ayındaki LFR hastaları ile 3. ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (İkinci gözlemci) (yok=RBS<7 ; var =RBS>7)

Tablo 9 :RSİ'ine göre tedavinin 1. ayındaki LFR hastaları ile 3. ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (yok=RSİ<13 ; var =RSİ>13)

Tablo 10 :RBS ve RSİ'ye göre 1. ay ve 3. ayda iyileşenler arasındaki korelasyon

Tablo 11 : 1. ve 3. ay tam iyileşmiş (RBS<7 ve RSİ<13) hastalar ile kısmi iyileşmiş (RBS<7 veya RSİ<13) hastaların karşılaştırılması

Tablo 12 :Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. aylarındaki RSI ile RBS'ları arasındaki ilişki.

Tablo 13 : RBS'yi oluşturan bulguların skorlarında tedavinin 1. ve 3. ayında meydana gelen değişiklikler.

Tablo 14 :Tedavinin 1. ve 3. ayındaki bulgu skor ortalamalarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması (0: Tedavi öncesi; 1:1. ay ; 3: 3. ay)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Laringofarengeal reflü (LFR) optimal değerlendirmesi hala tam olmayan bir hastalıktır. Altın standart olarak kabul edilen pH monitörizasyonunun bile nonasid reflüyü göstermede yetersiz kalması, kullanım zorluğu nedeniyle hastalara tanı aracı olarak kabul ettirilememesi, ayrıca prob sayısı, yerleştirileceği bölge ve sonuçların yorumlanması konusunda hala tartışmaların varlığı hekimleri yeni tanı yöntemlerine yönlendirmektedir. Bu çalışma ile LFR düşünülen hastaların semptom ve bulguları skorlanıp ampirik tedavi başlanarak, tedavinin 1. ve 3. ayında gelişmelerin değerlendirilmesiyle kesin tanıya gidilmesi ve endoskopik bulgulardaki değişikliklerin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Ocak 2005 – ocak 2006 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz (TEAH KBB) polikliniğine gıcık tarzında öksürük, globus ve ses kısıklığı şikayetleri ile başvuran ve ses laboratuvarında laringovideostroboskopik incelemeleri ve kayıtları yapıp, Reflü semptom indeksi (RSİ) 13'ün, Reflü bulgu skoru (RBS) 7'nin üzerinde olan 122 hasta LFR ön tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Her hastanın tedavi öncesi ve günde iki kez 30 mg lansoprozol tedavisinin 1. ve 3. ayı RSİ ve RBS değerleri tanıyı doğrulamak amaçlı karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi ile reflünün endoskopik bulgularındaki değişiklikler kantitatif olarak ortaya konuldu.

Sonuçlar: Tedavi sonrası RBS ve RSİ, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında semptom ve bulgularda 1. ve 3. ayda meydana gelen düzelme anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç RBS ve RSİ'ye göre reflü düşünülen hastalarda tanıyı doğrulamaktadır. Ayrıca tedavi sonrası tüm semptom ve bulgu skorları ile tedavi öncesi skorlar arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olması kullandığımız değerlendirme kriterlerinin değişimin izlenmesi açısından geçerli olduğunu gösterir. Bu da bize poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilecek bir tanı yöntemi sağlar. Çalışmamızda 1. ay ve 3. ay tam iyileşme gerçekleşmemiş; RSİ ve RBS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak tedavi ile granülasyon dokusu hariç tüm bulgularda düzelme izlenmiş ve endoskopik bulgular tedaviye cevabın izlenmesi açısından uygun bulunmuştur.

SUMMARY

Objective: There is no optimal method for evaluation of the laryngopharyngeal reflux disease. Although the pH monitoring is a gold standard for diagnosis, the difficulty of application and the insufficiency especially in non-acid reflux patients, makes the test impractical for screening and diagnosing the disease. Our study aim to evaluate success of medical treatment in patients suffering LFR disease, by scoring findings and symptoms with ampicic treatment with a follow up period of 1 and 3 months respectively. Also we quantitatively measured the changes in the endoscopic findings with treatment.

Method: Our study included 122 patients whom had the complains of globus, caughing and soariness were examined in the TEAH ENT clinic between the January 2005 - January 2006. The patients suffering of possible LFR disease were examined in the voice labaratory with the laryngovideostroboscopic device and all results were recorded for further evaluation. RSI and RFS were referred as 13 and 7. Patients were treated with lansoprozol twice a day. All patients were evaluated before and during the treatment period at 1 and 3 months. RSI , RFS records were correlated and statistically tested to confirm diagnosis of LFR.

Results: RFS and RSI records were evaluated before and during treatment at 1 and 3 months. These results revealed a significant improve in findings and symptoms due to treatment modality. These results shows that RFS and RSI were correlated with LFR disease and confirm the diagnosis. On the other hand the finding and symptom scores before and after treatment were compared and the results were statistically significant. Which actually strengthens the reliability of the score indecies that we have been used in the study. All patients were succesfully treated and a full recovery was observed at end of third month of medication. No statistically significant relationship was found between the RSI and RSS scores, but in exception to the granulation formation all findings were improved after treatment. This study shows that the RFS, RSI and ampicic treatment may be a useful, practical method for diagnosing and follow up of LFR .

GİRİŞ

LFR tanımı, gastroözofageal reflünün (GÖR) ekstraözofageal manifestasyonlarının görülmesi ile ortaya atılmıştır. Kulak burun boğaz polikliniğine gıcık tarzında öksürük, globus ve ses kısıklığı şikayetleri ile başvuran ve pek çok kez medikal tedavi almasına rağmen şikayetleri düzelmeyen hastalarda ilk akla gelen tanılardan biri haline gelmiştir. Gastroözofageal semptomlar oluşmadan ortaya çıkan larengeal ve farengeal semptomlar hekimi farklı tanılara yönlendirsede endoskopik muayene ile elde edilen bulgular reflü tanısını kolaylaştırmaktadır.

Larengofarengeal reflü tanısında , 24 saat pH moniterizasyonu gastroözofageal reflü tanısında olduğu gibi altın standart değildir. Ayrıca testin yapıldığı gün içerisinde reflü epizodu olmadığı takdirde veya asidik olmayan reflülerde, reflüyü tespit edememektedir. Uygulama zorluğu sebebiyle tanı amaçlı kullanılmasının hastalar tarafından reddedilmesi ve araştırmalar haricinde poliklinik şartlarında tanı yaklaşımları arasında yer almaması nedeniyle larengofarengeal reflü tanısında daha pratik olan ve takiplerde kolaylıkla kullanılacak bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır. Bu nedenle ampirik olarak verilecek proton pompa inhibitörleri (PPI) sonrası semptom ve bulguların değerlendirilmesi ve tedavi sonrası gelişmelerin tanıyı desteklemesi daha çok kullanılan bir tanı metodu haline gelmiştir. Ancak bu aşamada karşılaşılan problem tedavi sonrası semptom ve bulgularda oluşan değişikliklerin kantitatif şekilde değerlendirilememesi olmuştur. Daha önce hafif, orta, şiddetli şeklinde çok detaylı olmayacak şekilde yapılan semptom ve bulgu derecelendirilmesi yerine son yıllarda yapılan semptomların şiddetine göre, endoskopik bulguların puanlama sistemine göre skorlanması, tedavi sonrası oluşan farkın görülebilir hale gelmesini sağlamıştır. Ayrıca yapılan endoskopik muayenelerin kaydedilmesi tedavi

öncesi ve sonrası görüntülerin karşılaştırılmasının yanı sıra, farklı hekimler tarafından farklı zamanlarda değerlendirilerek bulguların skorlanmasına da fırsat vermiştir.

Bu çalışmada ses kısıklığı, globus, irritatif öksürük gibi şikayetlerle KBB polikliniğine başvuran ve diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra, LFR olduğu düşünülen hastaların 2005 Ocak- 2006 Ocak tarihleri arasında TEAH KBB Kliniği Ses Laboratuvarında laringovideostroboskopik incelemeleri ve kayıtları yapıldı.

Tedavi öncesi ve antireflü tedavinin 1. ve 3. ayında yapılan kontrollerde, her hastadan RSİ Formu doldurması istendi. Ayrıca yapılan stroboskopik muayene kayıtları tecrübesi farklı iki ayrı hekim tarafından farklı zamanlarda incelenerek bulgular skorlanıp RBS Formu dolduruldu.

Tedavi öncesi ile ampirik tedavinin 1. ve 3. aylarında RSİ ve RBS tanıyı doğrulamak amaçlı karşılaştırıldı. Bununla birlikte tedavi ile reflü bulgularında meydana gelen değişiklikleri gözlemek amacıyla her bulgunun tedavi öncesi skoru ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki skorları karşılaştırıldı ve hangi skorda düşme yani hangi larengeal bulguda düzelme olduğu araştırıldı.

GENEL BİLGİ

I-ANATOMİ

LARENKS ANATOMİSİ

Solunum, konuşma, yutma ve öksürük fonksiyonları olan larenks erişkinlerde 3-6. servikal vertebra, çocuklarda ise 1-4. servikal vertebralar seviyesinde yerleşmiştir. Larenks mukozası yukarıda farenks, aşağıda ise trakea ile devamlılık gösterir ve larenks hyoid kemik, 9 adet kıkırdak ile bunları tespit eden ligamentler, membranlar ve kaslardan oluşur.

LARENKS KIKIRDAKLARI

Tek kıkırdaklar: Üç adet tek kıkırdak vardır.

a) Tiroid kıkırdak: Larenksin en büyük tek kıkırdağıdır. Larenksin yumuşak dokularını taşır hava yolunun açık kalmasını sağlar. İki adet ala lamina, ikişer adet üst ve alt kornusu vardır.

b) Krikoid kıkırdak: Solunum yollarında tam bir halka oluşturan tek kıkırdaktır. İntrensek larenks kaslarının kaynaklandığı bu kıkırdak tüm larenkse temel oluşturur

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

Çift kıkırdaklar: Üç tane çift kıkırdak vardır.

a) Aritenoid kıkırdaklar: Üçgen prizma şeklinde olup çift kıkırdakların en büyüğüdür. Alt yüzeyi krikoid , apeksi ise kornikulat kıkırdakla eklem yapar. Tabanın ön köşesinde vokal çıkıntı bulunur.

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

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

LARENKSİN MEMBRAN VE LİGAMENTLERİ.

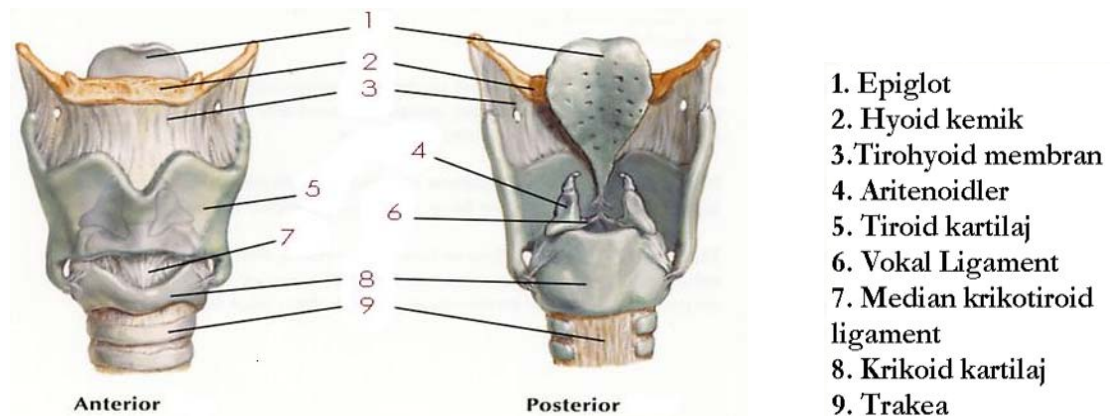
a) **Tirohyoid membran:** Tiroid kıkırdak üst kenarı ile hyoid kemiğin korpusu ve kornu majusları arasında uzanan bu membranı superior larengeal damar, sinir ve supraglottik lenfatik pedikül deler.

b) **Kuadrangüler membran:** Önde epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar, her iki tarafta arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kartilajın medial yüzüne tutunur. Üstteki serbest kenar ariepiglottik foldu oluştururken alttaki serbest kenar ventriküler foldu (bant ventrikül) oluşturur.

c) **Konus elastikus (krikovokal membran):** Altta krikoid kıkırdağın üst kenarına tutunarak yanlara doğru ilerler. Önde orta hatta krikotiroid ligamenti oluşturacak şekilde birleşir. Yukarıda ise serbest kenarı vokal ligamenti oluşturur ve üstte arkada vokal prosese tutunur.

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

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



Şekil 1: Larenksin kıkırdak, eklem ve membranları

LARENKSİN KASLARI

1) Eksternal kaslar: Larenksin bir bütün haliyle hareketi ve fiksasyonu ile ilgilidirler.

a) *Hyoid altı kaslar* : Sternotiroid , Sternohyoid ve omohyoid kas larenksi aşağıya çeker.

Tirohyoid kas: hyoid fikse ise larenksi kaldırır, larenks fikse ise hyoidi aşağıya çeker.

b) *Hyoid üstü kaslar*: M.Digastrikus, M.Stilohyoideus, M.Geniohyoideus, M.Milohyoideus, M.Stilofarengeus, M. Konstriktör farengeus media ve inferiordur. Larenksi yukarı çekerler.

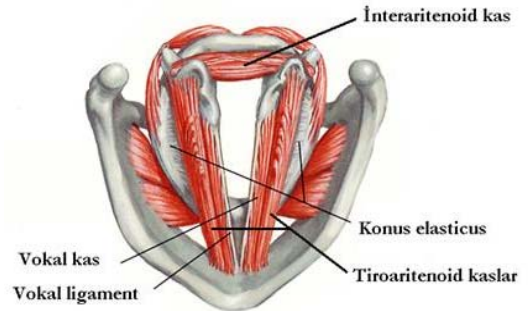
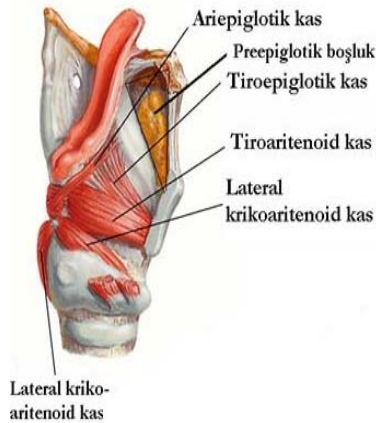
2) İnternal kaslar: Başlangıç ve bitiş yerleri larengeal yapılar içerisinde kalır.

a) Posterior krikoaritenoid kas glottisi açan , interaritenoid kas ise bilateral sinir uyarımı olan tek iç larenks kaslarıdır. Lateral krikoaritenoid kas ise addüksiyon yaptırır.

b) *Ariepiglottik kas*: İnteraritenoid kattan ayrılan bazı lifler ariepiglottik kası oluşturur. Yutma sırasında tiroepiglottik kas ile birlikte epiglotun larengeal girişi kapatmasını sağlar.

c) *Tiroaritenoid kas*: Tiroid kıkırdağın iç yüzüne tutunarak başlar. Liflerin bir kısmı aritenoid dış kenarına, bir kısmı prosessus vokalisine tutunarak (Vokal kas) sonlanır.

d) *Krikotiroid kas*: Superior larengeal sinirden inerve olan tek kaktır. Diğer tüm kaslar inferior larengeal sinirden inerve olurlar.



Şekil 2: Larenksin kasları

ENDOLARENKS

Larenksin, larengofarenkse açıldığı yer olan aditus larengeustan başlar. Trakea ile devam eden krikoid kıkırdak alt kenarına kadar iner. Larengeal yapıların birbirleriyle olan ilişkileri sonucunda larenks içerisinde ve çevresinde klinik açıdan önemli bazı boşluklar ve kabarıklıklar oluşur.

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

2) Priform sinüs: Ariepiglotik plikalar ve tiroid kıkırdağın iç yüzü arasında yer alır. Ön duvarı kapalı ancak arka duvarı açıktır. Hipofarenkse ait bir bölge olarak kabul edilir.

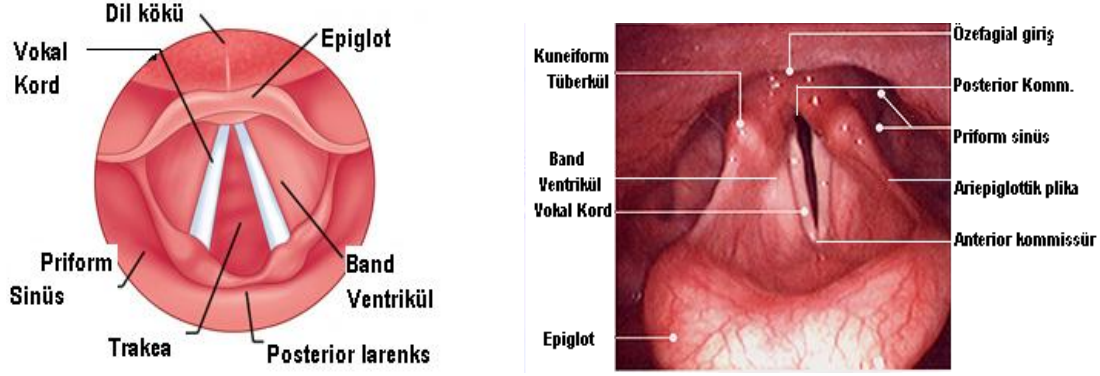
3)Yalancı vokal kordlar: Ventriküler band olarak da anılırlar. Ventriküler ligament ve tiroaritenoid kasın dış parçasının üst kısmını örten mukoza oluşturur.

4) Larengeal ventrikül : Vokal kord ve ventriküler band arasında yer alan bir çukurdur. Aritenoid ve tiroid kıkırdak ön parçası arasında uzanır. Larengeal ventrikül tiroid kartilaj ile bant ventriküller arasında yukarıya doğru uzanarak kör bir kese şeklinde sonlanır.

5) Vokal kordlar: Kavite içerisine yalancı kordlardan daha fazla çıkıntı yapar ve daha alt bir seviyede yer alırlar. Kordlar arasında yer alan açıklığa “ Rima glottidis “ adı verilir. Rima glottidisin ön 3/5'ini vokal kordlar, arka 2/5'ini aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısı yapar. Önde membranöz kordlar birleşerek anterior komissür tendonunu oluşturur. Bu tendon tiroid kıkırdağa bağlanır ve Broyles ligamenti adını alır.

6) Posterior komissür: Vokal kordların posterior kısmını oluşturan aritenoidlerin vokal çıkıntıları arasında kalan bölgeye posterior kommissür denir. Bu bölge mukozasında larengofarengeal reflü hastalarında meydana gelen değişiklikler tanıya ulaşmada yardımcı olduğu için endoskopi yapılırken özellikle dikkat edilmesi gereken bölgelerden biridir.

7) **Posterior larenks:** Aritenoid ve kornikülat kıkırdakların arkası ve konstrüktör faringus inferior kasın ön yüzü arasındaki bölgedir. Tabanda ve önde krikoid kıkırdak bulunur ve burası postkrikoid bölge olarakta isimlendirilir.



Şekil 3: Endolarenksin direkt ve indirekt görünümü

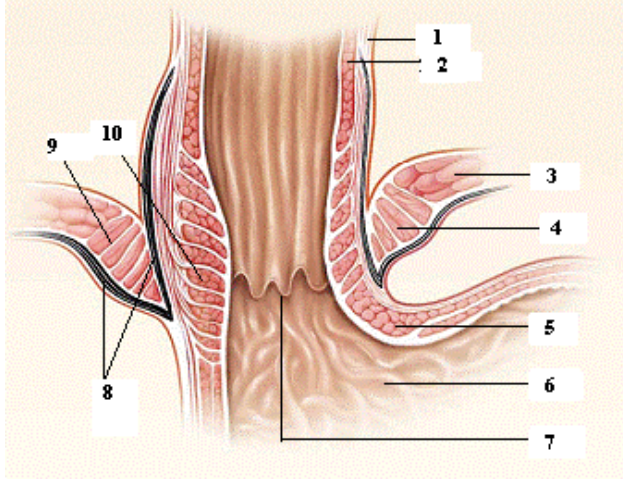
GASTROÖZOFAGİAL BÖLGE ANATOMİSİ VE ANTİREFLÜ BARİYERLER

Özofagogastrik bileşke, özofagus ile mideyi birbirinden ayıran, yutma sırasında özofagustan mideye besin geçişini düzenleyen ve sonrasında mideden gastrik içeriğin özofagusa geri kaçışını engelleyen anatomik ve fizyolojik olarak gastroözofagial reflünün kilit noktası olan bölgedir.

Alt Özofagus sfinkteri

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

Diaframın kruraları AÖS'nin eksternal komponentini oluşturur, çizgili kaslardan oluşmuştur ve frenoözofagial ligament aracılığı ile distal özofagusa tutunur. Kruralar AÖS'nin proksimal 2 cm'lik kısmını çepeçevre sarar ve özofagial hiatus içerisinde yer alır.



- 1-Longitudinal kaslar
- 2-Sirküler kaslar
- 3-Diaframın kostal parçası
- 4-Diaframın krural parçası
- 5-Asıcı lifler
- 6-Mide
- 7-Skuamokolumnar bileşke
- 8-Frenoözofagial ligament
- 9- Eksternal AÖS
- 10-İnternal AÖS

Şekil 4 : Gastroözofagial bileşke ve alt özofagus sfinkter anatomisi

İnternal komponenti distal özofagusun intrinsik düz kasları ve midenin proksimal kısmındaki asıcı lifleri oluşturur. Sfinkterin distal 2 cm'lik bölümü intraabdominal yerleşmiştir (76).

AÖS nin istirahat dönemindeki basıncı 10 mm Hg ile 45 mm Hg arasındadır (76). İntrensek AÖS basıncı ekspirasyon sonunda tanımlanır. Çünkü özofagus ve mide arasındaki basınç gradienti ekspirasyon sonunda 4-6 mm Hg dir. İnspirasyon sırasında diafram kruraları distal özofagusa bası yaparak basıncı 10 ila 20 mmHg yükseltir, ekspirasyon ise düşürür. Derin inspirasyon, valsalva yapılması , öksürmek gibi intraabdominal basıncı arttıran olaylarda AÖS basıncı, 50 ila 150 mmHg arasında bir artış gösterir. Diafram, intraabdominal basıncı arttıran bu olaylarda ve AÖS'nin internal komponentinin cerrahi olarak rezeke edildiği durumlarda AÖS basıncının korunmasında önemli bir rol üstlenir.

AÖS basıncını arttıran faktörler arasında hormonlar ve nörohormonal maddeler gastrin, motilin, vasopressin, angiotensin (89), alfa reseptör aracılığı ile noradrenalin ve asetilkolin (33), yüksek proteinli besinler, indometazin vardır. AÖS basıncını azaltan faktörler ise beta reseptör aracılığı ile noradrenaline (22), progesteron, atropin, yağlı yiyecekler, çikolata, alkol, nane, teofilin, kafein, sigara (53) vs...

AÖS nin nöral inervasyonu oldukça karışıktır. Afferent stimulus nukleus solitariusya gider. Parasempatik lifler ise vagusun dorsal motor nukleusundan köken alarak vagus içerisinde myenterik nöronlara gelir. Salınan postganglionik transmitterler, nitrik oksid ve vazoaaktif intestinal peptidler(VIP) intrinsik AÖS'nin gevşemesine sebep olurlar (76), nitrik oksid ve VIP nonadrenerjik-nonkolinerjik sistem olarakta bilinir ve özofagus boyunca salınarak peristaltizmi sağlarlar (32). Farengeal reseptörlerin veya vagusun uyarılması AÖS'inin geçici olarak gevşemesine ve peristaltizme sebep olur. Çoğu postganglionik sempatik lifler ise torasik kaviteye geçerken vagusa katılır ve myenterik pleksusta sonlanırlar (18).

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

1- Gastroözofagial bileşkede kardial, mide ve distal özafagus arasındaki his açısı (ortalama 21 derece olan 7 ila 60 derece arası değişen): Valf etkisi ile anatomik desteğe katkıda bulunur.

2- Gastroözofagial bileşkede mide mukozası pilillerinin daha boyutlu olması

3- Özofagusu saran hiatus kasları

4- Midenin bu bölgedeki oblik kasları

5-Özofagusun intraabdominal segmenti

6- Frenoözofageal ligament: Kardianın fizyolojik işlevinde etkilidirler (64)

Özefagial Asit Klirensi

Sağlıklı bireylerde görülen fizyolojik reflünün özofajite sebep olmamasının nedeni içeriğin hızla mideye geri gönderilmesidir. Bu da başarılı bir asit klirensi yani efektif özefagial motilite ve tükürük akışıyla mümkün olur. Özofagusun peristaltik hareketi primer (yemeğin yutulması gibi proksimal bir stimülüs ile oluşur) ve sekonder (reflü gibi distal özofagustaki irritan bir stimülüs sonucu oluşan) olmak üzere iki şekilde olabilir. Reflü

materyalinin tamamının temizlenmesinde sekonder peristaltik aktivite daha etkin bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada distal özofagusa 15 cc asid verildiğinde sekonder peristaltik aktivitenin başlayıp 15 saniyede bir 1cc asidi temizlediği görülmüştür (39). Sekonder peristaltik dalga asidi temizlerken pH değişmez, bu salivanın nötralizan etkisinden kaynaklanır. Asid reflüsünün tanınması ile reflex bir mekanizma harekete geçer, saliva ve saliva içindeki bikarbonat miktarı artarak yeterli tanponlanma sağlanana kadar her 30-60 saniyede bir yutkunma ile distal özofagusa ulaştırılır. İyi çalışan bir sistemde pH 5 dakika içerisinde 4'ün üzerine çıkarılabilir (61).

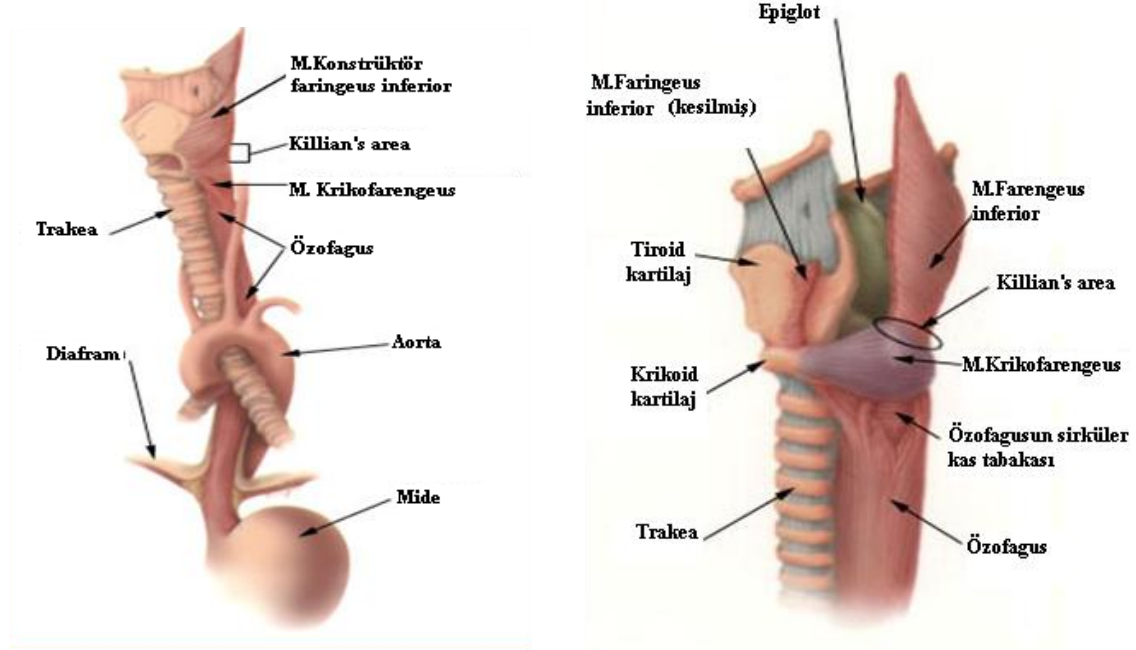
Özefagial Epitel Direnci

Özefagus mukozasının çok katmanlı yapısı dinamik bir bariyer oluşturarak hasara karşı bir direnç oluşturur. Mukus viskoelastik ve jelimsi özellikte olup, pepsin gibi büyük molekülleri bloke eden mükemmel bir bariyerdir. Ancak hidrojen iyonu gibi daha küçük moleküllere geçirgendir (64). Hidrojen iyonuna karşı olan koruma “karıştırılmamış su tabakası” olarak isimlendirilen belirgin alkali özellikteki ikinci katmanda gerçekleşir. Bu katmanın altında epitel hücreleri ve hücreler arası interselüler köprüler bulunmakta ve pepsin, tripsin ve hidrojen iyonuna karşı bariyer görevi görmektedirler. Son tabaka olan subepitelyal kan akımı, toksik ürünleri bölgeden uzaklaştırır, tamponlama için bikarbonatı ortama getirir ve mediatörlere cevap olarak kan akımını artırır (64).

Üst Özefagus Sfinkteri

Koufman'ın bildirdiğine göre (64) üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) ya da krikofarengus kası ilk kez Valsalva tarafından 1717' de tanımlanmış, Kilian tarafından 1907'de anatomik olarak pars obliquus ve pars fundiformis isminde iki parçaya ayırmıştır. Killian alanı (iki kas grubu arası) ve Lamier üçgeni (posteriorda üst özofagusun ile krikofarengus arasında) ÜÖS içinde göreceli olarak zayıf alanlardır (Şekil 6).

Üst özofagus sfinkleri, farengoözefageal bileşke yada krikofarengal kas terimleri birbirlerinin yerine kullanılabilir. İnnervasyonu farengal pleksus (sempatik), vagus (parasempatik) ve glossofarengal sinirden (duyusal) sağlanmaktadır. ÜÖS normal dinlenme halinde kasılı iken, vagal uyarı ile gevşer. Kahrilas'a göre (64) UÖS basıncı istirahat halinde 40 ± 17 mmHg iken Green'in çalışmalarında (64) 67 ± 5.4 mmHg bulunmuştur. Uykuda basıncı azalmakta ve distal özofagustaki asiditeye cevap olarak ve inspirasyonda geçici olarak basıncı artmaktadır. ÜÖS'nin iki önemli görevi ; inspirasyon sırasında aerofajinin önlenmesi ve GÖR'e karşı üst özofagusta bariyer oluşturulmasıdır.



Şekil 5 : Alt ve üst özofagus sfinkterlerinin anatomik görünimleri ve komşulukları.

II. LARENGOFARENGEAL REFLÜ

LFR sıklıkla atipik oral, faringeal, larengeal ve pulmoner semptomlarla ortaya çıkar. Klinik seyri ve ortaya çıkardığı semptomlar nedeniyle atipik reflü, ekstraözofageal reflü, gastrofaringeal reflü, laringeal reflü, farengoözofageal reflü, reflü larenjit, supraözofageal reflü gibi bir çok şekilde isimlendirilir.

A.TARİHÇE

Reflüde anatomik olarak en önemli bölge olan gastroözofageal bileşkeyi ilk kez Fabricius (64) 1618 yılında tanımlamıştır. Galen (64) ise bu bölgeden kaynaklanan semptomları kalp hastalıklarındaki semptomlara benzettiği için bu bölgeye 'cardia' demiştir. 1890 yılında Chevalier Jackson'ın (64) özefagoskopu kullanmaya başlaması, 1899 yılında Meltzer'in (64) özofagial peristaltizmi tarif etmesi, 19. yüzyılın sonlarında bu bölgenin anatomi ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. 20. yüzyılın başlarında ise Tileston , Mosher ve Jackson'ın (64), peptik ülser ve striktürü tanımlaması , 1935 yılında Winkelstein'nin (117) peptik özafajiti tarif etmesi GÖR'nün klinik gelişimini sağlamıştır. 1950 yılında Berenberg ve Neuhauser (15) infantlardaki kusmanın sebebinin kardioözofagial bölgedeki gevşeklik olduğunu ortaya koymuşlardır.

1950'li yılların ikinci yarısında modern manometrinin keşfiyle birlikte Fyke ve Ingelfinger (64) yutma ile ilgili karmaşık nörofizyolojik olayları ve GÖR patogenezini çözmeye başladılar. 1960 yılında pH moniterizasyonun keşfi ise , reflü tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek bir tanı yöntemi sağladı (74).

GÖR' nün ekstraözofageal manifestasyonlarından olan LFR ilk kez J.Cherry (19) ve K.Malcoson (71) tarafından 1968 yılında tanımlandı. İlk tanımlanan lezyonlar larenksin ülser ve granülomları idi. 1970'ten 1980'li yılların ortalarına kadar GÖR ile ilişkili larengeal

manifestasyonları ilk defa tanımlayan yazılar yayınlandı (64). Bunlar arasında posterior larenjit, larengeal stenoz, larengeal kanserler sayılabilir.

Son yıllarda LFR ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle yeni tanı yöntemlerine yöneliktir. 1987 yılında Wiener ilk defa hem farenkse (üst özofagus sfinkterinin hemen üstüne) hem de özofagusa pH probu yerleştirerek 24 saatlik ambulator çift probu pH monitorizasyonu yaparak klinik LFR si olan hasta grubunun çoğunda farenkste asit varlığını göstermiştir (115). Bu yöntem tüm hastalarda tanı amacıyla kullanılamasada çalışmalarda ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda LFR'nin gösterilmesi açısından oldukça değerlidir. 2000'li yılların başındaki çalışmalar ise üç probu pH monitorizasyonu (3), kanda pepsin değerini ölçen immünassay yöntemi (83), larenks endoskopisi ile bulgu ve semptomların skorlanması (13,14) gibi reflü tanısını kesinleştirmeye yönelik çalışmalardır.

B. FİZYOPATOLOJİ

GÖR ve LFR' nin fizyopatolojisinde gastroözofageal bileşke morfolojisi ve basıncı, özofageal klirens, özofagus mukoza direnci, özofageal motilite, üst özofageal sfinkter basıncının rol oynadığı bilinmektedir. Reflü, özofagus anti-reflü bariyerlerinin yapısı veya fonksiyonlarındaki bozulma sonucunda ortaya çıkar. Reflünün başlamasıyla anti-reflü bariyerlerdeki disfonksiyon giderek artar ve oluşan kısır döngü nedeniyle reflü süreklilik kazanır. Anti-reflü bariyerlerin disfonksiyonunda ve reflü oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynayabilir:

1. Alt özofageal sfinkter tonusunda azalma: Hiatal herni, diyetle alınan gıdalar, çeşitli ilaçlar ve hormonlar sfinkter basıncını düşürmekte ve reflüye neden olabilmektedir (64). GÖR hastalarında alt özofageal sfinkter basıncının düşük, normal ve yüksek bulunduğu çalışmalar vardır (120). Bu da alt özofageal sfinkter basıncının tek başına GÖR fizyopatolojisini açıklayamayacağını göstermiş ve GÖR'ün, nöral kontrolü mezensefalon

tarafından sağlanan geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonları nedeniyle geliştiği fikri ortaya atılmıştır (120).

2. Özofageal asit klirensinde bozulma: Nöromusküler hastalıklarda, total larenjektomiden sonra (34) gelişen özofageal motilite bozukluklarında ve tükürük bikarbonatının azaldığı durumlarda reflü ve semptomları ortaya çıkabilir (64). Ancak posterior larenjitli hastalarda primer ve sekonder peristaltizm normal bulunmuştur (103); buna göre peristaltizm bozukluğunun LFR'ye neden olan primer mekanizma olduğunu söylemek mümkün değildir.

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

4. Üst özofageal sfinkter disfonksiyonu: ÜÖS, istirahatte farengoözofageal bileşkenin kapalı durmasını sağlayan yüksek basınçlı bir alandır (54). Çok sık değişiklikler gösteren üst özofageal sfinkter basıncı , uykuda belirgin olarak düşer (52). Bu düşüşün LFR için zemin hazırlayacağı düşünülse, GÖR hastalarında ve normal kişilerde reflü atakları sırasında ÜÖS basıncının değişmediğini, veya arttığını bildiren çelişkili çalışmalar vardır (52,112). Bu, LFR fizyopatolojisini açıklamada sadece ÜÖS basıncı değişikliklerinin yeterli olmadığını göstermektedir. LFR, muhtemelen farenkse yükselen asidik içeriğin farenksle daha fazla temasını engelleyen "farengosfinkterik kontraktıl refleksi" veya larenksle temas eden reflü içeriğinin aspirasyonunu önleyen "farengoglottal kapanma refleksi"nin afferent sensoriyel yollarında fonksiyon bozuklukları gibi ÜÖS kontrolünü sağlayan kompleks nörofizyolojik mekanizmalardaki bozukluklar sonucunda ortaya çıkmaktadır (105, 107).

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

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

GÖR manifestasyonlarının ortaya çıkmasında ise temel iki mekanizma vardır:

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

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

Gastrik içerikteki asid ve pepsin kadar, safra asitleri ve pankreatik enzimlerde özofagus için hasar vericidir (18,110). Ösofajiti olan hastalarda gastrik aspiratta safra tuzları da gösterilmiştir (40). Konjuge safra tuzları düşük pH'da (1.2-1.5) mukozal hasarı arttırırken; unkonjuge safra tuzları yüksek pH da yani nötr pH'da hasar oluştururlar (91). Fare modelinde larinks mukozasına safranin aktif parçaları olan taurokolkik ve kenodeoksikolkik asidi uygulandığında asid pH da taurokolkik asid ve alkali pH da kenodeoksikolkik asid daha yüksek patolojik hasar skoru oluşturmuştur (91). Bu sonuçlar asid süpresyonuna rağmen düzelmeyen olgularda hasarın safra tuzlarına bağlı olabileceğini göstermektedir.

C. KLASİK GASTROÖZEFAGEAL REFLÜDEN FARKI

LFR mekanizması, manifestasyonu ve tedavisi ile klasik GÖR den farklıdır. LFR ve GÖR asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir, ancak larenks mukozası özefagusla karşılaştırıldığında asid ve pepsine daha duyarlıdır (33,64). 24 saat içerisinde 50 özefagial reflü epizotu normal kabul edilirken deneysel olarak haftada 3 reflü epizotu belirgin larengeal hasar oluşturmuştur (64). Aktive pepsin asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (64).

Özefagus, larenks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal barier ve peristatizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmalara sahiptir (80). Özefagus epitelinde pH 4'ün, larenx epitelinde ise pH 5'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (7,64). Bu nedenle özefajit gelişimi için yeterli reflü oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkar.

GÖR mide içeriğinin özofagusu geri kaçıışı şeklinde tanımlanır. LFR ise mide içeriğinin üst özefagus sfinkterini geçerek laringofarenkse geri akımıdır. GÖR de esas defekt AÖS disfonksiyonu iken LFR'de ÜÖS bozukluğudur (64). Ayrıca GÖR'lü hastalarda LFR'de olmayan dismotilite ve uzamış özefageal asit klirensi bulunmaktadır (64,85). LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve manifestasyonların farklılığında sebebini oluşturur.

LFR'li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken GÖR'lü hastalarda çoğunlukla supin pozisyonda ve nokturnal olmaktadır. GÖR'de geri kaçan mide içeriğinin yaptığı doku hasarına bağlı özefajit ve mide yanması şikayetleri oluşur. LFR ise mide içeriğinin laringofarenkse kadar ulaşip hasar oluşturmasına bağlıdır ve oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astmaya, kronik interstisiyel akciğer hastalıklarına ve ani bebek ölümlerine neden olabildiği bilinmektedir (120). GÖR'lü hastalar bir gastroenteroloğa (GE) giderken LFR'li hastalar kulak burun boğaz (KBB) hekimine başvurumaktadırlar. LFR'de genellikle mide yanması ve regürjitasyon şikayetleri yoktur (59,64,114). Ossakow ve arkadaşları (80) reflü şikayeti olan 63 kbb ve 36 gastroentoroloji hastasının semptom ve bulgularını karşılaştırdıklarında ses kısıklığı KBB hastalarının %100 ünde, GE hastalarının %0 unda; mide yanması ise GE hastalarında %89 unda , kbb hastalarında %6 sında rapor edilmiştir. Birçok çalışmada LFR' li hastalarda mide yanması şikayeti %50'den fazla gösterilememiştir (59,64). LFR de GE semptomları yerine boğaz semptomları ön plandadır. LFR'li geniş serilik bir KBB hasta grubunda yapılan çalışmada %71 disfoni, %51 kronik öksürük, %47 globus hissi, %42 kronik boğaz temizleme semptomları mevcuttur (64) .

Wiener ve arkadaşları (114) ses kısıklığı olan 32 LFR'li hastada yaptıkları çalışmada pH monitorizasyonu %78 anormal, özefageal manometre %100 normal bulunmuştur. Ayrıca özofagoskopi ve biopsi ile %72 hastada normal sonuç alınmıştır. Koufman LFR'li KBB hastalarının sadece %18'inde baryumlu özefagogram ile özefajit bulguları saptamıştır (64). LFR hastalarının çoğunda GÖR için diagnostik olan özefajit görülmez. LFR'li hastalarda genellikle özefajit olmadığı için GÖR'de kullanılan diagnostik testlerin LFR için sensitivite ve spesifitesi düşüktür. LFR'nin tanısı semptom, laringeal bulgular ve pH monitörizasyonu ile yapılır.

LFR tedavisi GÖR tedavisine göre daha agresif ve çok daha uzun sürelidir. Geleneksel GÖR tedavisi diet ve yaşam şeklinin değiştirilmesi, antiasit, H2 antagonistleri, günde bir kez PPI lerini içerir (64). Tedavi genellikle birkaç hafta ile sınırlıdır. LFR'li olguların çoğunda ise bu tedavi dozu ve süresi yetersizdir (58). Uzun süredir LFR şikayetleri olan bir hastada semptomların gerilemesi için günde iki kez PPI tedavisini aylarca uygulamak gerekir (58).

| | GÖR | LFR |
|---|------------|------------|
| Semptomlar | | |
| Mide yanması ve regüjitasyon | ++++ | + |
| Ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus | + | ++++ |
| Bulgular | | |
| Özefajit | ++++ | + |
| Laringeal inflamasyon | + | ++++ |
| Test Sonuçları | | |
| Erozif veya Barrett's özefagus | +++ | + |
| Anormal özefageal pH monitörizasyonu | ++++ | ++ |
| Anormal faringeal pH monitörizasyonu | + | +++ |
| Ezofageal dismotilite | +++ | + |
| Anormal özefageal asid klirensi | ++++ | + |
| Reflü paterni | | |
| Supine(noktürnal) reflü | ++++ | + |
| Ayakta(gündüz) reflü | + | ++++ |
| Her ikisi | + | ++ |
| Tedaviye cevap | | |
| Diyet ve yaşam şekli | ++ | + |
| Tek doz PPI başarısı | +++ | + |
| İki doz PPI | ++++ | +++ |

Tablo 1: Gastroözofageal reflü ve Larengofarengeal reflü arasındaki tipik farklar

D. BULGU VE SEMPTOMLAR

Semptomlar: LFR saptanan hastalarda GE semptomlarından çok larenks ve farenkse ait semptomlar vardır. Tablo 2' de LFR de sık rastlanan semptomlar verilmiştir.

| |
|--------------------------|
| Kronik disfoni |
| İntermitan disfoni |
| Vokal güçsüzlük |
| Seste çatallanma |
| Kronik boğaz temizleme |
| Boğazda aşırı mukus |
| Postnazal akıntı |
| Kronik öksürük |
| Disfaji |
| Globus farengeus |
| Göğüste yanma |
| Regüjitasyon |
| Hava yolu obstrüksiyonu |
| Paroksizmal laringospazm |
| Wheezing |

Tablo2: Görülme sıklığına göre larengofarengeal reflü semptomları

Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikayeti genellikle sık tekrarlayan, hafif dereceli ses kısıklığıdır. LFR'de henüz ses kısıklığı ortaya çıkmadan gelişen erken belirtiler seste çatallanmalar, kırılmalar ve yüksek frekanslı tiz seslerin çıkartılamamasıdır (120). LFR' nin uzun süre tedavi edilmemesi sonucu vokal kord mukozasındaki kalıcı morfolojik değişiklikler ile ses kısıklığı sürekli hale gelir.

Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı, reflünün neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar (120). Öksürük ve boğaz temizleme alışkanlığı vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur. Bu da vokal kord epitelinde inflamasyonu arttırdığından semptomlar giderek şiddetlenmekte ve kalıcı hale gelmektedir.

Globus farengeus, yaklaşık iki bin yıl önce ilk kez Hippocrates tarafından tarif edilmiştir. "Boğazda çıkartılmak istenen yabancı bir madde varmış hissi" şeklinde tanımlanır.

Genellikle özofajit, özofagus motilite bozukluğu, krikofarengal gerginlik veya larengeal yapıların irritasyonuna bağlıdır.

Tipik LFR semptomlarına ek olarak reflünün tetiklediği respiratuar semptomlar da siktir. LFR ve astım arasındaki ilişki bir çok çalışma ile ortaya koyulmuştur (27,36,47). Astım hastalarının nerede ise %70'i reflü semptomları ve pH monitörizasyonunda anormal sonuçlar gösterir. Kontrol altına alınamayan astımların en az dörtte birinde sessiz LFR vardır (27,36,47). Gastrik içeriğin mikroaspirasyonu sonucunda bronşiektazi meydana gelebilmektedir. Bazı araştırmacılar LFR ve havayolu stenozu, uyku apnesi, laringospazm ve nazal konjesyon arasında güçlü ilişki saptamışlardır (64,69).

Belafsky ve Koufman tarafından LFR semptomlarının varlığı ve derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek, tedavi öncesi ve sonrasına karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan RSI geliştirilmiştir (Tablo:3). Koufman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi RSI 21,2 olan 25 LFR hastasının 6 aylık tedavi sonrası RSI si 12,8 e düşmüştür. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan asemptomatik kişilerde RSI ortalama 11,6 (9,7-13,6) bulunmuştur. Buna göre RSI 13 üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (14).

| Son birkaç ay içerisinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi? | 0: Hiç etkilemedi 5:Aşırı etkiledi | | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Ses kısıklığı yada sesle ilgili sorun | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Boğazı temizleme ihtiyacı | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta zorluk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Yemekten sonra ya da yatınca öksürük | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Nefes alma problemleri, boğulma hissi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Rahatsız edici öksürük (gıcık öksürüğü) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Boğazına bir şey yapışıp kalma hissi (boğazda takılma) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Tablo 3: Reflü semptom indeksi

Bulgular : LFR şüphesi uyanan hastalarda larenksin ve hipofarenksin muayenesi indirekt, fiberoptik veya rigid larengoskopi veya videostroboskopi ile yapılabilir. Videostroboskopinin henüz yapısal değişiklikler meydana gelmemiş hastalarda vokal foldların vibrasyon fonksiyonlarındaki değişiklikleri tespit etmede diğerlerine üstünlüğü vardır.

Belafsky ve Koufman LFR'nin ciddiyetini ve bulgularını değerlendirebilmek için LFR'de sıkça saptanan 8 bulgudan oluşan RBS'yi tanımlamışlardır (13).

| | |
|--------------------------------|---|
| Psödosulkus(infraglottik ödem) | 0: Yok 2: 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 |
| Yaygın larengeal ödem | 0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Ağır 4: Tıkaçıcı |
| Posterior komisür hipertrofisi | 0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Ağır 4: Tıkaçıcı |
| Granüloma / granülasyon | 0: Yok 2: Var |
| Kalın endolarengeal mukus | 0: Yok 2: Var |
| | TOPLAM |

Tablo 4 : Reflü bulgu skoru

Reflüye bağlı olarak gelişen larenks lezyonlarının terminolojisinde de standartlaşmamış terimler vardır (120). Aritenoidler üzerindeki ve vokal foldların posterior kısımlarındaki

mukozada eritem ve ödem ilk olarak posterior larenjit veya asit larenjiti olarak adlandırılmıştır. İnteraritenoid bölgedeki mukoza kalınlaşması ve granülomlar için, histopatolojik olarak mukozada görülen epitel proliferasyonu, parakeratoz ve diskeratoz nedeniyle larengeal pakidermi terimi kullanılmıştır. Ayrıca vokal fold epitelinde düzensizlik ile karakterli kronik non-spesifik larenjitte reflüye sekonder gelişebilir (120).

Psödosulkus Vokalis : Vokal kordların alt yüzeyinin anterior komissür ve posterior larenks arasında uzanan ödemli görüntüsüdür. Bir sulkus görünümündedir (63). Gerçek sulkus vokalis proste sonlanırken psödosulkus vokalis posterior larenkse kadar uzanır, bu şekilde gerçek vokal sulkustan kolaylıkla ayrılır. Psödosulkus vokalisin LFR için pozitif prediktif değeri %90, sensitivite %70, spesifite %77 dir (12,42). İleri yaşlarda larenkste LFR olmaksızın da psödosulkus vokalis görülebilmektedir. Ancak LFR’de sıklıkla psödosulkusa başka bulgular da eşlik etmektedir.

Ventriküler Obliterasyon: Her iki kordun (vokal kord ve yalancı kord) birden ödemlenmesi durumunda ventrikül parsiyel veya tamamen oblitere olur. Ventriküler obliterasyon sonucunda ventriküler bantların medyal kenarları geniş bir hal alır (13). Etkin bir antireflü tedavi ile ventriküler obliterasyon belirgin bir şekilde ortadan kalkar ve ventriküler bantlar tekrar keskin ve angüler bir görünüm kazanır (63).

Eritem/Hiperemi : Hiperemi LFR için diagnostik değildir ancak olguların yarısına yakınında saptanmaktadır (13). Kızarıklığın endoskopide doğru olarak değerlendirilmesi oldukça zordur. Kullanılan ışık kaynağı, endoskop ve monitöre göre farklılıklar gösterir (57). Bu sebeplerle RSI’de eritem aritenoidlere lokalize ya da tüm larenkste yaygın olarak 2 gruba ayrılmıştır (63) (Tablo4).

Vokal Kord Ödemi : Çok az bile olsa, klinik olarak seste belirgin değişiklik oluşturmaktadır. LFR’de vokal kord ödemi hafiften polipoide kadar derecelendirilir (63).

Grade 1 : Serbest kenarlarda yuvarlaklaşma oluşturan ödem.

Grade 2 : Psödosulkus oluşturan ödem

Grade 3 : Saplı değişiklikler gösteren ödem

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

Yaygın Larengeal Ödem : Subjektif bir parametredir.

Grade 1: Herhangi bir düzeyde yaygın larenks ödemi

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

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

Grade 4: Klinik havayolu obstrüksiyonu. (Tablo 4)

Posterior Komissür Hipertrofisi : Posterior komissür mukozasındaki hipertrofi hafif, orta, ağır, obstrüktif şeklinde derecelendirilir.

Hafif : Posterior komissür mukozasında bıyık şeklinde bir görüntü vardır.

Orta : Posterior komissür düz bir çizgi oluşturacak kadar ödemlenmiştir.

Ağır : Posterior larenks havayoluna doğru bulging yapmıştır.

Obstrüktif : Havayolunun belirgin bir kısmını oblitere etmektedir.

Granüloma/Granülasyon : Larenksin herhangi bir yerindeki granüloma/granülasyon

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

Koufman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 saat çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortaması 11,5; tedavi sonrası 2. ayda 9,3 ; 4. ayda 7,3; 6. ayda 6,1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan kontrol grubunda ise ortalama 5,2 (3,6-6,8) bulunmuştur (%95). Buna göre %95 doğrulukla RBS >7 ise hastada LFR vardır denilmiştir (13)

E. LFR KLİNİK MANİFESTASYONLARI

GÖR'de larenks, farenks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir. LFR'nin kronik larenjit, larenksin kontakt ülserleri ve granülomları, vokal fold nodülleri, reinke ödemi, subglottik stenoz, larengotrakeal stenoz, paroksizmal larenks spazmları, kronik öksürük, globus farengeus, larenks ve hipofarenks karsinomları gibi çeşitli KBB patolojileri ve semptomları ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. GÖR ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk larenks lezyonları ise kontakt ülserler ve granülomlar olmuştur (19).

Granüloma : Larengeal granülomalarda etyoloji multifaktöriyeldir. Ancak LFR her zaman kofaktör olarak akılda tutulmalıdır. LFR'de granülomlar sıklıkla vokal prosesin akut mukozal ülserasyonu ve sık boğaz temizlemeye bağlı kronik travması sonucunda ortaya çıkar (57,101). Antireflü tedavi ile iyileşme uzun süre gerektirir.

Paroksizmal Laringospazm : Nadir bir şikayettir. Ancak yaşayan hasta için çok korkutucu bir deneyimdir. Larengospazm atakları genellikle paroksizmaldir ve herhangi bir uyarı vermeden başlar. Antireflü tedavi ile pek çok hastada laringospazm atakları ortadan kaybolur. Nadiren medikal tedaviye cevap vermeyen bazı hastalarda reflü cerrahisi gerekmektedir (69,101). Deneysel bir çalışmada epiglottisteki kemoreseptörler, pH değeri 2,5 ve altına düştüğünde refleks laringospazmı tetiklemektedir (69).

Polipoid Dejenerasyon (Reinke ödemi) : Larenksin uzun yıllar boyunca kronik irritasyonu sonucunda oluşur. Sıklıkla bilateraldir ve sigara içen ileri yaş kadın hastalarda görülmektedir. Sigara içmeyen LFR ve hipotiroidi hastalarında da görülmektedir. Polipoid dejenerasyonu antireflü tedavi ve sigaranın bırakılması ile belirgin bir şekilde iyileşme göstermektedir ama bu grup hastaların çoğunda cerrahi tedavi gerekmektedir. Polipoid dejenerasyonu olan hastaların %41 gibi büyük bir oranında 4 haftaya kadar uzamış

postoperatif disfoni görülmektedir (60). Bunun postoperatif doğru ve yeterli tedavi edilmeyen LFR ile ilişkisi olabilir. Bu sebeple polipoid dejenerasyon sebebi ile opere edilecek hastalara preoperatif ve postoperatif yoğun bir antireflü tedavi verilmelidir.

Larengeal Stenoz : LFR subglottik ve posterior glottik stenozun primer sebebidir (8,64). Stenoz olgularının % 92'inde pH moniterizasyonu ile dökümente edilmiş LFR mevcuttur (64). Bu sebeplerle bu gruptaki hastalara en doğru yaklaşım agresif antireflü tedavi ile cerrahidir.

Larenks Karsinomu : Larengeal karsinom gelişiminde sigara ve alkol kullanımı en önemli risk faktörleridir, ancak özellikle sigara içmeyenlerde LFR önemli bir kofaktördür. Koufman 31 larengeal karsinom olgusunun %84'ünde LFR saptamıştır (64). Ayrıca lökoplazi ve diğer bazı premalign görünümlü lezyonlar antireflü tedavi ile tamamen iyileşebildiği gibi gerileyebilmektedirler (64). Ovid medline'da 1966-haziran 2004 arası, Embase'de 1980-2004 arası yayınlanan orjinal makalelerin metaanalizi sonucuna göre GÖR laringeal kanser için bir risk faktörüdür ve GÖR hastalarında laringeal kanser riski iki kat artmaktadır (88)

Reflü ve Fonksiyonel Ses Hastalıkları : Fonksiyonel ses hastalıkları terimi ile sesin yanlış kullanımı, fazla kullanımı gibi durumlar akla gelmektedir. Bu durumlara fiberoptik endoskopik bulgularından dolayı kas gerilim disfonileri de denmektedir. En sık görülen patern ise anteroposterior kontraksiyon ve ventriküler bant kompresyonu kapsayan supraglottik kontraksiyondur (81). Fonksiyonel ses bozuklukları vokal kordlarda nodül, hematoma, ülser, granüloma ve reinke ödemi gibi ikincil bazı histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bazı pH-moniterizasyonu çalışmaları göstermektedir ki fonksiyonel ses bozuklukları olan hastaların %70'inde LFR mevcuttur (81). Vokal kord nodülleri antireflü tedavi ile ortadan kaybolabilmektedir (81).

Astma: 1912 yılında William Osler astım ve GÖR arasındaki ilişkiyi tanımlamış, atakların direkt irritasyon veya indirek refleks mekanizmayla olduğunu düşünmüştür (77). GÖR' lü

hastalardaki astım prevalansı %30 ile %90 arasında değişmektedir (113). Sontag 104 erişkin astımlı hastada %82 oranında GÖR saptamıştır (97). Astım GÖR e, GÖR astıma neden olabilir. Astımdaki artmış intratorasik basınç ve diyaframda düzleşme gibi fizyolojik değişiklikler, antireflü bariyerini bozup GÖR'e zemin hazırlayabilir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar da GÖR'e sebep olabilir (77). GÖR'nün astım patogenezindeki en büyük kanıtı antireflü tedavisi ile astımdaki remisyondur.

Tanıdaki problemler; belli bir standartın olmaması ve GÖR ilişkili astım hastalarının çoğunlukla GÖR'e ait tipik semptomları göstermemesinden kaynaklanır. GÖR ilişkili astım tanısının koyulmasında primer strateji ampirik asit supresyon tedavisi ya da özofageal pH monitorizasyonudur. Yapılan çalışmalarda medikal antireflü tedavisinin astım semptomlarını ve astım için kullanılan ilaç miktarını azalttığı sonucuna varılmıştır (26). GÖR ilişkili astımda yüksek doz ve uzun süre PPI kullanımı gerekir (37). Larrain (66) hastalara 6 ay boyunca simetidin tedavisi vermiş ve pulmoner semptomlarda ciddi iyileşmeler gözlemlemiştir. Daha ileri araştırmalarda medikal tedavi ile antireflü cerrahisi astım açısından benzer sonuçlar vermiştir (25).

Kronik öksürük: Kronik öksürük; mevcut öksürüğün 3-8 hafta kadar persiste etmesidir(77). GÖR kronik öksürüğün en sık 3. sebebidir. Kronik öksürüğün tüm nedenleri içinde %10-40 oranında bulunur. GÖR mikroaspirasyon veya özofageal trakeabronşiyal reflex mekanizması ile kronik öksürüğe neden olur. İki haftalık yüksek doz PPI denemesi ile tanı konulabilmekte ; cevap vermeyenlerde ise pH testi ile tanıya gidilmektedir. İrwin ve Richter (48) GÖR'nün neden olduğu kronik öksürüğün medikal tedavi ile %97 - %100 gerilediğini göstermişlerdir. Nissen fundiplikasyonu ile %81 gerilemiştir (1).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: OSAS ile GÖR arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (31). GÖR, OSAS oluşumuna katkıda bulunurken OSAS'lı hastalarda da GÖR bulunma insidansı kontrol grublarına göre daha yüksek bulunmuştur. N-CPAP kullanımı OSAS'lı olsun

olmasın GÖR'li hastalarda iyileşmeye katkıda bulunmuş ancak yapılan antireflü tedavisi apne-hipopne indeksini azaltmamıştır (46).

Orta kulak Hastalıkları: 54 orta kulak hastalığı olan çocuktan 45'inde ventilasyon tüpünün kullanıldığı pepsin assay çalışmasında pepsin seviyeleri yüksek bulunmuş., LFR'nin pediatrik orta kulak hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (99).

F. TANI

LFR'li hastada GÖR tanısında kullanılan baryum özofagografi, radyonükleotid skan, berntein asid perfüzyon testi, özofagoskopi ile biyopsi genellikle negatiftir. Bunun muhtemel sebebi LFR de özofajit gelişmemesidir(64,80). LFR tanısında kullanılan modaliteler ise;

Transnazal fiberoptik endoskopik larenks muayenesi : Bilindiği gibi reflü larenjitin en güvenilir tanısı; antireflü tedavisi ile semptom ve bulgulardaki iyileşmedir. Bu test ilk kez Amerikan Bronkoözofagus Derneği tarafından onay almıştır (92). Beklenen ilk randomize çiftkör çalışmayı Serag ve arkadaşları yapmış ve larenjitli hastalara günde iki kez 30 mg lansoprazol tedavisi vermiş; 3 ay sonra plasebo ile kıyasladığında, lansoprazol ile laringeal semptomlarda %50 gerileme plasebodaki %10 a göre anlamlı bulunmuştur (24). Başka bir çalışmada 24-saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliği, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, posterior larenjit bulunan ve fizik muayene bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur (120). Posterior larenjit bulgusu olan hastalarda LFR saptanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (104). Bulgu ve semptomların skorlanması ve skorun belli bir katoff değerinin üzerine çıktığı zaman hastanın reflü olarak kabul edilmesi, tanıya giderken birçok bulgunun varlığını gerektirir. Böylece nonspesifik bulguların oluşturduğu etkilerden korunulmuş olur. Ayrıca direk

endoskopik bulgularla değilde ampirik tedavi sonrası bu bulgulardaki düzelmelerin izlenmesi ile LFR'de en doğru tanıya ulaşılır.

Ampirik tedavide tanıya ulaşma yönteminin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlarının da olabileceği unutulmamalıdır (94). Bir aylık tedavi ile hastaların ancak üçte birinde tam semptomatik düzelme olurken, bu oran üç aylık tedavi ile üçte ikiye çıkmaktadır (120). Üç aylık ampirik tedaviye semptomatik cevap alınmayan hastalarda pH monitörizasyonu ile reflü şiddeti, özofagogastroduodenoskopi ile malignite varlığı araştırılmalıdır (120). Tüm bunlar gözardı edilmemek kaydıyla LFR'de tek kesin tanı yöntemi asid supresyonu ile larenjitin gerilemesidir.

24 saatlik çift problu pH Monitörizasyonu : Miller (74) ve Spencer (98) tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir. pH monitörizasyonu, özofagusa yerleştirilen kateter, pH monitörü, kişisel bilgisayar ve pH verilerinin değerlendirildiği yazılımdan oluşan bir sistemle gerçekleştirilir. Özofagusa yerleştirilen kateter üzerinde bulunan okuyuculardan her 3-4 saniyede bir alınan pH değerleri monitör tarafından 24 saat boyunca kaydedilir. 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir (120). 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 (64,120).

LFR için 24 saat çift problu (eşzamanlı özofagus ve farenks probu) ambulator pH monitörizasyonu spesifik ve duyarlı bir yöntemdir (86,114). Özellikle farengeal prob pozitif olduğunda bu LFR için tanısaldır (64,80). Üst özofagus probun yerleştirilmesi için doğru bir yer değildir. Farengeal prob krikofarengesusun (ÜÖS) yukarısına farenkse, özefageal prob ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilmelidir (83).

Farengeal Reflü diyebilmek için, yutma ve yemek yeme ile pH'nın azalmaması , distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra farengeal pH'da düşme olması, proksimal algılayıcının pH seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş kaydetmesi veya pH'nın 5'in altında

olması gerekmektedir. pH seviyesinin 5 ve altına düşmesi LFR için kriterdir. Çünkü pepsin pH düzeyi 5 ise aktiftir (4). Smit ve ark. tarafından 24 saatte 3 LFR epizodu normal kabul edilirken, farenkse tek bir reflü epizodu dahi LFR olarak kabul edilmiştir (7). LFR için hasta bazında karar almak daha doğru olur. Subglottik stenozu, larengeal ödemi, lökoplakisi veya rekürren granülomu olan bir hastada tek bir LFR epizodu dahi anlamlıdır. Buna karşılık larenks muayenesi normal olan tamamen asemptomatik bir kişide bir iki LFR epizodu normal kabul edilebilir (83). Negatif pH monitörizasyonu LFR olmadığı anlamında yorumlanamayacağı gibi pH monitorizasyonun anormal olmasıda LFR anlamına gelmez. pH monitörizasyonu, hasta antireflü tedavi almadığı bir dönemde yapılmalıdır (83). KBB pratiğinde pH monitörizasyonunda probunun yerleştirileceği bölge, prob sayısı, sonuçların yorumlanması konusunda hala tartışma vardır (80). Anastasia ve arkadaşları (3) özellikle LFR epizotunu ortaya koymayı sağlayan 3. bir probun yerleştirilmesinden bahsetmektedirler. 24 saat üçlü elektrod ile pH monitorizasyonunda, distal ve proksimal esophagus ile hipofarinxe prob yerleştirilerek ölçüm yapılır. Yazara göre bu yeni yöntem hipofaringeal reflü epizodlarının ölçümü için değerlidir. Normal kişilerin %90'ında 24 saat içinde hiç epizot görülmemiş veya bir epizod görülmüştür.

Özefagus manometrisi: Özellikle pH moniterizasyonu öncesinde alt ve üst özefagus sfinkterinin yerini saptamada önemlidir. Son yıllarda sfinkterlerin yerini saptamak amaçlı manometri dışında farklı yöntemler üzerinde durulmaktadır. Paul E. Johnson ve arkadaşları bir çalışmada direk görüş altında (DVP) proksimal probu UES'in tam üstüne gelecek şekilde, distal probu ise eksternal olarak esophagus anatomisine göre ayarlayarak veya fix 15-20 cm'lik mesafeye yerleştirilerek yaptıkları çalışmada DVP ile prox probun doğru yerleştirilme yüzdesi %70, distal probun doğru yerleştirilme yüzdesi %3-40 bulunmuştur. Yani DVP tekniği, double prob yerleştirimi için uygun bir yöntem değildir (49). Kaufman ve arkadaşlarına göre de pH probunu doğru bir şekilde yerleştirmek için manometri kullanılması direkt yerleştirmekten daha etkilidir (56).

Manometri sadece UÖS ve AÖS'nin yerini doğru bir şekilde lokalize etmekle kalmaz aynı zamanda farengoözofageal fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Farengeal manometrik inceleme özellikle disfaji ve globus farengeusa ait bilgi edinmede önemlidir.

Özefagus Görüntüleme Yöntemleri : Özefagus bütünlüğünü değerlendirmek ve varsa barret özefagusu saptayabilmek için klasik özefagogastroskopi veya transnazal fiberoptik özofagoskopi uygulanmalıdır (10). Baryumlu özefagogram LFR için sensitif bir test olmasada tarama testi olarak kullanılabilir. Bir anomali saptandığında endoskopi yapılabilir. Baryumlu özefagogram ile özefajit, alt özefagus sfinkter halkası, peptik striktür gibi patolojiler saptanabilmektedir (64). LFR semptomları özefagus adenokarsinomu olan hastalarda GÖR semptomlarından çok daha yaygın hatta hastalığın tek semptomu olabilir (90). Bu sebeple özellikle barret taraması LFR hastalarında önem kazanmaktadır. Son zamanlarda otorinolarigologlarca sıkça uygulanmaya başlayan transnazal özefagokopinin (TNÖ) önemi de artmaktadır. 3 aylık antireflü tedavisine yanıt alınamayan tüm LFR hastalarına barret taraması açısından TNÖ uygulanabilir (90).

Larengeal Duysal Test : LFR hastalarında larengofarengeal duysal defisit büyük oranlarda saptanmıştır. Yapılan son araştırmalar LFR tanısında larengeal duysal stimülasyon testinin pH moniterizasyonu kadar güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (65). Duysal test, endoskopik olarak değişik basınçlarda havanın 50 ms süreyle aritenoidin ön kısmındaki mukozaya verilerek larengeal addüktör reflex (LAR) oluşturup oluşturmadığına bakılarak yapılır. LAR'a fiberoptik teleskop ile vokal kord addüksiyonu değerlendirilerek karar verilir. Reflex yok ise addüksiyon olmuyordur. Reflex ile oluşan kapanma normal konuşma yada nefes almada görülmeyen ani, non ritmik ve hızlı bir kapanmadır. 1sn ve >6mmHg basınçlı hava verilmesine rağmen cevap alınamıyorsa LFR düşünülür (5,6) Aviv ve ark.tarafından LFR ve disfajisi olan hastalara antireflü tedavi öncesi ve sonrasında larengofarengeal duysal test uygulanmıştır (5). Tedavi öncesinde 35 hastanın 19'unda larengofarengeal duysal defisit saptanmıştır. Tedavi sonrasında defisit olan hastaların

15'inde larengofarengal defisit düzelmiştir. Aviv ve arkadaşları ayrıca larengeal ödem ve larengeal duysal defisit arasındaki korelasyonu ortaya koymuşlardır (5).

Multikanallı İntرالuminal İmpedans Testi : pH seviyesinden bağımsız olarak bolusun özefagusta ilerleyişini değerlendiren yeni bir yöntemdir (83). pH probu ile beraber asid ve non asid reflü ayırımında kullanılabilir. Standart pH monitörizasyonu ile beraber impedans; uzun süreli, yüksek doz PPI kullanan ve fundoplikasyon uygulanmış olmasına rağmen persistan semptomları olan hastaların, erken postprandial veya prandial semptomları olan hastaların, paradoksik vokal kord hareketi olan hastaların, kronik öksürüğü olan hastaların ve pediatrik ve yenidoğan dönemi reflünün değerlendirilmesinde çok etkin bir modalite olacaktır (83). Teknik olarak; özafagus içindeki besin, sıvı yada gazın pasajı geçmesi esnasında iki elektrot arasında elektriksel bir akım oluşur ve bu intraluminal impedans ile kayıt edilir. Bolusun hızı ve yönünün tayini (antegrat yutma ,retrograt reflü) yapılır. İmpedans testinin asidik materyale ihtiyaç duymaması önemli bir üstünlüğüdür. PH testi, asidik reflü ataklarını belirler iken nonasidik ya da gaza bağlı olayları kayıt edemez. İnfant ve çocuklarda ise nonasidik reflü yüksek oranda görülür.

Çalışma aşamasındaki tanı testleri: Larinx epitelini LFR hasarına karşı koruyan tek sistem karbonik anhidraz (KA) sistemidir. KA sayesinde karbondioksit hidrate olmakta ve ortaya çıkan bikarbonat iyonları ise ekstraselüler aralığa salınarak reflü asidini nötralize edebilmektedir. Ayrıca pH'nın artması pepsin aktivitesini de azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda reflü sonucunda larenks epitelinde pepsin seviyelerinin arttığı, inflamatuvar hasar sonucunda vokal fold ve ventrikülde KA-3' ün azaldığını göstermiştir (7,50,51). Bu çalışmalar larenks epitelinden alınan biyopsiler üzerinde immunohistokimyasal boyama ile yapılmaktadır. Ancak Gregory N. Postma ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede, insan pepsini için geliştirilen ultrasensitif bir immünassay yönteminden bahsedilmektedir. Bu klinik test henüz çalışma aşamasında olmasına rağmen kullanılabilir hale gelirse havayolu sekresyonlarında pepsin tayini ile LFR için ucuz, noninvaziv bir klinik test elde

edilmiş olacaktır. Ayrıca LFR tanısında kullanılmak üzere inflamatuvar mediatörler gibi diğer bazı markırlarda geliştirilmeye çalışılmaktadır (83).

G. LFR TEDAVİSİ

a) Tedavide kullanılan ilaçlar:

Proton pompa inhibitörleri (PPI) : 1980'li yılların sonlarında kullanılmaya başlanan bu ilaçlar, parietal hücrelerde asid üretiminin son anahtar enzimi olan H⁺K⁺ATP ase enzimini direkt hedefleyerek etki göstermektedir. Asidik ortamdan zarar gören dokuların azalmasını sağlarken ortam pH'sını arttırarak, pepsinin aktif hale gelmesini engeller. PPI'nin sabah dozları 13.8 saat (84), akşam dozu ise 7.5 saat etkili olabilir (84). Antireflü tedavisinin amacı, gastrik asidi inhibe ederek larengeal inflamasyonu azaltmak ve vücudun normal antireflü defansını tekrar oluşturmaktır. PPI'leri aynı zamanda GER'e bağlı astım, kronik öksürük ve non kardiyojenik göğüs ağrısı tedavisinde de kullanılmaktadır (20). Günümüzde bilinen tüm PPI'leri (omeprozol, rabeprazol, lansoprozol, esomeprozol ve pantoprozolün) temel miligram ölçütlerinde benzer etki gücüne sahiptirler (38). Rabeprozol biraz daha hızlı etkiye başlama sebebiyle intermitant tedavide ya da istek dahilinde tercih edilir (45). Esomoprozol diğerlerine oranla daha uzun süre intragastrik pH'ı 4'ün üzerine çıkarır (2-4 saat) (75). PPI'leri içinde sadece pantoprozolün IV formu vardır. Tenatoprozol ise yeni bir PPI olup uzun plazma yarı ömrüyle diğerlerinden ayrılır (29).

H2 reseptör antagonistleri (H2RA) : H2 reseptörler seviyesinde histaminin, pariyetal hücre stimülasyonunu selektif olarak inhibe ederek gastrin, kolinerjik uyarım ve gıda alımı ile olan mide asit sekresyonunu %70 azaltırlar. Ancak diğer hidrojen iyonu yapım yollarına etkili olmadıkları için total asit supresyonu sağlayamazlar (120). Klinik çalışmalarda H2 reseptör blokörlerinin şiddetli reflü özofajit bulunan olgularda yeterli tedavi etkinliğine sahip olmadıkları ve nüks oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (120). H2RA'leri son zamanlarda

noktürnal asid salınımlarını baskılamak amacıyla ya da asid supresyon tedavisinde step down tedavi olarak kullanılmaktadır (119).

Prokinetik ajanlar : AÖS basıncını arttırıp, peristaltizmi stimüle ederken gastrik klirensi hızlandırılırlar. Zarar görmüş mukozaya bağlanarak daha fazla hasarı önlemeye çalışan sukrolfat ve mide içeriğinde kalarak özafagusa doğru reflünün oluşumunu engelleyen alginik asid LFR tedavisi için değerlendirilmemişlerdir. Ancak intirinsik tampon görevi gören ve bikorbonat salınımlarını stimüle eden bikarbonat zımkı LPR tedavisinde kullanılabilir (96).

Ayrıca serotinerjik ajanlar (prokinetik), potasyum kompetitif asid blokerleri, histamin H3 agonistleri ve antigastrin ajanlarında LFR’de kullanımı faydalı olabilmektedir (110,111).

b) LFR Tedavisi

LFR tedavisinde ilk adım yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemeler ve antiasit kullanımıdır. Yağdan fakir, proteinden zengin bir diyet, alkol ve tütün kullanımının ve karın içi basıncı arttıracı sıklıkta giysileri giymelerinin engellenmesi ilk basamaktır.

Geleneksel GÖR tedavisi; diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, antiasid, H2 antagonisti ve günde bir kez PPI’den oluşmaktadır. Bu şekilde bir tedavi, LFR hastalarının en az %50’sinde başarısız olmaktadır (64). Pek çok LFR olgusu için GÖR dozajı yetersiz ve tedavi süresi çok kısadır (58). Larenks reflü hasarına özefagustan çok daha duyarlı olduğu için LFR tedavisi daha agresif ve uzun olmalıdır. Ayrıca asid supresyonu özellikle hastanın sabah yataktan kalktığı vakitler ile geç öğleden sonra olarak nitelendirilen akşam yemeği öncesi yapılmalıdır (58). Çünkü sabah alınan bir PPI ortalama 14 saat etkili olmakta bu nedenle de günde tek doz PPI tedavisi pek çok hastada etkili olamamaktadır (62). LFR’de antireflü etkinliğini optimize edebilmek için ilaç yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

LFR tedavisinde yüksek doz PPI'üne rağmen başarısızlıklar olabilmektedir; günde 4 doz PPI ile %10 medikal başarısızlık bildiren çalışmalar vardır (62). Antireflü tedavisinde hedefler gastrik asid inhibisyonu ile larenksteki inflamatuvar prosesin durdurulması ve vücudun normal anti-reflü savunmasının yeniden sağlanmasıdır. Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi LFR tedavisi olarak günde 2 kez minimum 6 aylık PPI'ü tedavisi önermektedir (58).

Minör LFR Tedavisi : İnterminal disfoni, kronik boğaz temizleme, globus, disfaji gibi şikayetleri olup, muayenede genellikle larengeal ödem ve posterior larenjit saptanan hastalardan oluşur. Tedavide ilk basamak genelde diyet ve hayat tarzında değişiklikler yapılmasıdır. Hastada pH monitörizasyonu ile supin noktürnal reflü saptanmazsa yatak baş tarafının yükseltilmesi gibi önerilerde bulunulmaz. Posterior larenjiti olan hastalarda sadece sosyal düzenlemeler ile hastaların %51' inde larengeal semptomların ve inflamasyonun hafiflediği gösterilmiştir (35). Diğer ilk basamak tedavileri de H2 reseptör antagonistleri ve antiasidlerdir. Konservatif tedaviye yanıt alınmazsa tedaviye günde 2 kez PPI grubu ilaçlar eklenir. Yüksek doz PPI tedavisine cevap alınmazsa, hastaya 24 saat pH monitörizasyonu uygulanmalıdır. Test hasta PPI kullanırken yapılmalıdır ki ilacın etkinliği değerlendirilsin. Test sonuçlarına göre PPI doz veya tipi ayarlanır. Her şeye rağmen PPI tedavisine cevap alınmazsa, hasta fundoplikasyon açısından değerlendirilir (84). Medikal tedavi minimum 6 ay sürmelidir. Bu sürenin sonunda hasta asemptomatik olursa, ilaç dozu ve sıklığı azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Ancak ilaç kesilmeden önce hasta muhakkak LFR nüksü açısından bilgilendirilmelidir. Bazı hastalarda tedaviden aylar yıllar sonra bile LFR nüksü olabilmektedir. Bazı LFR hastalarının da hayat boyu tedaviye ihtiyaçları vardır.

Majör LFR Tedavisi: LFR semptomlarının iş ve sosyal hayatı etkilediği gruptur. Bu grup hastalara önerilen diyet ve hayat tarzında modifikasyonlarla günde iki kez PPI grubu ilaçlardır. Hastaların çoğunda 2 aylık tedavi sonrasında belirgin semptomatik düzelme görülürken larengeal bulgular daha sınırlı bir iyileşme göstermektedir. İki ayın sonunda

düzelme saptanmayan bir hastada sıklıkla PPI dozu 2 katına çıkarılır. Bazı hastalarda noktürnal asid salınımını sınırlamak için yatmadan önce H2RA verilmektedir. Dört ayın sonunda hala tedavi başarısız ise ilaç etkinliğini değerlendirmek için 24 saat pH monitörizasyonu yapılmalıdır. Bazı olgularda bir PPI başka bir PPI ile değiştirilirken dirençli olgular fundoplikasyona yönlendirilmektedir (84). Hasta ardı ardına iki muayene sonucunda normal larengeal muayene bulguları gösterirse ve asemptomatik ise PPI dozu azaltılmaya başlanır. PPI grubu ilaçlar azaltılarak kesilmelidir, çünkü akut olarak kesildiği durumlarda rebound fenomeni gelişebilmektedir. İlk önce PPI akşam dozu kesilir ve yerine H2RA verilir. Dört ay sonunda hasta asemptomatik kalırsa H2RA'ini azaltıp kesmesine izin verilir. Semptomlar tekrar ortaya çıkarsa PPI basamaklı bir şekilde tekrar başlatılır (84).

Hayatı Tehdit Eden LFR Tedavisi: Hayatı tehdit eden LFR (Larengeal karsinom, stenoz ve laringospazmı olan) agresif reflü kontrolü gerektirmektedir. Başlangıç değerlendirmesi olarak pH monitörizasyonu ve manometri şarttır. Tedavi öncesi pH testi LFR tanısının koyulmasını, derecesinin belirlenmesini, bireysel tedavi protokolü oluşturulabilmesini sağlar ve sonuç değerlere göre erken fundoplikasyon kararı alınabilir. Genç (<40) hastalarda fundoplikasyon ilk tedavi olabilir (84). Travma ve entübasyon hikayesi olmayan, AÖS basıncı düşük, pH monitörizasyonu sonucunda ileri derecede LFR saptanan, subglottik stenozlu bir olguda optimal tedavi fundoplikasyondur. Hayatı tehdit eden LFR saptanan 60 yaş üzerindeki hastalarda ise uzun süreli günde 2 kez PPI tedavisi önerilmektedir. Eğer bu tip bir hastada akut faz geçtikten sonra sadece gece ve yatar pozisyonda reflü kalırsa günde tek doz PPI yeterli olabilir (84).

Endoskopik tedavi : GÖR tedavisi için yeni bir yöntemi olarak denenmeye başlandı. AÖS yetmezliğini endoskopik olarak düzeltmek için gastroözofageal bileşkenin sütüre edilmesi, gastroözofageal bileşkeye radyofrekans enerjisi uygulanması (Stretta prosedürü), gastroözofageal bileşkede mukoza altına inert materyallerin enjekte edilmesi (Enteryx enjeksiyon tedavisi) gibi yöntemler kullanılabilir.

Stretta prosedüründe, gastroözofagial bileşkeye radyofrekans uygulanarak düzgün olmayan AÖS relaksasyonunun engellenmesi, yemek sonrası AÖS basıncını arttırıp, kompliansını azaltarak reflüyü engelleme konusunda çok başarılı olunmuştur. Medikal tedavinin yapamadığı hem asid hem de nonasid reflüyü azaltabilir. Etkisi en uzun devam eden, sedasyon ile günlük tedavi şeklinde uygulanabilen, komplikasyonu çok az olan bir yöntemdir. Vanderbilt Üniversitesinde 2003 yılında yapılan bir çalışmaya göre bu prosedür ile reflü kontrol edilebilmekte, regurjitasyon azaltılabilmekte ve ekstraözofageal reflüde de tedavi modalitesi olarak kullanılabilir (70). Buna karşın yapılan diğer çalışmalarda endoskopik yaklaşımların semptomlarda düzelmeyi sağladığı ancak özofagial asid maruziyetini düzeltmede ve özofajiti iyileştirmede başarısız olduğu söylenmektedir (28,44). Günümüzde yapılan çalışmalarda ise bu yöntemlerin ekstraözofageal reflüde kullanılabilirliği araştırılmaktadır (73).

Cerrahi tedavi : LFR'de medikal tedaviden yarar görmeyen, tedavi kesildiğinde sık nüksler görülen, asid supresif tedaviye intoleransı olan, tedaviyi reddeden ve şiddetli reflüye bağlı üst solunum sistemi komplikasyonları (subglottik stenoz, epitelial displazi gibi) bulunan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu vardır (68,120). Ayrıca uzun süreli tedavinin cerrahi maliyetinin üzerinde olabilmeside cerrahiye yönlendiren bir sebep olabilir (68). Cerrahi tedavi ile farmakolojik tedaviye cevap alınamayan hastalarda %75 ve üzerinde başarı elde edilmektedir (120). Nissen funduplikasyonunda (NF) gastroözofageal bariyerler onarılarak gastroduodonal içeriğin özofagusa kaçıışı engellenir. Sonuçlar genellikle kalıcıdır. Günümüzde fundoplikasyon operasyonları (Nissen, Hill veya Toupe) laparoskopik olarak da uygulanabilmekte ve hastalar kısa sürede günlük aktivitelerine geri dönebilmektedirler. Lindstrom ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada NF uygulanan 29 LFR'li hastanın %86'sında asid supresif tedavi kesilmiştir. Wright and Rhodes'un (73) laparoskopik hill operasyonu uygulanan 145 hastalık serisinde cerrahi sonrası %90 LFR semptomlarında düzelme ve %73 astımda düzelme veya gelişme izlenmiştir

MATERYAL VE METOD

Ocak 2005 – Ocak 2006 tarihleri arasında TEAH KBB polikliniğine gıcık tarzında öksürük, globus ve ses kısıklığı şikayetleri ile başvuran, diğer larenks hastalıkları ekarte edildikten sonra ses laboratuvarında laringovideostroboskopik incelemeleri ve kayıtları yapıp, RSI 13'ün, RBS 7'nin üzerinde olan 122 hasta LFR ön tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Malignite düşünülen hastalar çalışma dışında bırakılırken, intrakordal kanaması olan 4, lökoplazisi olan 3, vokal kord nodülü olan 5 veya kisti olan 1 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her hasta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra olmak üzere 3 kez muayene edildi. Her muayene öncesi hastalardan RSI'ndeki 9 soruyu içeren R1 formunu doldurmaları istendi (Ek 1). RSI, ses kısıklığı yada sesle ilgili sorun, boğazı temizleme ihtiyacı, aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı, yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmakta zorluk, yemekten sonra ya da yatınca öksürük, nefes alma problemleri, boğulma hissi, rahatsız edici öksürük (gıcık öksürüğü), boğazına bir şey yapışıp kalma hissi (boğazda takılma), göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık veya mide asidinin ağza gelmesi ile ilgili 9 soru içermekte ve hastalardan şiddetine göre bu semptomları 0'dan 5'e (0: yok; 1: çok az; 2: az; 3: orta; 4: şiddetli; 5: çok şiddetli) kadar derecelendirmeleri istenmektedir (Tablo3).

Daha sonra her hastaya 70⁰ xion stroboskop ve miroVIDEO DC30 series, Motion JPEG Capture kartı kullanılarak Dr. Speech Scopeview programı ile laringostroboskopik inceleme ve kayıt yapıldı. Standardizasyon için tüm stroboskopiler tek kişi tarafından gerçekleştirildi. Skorlama için her hastanın videostroboskopik kaydı, tecrübesi farklı iki kişi tarafından farklı zamanlarda tanı ve tedavi süreleri bilinmeden değerlendirildi (interobserver) ve endoskopik bulgular skorlandı (tek kör çalışma). Reflü bulgu skorlaması larenkste psödosulkus, ventriküler obliterasyon, eritem / hiperemi, vokal kord ödemi, yaygın laringeal ödem, posterior komissür hipertrofisi, granüloma / granülasyon, kalın

endolarengeal mukus olup olmamasına göre tablo 4'te gösterilen puanlama yöntemine göre yapıldı ve R2 formu dolduruldu (Ek 2).

İlk muayene sonrası RSİ 13'ün, RBS 7'nin üzerinde olan 122 hasta LFR ön tanısı ile çalışmaya dahil edildi ve günde iki kez 30 mg PPI (lansoprozol) tedavisi başlandı. Sonuç olarak her hastanın 3 kez muayene edilmesi ile tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3.ayına ait üç RSİ değeri ve iki ayrı kişi tarafından videostroboskopik görüntülerin skorlanması sonucu 6 adet RBS değeri elde edildi.

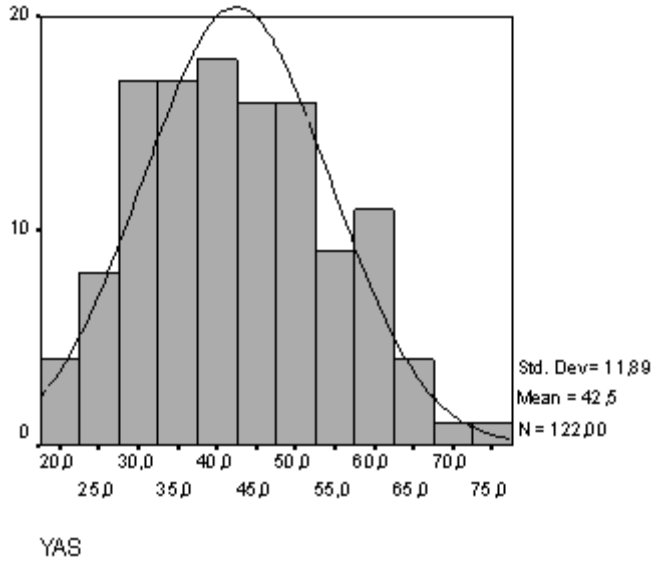
Elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 12.0 programına aktarıldı. Tüm semptom ve bulguların dağılımları hesaplandıktan sonra 122 hasta için tedavi öncesi ile ampirik tedavinin 1. ve 3. aylarında RSİ'leri ve RBS'leri tanıyı doğrulamak amaçlı paired sample t-test kullanılarak karşılaştırıldı ve korelasyon araştırıldı. Ayrıca ampirik tedavi süresini belirlemek amacıyla RBS ve RSİ'i değerleri ki-kare ve pearsonun korelasyon testi ile değerlendirildi

RBS ve RSİ LFR'ü değerlendirmede hep tek başına kullanılmıştır. Biz değerlendirmelerde daha objektif olabilmek için hem RBS'u 7'nin altında olup, hemde RSİ'i 13 ün altında olan hastaları tam iyileşmiş; sadece RBS'u 7'nin altında veya RSİ'i 13 ün altında olan hastaları ise kısmi iyileşmiş olarak kabul ederek ki-kare testi ve pearsonun korelasyon testi ile RBS ve RSİ arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Tedavi ile reflü bulgularındaki değişiklikleri gözlemlemek amacı ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası her bulgu için skorlar paired sample t-test kullanılarak karşılaştırıldı ve tedavi ile hangi skorda düşme yani bulguda düzelme olduğu araştırıldı. Granulasyonda tedavi sonrası bir fark oluşmadığı için t testi uygulanamamıştır Ayrıca anova testi ve regresyon analizi ile RBS'undaki değişimi hangi bulguların etkilediği araştırıldı.

BULGULAR

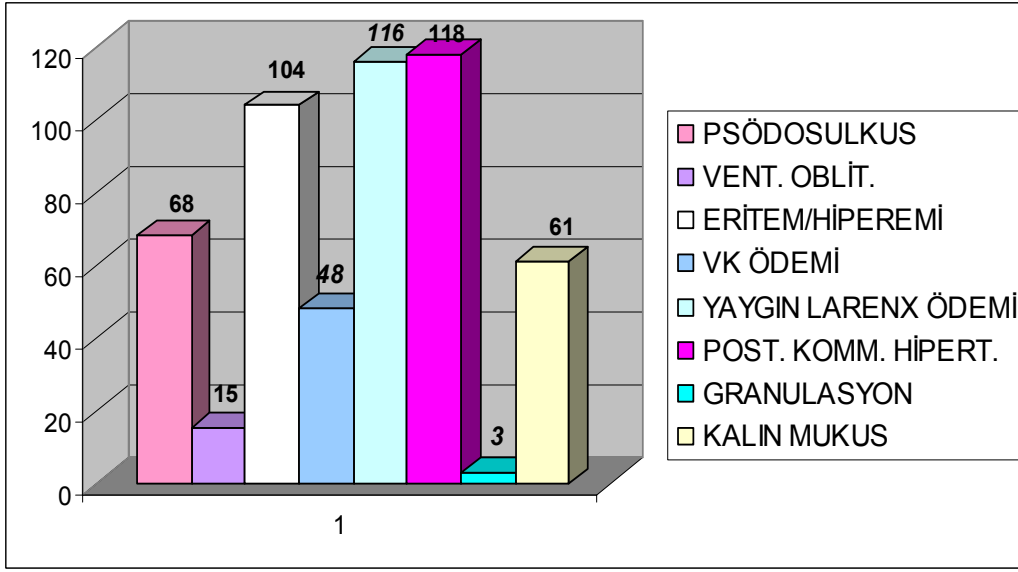
Çalışmaya dahil edilen 18-73 yaş arası 122 hastanın 98'si (%80) kadın , 24'ü (%20) erkektir. Yaş spektrumu çok geniş görülsede hastaların %68'si 30-50 yaş arasında toplanmaktadır. Ortalama yaş ise $42,5 \pm 11,89$ dur (Şekil 6).



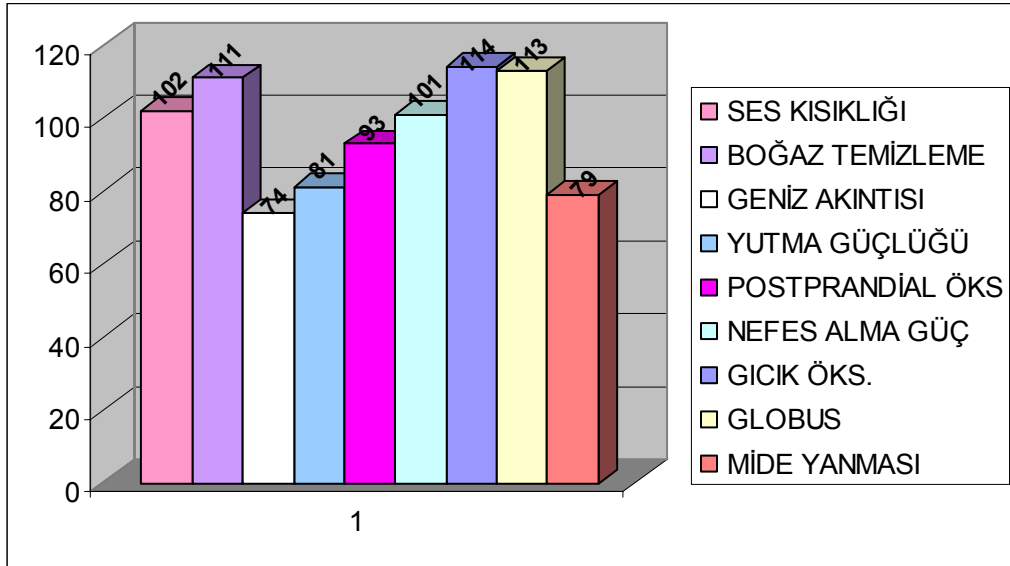
Şekil 6 : Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımı

122 hastanın yapılan laringostroboskopik muayenesinde en sık rastlanan bulgular pakidermi, diffüz ödem, eritem olmuştur. Pakidermi 118 (%96,7), diffüz ödem 116 (%95,1), eritem 104 (%85,2), psödosulkus 68 (%55,7) , kalın mukus 61 (%50,0), vokal kord ödemi 48 (%39,3), ventriküler obliterasyon 15 (%12,3), granülasyon 3 (%2,5) hastada izlenmiştir (Şekil 7).

En sık görülen semptomlar ise gıcık öksürüğü, globus ve boğaz temizleme olmuştur. Gıcık öksürüğü 114 (%93,4), globus 113 (%92,6), boğaz temizleme 111 (%90,9), ses kısıklığı 102 (%83,6), nefes alma güçlüğü 101 (%82,7), yemek sonrası öksürük 93 (%76,2), yutma güçlüğü 81 (%66,4), geniz akıntısı 74 (%60,6) hastada, GÖR' de en sık semptom olan mide yanması ise 79 (%64,7) hastada izlenmiştir (Şekil 8)



Şekil 7: Reflü Bulgu Skorunu oluşturan bulguların dağılımı



Şekil 8: Reflü Semptom İndeksini oluşturan semptomların dağılımı

Ortalama RBS’u birinci gözlemci için tedavi öncesi $9,31 \pm 2,23$, tedavinin 1. ayında $6,71 \pm 2,60$, 3. ayında $4,98 \pm 2,04$ iken ikinci gözlemci için tedavi öncesi $9,61 \pm 2,31$, 1. ayında $6,68 \pm 2,62$, 3. ayında $4,80 \pm 2,12$ bulunmuştur. Ortalama RSİ tedavi öncesi $22,64 \pm 7,39$ iken tedavinin 1. ayında $17,30 \pm 7,04$, 3. ayında $14,67 \pm 6,63$ bulunmuştur (Tablo 5).

| | 1. RBS | 2. RBS | RSİ |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Tedavi öncesi | $9,31 \pm 2,23$ | $9,61 \pm 2,31$ | $22,64 \pm 7,39$ |
| Tedavinin 1. ayı | $6,71 \pm 2,60$ | $6,68 \pm 2,62$ | $17,30 \pm 7,04$ |
| Tedavinin 3. ayı | $4,98 \pm 2,04$ | $4,80 \pm 2,12$ | $14,67 \pm 6,63$ |

Tablo 5: Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. ayında iki ayrı gözlemci tarafından bulguların skorlanması ile oluşturulan RBS ve semptomların skorlanması ile oluşturulan RSİ ortalamaları

Tedavinin 1. ve 3. ayına ait RBS ve RSİ ortalamaları tedavi öncesi RBS ve RSİ ile karşılaştırıldığında iki ortalama arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 6). Hem 1. hem 3. ayda hastaların reflü semptom ve bulgularında düzelme olmuştur.

Ayrıca RSİ 1. ve 3. ay karşılaştırmaları dışında tedavi sonrası tüm semptom ve bulgu skorları ile tedavi öncesi skorlar arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($P < 0,001$). Bu sonuca göre denilebilir ki kullandığımız değerlendirme kriterleri değişimin izlenmesi açısından geçerlidir.

| | N | Ortalama | SD | p | R |
|--------------------|-----|----------|-------|------|------|
| RBS1-RBS2 | 122 | 2,60 | 1,67 | ,000 | ,770 |
| RBS1-RBS3 | 122 | 4,34 | 1,79 | ,000 | ,650 |
| RBS2-RBS3 | 122 | 1,74 | 1,93 | ,000 | ,680 |
| 2RBS1-2RBS2 | 122 | 2,93 | 1,72 | ,000 | ,764 |
| 2RBS1-2RBS3 | 122 | 4,80 | 1,91 | ,000 | ,631 |
| 2RBS2-2RBS3 | 122 | 1,88 | 1,94 | ,000 | ,685 |
| RSİ1-RSİ2 | 122 | 5,344 | 5,904 | ,000 | ,667 |
| RSİ1-RSİ3 | 122 | 7,967 | 7,252 | ,000 | ,471 |
| RSİ2-RSİ3 | 122 | 2,623 | 4,775 | ,000 | ,758 |

Tablo 6 : Tedavinin 1. ve 3. aylarında RBS ve RSİ ortalamalarında tedavi öncesine göre meydana gelen farkın anlamlılığı ve tedavi sonrası semptom ve bulgu skorları ile tedavi öncesi skorlar arasındaki korelasyon

RBS1: Tedavi öncesi RBS, **RBS2:** 1. ay RBS, **RBS3:** 3. ay RBS

2RBS1: 2.kişi tarafından skorlanan tedavi öncesi RBS, **2RBS2:** 1. ay RBS, **2RBS3:** 3. ay RBS

RSİ1: Tedavi öncesi RSİ, **RSİ2:** 1. ay RSİ, **RSİ3:** 3. ay RSİ

(n: sayı; SD: Standart deviasyon; R: Korelasyon)

RBS ve RSİ'ne göre tedavinin 1. ayındaki LFR hastaları ile 3. ayındaki LFR hastaları karşılaştırıldığında 1. ve 3. ayda LFR'si düzelenlerin sayısı (RBS<7, RSİ<13) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo7,8,9). RBS 1 aylık tedavi ile 66 kişide, 3 aylık tedavi ile 97 kişide 7'nin altına düşmüştür (Tablo 7). RSİ'i ise 1 aylık tedavi ile 31 kişide, 3 aylık tedavi ile 46 kişide 13'ün altına düşmüştür (Tablo 9).

Tablo7: RBS'na göre tedavinin 1.ayındaki LFR hastaları ile 3.ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (Birinci gözlemci) (yok=RBS<7 ; var =RBS>7)

| | | RBS'na göre LFR hastası 3. ay | | Total |
|--|-----|----------------------------------|-----|-------|
| | | Yok | Var | |
| RBS'na göre LFR hastası 1.ay (1.gözlemci) | Yok | 66 | 2 | 68 |
| | Var | 31 | 23 | 54 |
| Total | | 97 | 25 | 122 |

$X: 29,045 \quad P<0,001$

Tablo 8: RBS'una göre tedavinin 1.ayındaki LFR hastaları ile 3.ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (İkinci gözlemci) (yok=RBS<7 ; var =RBS>7)

| | | RBS'na göre LFR hastası 3.ay (2. kişi) | | Total |
|---|-----|---|-----|-------|
| | | Yok | Var | |
| RBS'na göre LFR hastası 1.ay (2. gözlemci) | Yok | 67 | 1 | 68 |
| | Var | 32 | 22 | 54 |
| Total | | 99 | 23 | 122 |

$X: 30,341 \quad P<0,001$

Tablo 9 :RSİ'ine göre tedavinin 1.ayındaki LFR hastaları ile 3. ayındaki LFR hastalarının karşılaştırılması (yok=RSİ<13 ; var =RSİ>13)

| | | RSİ' ine göre LFR hastası 3.ay | | Total |
|--------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|-------|
| | | Yok | Var | |
| RSİ'ine göre LFR hastası 1. ay | Yok | 31 | 0 | 31 |
| | Var | 15 | 76 | 91 |
| Total | | 46 | 76 | 122 |

$X: 68,665 \quad P<0,001$

RBS'una göre ve RSİ'ine göre 1.ay ve 3.ay iyileşenler (RBS <7 ve RSİ<13 olanlar) arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo10). Bu 3.ay iyileşmekte olan hastaların 1. ayda iyileşen hastalar olduğunu gösterir.

| | R | p |
|---|-------|-------|
| 1.ay iyileşenler - 3.ay iyileşenler (1.gözlemcinin değerlendirmesi ; RBS'una göre) | 0,488 | 0,000 |
| 1.ay iyileşenler - 3.ay iyileşenler (2.gözlemcinin değerlendirmesi ; RBS'una göre) | 0,499 | 0,000 |
| 1.ay iyileşenler - 3.ay iyileşenler (RSİ'ine göre) | 0,750 | 0,000 |

Tablo10 : RBS ve RSİ'ye göre 1.ay ve 3.ayda iyileşenler arasındaki korelasyon ($p<0.001$)

(R: Korelasyon)

1. ay ve 3. ay tam iyileşmiş olarak kabul ettiğimiz hastalar istatistiksel olarak anlamlı bir sayıya ulaşmadı ($X: 3,2964$ $p>0,05$) (Tablo11). Ancak kısmi iyileşme olarak kabul ettiğimiz RSİ veya RBS'undaki 1. ve 3. aydaki düzelmeler tablo 6 da görüldüğü gibi anlamlı bulundu.

Tablo11: 1. ve 3. ay tam iyileşmiş (RBS<7 ve RSİ<13) hastalar ile kısmi iyileşmiş (RBS<7 veya RSİ<13) hastaların karşılaştırılması

| | RBS<7 ve RSİ<13 | RBS<7 veya RSİ<13 | Total |
|-------|-----------------|-------------------|-------|
| 1.ay | 19 | 61 | 80 |
| 3.ay | 38 | 67 | 105 |
| Total | 57 | 128 | 185 |

$X: 3,2964$ $p>0,05$

Korelasyonun testine göre RSİ ve RBS'ları arasında tedavi öncesi veya tedavi sonrası anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12).

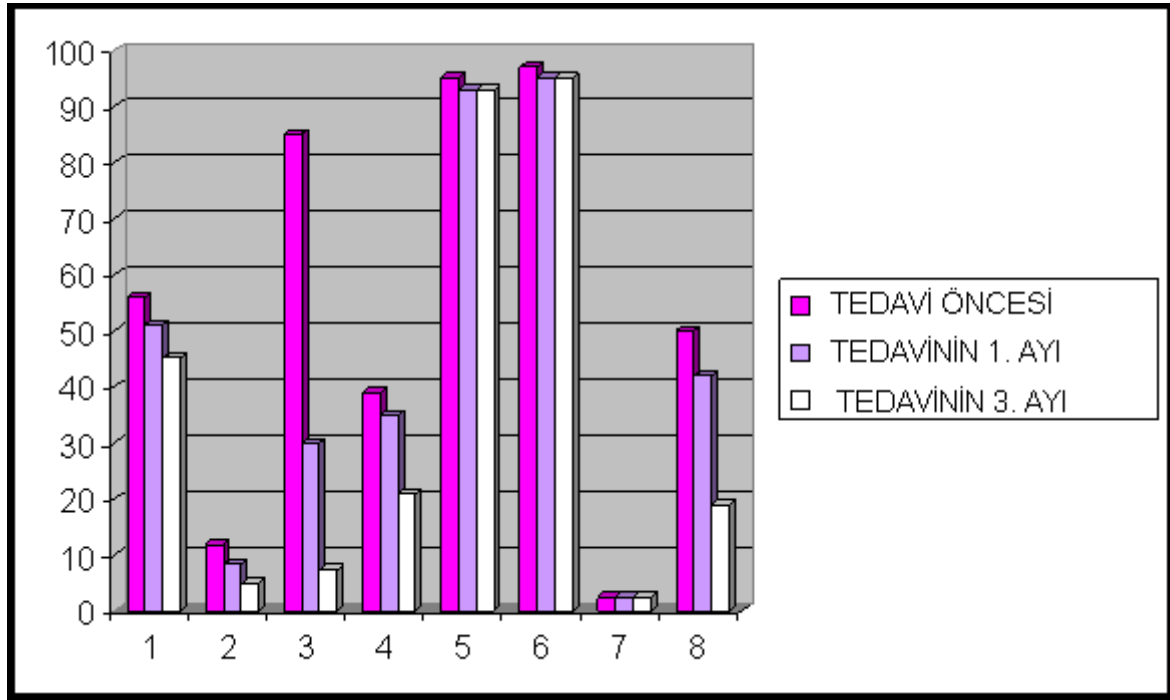
| | RBS<7 ve RSİ<13 | RBS<7 veya RSİ<13 | Total |
|-------|-----------------|-------------------|-------|
| 1.ay | 19 | 61 | 80 |
| 3.ay | 38 | 67 | 105 |
| Total | 57 | 128 | 185 |

Tablo12: Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. aylarındaki RSI ile RBS'ları arasındaki ilişki.

RBS1:Tedavi öncesi RBS, **RBS2:** 1. ay RBS, **RBS3:** 3.ay RBS

RSİ1: Tedavi öncesi RSİ, **RSİ2:** 1. ay RSİ, **RSİ3:** 3.ay RSİ (R:Korelasyon)

RBS'nu oluşturan bulguların dağılımına bakıldığında tedavi ile eritem (%85 den 1.ay %30'a, 3.ay %7,4'e) , vokal kord ödemi (%39 dan 1.ay %35'e, 3.ay %21'e) ve kalın mukus oranlarında (%50 den 1.ay %42'e, 3.ay %19'a) belirgin bir azalma izlenmiş, psödosulkus (%56 den 1.ay %51'e, 3.ay %45'e) ve ventrikül obliterasyonunda da (%12 den 1.ay %8,2'e, 3.ay %4,9'a) düzelme olmuştur. Granulasyon, 3 hastanın hiçbirinde düzelmediği için oranlarında bir değişiklik olmamıştır. Diffüz larengeal ödem ve posterior komissür ödemi olanların oranları ise sırasıyla %95'ten %93'e; %97'den %95'e düşmüştür (Şekil 9). Bu sonuç, bu iki bulgularda düzelme olmadığını düşündürse de tedavi öncesi ve sonrası skorlar karşılaştırıldığında tüm bulgularda anlamlı bir düzelme izlenmiştir(p<0,001). (Tablo 13 ve Tablo 14).



Şekil 9: RBS'yi oluşturan bulguların, tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki yüzdesel dağılımları (1-Psödosulkus, 2-Vent. Oblit, 3-Eritem, 4-VK Ödemi, 5-Yaygın Larengeal Ödem, 6-Post. Kom. Hipert., 7-Granulom, 8-Kalın Endolarengeal mukus)

| | Psödosulk (n=68) | Vent. Oblit. (n=15) | Eritem (n=104) | Vokal kord ödemi (n=48) | . Yaygın ödem (n=116) | Post. Kom. Hipert (n=118) | Granulom (n=3) | Kalın Mukus (n=61) |
|---------------|---------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Tdv öncesi | 2,00 | 2,40+0,83 | 2,54+0,89 | 1,52+1,07 | 2,03+0,49 | 2,23+0,51 | 2,00 | 2,00 |
| 1.ay | 1,82+0,57 | 1,47+1,19 | 0,71+1,00 | 1,25+1,10 | 1,62+0,59 | 2,02+0,57 | 2,00 | 1,51+0,87 |
| 3.ay | 1,62+0,79 | 0,80+1,01 | 0,17+0,56 | 0,85+1,20 | 1,28+0,53 | 1,86+0,52 | 2,00 | 0,66+0,95 |

Tablo13: RBS'yi oluşturan bulguların skorlarında tedavinin 1. ve 3. ayında meydana gelen değişiklikler.

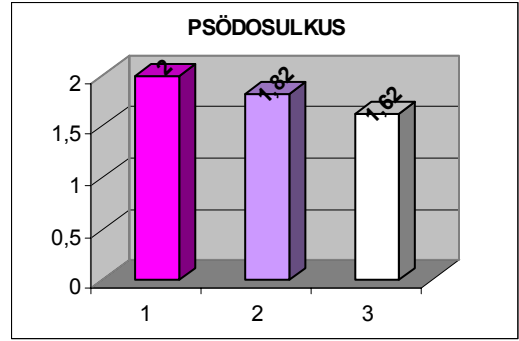
| | n | Mean | SD | p |
|-----------------------|-----|-------|-------|-------|
| Psödosulkus 0 - 1.ay | 68 | 0,176 | 0,571 | 0,013 |
| Psödosulkus 0 - 3.ay | 68 | 0,382 | 0,792 | 0,000 |
| Psödosulkus 1 - 3.ay | 68 | 0,206 | 0,612 | 0,007 |
| Vent. Oblit. 0 - 1.ay | 15 | 0,933 | 1,033 | 0,004 |
| Vent. Oblit. 0 - 3.ay | 15 | 1,600 | 1,121 | 0,000 |
| Vent. Oblit. 1 - 3.ay | 15 | 0,667 | 1,234 | 0,055 |
| Eritem 0 - 1.ay | 104 | 1,827 | 1,153 | 0,000 |
| Eritem 0 - 3.ay | 104 | 2,365 | 0,914 | 0,000 |
| Eritem 1 - 3.ay | 104 | 0,538 | 0,934 | 0,000 |
| VK ödemi 0 - 1.ay | 48 | 0,271 | 0,494 | 0,000 |
| VK ödemi 0 - 3.ay | 48 | 0,667 | 0,663 | 0,000 |
| VK ödemi 1 - 3.ay | 48 | 0,396 | 0,610 | 0,000 |
| Yaygın ödem 0 - 1.ay | 116 | 0,414 | 0,605 | 0,000 |
| Yaygın ödem 0 - 3.ay | 116 | 0,759 | 0,654 | 0,000 |
| Yaygın ödem 1 - 3.ay | 116 | 0,345 | 0,529 | 0,000 |
| Post.Kom.Ht 0 - 1.ay | 118 | 0,212 | 0,487 | 0,000 |
| Post.Kom.Ht. 0 - 3.ay | 118 | 0,364 | 0,550 | 0,000 |
| Post.Kom.Ht. 1 - 3.ay | 118 | 0,153 | 0,361 | 0,000 |
| Granülasyon 0 - 1.ay | 3 | - | - | - |
| Granülasyon 0 - 3.ay | 3 | - | - | - |
| Granülasyon 1 - 3.ay | 3 | - | - | - |
| Kalın mukus 0 - 1.ay | 61 | 0,492 | 0,868 | 0,000 |
| Kalın mukus 0 - 3.ay | 61 | 1,344 | 0,947 | 0,000 |
| Kalın mukus 1 - 3.ay | 61 | 0,852 | 0,997 | 0,000 |

Tablo14: Tedavinin 1. ve 3. ayındaki bulgu skor ortalamalarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması (0: Tedavi öncesi; 1:1.ay ; 3: 3. ay)

1-Psödosulkus: LFR için spesifik olduğu düşünülen bu bulgu tedavi öncesi hastalarımızın %56 sinde izlenmiştir. Tedavi öncesi psödosulkusu olan 68 kişinin ortalama skoru 2 iken tedavinin 1. ayında $1,82 \pm 0,6$ ve 3. ayında $1,62 \pm 0,79$ olmuştur. Psödosulkus puanlarında tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre ve 3. ayında 1.aya göre meydana gelen azalma anlamlı değildir. Ancak 3.ayda tedavi öncesine göre meydana gelen düzelme anlamlıdır ($p<0,001$).



Resim 1: Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında psödosulkus

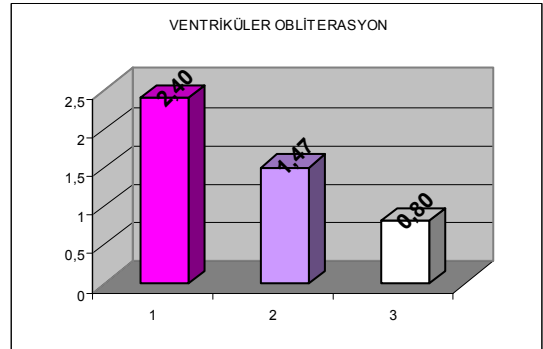


Şekil 10: Psödosulkusun tedavi öncesi (1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ort.

2-Ventrikül obliterasyonu: Band ventrikül ve vokal kordların ödemi sonucu gelişen ventrikül obliterasyonu hastaların %12'sinde izlenmiştir. Tedavi öncesi ventrikül obliterasyonu olan 15 kişinin ortalama skoru $2,40 \pm 0,83$ iken tedavinin 1. ayında $1,47 \pm 1,19$ ve 3. ayında $0,80 \pm 1,01$ olmuştur. Tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre ve 3. ayında 1.aya göre puanlardaki değişiklik anlamlı değildir. Ancak 3.ayda tedavi öncesine göre meydana gelen düzelme anlamlıdır ($p<0,001$).



Resim 2: Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında ventrikül obliterasyonu

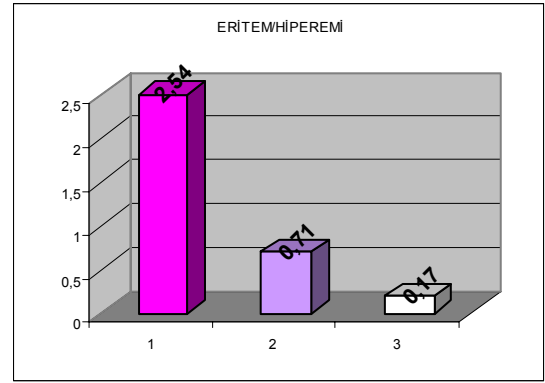


Şekil 11: Vent. Oblit. tedavi öncesi (1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ort

3-Eritem ve Hiperemi: LFR' de en sık izlenen bulgulardan biri olan eritem aynı zamanda skorlaması en zor olanlardan biridir. Resim 3'te izlediği gibi farklı zamanlarda kaydedilen görüntülerde renk farkı izlenmektedir. Bilindiği gibi kullanılan ışık kaynağı, endoskop ve monitöre göre eritem farklılıklar gösterir. Oysaki dikkatle bakıldığında tedavi öncesi aritenoidler üzerindeki hiperemi tedavi sonrası halen devam etmektedir. Sadece larenksin diğer alanlarındaki hiperemi düzelmiştir. Buna göre tedavi öncesi 4 olan skor 2 ye inmiştir. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak yapılan skorlamada tedavi öncesi hiperemi ve eritemi olan 104 hasta için $2.54 \pm 0,89$ olan ortalama skor, tedavinin 1. ayında $0.71 \pm 1,00$, 3. ayında $0.17 \pm 0,56$ olmuştur. Eritemdeki bu düzelme 1. ay ve 3.ay için anlamlıdır ($p<0.001$).



Resim 3: Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında eritem



Şekil 12: Eritem/Hiperemi tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ortalaması

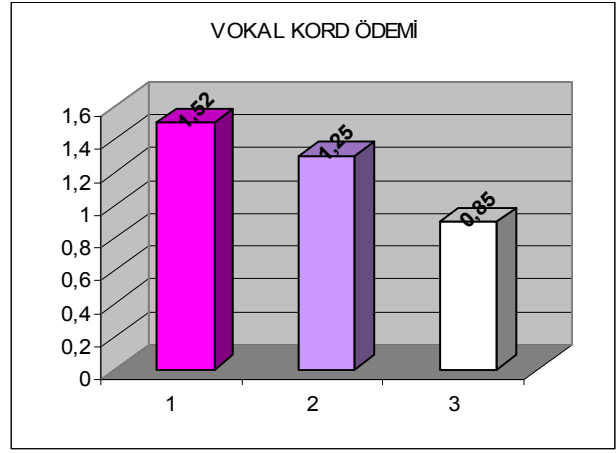
4-Vokal kord ödemi: İlk muayenede 48 kişide (%39) vokal kord ödemi izlenmiştir. Resim 4' te 3 puan alan vokal kord ödemlerinin tedaviden sonra düzeldiği, reinke ödeminin ise düzelmediği izlenmektedir (Resim5). Tedavi öncesi vokal kord ödemi olan 48 hastanın ortalama skoru $1.52 \pm 1,07$ iken, tedavisinin 1. ayında $1,25 \pm 1,10$ ve 3. ayında $0,85 \pm 1,20$ olmuştur. Vokal kord ödemindeki bu düzelme 1. ay ve 3.ay için anlamlıdır ($p<0.001$).



Resim 4: Tedavi öncesi (3 puan) ve tedavinin 3. ayı vokal kord ödemi (1 puan)

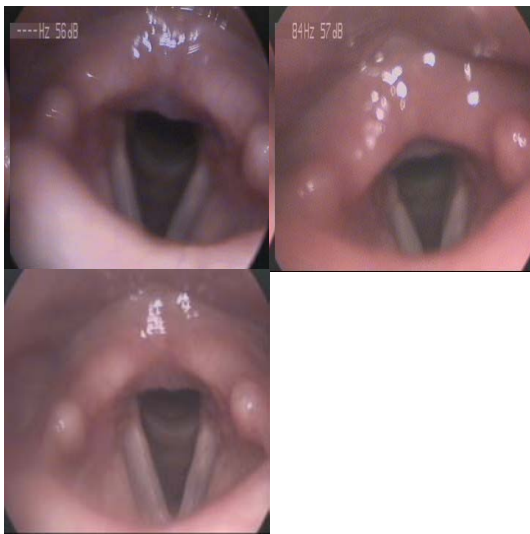


Resim 5: Tedavi öncesi (4 puan) ve tedavinin 3. ayı vokal kord (4 puan)

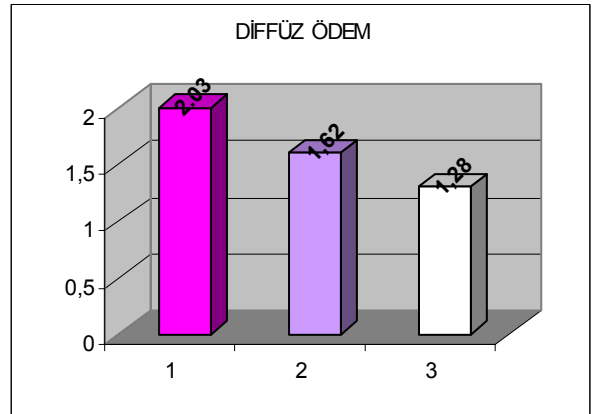


Şekil 13: Vokal kord ödemi tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı(3) puan ort.

5-Diffüz ödem: %95 ile en sık izlenen endoskopik bulgulardan biridir. Tedavinin 3. ayında hastaların %93'ünde bu bulgunun devam ettiği izlenmiştir. Ancak skorlamada aldığı puan düşmüştür. Tedavi öncesi vokal kord ödemi olan 116 hastanın ortalama skoru $2.03 \pm 0,49$ iken tedavinin 1. ayında $1,62 \pm 0,59$ ve 3. ayında $0,28 \pm 0,53$ olmuştur. Diffüz ödemdeki bu düzelme 1. ay ve 3. ay için anlamlıdır ($p < 0.001$). Ancak 3 aylık tedavi tam düzelme için yeterli olmamıştır.



Resim6: Tedavi öncesi, tedavinin 1.ve 3. ayı



Şekil 14: Diffüz ödem tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı(3) puan ort

6-Pakidermi: Bizim hasta grubumuzda en sık görülen bulgu pakidermi olmuştur (%97). Resim7’de RBS’undaki skorlamaya göre 2, 3 ve 4 puan alan pakidermiler izlenmektedir.

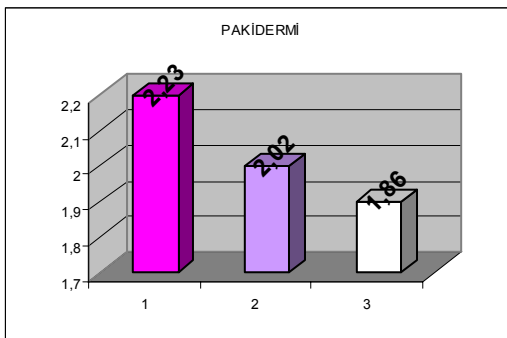


Resim 7: Tedavi öncesi pakidermi (sırayla 2,3,4 puan alan farklı hastalar)

Tedavi ile pakidermisi olan hastaların yüzdesel dağılımında pek değişiklik olmasa bile (Şekil 9), puan bazında tedavi ile meydana gelen düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Tedavi öncesi pakidermisi olan 118 hastanın puan ortalaması $2,23 \pm 0,51$ iken tedavinin 1. ayında $2,02 \pm 0,57$, 3. ayında $1,86 \pm 0,52$ olmuştur. Diffüz ödemde olduğu gibi pakidermide de 3 aylık tedavi ile tam iyileşme olmadığı için hasta sayısı azalmamakta ancak tedavi ile puanı düşmektedir.



Resim 8: Tedavi öncesi ,tedavinin 1. ve 3. ayında pakidermi



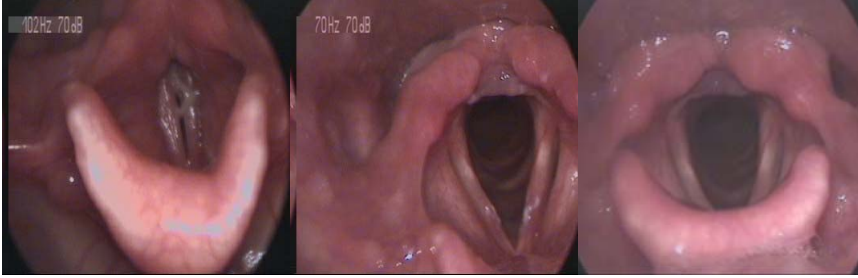
Şekil15: Pakidermi tedavi öncesi(1), tedavinin 1. ayı (2) ve 3. ayı (3) puan ort

7-Granulasyon : 122 kişilik hasta grubunun stroboskopik muaynesinde 3 adet granulasyon dokusu izlendi ve 3 aylık antireflü tedavi sonucunda düzelme olmadı.

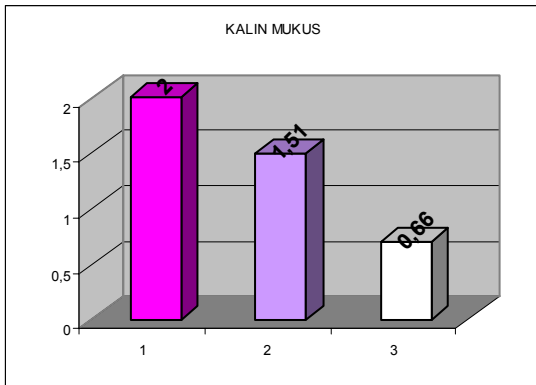


Resim 9: Tedavi öncesi granulasyon dokusu

8-Mukus: 122 hastanın 61'inde (%50) kalın endolaringeal mukus izlenmiştir. 1 aylık tedavi sonrası, tedavi öncesi 2 olan skor $1.51 \pm 0,87$ 'e , 3 aylık tedavi sonrası $0.66 \pm 0,95$ 'e düşmüştür. Endolaringeal mukustaki bu düzelme 1. ay ve 3.ay için anlamlıdır ($p<0.001$).



Resim 10: Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. ayı kalın endolaringeal mukus



Şeki16: Kalın endolaringeal mukus tedavi öncesi(1) ve tedavinin 1.ay(2) ve 3.ay(3) puan ort

RBS'ünü oluşturan bulgular dışında 3 hastada lökoplazi, 5 hastada nodül, 1 hastada kistik kitle, 1 hastada malign olmadığı düşünülen vokal kord düzensizliği ve 4 hastada intrakordal kanama mevcuttu. Tedavi sonrası vokal kord düzensizliği, lökoplazilerden biri ve intrakordal kanamalar düzeldi. Bulguları düzelmeyen hastalara MLS (Mikro Laringoskopik Surgery) önerildi. Ayrıca bir yıl önce nissen funduplikasyonu uygulanmış ancak semptomlar ve bulguları devam eden bir hastamızda antireflü tedavi ile bulgularından sadece eritem düzeldi.



Resim 11: Antireflü tedavi ile düzelen vokal kord düzensizliği.

Granulomlar dışında tüm bulgularda 3 aylık antireflü tedavi ile düzelmeler olmuştur. Ancak hangi bulgunun RBS'unun değişimini etkilediği araştırıldığında değişime en çok katkıda bulunan bulgular eritem, mukus ve vokal kord ödemi olmuştur. Daha sonra sırasıyla psödosulkus, ventriküler obliterasyon, yaygın larengeal ödem, posterior komüssür hipertrofisi ve granulomdur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

J.Cherry (19) ve K.Malcoson'un (71) ilk kez 1968'de GÖR'ün ekstraözefageal manifestasyonlarından olan LFR'ü tanımlaması ile birlikte günümüze kadar tanı ve tedaviye yönelik yüzlerce çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara rağmen tanıya götüren yollar arasında %100 sensitif ve spesifik bir yöntem yoktur. 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 (64,120). Ancak hastaların çoğu tedavi olacaklarını bilseler bile 24 saat boyunca burunlarında yabancı bir cisimle dolaşmak istememektedirler (5). Son yıllarda üzerinde çalışılan tanı yöntemlerinden larengeal duysal test ve multikanal impedansmetri ile kanda pepsin seviyelerinin bakılması gibi yöntemler umut vadeci olsa da henüz günlük kullanıma girememiş, güvenilirlik ve kullanılabilirliği, tedavi maliyeti kanıtlanmamış yöntemlerdir. Biz çalışmamızda RSİ ve RBS sınır değerlerinin üzerinde olan yani reflü olarak düşündüğümüz hastalara ampirik tedavi başlayıp tedavi sonrası endoskopik görüntüleri tekrar skorladık. Bu şekilde bulguları kantitatif hale getirdik ve tedavi sonrası skorlardaki düzelme ile tanıya ulaştık. Semptom ve bulguların skorlanması güvenilirliği ve kullanılabilirliği çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir (13,14). Bununla birlikte poliklinik şartlarında ulaşılabilirliği, hastanın yöntemi kabul etmesi, uygulama kolaylığı açısından diğer yöntemlerden çok daha üstündür. Ayrıca Amerikan Bronkoözofagus Derneği önerisine göre; ekstraözofageal reflüsü olan hastalarda özofageal pH testini yapmadan önce ampirik asit supresyon tedavisi uygulanmalıdır (92). Eğer hastalarda bu ampirik tedaviye yanıt alınamazsa bir sonraki aşama olarak pH testi yapılmalıdır. PH testini tolere edemeyen hastalara ise FEESST (flexible endoscopic evaluation of swallowing with sensory test) önerilir (92).

Bu çalışmada , bazı çalışmalardan farklı olarak (106) kadın hastalar çoğunlukta idi (%80). Bu dağılım farkının, sosyoekonomik düzeyleri düşük ev kadınlarının düzensiz beslenme şekillerine bağlı olduğu düşünülebilir. Ayrıca pediatrik LFR sık karşılaşılan bir durum olmasına karşın bu çalışmada 18 yaş altı hasta olmamasının sebebi bu grubun pediatri hekimine başvurmasından kaynaklanmaktadır.

122 hastanın yapılan laringostroboskopik muaynesinde, pakidermi ve diffüz ödem en sık izlenen bulgular, gıcık öksürüğü ve globus en sık izlenen semptomlar olmuştur. GÖR' de en sık semptom olan ve değişik çalışmalarda %89 , %64 ve %39 (30,59,93) sıklıkta görülen mide yanması ise bizim hasta grubumuzda %65 izlenmiştir.

Bu çalışmanın amaçlarından biri başlangıçta pH monitörizasyonu kullanmadan endoskopik muayene ve skora ile reflü düşünülen hastalarda tedaviye verilen cevaba göre tanıya gitmek, bir diğeri ise tedavi ile meydana gelen mukozal değişiklikleri değerlendirmektir. İncelemede LVSB kullanıldı ve kayıt yapıldı. Sonra bu kayıtlar daha güvenilir olabilmek için tecrübesi farklı bir hekim tarafından (intraobserver) farklı zamanlarda tanı ve tedavi süreleri bilinmeden tekrar değerlendirildi (tek kör olarak) ve endoskopik bulgular skorlandı.

Semptom ve bulguların skorlanması, endoskopik görüntüler ve şikayetler hakkında ortak bir dilde konuşmayı ve tedavi sonrası meydana gelen düzelmeleri kantitatif olarak değerlendirmeyi sağlar. Yapılan endoskopik kayıtlar ise tedavi öncesi ve sonrası görüntüleri karşılaştırmanın yanı sıra farklı zamanlarda bulguları tekrar değerlendirmeyi de sağlar ki bu yapılan çalışmanın güvenilirliğini artırır.

Bu çalışmada kullanılan skora sistemi Belafsky tarafından tanımlanan RBS ve RSİ olmuştur (13,14). Belafsky ve arkadaşları LFR semptomlarının varlığı ve derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek, tedavi öncesi ve sonrası semptomları karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan RSİ'yi geliştirmiştir (Tablo 3) . Belafsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi RSİ 21,2 olan 25 LFR hastasının 6 aylık tedavi sonrası RSİ

12,8'e düşmüştür. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan asemptomatik kişilerde RSI ortalama 11,6 (9,7-13,6) bulunmuştur. Sonuç olarak RSI 13 ve üzerinde olanlar anormal olarak kabul edilmiştir (14). Daha önceki çalışmalarda semptomlar sıklıklarına göre 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olacak şekilde skorlanıp total larengeal semptom skoru elde edilmiştir (21,93,118). Ancak bu skorlama sistemi tüm semptomları içermediği gibi hastalığın şiddetini de tam olarak göstermemektedir.

LFR bulgularını ve şiddetini değerlendirebilmek için ise Belafsky ve arkadaşları LFR'de sıkça saptanan 8 bulgudan oluşan RBS'nu tanımlamışlardır (19). Skorlama sisteminde skala aralığı 0 ile 26 arasındadır. Yaptıkları çalışmada 24 saat çift problu pH monitörizasyonu ile LFR tanısı konmuş 40 hastada tedavi öncesi RBS ortaması 11,5; tedavi sonrası 2. ayda 9,3 ; 4. ayda 7,3; 6. ayda 6,1 olarak bulunmuştur. 40 kişiden oluşan LFR hikayesi olmayan kontrol grubunda ise ortalama 5,2 (3,6-6,8) bulunmuş ve RBS 7 ve üzeri ise %95 doğrulukla hastada LFR vardır denilmiştir (19).

Diğer skorlama sistemlerinden Beaver'in (9) tanımladığı Laringofarengeal Reflü Hastalığı İndeksi (larenkste ödem veya eritem, lökoplaki, nodül, polip, pakidermi, web, granülom'u içeren) ile yapılan çalışmada 6 haftalık PPI tedavisi sonrası larengeal muayenede iyileşme gözlenmiştir. Powitzky (87) 6 larengeal bulguyu (psodosulkus, ventrikül obliterasyonu, posterior kommissürde kalınlaşma, granülom, aritenoidlerde eritem, vaskülarite) kapsayan yeni bir skorlama yapmış ve asemptomatik olanlara göre daha yüksek skorlar elde etmiştir. Birçok çalışmada kullanılan diğer bir skorlama sisteminde ise bulgular 0(yok), 1(hafif), 2 (orta), 3(şiddetli) olacak şekilde skorlanıp total larengeal bulgu skoru elde edilmiştir (21,93,118).

Tüm bu skorlama sistemlerine karşın RBS, LFR'nin objektif ölçümünde güvenilir ve geliştirilebilir bir yöntemdir (19). Bu metod bütün glottik ve supraglottik anatomiye içine alarak toplam bir reflü skoru oluşturmaktadır. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi açısından da diğer bahsettiğimiz skorlama sistemlerinden üstündür, çünkü nodül, granülom ve polip

gibi düzelmesi zaman alacak parametrelerin skorlandığı bir sistemde kısa süreli tedavi ile cevabın değerlendirilmesi ve tanıya gidilmesi mümkün değildir. Skorlama sırasında bilindiği gibi puanlaması en zor olan bulgu eritemdir. Mukozanın rengi bir çok değişikene bağlı olarak her muayene ve kayıta farklı izlenmektedir. Eherer ve arkadaşları (23) ayna ile indirekt laringoskopi yaparak videoya bağlı hataları önlemeye çalışmışlar, ayrıca hiperemiye epiglotun laringeal yüzü ile karşılaştırarak karar vermişlerdir. Bizim kullandığımız skorlama sisteminde ise bu değişkenliği ortadan kaldırmak için eritem, aritenoidlerin üzerinde ve diffüz diye iki şekilde skorlanmıştır.

Bu çalışmada ilk stroboskopik değerlendirme sonrası RBS 7'nin, RSİ 13'ün üzerinde olan yani reflü düşündüğümüz 122 hastaya ampirik PPI tedavisi başladık. 2x30 mg minimum 3 ay lansoprazol kullanan hastaların 1. ay ve 3. ay kontrollerinde semptom ve bulguları tekrar skorladık. Bu skorlar tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında semptom ve bulgu skorlarında 1.ay ve 3. ayda meydana gelen düşme anlamlı bulundu. Tedavi sonucu 1.ayda ve 3. ayda meydana gelen bu düzelmeye RBS ve RSİ'ne göre reflü düşünülen hastalarda tanıyı doğrulamaktadır. Bununla birlikte tedavi sonrası ve tedavi öncesi RBS ve RSİ değerleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir. Yani 3. ayda iyileşen hastalar 1. ayda düzelmeye başlayan hastalardır. Bu sonuca göre kullandığımız değerlendirme kriterleri (RBS ve RSİ) değişimin izlenmesi açısından geçerli yöntemlerdir. Bu iki değerlendirme de gösteriyor ki başlangıçta pH moniterizasyonu yapmadan skorlama ile reflü düşünülen hastalarda ampirik tedavi yaparak tanıya ulaşmak hem hasta açısından uygulaması zor bir yöntemi ikinci plana bırakmakta, hem skorlama ile ampirik tedavi yöntemlerini kombine ederek gereksiz hastalara antireflü tedavi verilmesini engellemekte, hem de tedavi ile düzelmeye objektif olarak gözlemlendiği için tam doğru tanıya ulaşılmaktadır. Ancak 3. ayın sonunda tedaviye yanıt alınamayan hastalarda pH monitörizasyonu düşünülmelidir.

Bilindiği gibi reflü larenjitin en güvenilir tanısı; antireflü tedavisi ile semptomlardaki iyileşmedir. Bu tez ilk kez Amerikan Bronkoözofagus Derneği tarafından onay almıştır

(92). Beklenen ilk randomize çift kör çalışmayı Serag ve arkadaşları yapmıştır. Larenjitli hastalara günde iki kez 30 mg lansoprazol tedavisi verip; 3 ay sonra plasebo ile kıyasladığında lansoprazol ile larengeal semptomlarda %50 gerileme plasebodaki %10'a göre anlamlı bulunmuştur (24). Wo ve arkadaşlarının (118) çalışmasında PPI tedavisiyle %67 iyileşme saptamıştır. Buna ek olarak başlangıçta bulgu ve semptom skorlarının reflüyü gösterdiği hastalarda ampirik tedavi yapmak tanıyı kesinleştirecektir. Böylece skorlama sayesinde gereksiz hastalara tedavi başlanması engellenmiş olurken, ampirik tedavi sayesinde kesin tanıya ulaşılmış olacaktır. Yapılan bir çalışmada 24-saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliği, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, posterior larenjit bulunan ve fizik muayene bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur. Ayrıca bu yazıda posterior larenjit bulgusu olan hastalarda LFR saptanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalardan da bahsedilmektedir (120).

Günümüzde asid supresyonu ile larenjitin gerilemesi dışında kesin tanı yöntemi bulunamamıştır. Proksimal özofagusa asid reflüsü bize bu hastalığı düşündürebilse de duyarlılığı az olması nedeni ile GÖR nedenli larenjit tanısında ilk yöntem olarak kullanılamamaktadır (24). Ulualp ve arkadaşlarının (106) çalışmasında hem faringeal asid reflüsü bildirilen hem bildirilmeyen posterior larenjitli hastalarda asid supresif tedaviye cevap alınmıştır. Bu gibi pH monitörizasyonun yalancı negatif sonuçları göz önünde bulundurulduğunda posterior larenjitli hastada asid reflüsü bildirilsin yada bildirilmesin asid supresif tedavi önerilmiştir (30,106). Asid döküme edilemeyen hastada asid supresif tedaviye cevap alınmasının sebebi pH monitörizasyonunun yapıldığı zaman diliminde reflünün olmamasından yani yalancı (-) sonuçtan veya ilacın plasebo etkisinden kaynaklanmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen 97 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada larenks muayenesi normal olan semptomatik hastaların %48'inde LFR bulunduğu ve 24-saatlik pH monitörizasyonu ile ispatlanmış larengofarengeal reflüsü bulunan hastaların

%39'unda larenks muayenesinin normal olduğu saptanmış, buna göre semptom ve bulguların tek başına güvenilir olmadığı savunulmuştur (120). Ancak bizim, çalışmamızda yaptığımız gibi semptom ve bulguların skorlaması yani birden fazla kriterin bir araya getirilmesi ve aynı zamanda ampirik tedavinin tanı amaçlı kullanılması tek tek semptom ve bulguya bağımlı kalmayı engellerken, pH monitörizasyonunun negatif sonuçlarından da korur.

LFR düşünülen hastalarda ampirik tedavinin rolünü gösteren pilot çalışmalar, omeprozol testini , larenjitin reflü ve diğer sebeplerinin ayrılmasında %80 efektif bulmuştur (72). Yanlış negatif omeprozol testinin sebebi yetersiz doz veya süre, yanlış pozitif omeprozol testinin sebebi ise plasebo etkisi olabilir. Yanlış pozitif sonuç larenjitin diğer sebeplerine tanı konulmasını geciktirir ve hasta gereksiz yere uzun süre omeprozol tedavisi almış olur. Bizim yaptığımız gibi semptom ve bulguların ampirik tedavi öncesi skorlanarak hasta seçimi yapılması ampirik tedavinin doğru sonuç yüzdesini arttıracaktır.

Ampirik tedavi sırasında seçilecek ilaç ve dozuda önemlidir. PPI %80 efektifliği kanıtlanmış kolay uygulanabilir, uzun sürede güvenli ilaçlardır (72). Yapılan çalışmalarda günde iki kez PPI tedavisi LFR üzerinde günde bir kez PPI tedavisine göre daha efektif bulunmuştur ve hastaların %90'ında özofagustaki asid yoğunluğunu düzenlediği görülmüştür (82,118). PPI kullanımı ile hastalarda %50-81 arasında iyileşme saptanmıştır (55,78,118). PPI'a cevap vermeyen hastalarda bazı yazarlar yatmadan önce H2RA kullanılmasını önermektedirler (82). Ancak Park ve arkadaşlarının (82) çalışmasında böyle bir ek yapılması semptom cevabında bir fark yaratmamıştır. Bu nedenle eklenen bu ilaç, tedavi maliyetini arttırmak dışında hiçbir yarar sağlamayacaktır. Günümüzde bilinen tüm PPI'leri (omeprozol, rabeprazol, lansoprozol, esomeprozol ve pantoprozolün) temel miligram ölçütlerinde benzer etki gücüne sahiptirler (38). Rabeprazol biraz daha hızlı etkiye başlama (45), esomoprozol intragastrik pH'ı daha uzun süre 4'ün üzerine çıkarma (2-4 saat) (75). pantoprozol IV formu olan tek PPI olması yönü ile diğerlerine üstünlük gösterir.

Tenatoprozol ise yeni bir PPI olup uzun plazma yarı ömrüyle diğerlerinden ayrılır (29), henüz Türkiye’de preparatı bulunmamaktadır. Bizim lansoprozolü tercih etmemizdeki sebep 30 mg olan tek preparat olması ve fiyat üstünlüğüdür. Park’ın da (82) belirttiği gibi PPI tercihinde ilacın maliyeti ve hastanın ekonomik durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Ambulatuvar pH monitorizasyonu GER için altın standart olarak kabul edilse de GER ile ilgili larinks problemlerinde %78.8’den %17.5’e kadar değişken sonuçlar bildirilmiştir (93,118). Larenks mukozası asid hasarına çok hassastır ve deneysel araştırmalar göstermiştir ki günde bir kez asid reflüsü ile karşılaşmak bile vokal kordlarda ülserasyona sebep olabilmektedir (118). Ambulatuvar pH monitorizasyonu ise bu kısa reflüleri saptayabilecek kadar hassas değildir. Bu bulgular pH monitorizasyonu ile neden değişik sonuçlar elde edildiğini açıklayabilir. Ayrıca Garrigues ve arkadaşları (30) pH monitorizasyonda normal veya anormal sonuçların posterior larenjit ve asid reflüsü arasındaki sebepsel ilişkiyi göstermede değerli bir yöntem olmadığını savunmuştur. Çünkü, larengeal mukoza özofagus mukozasına göre aside karşı farklı sensitiviteye sahiptir ve larenjitte iyileşmeye başlama ve maksimal iyileşme süresi oldukça uzundur. Ayrıca klinik cevaba bağılı lezyondaki gerileme her hastada görülememektedir.

Vaezi yaptığı çalışmada 32 hastaya 20 gün içinde iki kez test yapıp, proksimal özofagusa asid temasının günden güne değişiklik gösterdiğini saptamıştır. Bu çalışma göstermiştir ki 24 saatlik periodda pH monitörizasyonu proksimal reflüyü saptamada zayıf sensitivite ve güçlü spesifiteye sahiptir (109). pH moniterizasyonu altın standart olarak kabul edilse dahi hastaların çoğu 24 saat boyunca burunlarında yabancı bir cisimle tedavi olacaklarını bilseler bile dolaşmak istememektedirler (5). Bu nedenle pH monitorizasyonu ideal bir test olmaktan uzaklaşmaktadır. Tüm bu bilgilerin ışığında GÖR nedenli posterior larenjit düşünülen hastalara ilk gelişlerinde antireflü tedavi başlanmakta (118), ancak seçili

inatçı yada komplike olgularda veya tedaviye yanıt vermeyenlerde pH moniterizasyonu uygulanmaktadır.

Posterior larenjitte en büyük sıkıntı o anda tanıyı koyabilecek bir altın standart olmamasıdır. Ampirik tedavi, asid süpresyon tedavisine cevap için önceden görüş sağlar ve RSİ ile RBS' deki düzelmeler bizi reflü tanısına götüreceği gibi tedavinin süresi hakkında da fikir verir. Bizim çalışmamızda RBS 1 aylık tedavi ile 66 kişide, 3 aylık tedavi ile 97 kişide 7'nin altına düşmüştür. RSİ ise 1 aylık tedavi ile 31 kişide, 3 aylık tedavi ile 46 kişide 13'ün altına düştü. RBS ve RSİ'ye göre 1. ve 3. ayda reflüsü düzelenlerin sayısı anlamlıdır. RBS' ye göre ve RSİ' ye göre 1.ay ve 3.ay iyileşenler (RBS <7 ve RSİ<13 olanlar) arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p<0.001). Bu 3. ay iyileşen hastaların 1. ayda iyileşmekte olan hastalar olduğunu gösterir. 1 aylık tedavi ile anlamlı sayıda hastanın reflü skorları sınır değerinin altına düşmüştür. Bu da , 1 aylık tedavinin reflüye karar vermek için yeterli olduğu sonucunu ortaya çıkarır. Ancak biz RBS ve RSİ'yi daha objektif bir ölçüm olarak kullanabilmek amacıyla RBS<7 ve RSİ<13 olan hastaları tam, RBS<7 veya RSİ<13 olan hastaları kısmi iyileşmiş olarak kabul ettik. Buna göre 1.ay ve 3. ayda tam iyileşmiş hastalar anlamlı bir sayıya ulaşmadı. Ancak kısmi iyileşme olarak kabul ettiğimiz RSİ veya RBS'deki gelişmeler anlamlı bulundu. RSİ ve RBS arasında tedavinin hiçbir döneminde anlamlı bir ilişki saptanmadı . Sonuç olarak bu iki değerlendirme yöntemi birbirinden farklı hastaları göstermektedir ve ortak paydada birleşmeleri her zaman mümkün değildir. Bu nedenle tedaviye cevabı değerlendirirken ya da ampirik tedavi ile tanıya giderken her iki skorlamanın sınır değerinin altına düşmesini beklememiz gereksizdir. Kısmi iyileşme olduğunda yani RBS veya RSİ' lerden biri sınır değerinin altına düştüğünde ki bu çalışmamızda 1. ayda yeterli sayıda gerçekleşmiştir, tedavinin etkili olduğu ve hastaların tanısının reflü olduğu rahatlıkla söylenebilir.

Ancak tedaviyi kesmek için tam iyileşme olan semptom ve bulguların tam gerilemiş olması gerekliliği 3. ayda dahi istatistiksel olarak gerçekleşmemiştir. Bu da gösteriyor ki

LFR tedavisi GÖR gibi kısa süreli olmayacaktır. Belkide tam iyileşme olmadan tedavinin kesilmesi rekürrenslerin sebebidir. Bunun gösterilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Ampirik tedavide genellikle 1 ila 3 ay 2x1 PPI kullanılır (73). Bazı araştırmacılar 1. ayda bazıları 2. ve 3. ayda anlamlı bir iyileşme saptamışlardır. DelGaudio'nun (21) çalışmasında 30 hastadan 4 hafta sonunda yalnız 8 hastada, 8. hafta sonunda 19 hastada bütün semptomlarında iyileşme izlenirken, larinks bulgularında düzelme 8 hafta sonunda tedaviye cevap verenlerde gözlenmiştir. Buna göre LFR tedavisinde anlamlı sonuç elde edebilmek için en az 8 haftalık bir tedavi gerekmektedir denilmiştir. Vaezi ve arkadaşları (108) PPI ile reflü larenjit tedavisinde 2. ayın sonunda %47, 4. ayın sonunda ise %64 lük bir iyileşme sağlamışlardır. Hanson'ın (35) çalışmasında 3 aylık antireflü tedavi ile hastaların %96' sında şikayetler azalırken, Garrigues'in (30) çalışmasında 3 aylık PPI tedavisinden sonra hastaların yarıya yakınında iyileşme görülmüş, 6.ayda bu iyileşme %60 lara yükselmiştir. Bizim hasta grubumuzda 1. ayda RBS 7'nin altına düşen hasta %54,1 iken 3.ayın sonunda %79,5 olmuştur. 1. ayda RSİ 13'ün altına düşen hasta %25,4 iken 3. ayda %37,7 olmuştur. Bu sonuçlara göre bizim hasta grubumuzda bulgularda daha çabuk bir iyileşme gözlenmektedir. Bu önceki çalışmaların aksine bir sonuçtur. Çünkü yapılan çalışmalarda önce semptomlarda düzelme izlenmiştir. Bizim çalışmamızda semptomlarda düzelme olmakla birlikte sınır değerinin altına düşmesini iyileşme olarak kabul ettiğimiz için 3 aylık dönemde iyileşenlerin sayısı diğer çalışmalardakinden düşüktür. Örneğin Wo (118) ve arkadaşlarının çalışmasında reflü dökümente edilmiş 22 hastanın %67 sinde 2.ay sonunda şikayetler gerilemiştir.

Siupsinskiene ve Adamonis'in (95) çalışmalarında posterior larenjiti olan hastaların %65'i 4-5 haftalık ampirik tedaviden yarar görmüş ve sonuç olarak LFR tanısı için 4-5 hafta ampirik omeprazol tedavisinin kullanılabilceği yorumuna varılmıştır. DeGaudio ve Waring (21) LFR'si olan 30 hastalık bir seride 40mg esomeprazole ile 2 ayda hastaları tedavi

etmiştir. 1. ay %27 , 2. ay %63 hastada %50'den fazla semptom rahatlama, hastaların %60'ından fazlasında ise laringeal bulgu skorlarında gerileme sağlanmıştır. Biz tedavinin 1. ayında semptom ve bulgularda anlamlı bir düzelme izledik ve buna göre diyebiliriz ki 1 aylık tedavi ampirik tedavi için yeterlidir.

Bu çalışmanın en büyük eksiği, LFR' de ampirik tedavi ile ilgili birçok çalışmada olduğu gibi plasebo kontrollerinin olmamasıdır. Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, LFR semptom skorlarında ve laringeal morfolojide 3 aylık yüksek doz pantoprazol ve plasebo tedavisi ile gerileme saptanmıştır (23). Buna karşın Bilgen ve arkadaşları (16) LFR hasta grubu ile asemptomatik kişilere ampirik tedavi başlayarak pH testi ile karşılaştırmışlar, sonucunda da LFR grubunda semptom ve bulgularda anlamlı bir düzelme gözlemlemişlerdir.

Tüm bunların ek olarak , bu çalışmada tedavi ile endoskopik bulgularda meydana gelen değişimler de incelendi. LFR bulguları ile ilgili şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bir çok değişik fikir öne sürülmüştür. Örneğin psödosulkusun yüksek oranda LFR ile uyumlu bulunduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (12,42) sadece ventrikül obliterasyonunun patolojik LFR'de pH monitorizasyonu ile uyumlu bulunduğunu söyleyen yazılarda olmuştur (87).

Tedavi öncesi LFR'den interaritenoid mukoza ve vokal kordlar etkilendi ise asid supresif tedaviye semptomatik cevap 2 kat daha fazla olmuştur diyen başka bir çalışma göstermiştir ki bu bölgeler LFR'ye diğer bölgelerden daha hassastır. Bu nedenle posterior krikoid duvar, interaritenoid duvar ve vokal kordlar gibi spesifik bölgelere ait larinks bulgularını kullanarak kendimizden daha emin LFR tanısı koyabiliriz denmiştir. Daha önce LFR için patognomonik olarak düşünülen bulguların çoğu bu araştırmada asid reflü şikayeti olmayan sağlıklı kişilerde de saptanmıştır (82). Ayrıca Hicks ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada 105 sağlıklı gönüllünün %87'sinde en az 1 tane anormal laringeal bulgu saptanmıştır. Bunlar arasında interaritenoid bar (%71), aritenoid medial duvar eritemi (%30) , posterior faringeal duvarda kaldırım taşına benzer görüntü(%21), interaritenoid bar

eritemi (%15), ve aritenoid medial duvar granülaritesi (%14) bulunmaktadır (41). Bizim kullandığımız skorlama sisteminde RBS'ye göre 7 ve üzeri reflü kabul edildiği için ancak bir çok bulgunun bir arada olması ile tanıya ulaşılır. Bulguların tek tek LFR için spesifik olmaması tanıyı zorlaştırırken, reflüyü düşündüren bulgulardan en az birkaçının bir arada olmasını gerektiren RBS' u bu negatifliği ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca yaptığımız çalışmada bulguların tedaviye cevap veriyor olması da bu bulguların reflüye ait olduğunu gösterir.

Psödosulkusun yüksek oranda LFR ile uyumlu olduğunu söyleyen çalışmaların yanı sıra (12,42) kesin ilişkili olmadığını savunan çalışmalarda vardır(87). Biz çalışmamızda RBS'una göre reflüsü olan 122 hastanın 68'inde (%56) psödosulkus izledik. Antireflü tedavi ile 68 hastadaki psödosulkusun takiplerinde 3 aylık tedavi ile meydana gelen düzelmenin anlamlı olduğunu gördük. Sonuç olarak bir aylık tedaviye cevap yeterli olmasada psödosulkus 3 aylık tedaviden fayda görmüştür.

122 kişilik hasta grubumuzda sadece 15 (%12) kişide izlenmiş olan ventrikül obliterasyonu az görülmesine karşın 3. ayda anlamlı bir düzelme göstermiştir. Band, kord veya her ikisinin birden ödeminden kaynaklanan ventrikül obliterasyonu Resim 2' de de görüldüğü gibi antireflü tedavi sonrası belirgin şekilde iyileşmektedir.

Daha önceki bilgilerimizde gösteriyor ki eritem en sık ve en kesin değişken bulgudur. Reflü önerileri ve H2 bloker tedavisine hemen yanıt vermektedir. Uzun süreli bulguları olan ve inflame larenksi olan hastalarda bütün supraglottik larinkste hipervaskülerizasyon görülür (35). Sadece eritem bulunması LFR tanısı için çok zayıf bir bulgudur (102). Bizim hasta grubumuzda 104 (%85) hastada eritem izlenmiş olup 1 aylık tedavi ile birlikte puan ortalamasında anlamlı bir azalma izlenmiştir. 3.ay sonunda eritemi olan hasta %85'ten %7,4'e düşmüştür. Bu demek oluyor ki 3 aylık tedavi ile eritem birçok hastada tamamen iyileşmiştir.

Vokal kord ödemi bizim hasta grubumuzda 48 kişide (%39) izlenmiş olup tedavi ile bu kişilerin puanlarındaki düzelme 1. aydan itibaren başlamıştır. Ancak 3. ay sonunda hastaların %21'inde vokal kord ödemi hala devam etmekte idi. Bunun sebebi özellikle reinke ödeminin tedaviye dirençli olmasından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta reinke ödemi olan 10 kişinin tedavi sonrası reinke ödemi aynı şekilde devam etmekte idi. Daha düşük puan alan vokal kord ödemleri düzelirken reinke ödeminin tedaviye dirençli olması puan ortalaması düşerken kişi sayısının stabil olmasını açıklamaktadır.

Larengeal ödem, eritem gibi asid baskılayıcı tedavi ile zamanla gerileyen bulgulardan biridir (11). Bizim hasta grubumuzda tedavinin daha 1. ayında diffüz ödemde anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Yine yüzdesel dağılımda yüzdenin azalmamasının sebebi ödemin azalması ama tamamen ortadan kaybolmamasıdır.

En sık bulgulardan olan pakidermi ise posterior larenks duvarındaki değişikliklerdir. Ciddi reflü bulguları ve kronik öksürüğü olan hastalarda mukozal yanıklardakine benzer bir eskar dokusu vardır (35). Kambic ve Radsel (43), interaritenoid alanın gastrik sekresyonla karşılaşması sonucu bu bölgede epitelin tüm katlarında hiperplazi ve keratinizasyonun geliştiğini ve uygun tedaviye rağmen gerilemediğini göstermişlerdir. Bu nedenle pakiderminin irreversible bir oluşum olduğu düşünülmektedir. Beaver ve arkadaşları (43) pakiderminin kısa süreli tedavi ile gerilemediğini göstermişlerdir ancak uzun süreli tedavi ile pakidermideki değişimini gösteren ilk çalışma R. Keith Hill ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (43). Uzun süreli asid supresif tedavi alan 17 hasta en az 20 ay izlenerek tedavi öncesi ve sonrası laringeal muayeneleri kör olarak 5 otolaringolojist tarafından yapılmış ve pakidermi veya posterior komissür hipertrofisi RBS'ye göre skorlanmış ve tedavi öncesi ile sonrası pakidermi skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle pakidermi tek başına aktif LFR varlığı için güvenilir bir parametre değildir denmektedir. (43). Oysa bizim 122 hastalık çalışma grubumuzda pakidermisi olan 118 (%97) hastanın 3.ay sonunda 116 sında pakidermi devam ediyor olsada tedavi ile skorlarda anlamlı bir düzelme olmuştur.

Bu da yukardaki bilgilerin aksine pakidermide de antireflü tedavi ile düzelme olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak antireflü tedavi ile düzelen pakidermi bu bulgunun da LFR'e ait olduğunu gösterir.

Granulom, uzun dönem LFR bulgusu olmasına rağmen kesin tanı için yeterli değildir (87). Shaw ve Jeff'in (93) çalışmasında tedavi sonrası bulgu skorları tedavi öncekiler ile kıyaslandığında granülom dışında her bir kategoride iyileşme izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da granulomu olan 3 hastanın 3 aylık antireflü tedavisi sonra granulomları devam etmekteydi ve ortalama skorları değişmemiştir. Kalın endolaringeal mukus ise bizim çalışmamızda skorları tedavi sonrası 1. ve 3.ayda anlamlı şekilde düzelen bulgulardan olmuştur.

Tedaviye yanıt alınamayanlarda yetersiz asid süpresyonu, şikayetlerin devam etmesinin en sık görülen nedenidir (2,17). Eğer reflü aside değilde safraya bağlı (nonasid reflü ya da GER dışı reflü) ise yine tedaviye cevap vermeyecektir. Wo' nun (118) çalışmasında hastaların 1/3'ünde reflü dokümente edilmesine rağmen tedaviden yarar sağlamamışlardır, bu durumda reflüyü ekarte etmek doğru değildir.

Tedaviye yanıt alınamayanlarda aside karşı korunma mekanizmalarından yoksun olan larengeal mukozayı korumak için PPI'ü dozunu arttırmayı savunan yazarlar (35) olduğu gibi dozun 2X40 mg a çıkarılmasının herhangi bir yarar sağlamadığını savunanlarda (118) vardır. Bu nedenle doz arttırmadan önce tedaviye cevapsızlara PPI tedavisi altında 24 saatlik iki problu pH araştırmasına (93) gerek vardır. pH çalışmasında negatif sonuç varlığı asid süpesyonunun yeterli olduğunu ya da haslatığın hiç olmadığını düşündürür (21). Ancak probun yanlış yerleştirilmesi veya irritasyonun posterior larenjite yol açmış olduğu düşünüldüğünde pH ölçümü yanlış negatif sonuç verebilir. Bu nedenle reflü larenjitin tanısında GÖR'ünde gösterilmesi yada yüksek özofagusta (hipofarenks) 3 problu pH moniterizasyonu ile direkt asid maruziyetini göstermek lazımdır (72). Ayrıca 3 ay tedaviye rağmen düzelmeyen hastaları özofagus kanseri açısından değerlendirmekte önemlidir.

Çünkü LFR semptomları özefagus adenokarsinomu olan hastalarda GÖR semptomlarından çok daha yaygın hatta hastalığın tek semptomu olabilir. Bu nedenle özofagusun değerlendirilmesine olanak veren üst GİS endoskopisinin yapılması hem tedavi edilemeyen hastalarda GÖR'ün gösterilmesini hemde kanser açısından tarama yapılmasını sağlar. Ayrıca hastaya kabul ettirmenin zor olduğu pH monitörizasyonuna bir alternatif oluşturur. Bu nedenle son zamanlarda otorinolarigologlarca sıkça uygulanmaya başlayan transnazal özefagokopinin (TNE) önemi de artmaktadır. 3 aylık antireflü tedavisine yanıt alınamayan tüm LFR hastalarına barret taraması açısından TNE uygulanabilir (90)

Multidisipliner bir yaklaşımla belirti ve bulguların skorları , reflü monitörünün sonuçları ve ampirik tedavi denemelerinin sonuçları bir arada düşünülerek LFR'nin en doğru tanısı konulabilir (102). Oelschlager ve arkadaşları (79) asid süpresif tedaviye cevabı RBS 7 den fazla olan ve anormal hipofaringeal pH monitorizasyonu bulguları olanlarda %83 , hiç bulgusu olmayanlarda ise %44 olarak bulmuşlar ve RBS ile hipofaringeal pH monitorizasyonu LFR tanısında tamamlayıcı yöntem olarak değerlendirmişlerdir. Biz ise ancak ampirik tedaviye cevap alınmaz ise pH moniterizasyonunu öneriyoruz.

Sonuç olarak bu çalışma ile RBS 7'nin, RSİ 13'ün üzerinde olup antireflü tedaviden fayda gören hastalarda hem tanıyı kesinleştirmiş; hem de RBS ve RSİ' nin geçerliliğini göstermiş olduk. Ayrıca bu skora sistemi ile gereksiz ilaç kullanımı önlenirken, poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilecek (pH moniterizasyonu ikinci plana bırakılarak) bir yöntem elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Allen CJ, Anvari M. Preoperative symptom evaluation and esophageal acid infusion predict response to laparoscopic Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux patients who present with cough. *Surg Endosc* 2002;16:1037–41.
2. Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:34–38.
3. Anastasia Maldonado, Linda Diederich, Donald O. Castell, R. M. Gideon, Philip O. Katz : Laryngopharyngeal Reflux Identified Using a New Catheter Design: Defining Normal Values and Excluding Artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113:349–355
4. Aviv JE, Takoudes TG, Ma G, Close LG. Office-based esophagoscopy : A preliminary report. *Otolaryngol head Neck Surg* 2001; 125:170-5.
5. Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysplasia. *Ann Otol Laryngol* 2000;109:1000-6.
6. Aviv JE, Martin JH, Kim T, et al. Laryngopharyngeal sensory discrimination testing and the laryngeal adductor reflex.. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:725-30
7. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses health and disease: Preliminary studies. *Ann Otol Laryngol* 2001;110 :1099-1108.
8. Bain WM, Harrington JW, thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1983;93:175-9.
9. Beaver ME, Stasney CR, Weitzel E, et al.: Diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease with digital imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 128:103–108.
10. Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ;125:588-9.
11. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001;111:979–981.
12. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:649-52
13. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score(RFS) . *Laryngoscope* 2001;111: 1313-1317.
14. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
15. Berenberg W, Neuhauser EBD. Cardio-esophageal Relaxation (Chalasia) as a Cause of vomiting in Infants. *Pediatrics*, 5:414 -420, 1950.
16. Bilgen C, Ogut F, Kesimli-Dinc H: The comparison of an empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe Ph monitoring in laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2003, 117:386–390.
17. Bough ID, Sataloff RT, Castell DO, Hills JR, Gideon RM, Spiegel JR. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice* 1995;9:205–211.
18. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett’s esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:226-234.

19. Cherry J, Margulies SI : Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968, 78: 1937-1940
20. Dekel R, Morse C, Fass R: The role of proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2004, 64:277–295.
21. DelGaudio JM, Waring JP. Empiric Esomeprazole in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux *Laryngoscope*2003; 113:598 – 601
22. DiMarino M, Banwait K, Rattan S, et al. Beta3 adrenergic stimulation inhibits the opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 2002;123:1508-1515
23. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs GJ. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol*. 2003 May;38(5):462-7.
24. El-Serag HB, Lee P, Buchner A. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979–83.
25. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999;116:766–74
26. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998;114: 275–83.
27. Field SK, Unxderwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
28. Freston JW, Triadafilopoulos G: Review article: approaches to the long-term management of adults with GERD-proton pump inhibitor therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19(suppl 1):35–42.
29. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:655–662.
30. Garrigues V, Gisbert L, Bastida G, Ortiz V, Bau I, Nos P, Ponce J. Manifestations of gastroesophageal reflux and response to omeprazole therapy in patients with chronic posterior laryngitis : an evaluation based on clinical practice. *Dig Dis Sci*. 2003 Nov;48(11):2117-23
31. Gislason T, Janson C, Vermeire P. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158–63.
32. Goyal RK, Rattan S, Said SI. VIP as a possible neurotransmitter of non-cholin-ergic non-adrenergic inhibitory neurons. *Nature*. 1980;288:38-80
33. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1978;74:598-619
34. Hanks JB, Fisher SR, Meyers WC, Christian KC, Postlethwait RW, Jones RS. Effect of total laryngectomy on esophageal motility. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90:331-334, 1981.
35. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ: Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995 Jul;104:550-555.
36. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE, 24-h esophageal pH testing in asthmatics: Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9.

37. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395–405.
38. Hellstrom PM, Vitols S: The choice of proton pump inhibitor: Does it matter? *Pharmacol Toxicol* 2004, 94:106–111.
39. Helm JF. Effect of Esophageal Emptying and Saliva Clearance of Acid from the Esophagus. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310 : 284.
40. Helsing N Jr. Oesophagitis following total gastrectomy: a follow-up study on 9 patients 5 years or more after operation. *Acta Chir Scand* 1960;118:190-201
41. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002, 16:564–579.
42. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudodysplasia as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
43. Hill RK, Simpson CB, Velazquez R, Larson N. Pachydermia is Not Diagnostic of Active Laryngopharyngeal Reflux Disease *Laryngoscope* 2004 , 114:1557–1561.
44. Hogan WJ, Shaker R: A critical review of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003, 115(suppl 3A):201–210.
45. Holtmann G, Bytzer P, Metz M,. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:479–485.
46. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108(Suppl 4a): 120–125.
47. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-9.
48. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8 Suppl): 9–14.
49. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN. Ambulatory 24-Hour Double-Probe pH Monitoring: The Importance of Manometry. *Laryngoscope* 2001; 111:1970 –1975
50. Johnston N, Bulmer D. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:481–491.
51. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and Carbonic Anhydrase Isoenzyme III as Diagnostic Markers for Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 2129 –2134
52. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987; 92:466-471.
53. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gas-troesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, et al (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002: 599-618
54. Kahrilas PJ: Upper esophageal sphincter function during antegrade and retrograde transit. *Am J Med* 1997;103:56-60.

55. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321–326
56. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701-6.
57. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalance of reflux in 113 consecutive petients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:385-8.
58. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32-5.
59. Koufman JA, Belafsky PC, Daniel E, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9.
60. Koufman JA, Blalock PD. Is voice rest never indicated? *J Voice* 1989;3:87-91
61. Koufman JA. Gastroesophageal Reflux Disease. In: *Otolaryngology / Head and Neck Surgery*. Cummings CW et al. 1993; 2351.
62. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 7-9.
63. Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002; 81: (Suppl 2) 10-13.
64. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesoph-ageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1-78.
65. Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26.
66. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330–5.
67. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response. *Laryngoscope* 2005; 115:1230–1238
68. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ. Nissen Fundoplication Surgery for Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux (EER). *Laryngoscope* 2002, 112:1762 –1765.
69. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm seconrady to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996; 106:1502-5.
70. Lutfi RE, Torquati A and Richards WO. The endoscopic radiofrequency approach to management of GERD. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004, 12:191–196
71. Malcomson, K.G. Globus Hystericus vel Pharyngis (A Reconnaissance of Proximal Vagal Modalities). *J Laryngol Otol* 1968, 82:219-230.
72. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Jan;116(1):41-6.

73. Meyer TK, Olsen E and Merati A . Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004, 12:519–524
74. Miller, F.A. , DoVale, J. And Gunther, T. Utilization of Inlying pH Probe for Evaluation of Acid-Peptic Diathesis.*Arch Surg*, 89:199-203,1964.
75. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2616–2620.
76. Mittal RK, Balaban DH. The esoph-agogastric junction. *N Engl J Med*. 1997; 336:924-932. 2
77. Napierkowski J, Wong RKH. Extraesophageal Manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003;326(5):285– 299.
78. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147–2151.
79. Oelschlager BK, Eubanks TR, Hillel A. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal–laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002, 6:189–194.
80. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987; 96;387-92.
81. Öz F, Aksoy EA. Laringofarengeal Reflü. *Deomed Medikal Yayıncılık*, 2005; 1-24
82. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response. *Laryngoscope* 2005; 115:1230–1238
83. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 14-18
84. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux . *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26
85. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann otol laryngol* 2001; 110;1114-6.
86. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Laryngol* 2000 (Suppl 184):10-14
87. Powitzky ES, Khaitan L, Garrett CG. Symptoms, quality of life, videolaryngoscopy, and twenty-four-hour triple-probe pH monitoring in patients with typical and extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, 112: 859–865.
88. Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a Risk Factor for Laryngeal Cancer? *Laryngoscope* 2005; 115:486–491
89. Rattan S, Fan YP, Puri RN. Comparison of angiotensin II (Ang II) effects in the internal anal sphincter (IAS) and lower esophageal sphincter smooth muscles. *Life Sci*. 2002;70:2147-2164

90. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter JG, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg* 2004; 239(6):849-56.
91. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:192-7
92. Sasaki CT, Toohill RJ. Introduction. *Ann Otol Rhino Laryngol Suppl* 2000;184:2-3.
93. Shaw GY and Jeff P . Laryngeal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Before and After Treatment With Omeprazole. *Southern Medical Journal* 1997; 90:1115-22
94. Shaw GY, Searl JP, Young JL, Miner PB. Subjective, laryngoscopic and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 10:410-418, 1996
95. Siupsinskiene N, Adamonis K. Diagnostic test with omeprazole in patients with posterior laryngitis. *Medicina (Mex)* 2003, 39:47-55.
96. Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001, 110:1117-1119.
97. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelval S. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without ronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20.
98. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 56:912-914, 1969.
99. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M. Reflux of gastric juice and glue ear in children [letter]. *Lancet* 2002;359:493.
100. Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F. Progress with novel pharmacological strategies for gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2004, 64:347-361.
101. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in the pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103(5A):100-106.
102. Tutuian R and Castell DO. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:174-179
103. Ulualp S, Toohill R, Shaker R. Secondary esophageal peristalsis is preserved in patients with posterior laryngitis (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114: 1291.
104. Ulualp SO, Toohill RI, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:725-730, 1999
105. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 1998;108:1354-1357.
106. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 16-22.
107. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(4):785-801.
108. Vaezi MF, Douglas MH, Ours TM. ENT manifestations of GERD: a large prospective study assessing treatment outcome and predictors of response [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120 Suppl:A118.

109. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92:825-9.
110. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-907
111. Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:1041–1049.
112. Vakil NB, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Vanagunas A: Absence of an upper esophageal sphincter response to acid reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:606-610.
113. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2255–9.
114. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
115. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER) [abstract]. *Gastroenterology* 1987;92:1694
116. Williams R, Ali G, Wallace K, Cook I. Esophagopharyngeal acid regurgitation: dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999;117:1051–1061.
117. Winkelstein A. Peptic esophagitis: A new clinical entity. *JAMA* 1935;104:906-8.
118. Wo JM, Grist WJ, Gussack G, Delgaudio JM, Waring JP. Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 1997 Dec; 92(12):2143-4
119. Xue S, Katz PO, Banerjee P, et al.: Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1351–1356.
120. Yorulmaz İ. Larengofarengeal reflü, derleme. *KBB-Forum* 2002; 1(1):22-34



TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
K.B.B. BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ – SES LABORATUARİ
REFLÜ SEMPTOM SKORLAMA FORMU

R1

Sıraselviler cad. 80060 Taksim, İstanbul

Tel: +90-212-2524300/3044

Faks: +90-212-2526300

AD-SOYAD:
DOĞUM YERİ -TARİHİ:
CİNSİYET:
TEL:

PROTOKOL NO:
TARİH:
MESLEK:
DOKTOR:

| REFLÜ SEMPTOM İNDEKSİ | YOK | ÇOK AZ | AZ | ORTA | ŞİDDETLİ | ÇOK ŞİDDETLİ |
|---|-----|--------|----|------|----------|--------------|
| SES KISIKLIĞINIZ VAR MI? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BOĞAZ TEMİZLEME İHTİYACI HİSSEDİYOR MUSUNUZ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BURUN ARKASINDAN, GENİZDEN AKINTI VAR MI? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| YİYECEK, İÇECEK, HAP YUTARKEN ZORLANIYOR MUSUNUZ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| YEMekten SONRA YADA YATINCA ÖKSÜRÜK TUTUYOR MU? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| NEFES ALMA GÜÇLÜĞÜ VEYA BOĞULMA HİSSİ OLUYOR MU? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GICIK ÖKSÜRÜĞÜ OLUYOR MU? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BOĞAZDA TAKILMA HİSSİ VAR MI? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| MİDE YANMASI, GÖĞÜS AĞRISI, HAZIMSIZLIK, AĞIZA ACI SU GELMESİ VAR MI? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| SESİNİZDE İNCELME YADA KALINLAŞMA OLUYOR MU? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| KONUŞURKEN YORULUP DURMA İHTİYACI HİSSEDİYOR MUSUNUZ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |



TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
K.B.B. BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ – SES LABORATUARI
REFLÜ BULGU SKORLAMA FORMU

R2

Sıraselviler cad. 80060 Taksim İstanbul

Tel: +90-212-2524300/3044

Faks: +90-212-2526300

AD-SOYAD:
DOĞUM YERİ -TARİHİ:
CİNSİYET:
TEL:

PROTOKOL NO:
TARİH:
MESLEK:
DOKTOR:

| REFLÜ BULGU SKORLARI | |
|----------------------------------|----------------|
| PSOUDOSULKUS (İNFLAGLOTTİK ÖDEM) | 0 YOK |
| | 2 VAR |
| VENTRİKÜLER OBLİTERASYON | 0 YOK |
| | 2 PARSİYEL |
| | 4 KOMPLET |
| ERİTEM-HİPEREMİ | 0 YOK |
| | 2 ARİTENOİDLER |
| | 4 DİFFÜZ |
| VC ÖDEMİ | 0 YOK |
| | 1 HAFİF |
| | 2 ORTA |
| | 3 CİDDİ |
| | 4 POLİPOİD |
| DİFFÜZ LARENGEAL ÖDEM | 0 YOK |
| | 1 HAFİF |
| | 2 ORTA |
| | 3 CİDDİ |
| | 4 OBTRÜKTİF |
| POSTERİOR KOMMISSÜR HİPERTROFİSİ | 0 YOK |
| | 1 HAFİF |
| | 2 ORTA |
| | 3 CİDDİ |
| | 4 OBTRÜKTİF |
| GRANULASYON | 0 YOK |
| | 2 VAR |
| KALIN ENDOLARENGEAL MUKUS | 0 YOK |
| | 2 VAR |
| TOTAL | |