

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



EROZİV ÖZOFAJİT VE LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ HASTALARI ARASINDAKİ
FARKLI KLİNİK TABLOLARIN OLUŞMASINDA ÖZOFAGEAL MUKOZAL
DUYARLILIĞIN ROLÜ OLABİLİR Mİ?

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi
Dr. Murat Korkmaz

Ankara/2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



EROZİV ÖZOFAJİT VE LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ HASTALARI ARASINDAKİ
FARKLI KLİNİK TABLOLARIN OLUŞMASINDA ÖZOFAGEAL MUKOZAL
DUYARLILIĞIN ROLÜ OLABİLİR Mİ?

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi
Dr. Murat Korkmaz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Uğur Yılmaz

Ankara/2006

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KA05/77 nolu araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada eroziv özofajit hastaları ile Laringofaringeal reflü (LFR) hastalarının reflü ile ilişkili semptom profillerini, endoskopik muayenelerini, asid reflü patern özelliklerini ve özofageal mukozal duyarlılık özelliklerini karşılaştırdık. Bunları yaparken amacımız: 1- LFR ve eroziv özofajit hastalarındaki farklı klinik semptom ve muayene bulgularının nedenlerinden birinin özofageal mukozal duyarlılıktaki farklılık olup olmayacağını , 2- Eroziv özofajit yada LFR semptom ve muayene bulgularının oluşmasında reflü paterninin önemini araştırmaktı.

Çalışmamıza Gastroenteroloji ve Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi kliniklerinde rutin muayeneler sırasında eroziv özofajit ve LFR hastalığı tanısı alan hastalar alındı. Tüm hastalara ayrıntılı semptom sorgulama formu dolduruldu. Her iki bölüm tarafından endoskopik muayeneleri yapıldı. 24 saatlik pHmetre monitorizasyonu ve Bernstein testi yapıldı.

Çalışmamızı 27 eroziv özofajit, 28 LFR hastası tamamladı. GÖRH ile ilişkili semptom ve endoskopik muayene bulguları eroziv özofajit grubunda daha fazlaydı. LFR ile ilişkili endoskopik bulgu skorları LFR grubunda fazla iken LFR ile ilişkili semptom skorları arasında anlamlı fark bulunamadı. Bernstein testi pozitiflik oranları eroziv özofajit grubunda %77 (27 hastanın 21'inde) iken LFR grubunda bu oran %28 (28 hastanın 8'inde) olarak bulundu. Üst özofageal sfinkterin hemen üzerine yerleştirilen 2. proba olan patolojik asid reflüsü her iki grupta da benzer (eroziv özofajit grubunda %44,4 hasta, LFR grubunda %46,4) olmasına rağmen asid reflüsü ile endoskopik muayene bulguları uyumlu değildi. Alt özofageal sfinkterin 5 cm üzerine yerleştirilen 1. proba olan patolojik asid reflü oranları benzer olmasına rağmen (eroziv özofajit grubunda %77,8 iken LFR grubunda %67,9) eroziv özofajit varlığı her iki grupta farklı idi (eroziv özofajit grubunda %100, LFR grubunda %25). Semptom olarak hem retrosternal yanma hem de regurjitasyon eroziv özofajit grubunda daha fazla gözlemlendi. Her iki grup arasında total, ayakta, yatarak olan reflü süresi ve reflü sayıları benzer bulundu.

LFR hastalarında GÖRH ile uyumlu semptom ve endoskopik muayene bulgularının daha az görülme nedenlerinden biri de mukozal duyarlılık azlığı ile ilişkili olabilir. Reflü paterninin patolojik asid reflüsü ile oluşan semptom ve mukozal hasar arasındaki farkı açıklamada yetersiz kaldığımızı düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Özofageal mukozal duyarlılık, eroziv özofajit, laringofaringeal reflü, Bernstein testi

ABSTRACT

In this study, we compared symptom profiles, endoscopic findings, acid reflux patterns, and esophageal mucosal sensitivity in patients with erosive esophagitis and patients with LPR. Our aims were as follows: (1) to assess whether mucosal sensitivity is related to different combinations of symptoms and lesions in LPR and erosive esophagitis; (2) to determine whether reflux pattern is important in the development of the symptoms and lesions of GERD or LPR.

We conducted a prospective study of 55 consecutive, unselected new patients ; 27 erosive esophagitis patients and 28 LPR patients. Each patient completed a questionnaire and underwent complete otolaryngologic and gastroenterologic examinations, including videolaryngoscopy and upper GI endoscopy, Bernstein testing, and 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring.

The mean GERD-related symptom score in the erosive esophagitis group was significantly higher than that in the LPR group . The LPR group had a significantly higher mean reflux finding score than the erosive esophagitis group respectively . The erosive esophagitis group had a significantly higher rate of Bernstein test positivity than the LPR group . Pathologic acid reflux rates to both sensors were similar between two groups These results were inconsistent with the endoscopic findings. Both retrosternal heartburn and regurgitation symptoms were higher in erosive esophagitis patients. Total, supine, and upright reflux time and numbers were similar between the two groups.

The paucity of classical GERD symptoms and lesions in LPR patients could be attributable to mucosal insensitivity. In addition, mucosal insensitivity, but not reflux pattern, could play a role in elucidating the discordance between acid reflux and symptom degree and the subsequent mucosal injury.

Key Words: Esophageal mucosal sensitivity, erosive esophagitis, laryngopharyngeal reflux, Bernstein test

İÇİNDEKİLER

Dizim	Sayfa No
Özet ve Anahtar sözcükler.....	i
Abstract and key words.....	ii
İçindekiler.....	iii-iv
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	v
Şekil ve tablolar dizini.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ.....	2
3. GENEL BİLGİLER.....	3
3.1. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI.....	3
3.2. ANTİREFLÜ MEKANİZMALAR.....	3
3.2.1 ALT ÖZOFAGEAL SFİNKTER.....	3
3.2.2 DİYAFRAGMATİK KISKAÇ.....	4
3.3.3 ANATOMİK ÖZELLİKLER.....	4
3.3.4 HİATUS HERNİSİ.....	4
3.3.5 MİDE İÇERİĞİ.....	5
3.3.6 ÖZOFAGEAL KLİRENS MEKANİZMALARI.....	5
3.3.7 ÖZOFAGEAL EPİTELYAL DİRENÇ.....	6
3.3.8 ÖZOFAGEAL HİPERSENSİTİVİTE.....	6
3.3.9 DİĞER NEDENLER.....	6
3.3 TANISAL TESTLER.....	6
3.3.1 BERNSTEİN TESTİ.....	7
3.3.2 pH MONİTORİZASYONU.....	7
3.4 LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ.....	7
3.4.1 PREVELANS.....	8
3.4.2 FİZYOPATOLOJİ.....	8
3.4.3 SEMPTOMLAR.....	8
3.4.4 BULGULAR.....	9

3.4.5 GÖRH İLE FARKLILIKLAR.....	9
3.4.6 TANI.....	9
4. BİREYLER VE YÖNTEM.....	11
4.1 BERNSTEİN TESTİ.....	11
4.2 24 SAATLİK pH MONİTORİZASYON.....	11
4.3 GÖRH İÇİN DEĞERLENDİRME.....	12
4.4 LFR İÇİN DEĞERLENDİRME.....	12
4.5 İSTATİSTİK.....	14
5. BULGULAR	15
5.1 Semptom analizi	16
5.2 Endoskopik bulgular.....	16
5.3 Bernstein testi.....	17
5.4 24 saatlik pH monitorizasyonu.....	17
6.TARTIŞMA.....	20
7.SONUÇLAR.....	24
8. KAYNAKLAR.....	25-27

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- GÖRH : Gastroözofageal reflü hastalığı
GÖR : Göstroözofageal reflü
LFR : Laringofaringeal reflü
KBB : Kulak Burun Boğaz
AÖS : Alt özofageal sfinkter
GİS : Gastrointestinal sistem
RFS : Reflü Bulgusu Skoru
RSI : Reflü Semptom İndeksi
RÖ : Reflü özofajit
FMRI : fonksiyonel Magnetik Resonans Görüntüleme

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil-Tablo No	Sayfa No
Şekil 1: Gastroözofageal reflüden sorumlu etyolojik faktörler.....	3
Şekil 2 : Özofagogastrik bileşke anatomisi.....	4
Şekil 3 :Geçici AÖS gevşemelerini koordine eden nöral yollar.....	5
Tablo 1: GÖRH ile ilişkili kulak, burun ve boğaz ile ilgili semptomlar.i.....	9
Tablo 2: GÖRH ile ilişkili kulak, burun ve boğaz ile ilgili bulgular.....	9
Tablo 3 : GÖRH ile LFR arasındaki farklılıklar.....	10
Tablo 4 : Reflü Semptom İndeksi (Reflux Symptom Index-RSİ).....	13
Tablo 5 : Reflü Bulgusu Skoru (Reflux Finding score-RFS).....	14
Tablo 6: Hasta gruplarının demografik özellikleri, semptom profilleri ve RFS bulguları.....	15
Tablo 7: Üst GİS endoskopi bulguları.....	16
Şekil 4: Üst GİS endoskopi bulgular.....	17
Şekil 5: Bernstein testi sonuçları.....	18
Tablo 8 : 24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyon sonuçları.....	18
Şekil 6: Distal sensöre patolojik reflü oranları (%).....	19
Şekil 7: Proksimal sensöre patolojik reflü oranları (%).....	19

1.GİRİŞ

GÖRH; laringofaringeal reflü (LFR) denilen bir dizi laringofaringeal bölge ile ilişkili semptom ve bulgularla ilişkili olabilir. Günlük pratikte KBB polikliniklerine başvuran hastaların %4-10'unun GÖRH ile ilgili semptom veya bulgulara sahip olduğu tahmin edilmektedir (1).

LFR patogenezi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Kabul gören mekanizmalardan ilki mukozanın direkt olarak asid-pepsin maruziyeti sonucu hasarlanmasıdır. Bir diğeri kronik öksürük ve boğaz temizleme ihtiyacına neden olan vagal aracılıklı refleksler sonucu laringofaringeal semptom ve lezyonların ortaya çıkmasıdır (2,3). Bazı yazarlar da özofageal motilite bozukluklarının ve özofagus üst sfinkter disfonksiyonunun laringeal bölgeye patolojik reflü yoluyla yol açabileceğini iddia etmektedir (4).

Özofageal mukozal duyarlılık kişiler arasında farklılıklar gösterir. Mukozal duyarlılıktaki bu farklılıkların laringofaringeal semptom ve lezyonların oluşumunda önemli bir yere sahip olabilir.

Asid reflü paterni ve özofageal mukozal duyarlılığın LFR patogenezindeki rolü ile ilgili bilgiler mevcut literatürde yeterince tartışılmamıştır.

LFR'de klasik reflü semptomlarının seyrek olduğu, buna karşın 24 saatlik özofagus pH ölçüm sonuçlarının benzer olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Reflü larinjit hastalarında retrosternal yanma oranlarını %6-43 arasında (5, 6) bulan, eroziv özofajit oranlarını beklenenden daha düşük olduğunu gösteren (6,7) değişik çalışma raporları bildirilmiştir (5,6) . Ossakow ve ark. LFR hastalarında patolojik asid reflüsünün yüksek (%68) fakat Bernstein test pozitifliğinin düşük (%5) olduğunu bildirmişlerdir (8). GÖRH ile LFR arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır Söz konusu bu durum günlük pratikte bazen gereğinden fazla, bazen de olması gerekenden az hastada GÖRH yada LFR tanısı konmasına , tedavide hatalara neden olmaktadır. Bu tip hastalara hangi tanısal işlemlerin ne zaman ve ne sıklıkla yapılması gerektiği iyi bilinmemektedir. LFR eğer asid reflüsü ile ilgili bir hastalık ise LFR'li hastalardaki semptomlar, endoskopik muayene bulguları ile patolojik asid reflü oranları arasında bir uyumsuzluk vardır. Bizim bu çalışmayı yapmamızın nedeni, bu duruma açıklama getirebilmektir. İki olasılık üzerine çalışmamızı tasarladık. Birincisi, LFR'li hastalarda özofagusta mukozal duyarlılık daha az olduğu için asid reflü ile retrosternal yanma oluşmuyor olması, ikincisi ise reflü paterninin farklı olabileceği idi.

2.AMAÇ

GÖRH; laringofaringeal reflü (LFR) denilen bir dizi laringofaringeal bölge ile ilişkili semptom ve bulgularla ilişkili olabilir. LFR patogenezi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Asid reflü paterni ve özofageal mukozal duyarlılığın LFR patogenezindeki rolü ile ilgili bilgiler mevcut literatürde yeterince tartışılmamıştır.

Özofageal mukozal duyarlılık kişiler arasında farklılıklar gösterir. Mukozal duyarlılıktaki bu farklılıkların laryngofarengal semptom ve lezyonların oluşumunda önemli bir yere sahip olabilir

Bu çalışmayı tasarlariken yaparken amacımız:

1-LFR ve eroziv özofajit hastalarındaki farklı klinik semptom ve muayene bulgularının nedenlerinden birinin özofageal mukozal duyarlılıktaki farklılık olup olmayacağını,

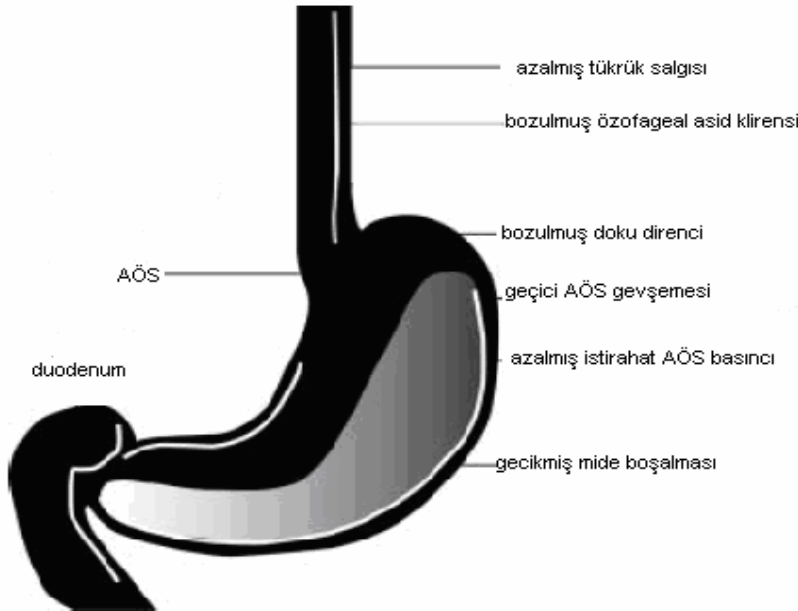
2- Eroziv özofajit yada LFR semptom ve muayene bulgularının oluşmasında reflü paterninin önemini araştırmaktı.

3.GENEL BİLGİLER

3.1 Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH); gastrik içeriğin özofagusa geri kaçıışı sonucu oluşan semptom ve mukozal lezyonlara verilen addır (9). Geri kaçan mide içeriğinin etkileri özofagusu aşar ve daha yukarı bölgelere ulaşırsa yada refleks mekanizmalar aracılığıyla oluşan özofagus dışı bölgelerdeki mukozal hasar veya bunlara bağlı oluşan semptomlara da ekstraözofageal reflü hastalığı denmektedir. GÖRH birden çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

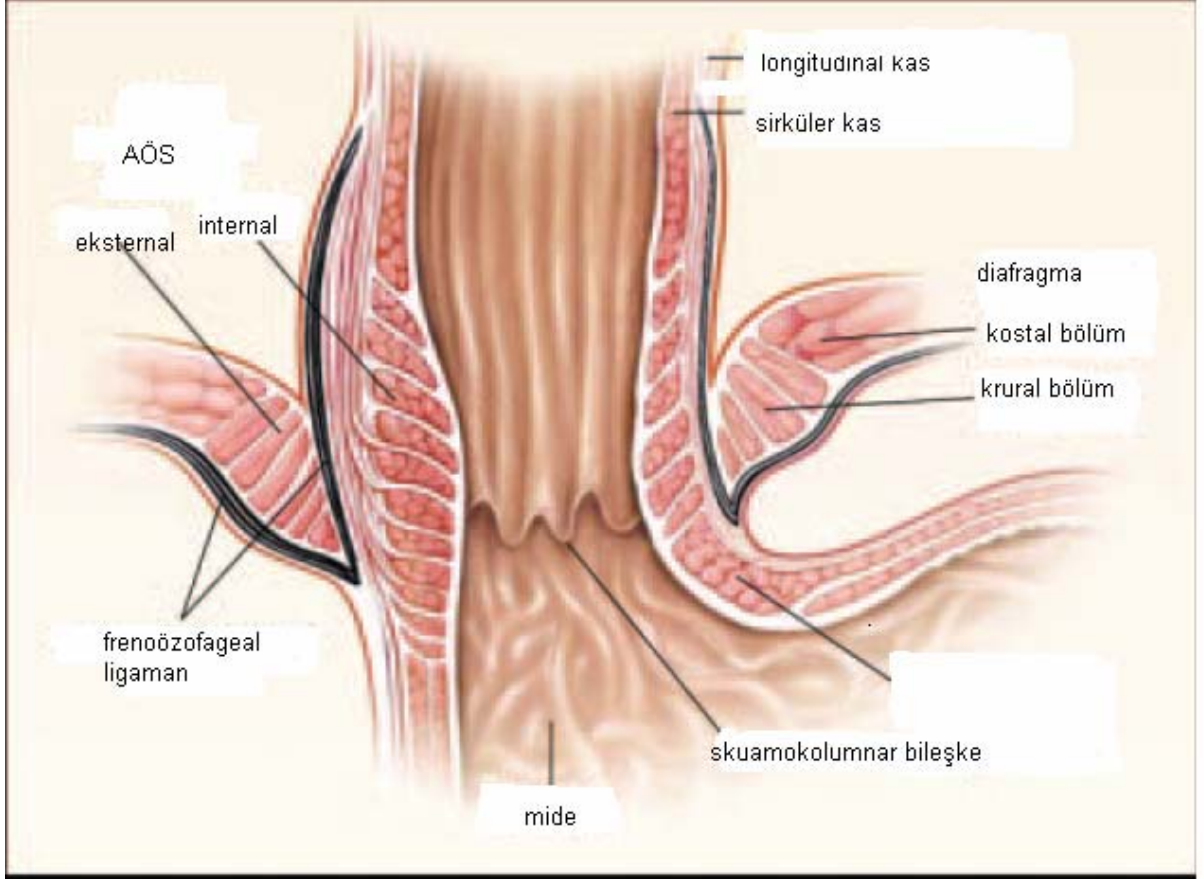
Şekil1:Gastroözofageal reflüden sorumlu etyolojik faktörler (10)



3.2 -Antireflü mekanizmalar

3.2.1-Alt özofageal sfinkter (AÖS): Alt özofagus sfinkteri özofagus duvarındaki özelleşmiş sirküler kaslardan oluşan yaklaşık 1-3.5 cm'lik bir segmenttir. Mideden 10-45 mmHg daha yüksek bir istirahat basıncı sağlayarak reflüyü engeller. AÖS disfonksiyonu birkaç şekilde olabilir. Sürekli gevşek AÖS, artmış karın içi basınca yetersiz AÖS cevabı ve geçici AÖS gevşeme dönemleri reflüye neden olabilir. Bunların arasında geçici AÖS gevşeme dönemlerinin daha fazla fizyopatolojik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Şekil 2 : Özofagogastrik bileşke anatomisi (10)



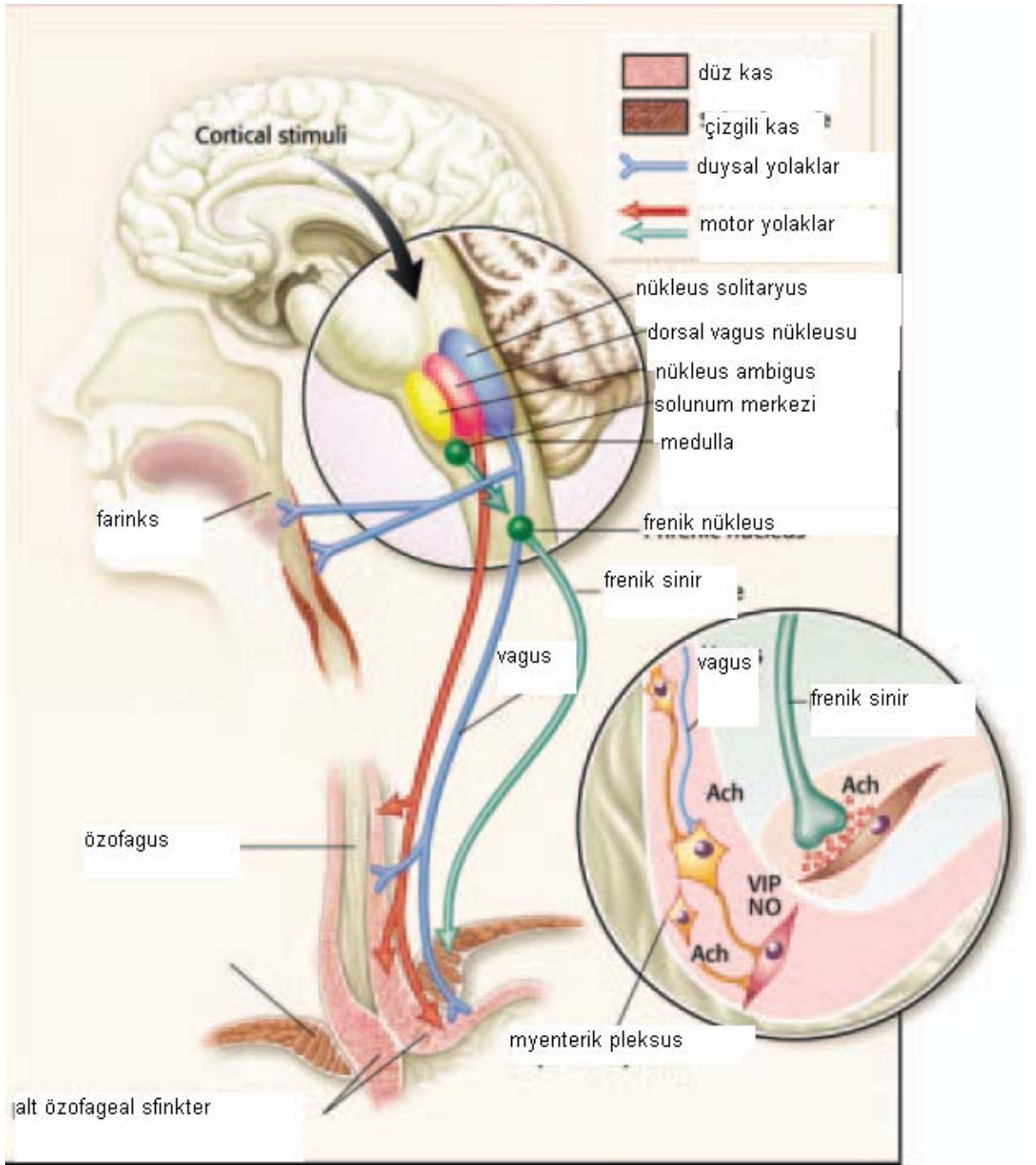
3.2.2 Diyafragmatik kısıkaç: Özofagus göğüs boşluğundan abdomene özofageal hiatus denilen diyafragmanın sağ krusundaki açıklıktan geçerek girer. Diyafragmatik krusun kontraksiyonu karın içi basıncının arttığı durumlarda eksternal sfinkter gibi işlev görerek reflüye engel olur.

3.2.3 Anatomik özellikler: Mide ile özofagusun birleşiminde oluşan aç-His açısı-, abdomen içinde seyreden distal özofagus bölgesi reflüyü önleyen anatomik yapılar arasında yer alır.

3.2.4 Hiatus hernisi: Hiatus hernisi AÖS basıncını düşürerek, geçici AÖS gevşemelerini indükleyerek, diyafragmatik kısıkaçın eksternal basısını engelleyerek reflüye zemin hazırlar (11).

3.2.5 Mide içeriği : Mide içeriğindeki asid, pepsin, safra ve pankreatik enzimler özofagusa potansiyel olarak zarar verebilecek maddeler arasında yer alır. Mide boşalmasında gecikme de gastrik distansiyona, daha fazla asid sekresyonuna ve geçici AÖS gevşemesine yol açarak reflüye yol açar.

3.2.6 Özofageal klirens mekanizmaları: Özofagus klirensinde dört önemli bileşen rol alır. Yerçekimi etkisi, peristaltik dalgalar, tükürük ve intrinsik özofageal bikarbonat üretimi fizyolojik olarak lümendeki potansiyel zararlı maddelerin etkilerini engellerler.



Şekil 3 :Geçici AÖS gevşemelerini koordine eden nöral yollar (10)

3.2.7 Özofageal epitelyal direnç: Mukozada bulunan bir dizi yapısal ve fonksiyonel bileşenler sonucu koruyucu bir bariyer oluşur. Preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal savunma bölümleri olarak üç alt başlıkta değerlendirilebilir. Preepitelyal savunmada submukozal bezlerden kaynaklanan sekresyonlar ve başta bikarbonat olmak üzere tükrükte bulunan maddelerden oluşan, kısmen zayıf tampon gücü olan ince bir sekresyon tabakası vardır. Epitelyal düzeyde ise hücre membranı ve hücrelerarası bileşke kompleksi gibi hidrojen iyonunun geri diffüzyonunu engelleyen bariyerler, hücre içi ve hücrelerarası tampon sistemleri (bikarbonat, proteinler, fosfat), ve hücre membranındaki iyon taşıyıcıları (Na^+/H^+ değiştiricisi, Na^+ bağımlı $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değiştiricisi) savunmada rol oynarlar. Postepitelyal düzeyde de kan dolaşımı önemli bir yeri tutar. Tüm bu savunma sistemleri birlikte koordine bir şekilde çalışarak mukozayı zararlı etmenlere karşı korurlar (12).

3.2.8 Özofageal hipersensitivite: GÖRH olan olgular sıklıkla aside daha duyarlıdır. Bir çalışmada özofagusa asid infüzyonu sonrasında reflü semptomları olanlarda %88, kontrollerde %15 retrosternal yanma şikayeti olduğu gözlenmiş (13). Mukozal duyarlılığı belirleyen değişik faktörler vardır. Reflü materyalindeki zararlı maddelerin miktarı, temas süresi, yukarı uzanım miktarı, daha önce aside maruziyet durumu yanma hissinin oluşmasında önemlidir (12). Eroziv yada noneroziv reflü hastalarının hepsinde özofagus mukozasındaki hücreler arası mesafenin arttığı, hidrojen iyon geçirgenliğinin arttığı, antisekretuar tedavi sonrası ise normale döndüğü transmisyon elektron mikoskopi ile gösterilmiştir (14,15). Özofagusta artmış asid maruziyeti olmaksızın hissedilen retrosternal yanma durumunda visseral hipersensitivitenin de rolü olduğu bildirilmiştir. Bu olayın nedeni henüz aydınlatılamamıştır fakat duysal uyarıların serebral korteks düzeyinde işlenmesinde-değerlendirilmesindeki etkileşimler sonucu olduğu düşünölmektedir.

3.2.9 Diğer nedenler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mukozaya direkt zarar verirler. *H.pylori* ajanının GÖRH için koruyucu olabileceğini bildiren çalışmalar vardır.

3.3 Tanısal testler

GÖR hastalarının %60-70'ini noneroziv reflü hastaları oluşturur. Bu yüzden üst gatsrointestinal sistem endoskopisi tanı için gerekli değildir. Tanıda şüphe varsa, komplikasyonların taranmasında, tedaviye direnç varlığında yapılabilir.

3.3.1 Bernstein testi : 1958'de Bernstein ve Baker ilk kez kendi adları ile anılan bu testi tarif etti (16). Göğüs ağrısının kardiyak-özofageal kökenli olup olmadığını ayırd etmek için tasarladıkları bu çalışmada 10 GÖRH olan bireyin 9'unda test pozitif iken GÖRH olmayan 21 hastanın 20'sinde test negatif sonuç verdi. %90 duyarlı, %95 özgül olduğunu düşündükleri bu testin daha sonra yapılan çalışmalarda doğruluk oranlarının bu denli yüksek olmadığı görüldü. Jung ve arkadaşları pH monitorizasyonu ile Bernstein testi sonuçları arasında korelasyon bulamamış (17), Johnston ve arkadaşları GÖRH olanların %39'unda Bernstein testini pozitif olarak saptarken Richter ve arkadaşları bu oranı %24.5 olarak bulmuştur. Hewson ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 7 çalışmanın özetinde Bernstein testinin duyarlılığı ortalama %77 (%41-100), özgüllüğü ise %86 (%50-100) olarak bildirilmiş (16). Yirmidört saatlik pH monitorizasyon sonuçları ile test sonuçları arasındaki uyumsuzlukları açıklamada reflü materyalinin sadece asidten ibaret olmadığı, mide içeriğinde bulunan pepsin, safra asidi, pankreatik enzimlerin de olaya katıldığına göz önüne alınması gerektiği söylenmiş. Reflü ile ilişkili özofagus distansiyonu sonucu yanma hissi oluşabilir. Asid ile indüklenen kalıcı (sustained) özofageal kontraksiyonların da yanmaya neden olabileceği bildirilmiş (16).

3.3.2 PH monitorizasyon: Ambulatuvar pH ölçümü ile asid reflü paterni, sıklığı ve süresi hakkında bilgi edinilip semptomlar ile asid reflüsü arasındaki korelasyon değerlendirilebilir. Standart pH ölçümü ile toplam asid reflü sayısı, 5 dakikadan uzun süren asid reflü sayısı, en uzun asid reflü süresi gibi veriler elde edilebilir fakat asid reflü tanısı için en sık kullanılan parametre pH<4 altında geçen toplam zaman oranıdır. Her laboratuvarın belirlenmiş normal değerleri değişebilmekle beraber pH<4 toplam zaman oranının %4.5 üzerinde olması patolojik asid reflü varlığını gösterir. Asid reflüsü ile yanma hissinin görülmesi arasında iyi bir korelasyon olmadığı bilinir. Patolojik düzeyde asid reflü episodlarının %20'sinden daha azının yanma hissi ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular da çoğu reflü olayının yanma hissini tetiklemediğini gösterir. GÖRH tanısı için en duyarlı test olduğu bilinmekle beraber günlük pratikte tanı için rutin kullanımı kısıtlıdır.

3.4 Laringofaringeal Reflü

GÖRH; laringofaringeal reflü (LFR) denilen bir dizi laringofaringeal bölge ile ilişkili semptom ve bulgularla ilişkili olabilir (4).

Dr. L. A Coffin ilk kez 1903 yılında GÖR ile laringeal hastalıklar arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Yıllar sonra 1968 yılında Cherry ve Margulies baryumlu grafilerle tanısını koydukları 3 GÖRH olgusunda larinkste kontakt ülserlerini göstermişlerdir (18). Ohman ve arkadaşları ise 1983 yılında laringeal kontakt ülseri olan 43 hastada 24 saatlik pH monitarizasyonu uygulamışlar ve %51'inde patolojik düzeyde GÖR tesbit etmişlerdir. 1969 yılında Kaufmann ve arkadaşları LFR ile vokal kord granülomlarının ilişkisi gösteren çalışmalarını sunana kadar aslında LFR'nin klinik önemi üzerinde yeteri kadar durulmadığı görüldü (19). Bu yayından sonra da LFR ile fonksiyonel disfoni (20), subglottik stenoz (21), laringospazm (22), pakidermi (5) hatta vokal kord karsinomları (5) arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar hızla literatürde yerini almaya başladı.

3.4.1 Prevalans: Günlük pratikte KBB polikliniklerine başvuran hastaların %4-10'unun GÖRH ile ilgili semptom veya bulgulara sahip olduğu tahmin edilmektedir (1). Kontakt larinks ülserli hastaların %74'ünde GÖRH olduğu ileri tanısal yöntemlerle gösterilmiştir. Bu gerçek de GÖRH'nın gastroenteroloji bölümü dışındaki bölümlerle de yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

3.4.2 Fizyopatoloji: LFR patogenezi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Kabul gören mekanizmalardan ilki mukozanın direkt olarak asid-pepsin maruziyeti sonucu hasarlanmasıdır. Laringeal semptom ve bulgusu olan hastalarda proksimal özogasusa daha fazla asid reflüsü olduğunu söyleyen yayınların yanında normal düzeyde asid reflüsü olduğunu iddia eden çalışmalar literatürde bildirilmiştir (2, 3). Bir diğeri kronik öksürük ve boğaz temizleme ihtiyacı sonucu gelişen vagal aracılıklı refleksler sonucu larengofarengeal semptom ve lezyonların ortaya çıkmasıdır. Her iki mekanizmanın birlikteliğini savunan görüşler de vardır. Bazı yazarlar da özofageal motilite bozukluklarının, özofagus üst sfinkter disfonksiyonunun bu olaya yol açabileceğini iddia etmektedir (4). Larinks mukozasını örten tükrük tabakasının olmaması sonucu koruyucu bikarbonat, mukus, epitelyal büyüme faktörlerinin yokluğu, peristaltizma olmayışı, intarselüler bikarbonat üretiminin eksikliği larinks mukozasını en ufak bir müdahaleye karşı bile savunmasız bırakmaktadır.

3.4.2 Semptomlar:

Tablo 1: GÖRH ile ilişkili kulak, burun ve boğaz ile ilgili semptomlar

Apne	Globus hissi
Kronik öksürük	Ses kısıklığı
Disfaji	Laringospazm
Disfoni	Otalji
Aşırı boğaz temizleme ihtiyacı	Postnazal akıntı
Boğaz ağrısı	

3.4.3 Bulgular:

Tablo 2 : GÖRH ile ilişkili kulak, burun ve boğaz ile ilgili bulgular

<u>Tip</u>	<u>Belirtiler</u>
Laringeal	Ödem, hiperemi, interaritenoid değişiklikler, granülomlar, kontakt ülserler, pakidermi larinjit, rekürren lökoplaki, laringomalazi, vokal nodüller, polipler, tümörler,subglottik stenoz, striktürleri neoplazm
Faringeal	Hiperemi, posterior farinkste lenfoid hiperplazi
<u>Diğer</u>	<u>Uyku apne, ani bebek ölüm sendromu</u>

3.4.4 GÖRH ile farklılıklar: LFR ile GÖRH arasında semptomlar ve reflü paterni açısından bir ilişki olup olmadığı net değildir. Literatürde LFR hastalarının genelde gündüz ve ayakta iken daha fazla reflülerinin olduğu buna karşılık GÖRH hastalarında ise gece ve yatar pozisyonda daha fazla reflülerinin olduğu bildirilmektedir (23). Bu iki grup arasındaki en bariz farklılıklardan biri de LFR hastalarında retrosternal yanma şikayetinin ve eroziv özofajitin daha az görülmesidir (23). GÖRH olanlarda LFR hastalarına göre özofagusun daha uzun sürelerle asid reflüsüne maruz kaldığı bilinmektedir (5).

3.4.5 Tanı: LFR tanısı semptom ve muayene bulgularına göre yapılabilir fakat 24 saatlik çift sensörlü (özofageal ve faringeal/laringeal) pH ölçüm sonuçları tanıda altın standart yöntemdir. Bu yöntem tanıda şüphe varsa, tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir.

Tablo 3 : GÖRH ile LFR arasındaki farklılıklar

	<u>GÖRH</u>	<u>LFR</u>
Semptomlar		
Retrosternal yanma/regürjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji, globus	+	++++
Bulgular		
Özofajit	++++	+
Laringeal inflamasyon	+	++++
Tanısal testler		
Eroziv/Barrett's özofajit	+++	+
Patolojik özofageal pH monitorizasyon	++++	++
Patolojik faringeal pH monitorizasyon	+	++++
Özofageal dismotilite	+++	+
Bozulmuş özofageal asid klirensi	++++	+
Reflü paterni		
Yatar pozisyonda (gece)	++++	+
Ayakta (gündüz)	+	++++
Her ikisi	+	++
Tedaviye cevabı		
Diyet ve hayat tarzı değişiklikleri	++	+
Tek doz proton pompa inhibitörü	+++	+
Çift doz proton pompa inhibitörü	++++	+++

4. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji ve Kulak-Burun-Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi bölümlerinin polikliniklerine ayaktan başvuran toplam 55 hasta alındı. Hastalar 1-Eroziv özofajit ve 2-LFR hastalığı olan hastalar olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Bu tanılar üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi ve laringolojik endoskopi bulgularına göre kondu.

Her hastaya ayrıntılı bir sorgulama formu dolduruldu. Videolarinoskopi ve üst GİS endoskopi ile tüm hastaların lezyonları aynı doktor tarafından tesbit edilip, kayıtları alındı, Bernstein testi , daha sonra da 24 saatlik pH monitorizasyonu yapıldı. Asid baskılayıcı tedavi almakta olan hastaların tedavileri bu çalışmalara başlamadan en az 7 gün öncesinde kesildi.

Çalışmamız için 5 Mayıs 2005 tarihli 2005/AP-545 sayılı etik kurul onayı, fakültemiz etik kurulu tarafından alındı. Tüm hastalardan yazılı onay formu alındı.

4.1 Bernstein testi

Özofageal mukozal duyarlılığın araştırılması için standart modifiye Bernstein testi yapıldı (16). Test sırasında önce serum fizyolojik, ardından 0,1 N HCL ve daha sonra da tekrar serum fizyolojik alt özofagus sfinkterinin 10 cm üzerine 10 dakika boyunca 6 ml/dakika hızda nazogastrik sonda aracılığı ile verildi. Hastalar test sırasında serum fizyolojik yada HCL verilmesinden haberdar değildi. İnfüzyon sırasında hastalara retrosternal bölgede yanma hissedip hissetmedikleri soruldu. Hasta HCL infüzyonu sırasında yanma hissedip, serum fizyolojik infüzyonu sırasında bu yanmanın geçtiğini söylediğinde test sonucu pozitif olarak kabul edildi.

4.2 24 saatlik pH monitorizasyonu

Her hastaya 24 saatlik çift sensörlü ambulator pH monitorizasyonu tetkiki uygulandı. Bu çalışmada Digitrappor MK III ambulator pH monitörü (Synectics Medical AB, Stockholm, Sweden) ve Zinetics 24 TM çift sensörlü pH kateterleri (Zinetics Medical Inc, Salt Lake City, UT, USA) kullanıldı. pH kateterleri; aralarında 15 cm mesafe bulunan iki sensör içeriyordu. Test analizleri için Synectics EsopHagram software PW 2.04 versiyonu kullanıldı. Üst GİS endoskopi işlemi sırasında tahmini olarak tesbit edilen alt özofagus sfinkterinin mesafesi hesaplandı. Buna ilaveten transnazal olarak takılan kateter mideye

ulaştığında mide içi pH ölçüldü, asid pH'nın yükselmeye başladığı yerden 5 cm daha yukarı çekilerek kateter yerleştirildi. Üst sensör de yaklaşık olarak hastanın üst özofageal sfinkterinin hemen altına gelecek şekilde yerleştirilmiş oluyordu. pHmetre kayıtları yaklaşık 24 saat olarak alındı. Üst ve alt sensörler için patolojik sınırları aşan eşik değerler için (pH < 4'ün altında kalan toplam zamanın yüzdesi) literatürde kabul görmüş referans aralıkları esas alındı (25) Buna göre alt sensör için üst sınır değerleri şu şekilde belirlendi: total pH < 4 zamanı için: %4.7 ,ayakta pH < 4 zamanı için %5.1 , yatarak pH < 4 zamanı için %5.2 idi. Üst sensör için ise üst sınır değerleri şöyle tesbit edildi: total pH < 4 zamanı için: %1.4 ,ayakta pH < 4 zamanı için %1.9 , yatarak pH < 4 zamanı için %1.3 . Bu değerlerin üzerine çıkan hastalarda patolojik düzeyde asid reflüsü olduğu kabul edildi.

4.3 GÖRH için değerlendirme

Retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları klasik GÖRH ile ilişkili semptomlar olarak kabul edildi ve bu iki semptomdan oluşan skor “GÖRH ile ilişkili semptom skoru “ olarak değerlendirildi. Tüm hastalara uygun lokal faringeal anestezi ve intravenöz midozalam ile sedasyon sonrası üst GIS endoskopi yapıldı. İşlem sırasında Olympus GIF-XQ 240 videogastroskop (Olympus, Key-Med, London, UK) cihazı kullanıldı. Hastalarda tesbit edilen özofageal lezyonlar Los Angeles sınıflaması kullanılarak değerlendirildi. Anatomik özofagusun distal kesiminde eğer 1 cm veya daha fazla olarak kolumnar epitel ile döşeli mukoza varsa buradan biyopsiler alındı, histopatolojik olarak intestinal metaplazi varsa hastada “Barrett’s özofagus” olduğu kabul edildi. Endoskopi işlemi sırasında tesbit edilen diyafragmatik kısılcacın üzerinde 2 cm den fazla gastrik mukozanın varlığında ise hastada “hiatus hernisi” olduğu kabul edildi. Diyafragmatik kısılcacın üzerinde 2-3 cm arasında gastrik mukoza tesbit edildiğinde küçük hiatus hernisi olarak adlandırıldı. İstirahat halinde alt özofagus sfinkter basıncı 0-4 mmHg arasında ise gevşek LES olarak adlandırılır (26). Biz manometrik inceleme yapmadığımız için endoskopi işlemi sırasında hava vermeden özofagus alt bölgesindeyken sfinkter bölgesinin spontan olarak sürekli açık halde olduğunu gözlemlediğimizde bunu gevşek LES olarak adlandırdık.

4.4 LFR için değerlendirme

Her hastanın ayrıntılı tıbbi hikayesi ve laringeal bölgenin muayenesi yapıldı. Sorgulama için 9 sorudan oluşan Belafsky ve arkadaşları tarafından literatürde daha önce tarif edilen (27) reflü semptom indeksi (RSI) kullanıldı. RSI değerlendirmesinde hastalar 0 (hiç

semptom yok) ile 45 (tüm semptomlar en ciddi şekilde mevcut) puan arasında puan aldı. (Tablo 4)

Hastaların Laryngostrobe 8010 B, Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany cihazı kullanılarak ayrıntılı laringeal bölge muayenesi yapıp kayıtları alındı. Muayene sonrasında daha önce Belafsky ve arkadaşları (8) tarafından tarif edilen 8 maddelik Reflü bulgusu Skoru (Reflux finding score -RFS) kullanılarak hastalarda LFR varlığı objektif kriterlere dayanarak tesbit edildi. Bu skor sistemine göre hastalara 0 (hiç bulgu yok) ile 26 (tüm bulguların en şiddetli şekilde varlığı) arasında puan verildi (Tablo 5). Belafsky RFS skoru 7'den büyük olgularda %95 doğrulukla LFR olduğunu belirtmiştir. Bu yüzden biz de 7 puan üzerinde RFS skoru olan hastaları LFR hastası olarak kabul ettik.

Tablo 4 : Reflü Semptom İndeksi (Reflux Symptom Index-RSİ) : LFR ile ilişkili 9 semptomun varlığı ve derecesi (Toplam 45 puan)

Son bir ay içinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?

Hastalara şikayetinin ciddiyetine göre 0-5 arasında bir puan vermeleri istendi.

- 1- Seste kabalaşma veya ses ile ilgili problemler
- 2- Boğaz temizleme ihtiyacı
- 3- Boğazda aşırı balgam veya postnazal akıntı
- 4- Katı, sıvı gıdaları yutmada yada ilaçları içmede güçlük
- 5- Yemek sırasında veya yatarken öksürük
- 6- Yeme- içme sırasında solunum zorlukları veya soluk borusuna bir şey kaçma hissi
- 7- Günlük hayatını etkileyen , rahatsızlık veren öksürük
- 8- Boğaza bir şey yapışmış yada lokma takılmış hissi
- 9-Retrosteral yanma, göğüs ağrısı, hazımsızlık veya regürjitasyon

Tablo 5 : Reflü bulgusu skoru (Reflux Finding score-RFS) : Videolaringoskopi sırasında tesbit edilen LFR bulgularının varlığı ve derecesini gösteren skor sistemi

- 1- Ventriküler obliterasyon (0=yok, 2=parsiyel, 4= komplet)
- 2- Eritem, hiperemi (0=yok, 2= sadece aritenoidlerde var, 4=yaygın)
- 3- Vokal fold ödemi (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede, 3=ciddi, 4=obstrükte edici)
- 4- Diffüz larinks ödemi (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede, 3=ciddi, 4=obstrükte edici)
- 5- Posterior kommissürde hipertrofi (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede, 3=ciddi, 4=obstrükte edici)
- 6- Granülom/granülasyon (0=yok, 2= var)
- 7- Kalın endolaringeal mukus (0=yok, 2= var)
- 8- Psödosulkus (İnfraglottik ödem) (0=yok, 2= var)

4.5 İstatistik

İstatistik analizler Statistical Packages for Social Sciences (SPSS) (version 11.0; SPSS, Inc Chicago) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlerken “One-Sample Kolmogorow-Smirnow Testi” kullanıldı. Gereken durumlarda rakamların logaritması ve karekökü alınarak veri transformasyonları yapıldı.

İki hasta grubu arasındaki semptom profilleri, RFS bulguları ve 24 saatlik pH monitorizasyonu sonuçları karşılaştırılırken parametrik “Student’s t testi” kullanıldı.

Kategorik veriler karşılaştırılırken “Chi-square (χ^2) testi” kullanıldı. Farklılıklar 0.05 düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar frekans ve yüzde olarak ve ortalama ve standart sapma (\pm SD) olarak belirtildi.

P değeri<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. Bulgular

Çalışmaya alınan 55 hastanın 27'si eroziv özofajit, 28'i ise LFR grubunda bulunuyordu. Her iki grubun demografik verileri karşılaştırıldığında benzer şekilde olduğu görüldü. Yalnızca eroziv özofajit grubunda erkek hastaların, LFR grubunda ise kadın hastaların daha fazla olduğu dikkati çekti. Hastaların demografik özellikleri, semptom profilleri ve RFS bulguları tablo 6'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 6: Hasta gruplarının demografik özellikleri, semptom profilleri ve RFS bulguları

	Eroziv özofajit	LFR	<i>p</i> değeri
Hasta sayısı (n)	27	28	
Yaş (yıl)	50.33 ± 14.17	53.75 ± 12.92	0.35
Cinsiyet (erkek/kadın)	19/8	10/18	0.01
Vücut kitle indeksi	27.35 ± 3.88	27.9 ± 3.86	0.57
Sigara içimi	3/27 hasta (11%)	4/28 hasta (14%)	0.87
Alkol kullanımı	3/27 hasta (11%)	3/28 hasta (10%)	0.91
GÖRH ile ilişkili semptom skoru (0–10)	4.7 ± 2.8	2.8 ± 2.7	0.01
Regürjitasyon skoru (0–5)	2.11 ± 1.82	1.34 ± 1.04	0.02
Retrosternal yanma skoru (0–5)	2.55 ± 1.67	1.19 ± 0.88	0.01
(RFS) (7–26 puan)	6.3 ± 2.9	9.6 ± 2.6	0.0001
RSI (0–55 puan)	14.0 ± 7.9	16.1 ± 4.9	0.232

5.1 Semptom analizi

GÖRH ile ilişkili semptom skoru eroziv özofajit grubunda LFR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (4.7 ± 2.8 vs. 2.8 ± 2.7 , sırasıyla $p = 0.01$). Regürjitasyon semptom skoru eroziv özofajit grubunda 2.11 ± 1.82 iken LFR grubunda bu değer 1.34 ± 1.04 olarak bulundu ($p=0.02$). Retrosternal yanma semptom skoru da anlamlı olarak eroziv özofajit grubunda daha yüksek bulundu (2.55 ± 1.67 vs 1.19 ± 0.88 , sırasıyla, $p=0.01$). Her iki grubun LFR ile ilişkili semptom skorları-RSI- karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu (16.1 ± 4.9 vs. 14.0 ± 7.9 LFR ve eroziv özofajit grubu için sırasıyla $p = 0.23$).

5.2 Endoskopik bulgular

Laringeal bölgenin endoskopik muayene incelemesinde elde edilen verilerde reflü bulgusu skoru (RFS) LFR grubunda eroziv özofajit grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (9.6 ± 2.6 vs. 6.3 ± 2.9 , sırasıyla $p = 0.0001$).

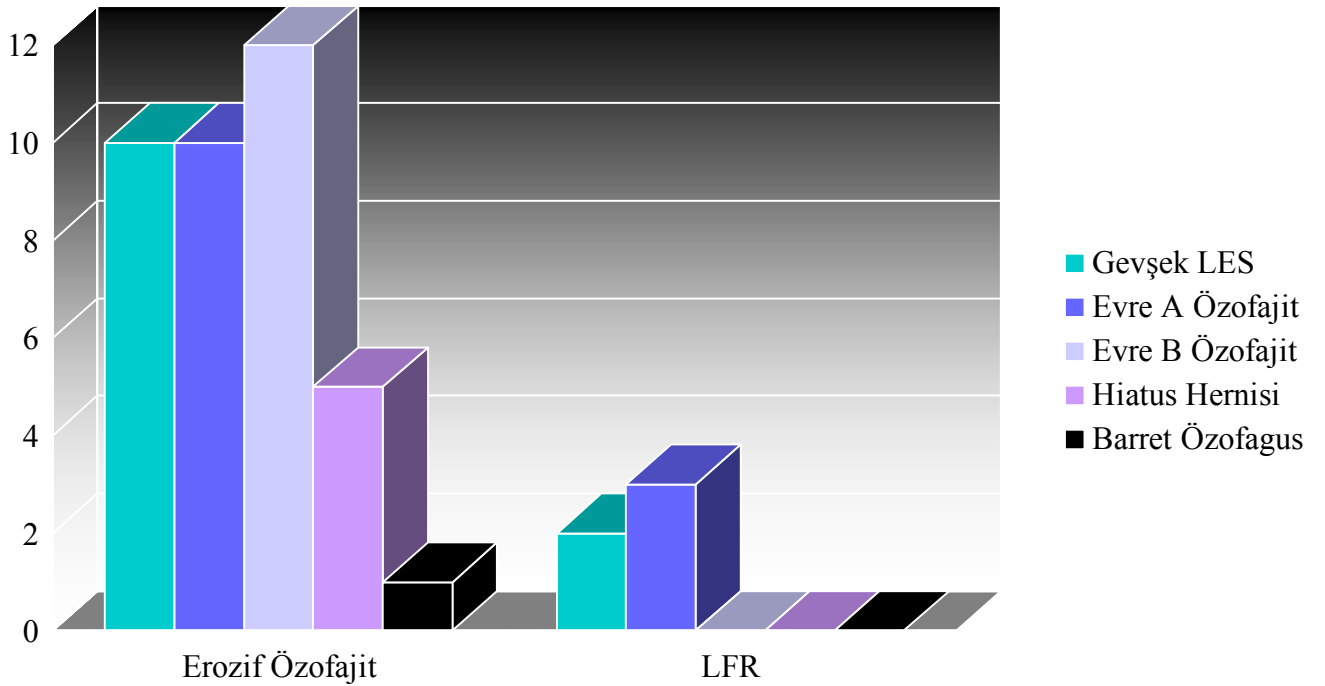
Alt özofageal bölgenin üst GİS endoskopik incelemesi sonrasında LFR grubunda sadece 7 hastada eroziv özofajit olduğu (6 hastada Evre A, 1 hastada Evre B eroziv özofajit) tesbit edildi. Kalan 21 LFR hastasının endoskopik olarak özofagus normal görünümdeydi. Eroziv özofajit grubunda bulunan 27 hastanın 13'ünde Evre A, 14'ünde Evre B özofajit görüldü. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$)

Tablo 7: Üst GİS endoskopi bulguları

	Eroziv özofajit (N :27)	LFR (N :28)	P değeri
Eroziv özofajit (n)	27	7	0.000
Evre A Özofajit (n)	13 (48.1%)	6 (21.4%)	<0.001
Evre B özofajit (n)	14 (51.9%)	1 (3.6%)	<0.001
Hiatus hernisi (n)	6 (22.2%)	1 (3.6%)	0.003
Gevşek alt özofagus sfinkteri (n)	18 (66.7%)	7 (25%)	0.002
Barret's özofagus(n)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	0.97

Eroziv özofajit grubunda 6 hastada küçük hiatal herni saptanırken LFR grubunda sadece 1 hastada küçük hiatal herni tesbit edildi ($p=0.003$). Endoskopik olarak alt özofagus sfinkterinin gevşekliği eroziv özofajit grubunda 18 hastada, LFR grubunda ise 7 hastada tesbit edildi ($p=0.002$). Barret's özofagus varlığı her iki grupta da sadece 1 hastada bulundu.

Şekil 4: Üst GİS Endoskopi Bulguları



5.3 Bernstein testi

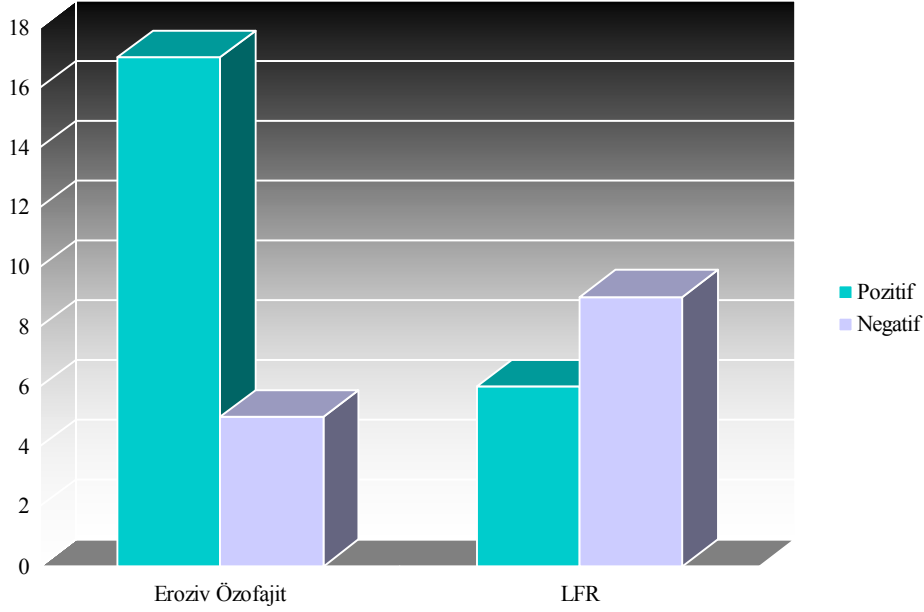
Eroziv özofajit grubunda 27 hastanın 21'inde Bernstein testi pozitif olarak saptanırken LFR grubunda ise sadece 28 hastanın 8'inde test pozitifliği görüldü. Aradaki farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi ($p=0.0001$).

5.4 24 saatlik pH monitorizasyonu

Eroziv özofajit grubunda 12 hastada (%44.4), LFR grubunda 13 hastada (%46.4) oranda proksimal sensöre (üst özofageal sfinkterin hemen altına yerleştirilen sensör) patolojik düzeyde asid reflüsü saptandı ($p=0.88$). Laringofaringeal bölgenin videolarinoskopik incelemesinde ise LFR hastalarında eroziv özofajit hastalarına oranla belirgin derecede daha fazla reflü ile ilişkili mukozal lezyonlar dikkati çekti. Proksimal sensör için DeMeester

skorları her iki grup arasında benzer bulundu (Eroziv özofajit hastalarında 12.83 ± 4.10 , LFR hastalarında 15.05 ± 4.65 , $p=0.72$).

Şekil 5: Bernstein testi sonuçları

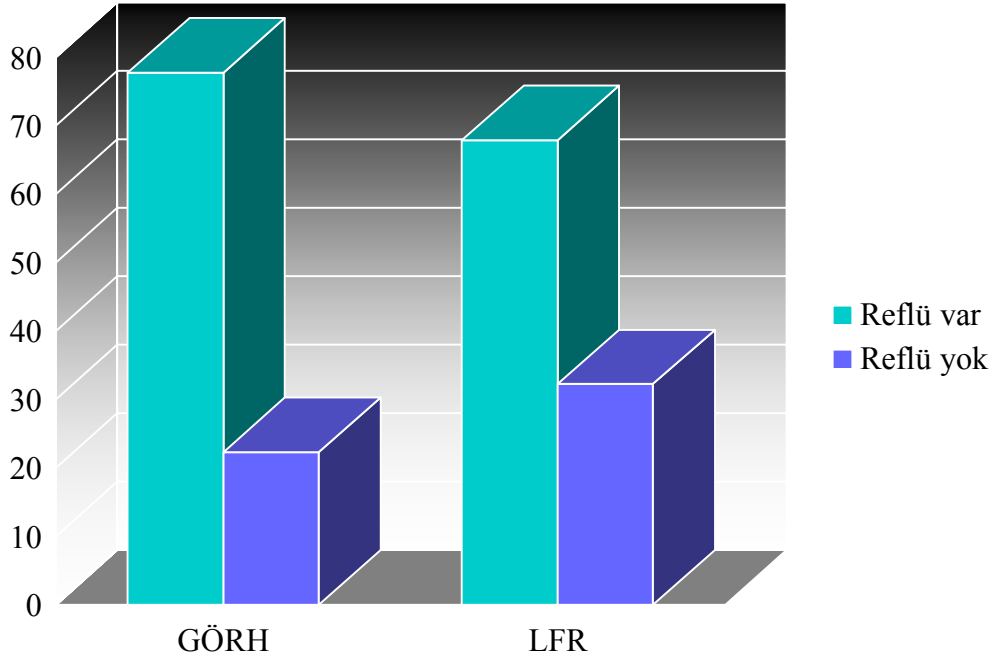


Distal sensöre (Alt özofagus sfinkterinden 5 cm yukarı yerleştirilmiş sensör) ulaşan patolojik asid reflüsü oranları da her iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi. Bu değerler eroziv özofajit hastaları için 21 hasta (%77.8), LFR hastaları için 19 hasta (%67.9) şeklinde idi ($p=0.49$). Distal sensör için DeMeester skorları her iki grup arasında benzer bulundu (Eroziv özofajit hastalarında 62.25 ± 9.53 , LFR hastalarında 55.47 ± 10.49 , $p=0.63$). Her iki grup arasında $pH<4$ altında geçen zaman oranı yatar pozisyonda, ayakta ve toplam zamanlar göz önüne alınarak karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu.

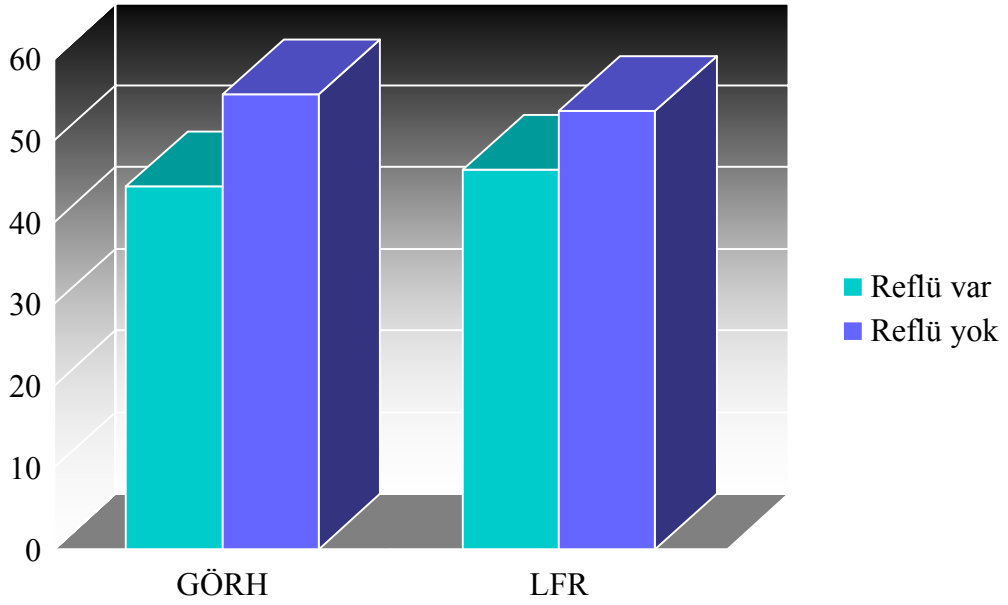
Her iki grup arasında toplam reflü sayıları yatar pozisyonda, ayakta ve toplam zamanlar göz önüne alınarak karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu.

24 saatlik pH monitorizasyon verileri Tablo 9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Şekil 6: Distal sensöre patolojik reflü oranları (%)



Şekil 7: Proksimal sensöre patolojik reflü oranları (%)



Tablo 8 : 24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyon sonuçları

	Eroziv özofajit N:27	LFR N:28	p
Distal sensöre patolojik asid reflüsü (n)	21 (77.8%)	19 (67.9%)	0.49
Proksimal sensöre patolojik asid reflüsü (n)	12 (44.4%)	13 (46.4%)	0.88
Proksimal sensörde pH<4 geçen toplam zaman yüzdesi	2.95 ± 1.09	3.40 ± 1.38	0.80
Proksimal sensörde ayakta iken pH<4 zaman yüzdesi	2.89 ± 1.02	3.68 ± 1.51	0.66
Proksimal sensörde yatar pozisyonda iken pH<4 zaman yüzdesi	2.64 ± 1.62	2.42 ± 0.81	0.90
Proksimal sensördeki toplam reflü sayısı (n)	41.22 ± 11.14	48.17 ± 11.46	0.66
Proksimal sensördeki ayakta iken toplam reflü sayısı (n)	32.03 ± 7.42	37.71 ± 8.76	0.62
Proksimal sensördeki yatar pozisyonda iken toplam reflü sayısı (n)	9.25 ± 5.01	10.67 ± 3.57	0.81
Distal sensörde pH<4 geçen toplam zaman yüzdesi	15.22 ± 2.63	13.93 ± 3.15	0.75
Distal sensörde ayakta	17.81 ± 3.46	12.65 ± 2.73	0.24

iken pH<4 geçen zaman yüzdesi			
Distal sensörde yatar pozisyonda iken pH<4 geçen zaman yüzdesi	11.29 ± 2.74	15.93 ± 4.29	0.37
Distal sensöre toplam reflü sayısı (n)	214.85 ± 35.28	176.82 ± 33.26	0.43
Distal sensöre ayakta iken reflü sayısı (n)	169.18 ± 27.52	143.92 ± 27.51	0.51
Distal sensöre yatar pozisyonda iken reflü sayısı (n)	46.48 ± 11.10	33.53 ± 7.32	0.33
Proksimal sensör için DeMeester skoru	12.83 ± 4.10	15.05 ± 4.65	0.72
Distal sensör için DeMeester skoru	62.25 ± 9.53	55.47 ± 10.49	0.63

6. Tartışma

LFR'de klasik reflü semptomlarının seyrek olduğu, buna karşın 24 saatlik özofagus pH ölçüm sonuçlarının benzer olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Reflü larinjit hastalarında retrosternal yanma oranlarını %6-43 arasında (5, 6) bulan, eroziv özofajit oranlarını beklenenden daha düşük olduğunu gösteren (6,7) çalışmalar bildirilmiştir (5,6) . Ossakow ve ark. LFR hastalarında patolojik asid reflüsünün yüksek (%68) fakat Bernstein test pozitifliğinin düşük (%5) olduğunu bildirmişlerdir (8). Bizim bu çalışmayı yapmamızın nedeni, bu duruma açıklama getirebilmektir. İki olasılık üzerine çalışmamızı tasarladık. Birincisi, LFR'li hastalarda özofagusta mukozal duyarlılık daha az olduğu için asit reflü ile retrosternal yanma oluşmuyor olması, ikincisi ise reflü paterninin farklı olabileceği idi. Eğer birinci olasılık doğru ise bu durumda endoskopik özofajit skorlarının farklı olmaması gerekiyordu. Hatta mukozal duyarlılığın az olduğu hastalarda (LFR grubu), asit daha uzun süre özofagusta kalacağı için özofajit şiddetinin daha fazla olması beklenirdi. Yanma şikayeti olanların bunu engelleyici önlemler alması nedeniyle bu hastalarda reflü bulgularının daha da az olabileceği düşünülürdü. Çalışmamızda pH monitorizasyonu sonucu tesbit edilen patolojik asid reflü miktarları iki grup arasında benzer, tipik gastroözofageal reflü semptomları reflü özofajit grubunda daha şiddetli, özofajit şiddeti eroziv özofajit grubunda belirgin olarak daha fazlaydı. Bu sonuç öngörümüzü tam olarak karşılamıyordu. İkinci olasılık ise reflü paterninde farklılık olabileceği tezi idi. Eğer LFR hastalarında daha az süreler ile daha fazla hacimli reflü materyali laringeal bölgeye kadar uzanıyorsa alt özofagusta lezyon oluşturmak için yetersiz kalan bu reflü materyali laringofaringeal bölgede mukozal hasar oluşturabilirdi. Hipotez olarak daha fazla hacimli reflü materyali olan hastalarda regürjitasyon semptomunun daha fazla olması gerektiğini düşündük. Bu hasta grubunda retrosternal yanmanın zaten az olduğu bildirilmişti. Eğer regürjitasyon semptomu daha fazla ise aynı zamanda LFR hastalarını öngörmede bu semptomun daha yaygın kullanılabileceğini de düşündük. Bu fenomeni objektif kriterlerle gösterebilecek bir ölçüm sonucumuz maalesef yoktu. Fakat regürjitasyon semptomu üzerinden böyle bir ihtimal olup olamayacağını da test etmek istedik. Elde ettiğimiz sonuçlar ise bu tezimizin doğru olmadığını düşündürdü. Hatta regürjitasyon

skorlarının eroziv ezofajit hastalarında anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü tesbit ettik .O halde bu sonuçlar nasıl açıklanabilir?

Reflü özofajit grubunda Bernstein testi ile saptanan mukozal duyarlılığın fazla olması özofagus mukosında erozyonlar nedeniyle varolan mukozal defektler sonucu olmuş olabilir. Bu öngörü ancak bu hastalarda tedavi ile mukozal defektler düzeltildikten sonra Bernstein testinin tekrarlanması ile anlaşılabilir. Literatürde buna ait çalışma bulamadık. Normal pH monitorizasyonu sonuçlarına sahip gönüllü sağlıklı olgularda Bernstein testinin %15-20 oranında pozitif olduğu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (28,29). Bizim çalışmamızda da LPR grubunda hastaların %25'inde pozitiflik saptanmıştır. LPR grubundaki tesbit ettiğimiz mukozal duyarlılık oranları hasta olmayan sağlıklı gönüllülere yakın bir orandadır.

Özofageal mukozal bütünlük geri kaçan reflü materyalindeki hidrojen iyonları, pepsin, safra asitleri ve pankreatik enzimler gibi mukozada potansiyel olarak hasar oluşturma ihtimali olan etkenlere karşı önemli bir engeldir. Özofagus mukozasının anatomik ve fizyolojik özellikleri bir bütün halinde davranarak bu zararlı etmenlere karşı koyar (30,31,32). Özofageal mukozal bütünlük transmural elektrik potansiyel farkının ölçümü ile değerlendirilebilir (33,34). Bu potansiyel farklılık lümeden kana aktif sodyum iyon transportu ve beraberinde gerçekleşen pasif klor iyon transportu sonucu ortaya çıkan elektriksel yük sonucunda oluşur. Mukozal resistans da hücreler arası sıkı-gevşek aralıklar, glikokonjugatlar gibi anatomik oluşumlar ile değişik iyonik geçişlerine olan resistans gibi fizyolojik özellikler sonucu belirlenir.

Eroziv ve noneroziv reflü özofajitli hastalarda özofagus mukozasının hidrojen iyonuna karşı geçirgenliğinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu, üstelik proton pompa inhibitörleri ile tedavi sonrasında da bu bozulmuş geçirgenliğin düzeldiği gösterilmiştir (15). Bu bilgi, çalışmadan elde ettiğimiz bulguları açıklayabilir: Reflü özofajitli hastalarda özofagus mukozası hidrojen iyonlarına daha az dirençli olduğu için aynı şiddette asit reflüsü daha fazla hidrojen iyonu geri diffüzyonuna neden oluyor, bu da hastada retrosternal yanma hissinin oluşmasına neden oluyor olabilir.

Yukarıdaki mekanizma, benzer şiddette reflünün neden LFR'li hastalarda larinkste hasar yapıp, alt özofagus mukozasında hasar yapmadığını da açıklar: Reflü özofajitli hastalar retrosternal yanma hissi yaşadıkları zaman bu rahatsızlığı giderecek bazı davranışlarda bulunurlar (anti asit alma, çeşitli sıvılar içme vb). Bu ise asit reflünün daha hızlı nötralize edilmesini sağlar. Özellikle proksimal reflü daha hızlı bir şekilde nötralize edilecektir.Oysa

LFR'li hastalar rahatsızlık duymadıkları için asit reflü yalnızca fizyolojik mekanizmalarla giderilmeye çalışılır. Bu durumda asit özofagus ve larinkste daha uzun süre kalacaktır. Larineal bölgenin savunma sistemi özofagus mukozasının göre daha zayıftır. Bu bölgede tükürük , bikarbonat sekresyonu, mukus, epitelyal büyüme faktörleri gibi koruyucu faktörler yoktur. Bu yüzden özofagusa göre çok az miktarlardaki asit reflüsü bu bölgede mukozal hasara neden olabilir.

Bu bulguları açıklayabilecek diğer bir mekanizma reflü materyalinin miktarıdır. Ambulatuvar pH ölçümü ile yalnızca pH değişiklikleri saptanabilir. Aynı pH değişikliği daha az asidik reflü ile sağlanabilir. Yapılan çalışmalar, reflü materyalinin hacminin patogeneizde önemli olduğunu, reflü materyali hacmi arttıkça özofagusta motilitenin daha fazla bozulduğunu, bunun da asidik materyalin özofagusta daha fazla kalarak mukozal hasar oluşturduğunu göstermiştir (5,8, 35,36). Ancak bu bilgi, daha az asite rağmen neden LPR'li hastalarda larinkste hasar oluştururken eroziv özofajitlerde oluşturmadığını açıklayamamaktadır.

Jung ve ark. semptom sorgulaması ile GÖRH tanısı alan hastalarda Bernstein testi sonuçları ile pH monitorizasyonu sonuçları arasında uyumluluk bulamamışlar (17). Fakat çalışmalarında hastalara üst GİS endoskopi yapmadıkları için hastaların ne kadarında eroziv özofajit olduğunu bildirmemişlerdir. Çalışmamızdaki Bernstein testi pozitifliğinin eroziv özofajitli hastalarda yüksek oranda görülmesinin bir nedeni de erode mukozal lezyonlardaki açıkta kalan sinir uçlarının daha kolayca uyarılabilmesi sonucu olabilir (37). Fakat bu fenomen tek başına bu sonucu açıklayamaz. Çünkü asit dışında özofagus distansiyonu (38,39), kalıcı özofagus kasılmaları (40), özofagus mukozasının aside artmış duyarlılığı (28) gibi birçok faktörün bu olayda rol aldığı gösterilmiştir. Clouse ve ark. özofagus motilite laboratuvarına gönderilen değişik ön tanıları olan hastalarda yaptıkları çalışmada özofagus motor ve duysal fonksiyon bozukluklarının beraber olabileceğini göstermişlerdir (41). Yine Bernstein testi sırasında verilen asidik materyalin motilite bozukluğuna yol açarak retrosternal yanma hissi oluşturabileceği de literatürde bildirilmiştir (35,42). Biz hasta grubumuzda motilite çalışması yapmadık fakat hipotez olarak hastaların asid duyarlılık farklılıklarının bir nedeninin de dismotilite olabileceğini düşündük. LFR patogenezinde suçlanan dismotilite ve üst özofagus sfinkter disfonksiyonu bu birliktelik göz önüne alındığında anlamlı olabilir.

Artmış özofageal mukozal duyarlılığın altta yatan nedenler net bilinmemektedir. Asid reflüsü sonucu oluşan mukozal hasar yanında yaş, cinsiyet, ırk gibi demografik faktörlerin de rolü olabilir. Visseral aşırı duyarlılık da hastaların bir kısmında artmış asid maruziyeti olmaksızın hissedilen retrosternal yanma şikayetinin nedenini açıklayabilir. Bu grup

hastaların özofagusta balon distansiyonu sonrasında da benzer şikayetleri hissettikleri gösterilmiştir (43). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) tekniği değişik özofageal uyarılara karşı santral sinir sisteminde oluşan cevaplarının yerini ve miktarını belirlemede kullanılmıştır (44). FMRI ile özofagusta distansiyon ve asid perfüzyonu sonucu beynin aynı bölgesinde kortikal cevapların oluştuğu gösterilmiştir (44).

Daha önceki çalışmalarda LFR hastalarının reflülerinin daha çok ayakta olduğu, bu hastaların özofagus motilitesinin ve klirensinin normal olduğu, buna karşın GÖRH hastalarının ise daha çok yatar pozisyonda reflüsünün olduğu, özofagus motilitesinin bozuk ve klirensinin uzamış olduğu bildirilmiştir (5,8). Bizim çalışmamızda ise her iki grubun ayakta, yatar pozisyonda toplam reflü süre ve sayılarının benzer olduğu bulunmuştur.

Çalışma grubumuzda eroziv özofajit grubunda erkek hastaların sayısı daha fazla idi. Bu bulgu Labenz ve ark. tarafından yapılan büyük ölçekli bir kohort çalışması (PROGERD çalışması) ile uyumludur (45). Bu çalışmada erkek cinsiyet, aşırı kilo ve fazla sigara-alkol tüketiminin eroziv özofajit gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, eroziv özofajitli hastalarda mukozal geçirgenlik artışının varlığını destekler niteliktedir. Bu mekanizmanın doğrulanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Mukozal duyarlılığın azlığı LFR hastalarda asid reflüsü ile oluşan semptom ve mukozal hasar arasındaki uyumsuzluğu açıklayabilir. Reflü paterninin ise bu farklılıkları açıklamada yerinin olmadığını düşünmekteyiz.

7. Sonuçlar

Çalışmaya alınan 55 hastanın 27'si eroziv özofajit, 28'i ise LFR grubunda bulunuyordu.

Ortalama toplam semptom skoru her iki grupta da benzerdi.

GÖRH ile ilişkili semptom skoru eroziv özofajit grubunda LFR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Her iki grubun LFR ile ilişkili semptom skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu.

Laringeal bölgenin endoskopik muayene incelemesinde elde edilen verilerde reflü bulgusu skoru LFR grubunda eroziv özofajit grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Eroziv zofajit grubunda 27 hastanın 21'inde Bernstein testi pozitif olarak saptanırken LFR grubunda ise sadece 28 hastanın 8'inde test pozitifliği görüldü. Aradaki farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi.

Her iki grupta da proksimal sensöre (st özofageal sfinkterin hemen altına yerleştirilen sensör) benzer düzeyde patolojik asid reflüsü saptandı . Bu bulgular endoskopik muayene bulguları ile uyumlu değildi..

Distal sensöre (Alt zofagus sfinkterinden 5 cm yukarı yerleştirilmiş sensör) ulaşan patolojik asid reflüsü oranları da her iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi. Bu düzeyde de pHmetre bulguları ile endoskopik muayene bulguları arasında uyunsuzluk olduğu dikkati çekti.

Her iki grup arasında $pH < 4$ altında geçen zaman oranı yatar pozisyonda, ayakta ve toplam zamanlar göz önüne alınarak karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu.

Her iki grup arasında toplam reflü sayıları yatar pozisyonda, ayakta ve toplam zamanlar göz önüne alınarak karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu.

8.KAYNAKLAR

- 1-Kaufman JA, Wiener GJ, Wallace CW et al. Reflux laryngitis and its sequela: The diagnostic role of ambulatory 24 hour monitoring. *J Voice* 2: 78-9, 1988
- 2- Jacob P, Kahrilas PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 100:305-10 , 1991
- 3- Wo JM, Hunter JG, Waring JP. Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring-a useful diagnostic tool ? *Dig Dis Sci.* 42: 2222-6 ,1997
- 4-Ormseth EJ, Wong RKH. Reflux laryngitis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 94;(10) 2812-17 ,1999
- 5-Kaufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 255 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101 (Suppl-53) : 1-78
- 6- Ossakow SJ, Elta G, Colturi T et al. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 387-92 , 1987
- 7-Wiener GJ, Copper JB, Wu WC et al. Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER) ? An ambulatory 24-hour pH study. *Gastroenterology* 90:A1691 (Abstract) , 1986
- 8- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 111:1313-7 , 2001
- 9-Locke GR, Talley NJ, Fett SJ et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 112:1448-56, 1997
- 10-Castel DO Murray JA Tutuian R Orlando R Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 20 (Suppl. 9) : 14-25
- 11-Friedman SL. McQuaid KR Grendell JH. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology.* second edition, 268, McGraw Hill 2003
- 12-Penagini R, Carmagnola S, Cantu P. Review article: gastroesophageal reflux disease-pathophysiological issues of clinical relevance. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (Suppl): 65-71,2002
- 13- Behar J, Biancani P, Sheahan DJ. Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 71: 9-15, 1976
- 14-Tobey NA,Carson JL, Alkiek RA et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 111: 1200-5,1996
- 15-Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C et al. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease ? *Scand J Gastroenterol* 34: 454-8 ,1999
- 16- Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB et al. Acid perfusion test: Does it have a role in the assesment of noncardiac chest pain? *Gut*;30:305-10,1989

- 17-Jung B, Steinbach J, Beaumont BS et al. Lack of association between esophageal acid sensitivity detected by prolonged pH monitoring and Bernstein testing. *Am J Gastroenterol* 99: 410-15,2004
- 18- Cherry J, Marguiles SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 78: 1937-40,1986
- 19-Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 78: 1941-47 ,1968
- 20-Morrison MD, Nichol H, Rammage LA Diagnostic criteria in functional dysphonia. *Laryngoscope* 94 : 1-8,1988
- 21- Jindal JR, Milbrath MM, Hogan WJ et al. Gastroesophageal disease as a likely cause of “idiopathic” subglottic stenosis. *Am Otol Rhinol Laryngol* 103: 186-91, 1994
- 22-Bortolotti M. Laryngospasm and reflex central apne caused by aspiration of refluxed gastric contents in adults. *Gut* 30: 233-38, 1989
- 23- Kaufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: Consensus report. *J Voice* 10: 215-6 , 1996
- 24- Powitzky ES, Khaitan L, Richards WO et al. Symptoms, quality of life, videolaryngoscopy, and twenty-four hour-triple-probe pH monitoring in patients with typical and extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 85965 , 2003
- 25-Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* :99; 2317-23, 2004
- 26- Yamada T, Alpers D, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW. *Textbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins Fourth edition, s:1200, 2003
- 27- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 16:274-7 , 2002
- 28-Ho KY, Kang JY. Esophageal mucosal acid sensitivity can coexist with normal pH recording in healthy adult volunteers. *J Gastroenterol* 35: 261-6 , 2000
- 29- Behar J, Biancani P, Sheahan DJ. Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 71: 9-15 , 1976
- 30- Orlando RC. Esophageal epithelial defense against acid injury. *J Clin Gastroenterol* 13 Suppl 2:S1–5 , 1991
- 31- Tobey NA. How does the esophageal epithelium maintain its integrity? *Digestion* 56 Suppl 1:45–50 , 1995
- 32- Goldstein JA, Watkins JL, Greager JA, Layden TJ. The esophageal mucosal resistance: structure and function of an unique gastrointestinal epithelial barrier. *J Lab Clin Med* 123:653–9 , 1994
- 33- Orlando RC, Powell DW, Bryson JC, Kinard III HB, Carney CN, Jones JD, et al. Esophageal potential difference measurements in esophageal disease. *Gastroenterology* 83:1026–32 , 1982
- 34- Herlihy KJ, Orlando RC, Bryson JC, Bozyski EM, Carney CM, Powell DW. Barrett’s esophagus: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology* 86 : 436–43 , 1984
- 35- Richter JE, Johns DN, Wu WC et al. Are esophageal motility abnormalities produced during the intraesophageal acid perfusion test ? *JAMA* 253;1914-7 , 1985
- 36- Burns TW, Venturates SG. Esophageal motor function and response to acid perfusion in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 30: 529-35 , 1985

- 37-Orlando RC. Review article: Oesophageal mucosal resistance . *Aliment Pharmacol Ther* 95: 903-12 , 1998
- 38- Takeda T, Lui J, Gui A. Heartburn, not chest pain, is the most common symptom in response to esophageal distension in normal subjects. *Gastroenterology* 120: 222 (1167A) , 2001
- 39-Fass R, Naliboff B, Higa L et al. Different effect of long term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 115: 1363-73 , 1998
- 40- Pehlivanov N,Liu J, Mittal RK Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 281:G743-51 , 2001
- 41-Clouse RE, McCord GS, Lustman PJ et al. Clinical correlates of abnormal sensitivity to intraesophageal balloon distension. *Dig Dis Sci* 36: 1040-45 , 1991
- 42-Trimble KC, Pyrde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 37: 7-12, 1995
- 43- Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 115:1353-62 ,1998
- 44- Paterson WG, Selucky M, Hynna-Liepert TT. Effect of intra-esophageal location and muscarinic blockade on balloon distension-induced chest pain. *Dig Dis Sci* 36:282-88 , 1991
- 45-Labenz J, Jaspersen D, Kulig M et al. Risk factors for erosive esophagitis: A multivariate analysis based on the PROGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 99: 1652-6 , 2004

