



## DERLEME

# LARENDOFARENKEAL REFLÜ

Dr. İrfan YORULMAZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Gastroöfageal reflünün (GÖR) atipik klinik şekillerinden biri olan larengofarengal reflü (LFR), mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın üst öfageal sfinkterin üzerine erişecek şiddetteki geri kaçıdır. Mide içeriğindeki asit ve pepsinin larenks, trakea, farenks ve oral kavite mukozası ile teması, üst solunum ve sindirim sisteminde non-spesifik irritasyon semptomlarına ve mukoza lezyonlarına neden olabilir. GÖR'ün tipik semptomları olan retrosternal yanma ve regürjitasyon, LFR ile ilişkili semptom ve lezyonları nedeniyle Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları uzmanlarına başvuran hastaların çoğunda yoktur. LFR tanısına dikkatli bir semptom sorgulamasına, larenksin detaylı olarak incelendiği tam KBB muayenesine, reflüyü tespit etmeye ve ölçmeye yönelik laboratuvar incelemelerine ve gerektiğinde ampirik reflü tedavisine alınan cevaba ait bilgilerin sentezi sonucunda ulaşılabilir. LFR ile ilişkili semptomları olan hastalarda öfajit nadir olduğundan, öfagoskopi ve baryum kontrastlı öfagogramlar ancak tipik reflü semptomları da bulunan hastalarda tanıya katkıda bulunabilir. LFR tanısı için en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip test yöntemi 24-saatlik, iki kanallı öfageal pH monitörizasyonudur. pH monitörizasyonunun sonuçları değerlendirilirken, incelemede teknik zorluklar bulunduğu ve hastalarda reflü özelliklerinin çok değişken olabileceği dikkate alınmalıdır. LFR'nin intermitan karakterli olduğu hastalarda, incelemenin yapıldığı gün olmadığı takdirde, pH monitörizasyonu reflüyü tespit etmesi mümkün olmayabilir. Reflünün davranışına ait değişiklikler olması ve ideal bir tanı yönteminin bulunmaması nedeniyle, ampirik deneme tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesi, LFR'de geçerli bir tanı yöntemidir. Medikal tedavide yaşam tarzında ve günlük alışkanlıklarda yapılan sosyal düzenlemeler ile, asit supresyon tedavisi uygulanır. LFR için asit supresyonunda proton pompa inhibitörleri, H<sub>2</sub> reseptör blokörlerine göre daha yüksek tedavi başarısına sahiptirler; tedavi süresi üç aydan kısa olmamalıdır ve çift dozda (2x30 mg lansoprazole veya 2x20 mg omeprazole) kullanılmalıdır. Farmakolojik tedaviden yarar görmeyen, tedavi kesildikten sonra semptom ve bulgularında sık nöksler görülen, şiddetli reflüye bağlı üst solunum sistemi komplikasyonları bulunan hastalarda anti-reflü cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Cerrahi tedavide en sık kullanılan yöntem Nissen fundoplikasyondur ve laparoskopik olarak da uygulanabilen bu operasyonla elde edilen başarı oranları yüksektir.

Anahtar kelimeler: *larengofarengal reflü, gastroesophageal reflü, reflü larenjiti*

### LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

#### SUMMARY

Laryngopharyngeal reflux (LPR), an atypical form of gastroesophageal reflux (GER), is defined as the backflow of gastric contents into the esophagus, severe enough to reach the structures above the upper esophageal sphincter, without associated belching or vomiting. The contact of gastric acid and pepsin, with the mucosa of the larynx, trachea, pharynx and oral cavity may cause non-specific symptoms of upper aerodigestive system irritation and mucosal ulcerative lesions. Patients who see an otolaryngologist for their LFR-associated symptoms and disorders, infrequently have the typical symptoms of GER, such as heartburn and regurgitation. A meticulous synthesis of the information gathered from a detailed history, complete otolaryngologic examination focusing on the larynx, diagnostic laboratory tests that detect and evaluate reflux, and response to treatment is essential for the diagnosis for LFR. Esophageal endoscopy and barium esophagograms can be considered in patients with esophageal symptoms; otherwise, esophagitis is rare in patients with LFR-associated otolaryngologic disorders and the role of these diagnostic methods are limited. 24-hour, double channel pH monitoring study of the esophagus is the most sensitive and specific test for the diagnosis of LFR. Interpretation of the pH monitoring data should consider the technical difficulties of the test and the different characteristics of reflux events in otolaryngologic patients. pH monitoring may not detect reflux in all patients, due to the intermittent nature of laryngopharyngeal reflux. The presence of different reflux patterns and the lack of an ideal diagnostic test, justify the use of improvement in the signs and symptoms with an empirical trial of treatment as a diagnostic tool. Medical treatment of LFR consists of life-style modifications and acid suppressive agents. Proton pump inhibitors provide a better success rate in patients with LFR, compared to H<sub>2</sub> blockers; the duration of the treatment should not be less than three months and the standart dos should be doubled (i.e. lansoprazole 30 mgr BID, or omeprazole 20 mgr BID). Patients who do not respond to medications, develop frequent relapses and have LFR-related complications of the upper respiratory system are candidates for the surgical treatment of reflux. Nissen fundoplication, that can also be performed laparoscopically, is the most commonly used surgical procedure, with high success rates.

Keywords: *laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux, reflux laryngiti*

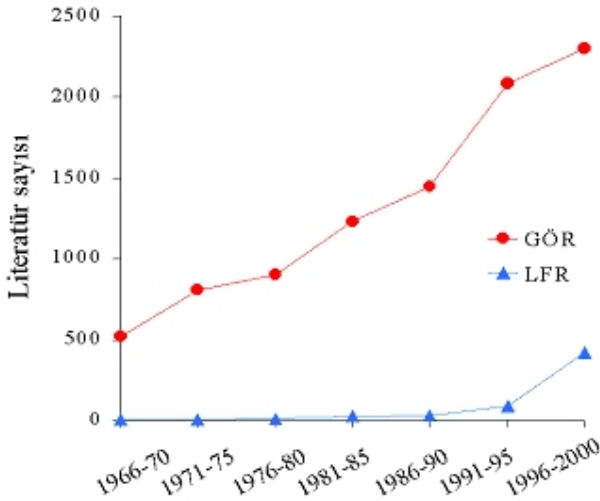
İletişim kurulacak yazar: Dr. İrfan YORULMAZ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Tel: +90 312 3103333, Faks: +90 312 4258973, E-posta: yorulmaz@isbank.net.tr

Gönderilme tarihi: 17 Mart 2002, revizyon isteme tarihi: 20 Mart 2002, yayın için kabul edilme tarihi: 20 Mart 2002

Gastroöfageal reflü (GÖR), mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın öfagusa geri kaçıdır<sup>1</sup>. Larengofarengal reflü (LFR) ise, gastroöfageal reflünün daha ileri bir aşamasıdır ve mide içeriğinin geri kaçı, üst öfageal sfinkterin de üzerine erişecek şiddettedir<sup>2</sup>.



Klinik olarak GÖR'ün *tipik* şekli, alt ösefageal segmentte ösefajitin neden olduğu retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları ile karakterlidir. Tipik semptomların ön planda olmadığı *atipik* GÖR klinik şekilleri ise, semptom veya bulgularının ortaya çıktığı sistem ve organlara göre çeşitlilikler gösterir. *Ekstraösefageal klinik tablolar*, veya *supraösefageal komplikasyonlar* olarak da adlandırılan bu atipik hastalık şekillerinde larenks, farenks, oral kavite, burun, paranazal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir. GÖR'ün bu atipik şekillerinin oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına<sup>3-5</sup>, kronik rinosinüzite,<sup>6-8</sup> asthmaya,<sup>9,10</sup> kronik interstisyel akciğer hastalıklarına,<sup>11</sup> ve ani bebek ölümlerine<sup>12</sup> neden olabildiği bilinmektedir. Atipik klinik şekiller arasında geniş bir hasta grubunda görülen LFR'nin de kronik larenjit,<sup>13-28</sup> larenksin kontakt ülserleri<sup>29</sup> ve granülomları,<sup>30-33</sup> vokal fold nodülleri,<sup>33,34</sup> Reinke ödemi<sup>33</sup>, subglottik stenoz,<sup>35,36</sup> larengotrakeal stenoz,<sup>1,18,37</sup> paroksizmal larenks spazmları,<sup>38</sup> kronik öksürük,<sup>15,18,23-25,32,39-44</sup> globus farengeus,<sup>18,45,46</sup> larenks<sup>18,47-50</sup> ve hipofarenks<sup>51</sup> karsinomları gibi çeşitli Kulak-Burun-Boğaz (KBB) patolojileri ve semptomları ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Bütün dünyada son dekat içinde gerek GÖR, gerekse LFR'nin önemine hekimlerin dikkati ve sık görülen bu toplum sağlığı problemi hakkındaki yayınların sayısı artmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: İngilizce literatürdeki beşer yıllık aralıklara göre GÖR ve LFR anahtar kelimelerinin geçtiği yayın sayıları

Gastroösefageal reflü ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk KBB lezyonları larenksin kontakt ülserleri ve granülomları olmuştur<sup>29</sup>. Larenks üst ösefageal sfinkter üzerinde sindirim kanalına en yakın komşuluğu olan organdır ve larenksin

hipofarenkse komşu posterior kısmında görülen bu lezyonların etyolojisinde reflüden şüphe edilmiş olması doğaldır. GÖR'ün üst solunum sistemi mukozasındaki etkisi hayvanlarda<sup>18,52-54</sup> ve insanlarda<sup>55</sup> incelenmiş, bu çalışmalarda gastrik asitle birlikte pepsinin de üst solunum yolu epiteli hasarında rolü olduğu görülmüştür<sup>18,55</sup>. Asit ve pepsinin yarattığı bu hasar, LFR ile ilişkilendirilen larenks patolojilerinin hepsinin oluşum mekanizmasını teorik olarak açıklayabilir. İnteraritenoid bölgedeki epitel hiperplazisi (pakidermi), vokal foldların posterior kısmındaki aritenoid vokal çıkıntıları üzerinde görülen kontakt ülserler, subepitelial fibrozis ile karakterli vokal fold nodülleri, hasar zemininde gelişen posterior larenks granülomları ve subglottik larenks stenozunun etyolojisinde reflünün rolünün bulunması olasıdır.

### GÖR VE LFR FİZYO PATOLOJİSİ

Gastro-ösefageal reflü ve LFR'nin fizyopatolojisinde ösefagogastrik bileşke morfolojisi ve basıncı, ösefageal klirens, ösefagus mukoza direnci, ösefageal motilite, üst ösefageal sfinkter basıncı ve bunların kombinasyonlarına ait çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu anatomik yapılar ve fizyolojik olaylar yanında larenks, farenks ve akciğerler ile ösefagus arasındaki fonksiyonel ilişkiler de reflü olaylarını muhtemelen etkilemektedir.

Ösefagusta anti-reflü bariyer görevi yapan elemanlar, 1.normal yutma mekanizması, 2.alt ösefageal sfinkter, 3.ösefageal asit klirensi, 4.mukoza direnci ve 5.üst ösefageal sfinkterdir. Reflü, ösefagusun anti-reflü bariyerlerinin yapısında veya fonksiyonlarında 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 ösefageal sfinkter tonusunda azalma:* Diafragmanın yapısı, ösefagogastrik açığı, ösefagusun intra-abdominal segmentinin boyu, freno-ösefageal ligaman, alt ösefageal sfinkterin nöral innervasyonu ve hormonal etkiler alt ösefageal sfinkter tonusunu etkilerler. Hiatal herni, diyetle alınan gıdalar (yağ, alkol, çikolata, kola, nane), çeşitli ilaçlar ve maddeler (kafein, nikotin, teofilin, nitratlar, antikolinergikler, dopamin, morfin, meperidin, nitorprussid, lidokain, diazepam, kalsiyum kanal blokörleri, beta-adrenerjik ajanlar, alfa-adrenerjik antagonistleri, oral kontraseptifler), hormonlar (sekretin, kolesistokinin, glukagon, gastrik



- inhibitör peptid-GIP, vazoaktif intestinal peptid-VIP, progesteron, nörotensin, hipotiroidi) sfinkter basıncını düşürmekte ve reflüye neden olabilmektedir<sup>18</sup>. GÖR hastalarında alt ösefageal sfinkter basıncının düşük,<sup>56</sup> normal<sup>57</sup> ve yüksek<sup>58</sup> bulunduğu çalışmalar vardır. Bu değişken veriler, alt ösefageal sfinkter basıncının tek başına GÖR fizyopatolojisini açıklayamayacağını göstermiştir ve GÖR'ün, nöral kontrolü mezensefalon tarafından sağlanan ve yutkunmadan bağımsız olarak ortaya çıkan "geçici alt ösefageal sfinkter relaksasyonları" nedeniyle geliştiği fikri ortaya atılmıştır<sup>56,59</sup>.
2. *Ösefageal asit klirensinde bozulma*: Ösefagusun primer ve sekonder peristaltizmi ile, tükrük bikarbonatı ösefageal asit klirensini sağlayan mekanizmalardır. Nöromusküler hastalıklarda, total larenjektomiden sonra<sup>60</sup> gelişen ösefageal motilite bozukluklarında ve tükrük bikarbonatının azaldığı durumlarda reflü ve semptomları ortaya çıkabilir<sup>18</sup>. Bilinen başka bir hastalığı bulunmayan posterior larenjitli hastalarda primer ve sekonder peristaltizm normal bulunmuştur<sup>61</sup>; bu nedenle peristaltizm bozukluğunun LFR'ye neden olan primer mekanizma olduğunu söylemek mümkün değildir.
  3. *Ösefagus mukoza direncinin azalması*: Mukus, yüzey bikarbonatı, epitelial hücre membranı ile intersellüler bağlantılar ve post-epitelial metabolik tamponlama sistemi, ösefagus mukoza direncini oluşturan elemanlardır. Mukoza direncindeki bozulma primer olarak epitele ait faktörler nedeniyle olabileceği gibi, tükrük miktarının veya mukus yapımının azalması sonucunda da ortaya çıkabilir. Mukus ve tükrük miktarını azaltan, ösefagusta motilite bozukluğuna da yol açan sorunlardan baş-boyun bölgesine radyoterapi, Sjögren sendromu, skleroderma, kistik fibrozis, progresif sistemik skleroz ösefagus mukoza direncinin azalmasıyla hem GÖR'in ortaya çıkmasına, hem de GÖR komplikasyonlarının oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir.
  4. *Üst ösefageal sfinkter disfonksiyonu*: Üst ösefageal sfinkter, istirahatte farengo-ösefageal bileşkenin kapalı durmasını sağlayan yüksek basınçlı bir alandır<sup>62</sup>. Çok sık olarak ve dakikalık değişiklikler gösteren üst ösefageal sfinkter basıncı<sup>63,64</sup>, uykuda belirgin olarak düşer<sup>63</sup>. Bu düşüşün LFR için zemin hazırlayacağı ve LFR ataklarının da üst ösefageal sfinkter basıncında düşme olduğu anlarda gerçekleşebileceği düşünülebilir. Oysa, posterior larenjitli hastalar

ile asemptomatik normal kişiler arasında üst ösefageal sfinkter istirahat basıncı değerlerinde farklılık saptanmamıştır<sup>22,64</sup>. Reflü atakları sırasında ölçülen üst ösefageal sfinkter basıncı değerlerine ait veriler de değişkendir; GÖR hastalarında ve normal kişilerde reflü atakları sırasında üst ösefageal sfinkter basıncının değişmediğini, veya arttığını bildiren çelişkili çalışmalar vardır<sup>63,65</sup>. Bu veriler, LFR fizyopatolojisini açıklamada sadece üst ösefageal sfinkter basıncı değişikliklerinin yeterli olmadığını göstermektedir. LFR, muhtemelen üst ösefageal sfinkter kontrolünü sağlayan kompleks nörofizyolojik mekanizmalardaki bozukluklar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Farenkse yükselen asidik içeriğin farenksle daha fazla temasını engelleyen "farengo-sfinkterik kontraktıl refleksi" veya larenksle temas eden reflü içeriğinin aspirasyonunu önleyen "farengo-glottal kapanma refleksi"nin afferent sensoriyel yollarında fonksiyon bozuklukları bulunuyor olabilir<sup>2,64</sup>.

5. *Mide boşalmasında gecikme*: Öğünlerde yüksek hacimli ve yağlı gıda alımı, alkol ve tütün kullanımı, mide çıkışında duodenal ülser, neoplazi veya nörojenik nedenlere bağlı obstrüksiyon mide boşalmasında gecikmeye ve reflüye neden olabilir.
6. *Gastrik hipersekresyon*: Stres ve alkol alımı, mideden asit ve pepsin sekresyonunu artırarak reflünün olumsuz etkilerini artırıcı rol oynayabilmektedir.

Gastro-ösefageal reflü geliştikten sonra semptom ve patolojilerin ortaya çıkmasında ise temel iki mekanizma sorumludur:

1. *Gastrik iritanların teması*: GÖR'de doku hasarı için primer hedef organ ösefagus olmakla birlikte, gastrik iritanların temas ettiği her organ epitelial hastalıktan etkilenebilir.
2. *Refleks nörojenik mekanizmalar*: GÖR nedeniyle oluşabileceği bilinen bradikardi, larengospazm ve bronkospazm, muhtemelen ösefagustaki spesifik reseptörlerden kaynaklanan refleks nörojenik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır.

## TANI

Tipik GÖR semptomları, yani retrosternal yanması ve regürjitasyonu ön planda olan hastalar genellikle gastroenterologlara başvururlar; ancak, retrosternal yanmayı kardiyak veya torakal ağrı olarak değerlendiren hastaların ilk müracaatlarını kardiyologlara veya göğüs hastalıkları uzmanlarına yapmaları da mümkündür. Atipik GÖR semptomları



bulunan hastalar ise, ön planda olan en şiddetli semptomlarına göre, KBB, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, çocuk hastalıkları, çocuk cerrahisi ve psikiatri uzmanlarına da başvurabilirler.

Larengofarengal reflüsü bulunan ve genellikle KBB hastalıkları uzmanlarına başvuran hastalarda sıklıkla kronik, tekrarlayan ve LFR için spesifik olmayan semptomlara rastlanır. KBB uzmanlarına başvuran hastaların %5-10'unu LFR ile ilgili semptom ve bulgulara sahip hastalar oluşturmaktadır. LFR semptomları üst solunum ve sindirim sisteminin diğer hastalıklarında da ortaya çıkabildiğinden, tanı için hekimlerin öncelikle semptomların LFR ile ilişkili olabileceği konusunda bilgili ve şüpheli olmaları gerekir. Bilinen bir larenks veya farenks hastalığı anamnezi bulunmayan hastalarda larengofarengal semptomların varlığı LFR şüphesini doğurmalıdır<sup>33</sup>. Tanıya ancak dikkatli bir semptom sorgulamasına, tam KBB muayenesine, laboratuvar incelemelerine ve gerektiğinde ampirik reflü tedavisine alınan cevaba ait bilgilerin sentezi sonucunda ulaşılabilir.

### Semptomlar

Larengofarengal reflü ile ilişkili olabilen larengal ve farengal semptomlar tablo 1'de gösterilmiştir. Bu semptomlara sahip hastalarda GÖR'e neden olabilecek faktörlerden tütün ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, meslek, sürekli kullanılan ilaçlar ile, tipik GÖR semptomları olan retrosternal yanma ve regürjitasyonun varlığı dikkatle sorgulanmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, atipik GÖR hastalarında tipik semptomların bulunma olasılığı %50'nin altındadır; yani hastaların çoğunda sorgulandığında bile tipik semptomlar yoktur<sup>18</sup>. KBB hastalarında tipik semptomlara rastlanma sıklığı değişik çalışmalarda %20<sup>33</sup>, %35<sup>66</sup> ve %43<sup>18</sup> olarak bildirilmiştir.

Larengal semptomlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ses kısıklığı</li><li>• Ses yorgunluğu</li><li>• Seste çatallanma</li><li>• Yüksek frekanslı seslerin çıkartılmasında güçlük</li><li>• Kronik veya sık tekrarlayan öksürük</li><li>• Sık boğaz temizleme alışkanlığı</li><li>• Sık balgam çıkarma ihtiyacı</li><li>• Larengospazm atakları</li></ul>
Farengal semptomlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Globus farengus</li><li>• Boğaz ağrısı</li><li>• Yutkunma güçlüğü</li><li>• Odinofaji (ağrılı yutma)</li><li>• Disfaji (yutma güçlüğü)</li></ul>

Tablo 1. Larengofarengal reflü ile ilişkili KBB semptomları

**Ses bozuklukları**, larenks seviyesine olan reflünün sık rastlanan belirtilerindedir<sup>15,18,22,24-27,32,43,67-72</sup>. En sık rastlanan ses bozukluğu şekli ses kısıklığıdır ve reflü içeriğinin vokal kord mukozasında neden olduğu hasarın derecesine göre ses kısıklığının süre ve şiddeti değişiklik gösterir. Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikayeti genellikle sık sık tekrarlayan, hafif dereceli ses kısıklığı olmaktadır. LFR'de henüz ses kısıklığı ortaya çıkmadan gelişen erken belirtiler arasında seste çatallanma ve kırılmalar<sup>17,33</sup> ile, yüksek frekanslı tiz seslerin çıkartılmaması sayılabilir; ancak, bu belirtiler genellikle ses sanatçıları başta olmak üzere daha çok profesyonel ses kullanıcıları tarafından farkedilebilmektedir. Larengo-farengal reflünün uzun süre farkedilmemesi ve tedavi edilmemesi sonucunda vokal kord mukozasında kalıcı morfolojik değişiklikler meydana gelmesi ile ses kısıklığı sürekli hale gelir ve şiddetlenir.

**Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı**, larengo-farengal reflünün neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar<sup>15,18,23-25,32,39-44</sup>. Hastalarda ön planda olan semptom, nedeni aydınlatılmayan kuru öksürüktür ve sorulduğunda sık sık boğazı temizleme ve balgam çıkarma ihtiyacı duyduklarını da bildirirler. Öksürük ve boğaz temizleme alışkanlığı vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur ve bu iki patolojik mekanizma bizzat kendileri vokal kord epitelinde inflamasyonu artırıcı etki yaptığından hastaların semptomları giderek şiddetlenmekte ve kalıcı hale gelmektedir. Reflünün alt solunum yollarında neden olabileceği irritasyona, aspirasyon pnömonisine, astma aktivasyonuna, hatta kronik interstisiyel akciğer hastalığına bağlı olarak kronik öksürük ve nefes darlığı görülebilir<sup>9-11,39,40,42,73</sup>. Bir çalışmada post-nazal akıntı ve astmadan sonra, öksürüğün üçüncü en sık nedeninin %21 oranla GÖR olduğu bildirilmiştir; aynı çalışmada GÖR bulunan hastaların %43'ünde hekime başvurma nedeni tek başına öksürüktür<sup>42</sup>.

**Larengospazm atakları**, reflü içeriğinin doğrudan solunum sistemi mukozasına temas etmesi, veya ösefagustaki bazı spesifik reseptörlerden kaynaklanan refleks nörojenik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabilir. Hava açlığı ile uykudan uyanma semptomu bulunan hastalarda reflü araştırılmalı ve obstrüktif uyku apnesinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

**Globus farengus**, yaklaşık 2000 yıl önce ilk kez Hippocrates tarafından tarif edilmiştir. "Boğazda



çıkartılmak istenen yabancı bir madde varmış hissi" şeklinde tanımlanan globus şikayeti, KBB hekimlerine yapılan başvuru şikayetlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır ve nadiren psikojenik nedenlidir. Globus semptomu genellikle ösefajit, ösefagus motilite bozukluğu, krikofarengeal gerginlik veya larengeal yapıların irritasyonuna bağlıdır. Reflü ve globus arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir<sup>18,45,46,74-77</sup>.

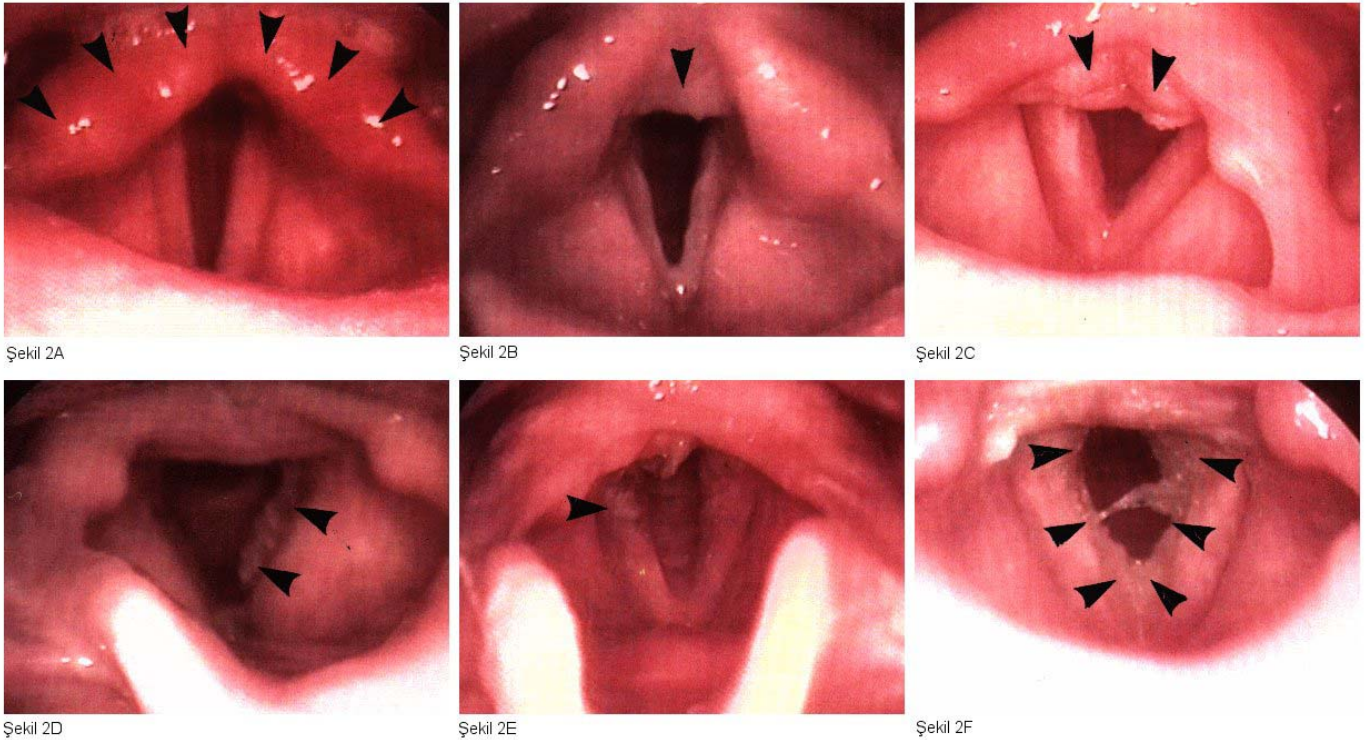
**Boğaz ağrısı**, reflünün non-spesifik belirtilerinden birisidir<sup>22,24-26,67,78</sup>. Boğaz ağrısı şikayeti olan hastanın muayenesinde ağrının nedenini izah edebilecek patolojik muayene bulgusuna rastlanmadığı ve belli bir hastalık tanısına ulaşılamadığı durumlarda reflüden şüphelenilmelidir.

**Odinofaji** (yutma sırasında ağrı) ve **disfaji** (yutma güçlüğü), genellikle primer hipofarenks ve ösefagus hastalıklarının belirtileri olarak kabul edilirler. Bu semptomların varlığında ilk akla gelen

malignitenin ve diğer ösefagus hastalıklarının ekarte edilmesinden sonra tanı konmadığı durumlarda reflü akla gelmelidir.

### Fizik Muayene

Larengofarengeal reflü şüphesi uyanan hastalarda larenksin ve hipofarenksin muayenesi indirekt larengoskopi, fiberoptik laringoskopi, rigid larengoskopi, veya videostroboskopi ile yapılabilir. Bütün bu muayene yöntemleri larenks morfolojisi konusunda önemli bilgiler sağlarken, videostroboskopinin henüz yapısal değişiklikler meydana gelmemiş hastalarda vokal foldların vibrasyon fonksiyonlarındaki değişikliklerin tespit edilmesinde diğer değerlendirme yöntemlerine göre avantajı vardır. LFR'li hastalarda larenksin muayenesinde en sık rastlanan bulgular Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Larengofarengeal reflülü hastalarda larenksin muayenesinde en sık rastlanan bulgular: A.posterior larenjit, B.interaritenoid hiperplazi (pakidermi), C.interaritenoid granülom, D.vokal fold epitelinde düzensizlik (kronik non-spesifik larenjit), E.vokal fold aritenoid çıkıntısında kontakt ülser, F.subglottik stenoz.

Reflüye bağlı olarak gelişen larenks lezyonlarının terminolojisinde de standartlaşmamış terimler vardır. Aritenoidler üzerindeki ve vokal foldların posterior kısımlarındaki mukozada eritem ve ödem (şekil 2A), ilk olarak *posterior larenjit*<sup>17,24,25,28,43</sup> veya *asit larenjiti*<sup>14,79</sup> olarak adlandırılmıştır. Aynı görünüm için *reflü larenjiti*<sup>16,20-22</sup> ve *peptik larenjit*<sup>18,79</sup> terimleri de kullanılmıştır.

İnteraritenoid bölgedeki mukoza kalınlaşması (şekil 2B) ve granülomlar (şekil 2C) için, histopatolojik olarak mukozada görülen epitel proliferasyonu, parakeratoz ve diskeratoz nedeniyle *larengeal pakidermi* terimi kullanılmıştır<sup>14</sup>; bu görünümün bulunduğu hastalar reflü larenjiti açısından araştırılmalıdır. Vokal fold epitelinde düzensizlik ile karakterli kronik non-spesifik larenjitin (şekil 2D) de



reflüye sekonder gelişmesi mümkündür<sup>26</sup>; ancak, epiteldeki bu görünüm vokal fold karsinomlarında da olabileceğinden reflü larenjiti tanısından önce malignite mutlaka ekarte edilmelidir. Vokal travma anamnezi bulunmayan hastalarda görülen kontakt ülserlerde (şekil 2E) ve geçmişinde larengal travma bulunmayan hastalarda görülen subglottik stenozlarda (şekil 2F) da reflüden şüphelenilmelidir.

Larengofarengal reflü ile ilgili semptomları bulunan hastaların larenks muayenelerinin normal olabileceği de unutulmamalıdır. 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 larengofarengal reflüsü bulunan hastaların %39'unda larenks muayenesinin normal olduğu saptanmıştır<sup>80</sup>. Türkiye'de çok merkezli ve KBB kliniklerinde 138 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada bu oranlar sırasıyla %47 ve %30 bulunmuştur<sup>81</sup>.

### Laboratuvar Tanı Testleri

Gastroösefageal reflü ve LFR tanısına yönelik laboratuvar yöntemleri, bunların birbirlerine oranlı sensitivite ve spesifiteleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu testler arasındaki baryum kontrastlı ösefagografi, asit perfüzyon testi, ösefagoskopi ve ösefagus mukoza biyopsisi doğrudan reflüyü tespit etmeye veya ölçmeye yönelik değil, GÖR'ün neden olduğu sekonder ösefajiti tespit etmeye yöneliktir<sup>18</sup>. LFR'si olan hastaların yaklaşık %65'inde ösefajit ile ilgili tipik reflü semptomlarına rastlanmaz<sup>2,18,66,80</sup> ve yaklaşık %50'sinde de alt uçta ösefajit yoktur<sup>64,70</sup>. Bu nedenle, doğrudan LFR'yi tespit etmeye yönelik olmayan bu laboratuvar yöntemlerinin LFR tanısındaki değeri düşüktür<sup>18</sup>.

	Sensitivite	Spesifite
<b>Ösefajiti tespit etmeye yönelik tanı testleri</b>		
Ösefagoskopi	++	+++
Ösefagus mukoza biyopsisi	+++	+++
Baryum kontrastlı ösefagografi	++	++
Asit perfüzyon (Bernstein) testi	+++	++
<b>Reflüyü tespit etmeye ve ölçmeye yönelik tanı testleri</b>		
Radyoizotopik sintigrafi	++	+++
Standart (kısa süreli) asit reflü testi	+++	+++
Uzun süreli ösefageal pH monitörizasyonu	++++	++++

**Tablo 2.** Gastroösefageal reflü ve LFR tanısına yönelik laboratuvar tanı yöntemleri

**Ösefagoskopi ve ösefagus mukoza biyopsisi**, tipik reflü semptomları bulunan hastalarda genellikle ilk uygulanan inceleme yöntemidir. Larengal

semptomlarla başvuran hastalarda, bir çalışmada endoskopik görünüme dayanarak hastaların %67'sinde ve başka bir çalışmada mukoza biyopsisine dayanarak hastaların %50'sinde ösefajit tespit edilmiştir<sup>64,70</sup>. Diğer bir çalışmada ise, posterior larenjiti bulunan hastaların ancak %13'ünde mikroskopik ösefajit bulunmuştur<sup>25</sup>. Ösefajitin tespit edilme oranlarındaki bu geniş değişkenlik, muhtemelen tanıda kullanılan metodolojideki ve kriterlerdeki farklılıklara da bağlıdır. Ösefajiti olan hastalar arasında larenjite %0.1, ses kısıklığına da %0.2 sıklıkta rastlanmıştır<sup>82</sup>. Posterior larenjiti olan hastalarda ösefajite sık rastlanmaması ve ösefajiti olan hastalarda da larenjitin çok nadir görülmesi, bu iki ayrı hasta grubundaki reflü fizyopatolojisinde farklı mekanizmaların geçerli olabileceği düşündürmekte ve ösefagoskopinin özellikle LFR hastalarında ilk basamakta tanıya önemli katkıda bulunmadığı sonucunu doğurmaktadır.

**Baryum kontrastlı ösefagografi**, reflü varlığının ve hiatal herninin gösterilebildiği, ösefagus klirensi ile ösefajite bağlı mukoza değişikliklerinin de değerlendirilebildiği, non-invaziv ve maliyeti düşük olan bir tanı yöntemidir. Baryum kontrastlı ösefagografi geçmiş yıllarda hiatal herniyi göstermek için sık olarak kullanılmıştır; ancak, asemptomatik erişkinlerin %40-60'ında hiatal herni bulunduğu ve hernisi olmadığı halde şiddetli reflülü hastalara da sıklıkla rastlandığı için GÖR ile hiatal herni arasındaki ilişki artık önemli kabul edilmemektedir<sup>83,84</sup>. Baryum kontrastlı incelemenin sinefloroskopi eşliğinde yapılması da denenmiş, ancak bunun da reflü için 24 saatlik pH monitörizasyonu kadar sensitif olmadığı görülmüştür<sup>85</sup>.

**Asit perfüzyon (Bernstein) testi**, 1958'de Bernstein ve Baker tarafından tanımlanmıştır. Asit perfüzyon testi'nde distal ösefagusa yerleştirilen bir nazogastrik sondadan önce 15 dakika süreyle fizyolojik serum, daha sonra 6 ml/dakika hızda semptom oluşana kadar veya 45 dakika süreyle 0.1N HCl infüzyonu yapılmaktadır<sup>86,87</sup>. Asit perfüzyon testinin sensitivitesi bazı çalışmalarda %80-95 oranlarına çıkmakla birlikte, spesifitesi düşük bir testtir. Özellikle reflüsü bulunmadığı halde motilite bozukluğu olan hastalarda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir.

**Radyoizotopik sintigrafi**, hastanın radyoaktif madde (Tc) içeren fizyolojik serum içmesini takiben abdominal basınç uygulanarak ösefagusa geri kaçışın gamma kamera ile tespit edildiği ve bu oranın GÖR indeksi olarak tanımlandığı non-invaziv bir tanı testidir. Yöntemin sensitivitesinin %70 civarında



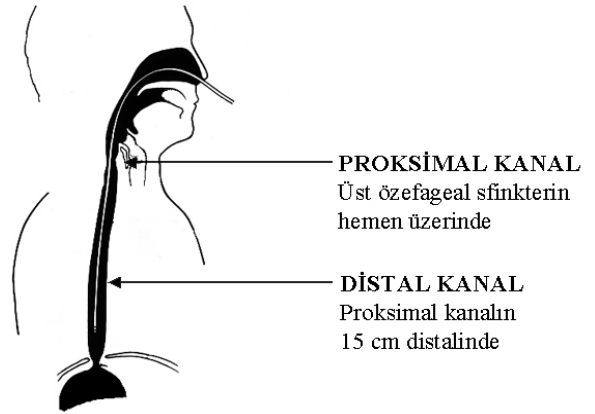
olduğu bildirilmiştir<sup>88</sup>; ancak, özellikle LFR tanısında yeterli değildir ve sensitivitesi çok düşüktür<sup>89</sup>.

**Standart asit reflü testinde (kısa süreli ösefageal pH ölçümü)** mideye bir pH kateteri yerleştirildikten sonra 300 ml 0.1N HCl infüzyonu yapılmakta, daha sonra pH kateteri alt ösefageal sfinkterin 5 cm üzerine kadar çekilerek hastadan reflüyü proveke edecek manevralar (Valsalva, derin inspirasyon, öksürme gibi) yapması istenmektedir. pH'nın 4'ün altına düşmesi reflü için pozitif kabul edilmektedir. Kısa süreli pH ölçümlerinin ortalama sensitivitesi %80, spesifitesi %85 civarındadır<sup>90</sup>.

**Uzun süreli ösefageal pH monitörizasyonu,** Miller ve ark.<sup>91</sup> ve Spencer<sup>92</sup> tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. Uzun süreli pH monitörizasyonunun diğer bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir. pH monitörizasyonu, ösefagusa yerleştirilen kateter, pH monitörü, kişisel bilgisayar ve pH verilerinin değerlendirildiği yazılımdan oluşan bir sistemle gerçekleştirilir. Ösefagusa yerleştirilen kateter üzerinde bulunan okuyuculardan her 3-4 saniyede bir alınan pH değerleri monitör tarafından 24 saat boyunca kaydedilir ve inceleme bittiğinde kişisel bilgisayara aktarılan bu veriler bir yazılım yardımıyla değerlendirilir. Monitörizasyon süresi üzerinde yapılan çalışmalarda, sürenin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir<sup>93,94</sup>. 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<sup>18,95-97</sup>. pH monitörizasyonunun yanlış pozitif sonuç verme olasılığı düşüktür ve böyle bir sonuç çoğunlukla teknik problemlere bağlıdır. Reflüsü olup da pH monitörizasyonunda patolojik reflü saptanmayan, yani incelemenin yanlış negatif sonuç verdiği hastalar da bulunabilir. Bu hastalarda reflünün intermittan karakterli olabileceği, inceleme gününde hastanın reflüsünün olmayabileceği dikkate alınmalı ve klinik şüphe devam ediyorsa monitörizasyon tekrarlanmalıdır.

Monitörizasyonda pH'nın 4.0 değerinin altına düşmesi reflü olarak kabul edilmektedir; bu değer seçilmesinin nedeni, göğüste yanma şikayetinin pH 4.0'ın altına düştüğü zaman ortaya çıkması ve mide aktivitesinin pH 4.0'ın üzerindeyken minimal düzeyde olduğuna inanılmasıdır. Kulak-Burun-Boğaz hekimine başvuran hastalarda amaç, reflünün larenks ve hipofarenks seviyesine kadar yükselip yükselmediğini araştırmak olduğu için, pH monitörizasyonunda mutlaka iki kanallı kateter

kullanılmalıdır<sup>7,18,59</sup>. Kateter, transnazal fiberoptik endosopi eşliğinde ösefagusa geçirildikten sonra proksimal kaydedici üzerindeki işaret aritenoidlerin hemen arkasında kaybolduğu anda kateter hastanın burnuna tespit edilir. Böylece, proksimal kaydedicinin üst ösefageal sfinkterin hemen üzerinde kalması sağlanmış olur (şekil 3). Proksimal kanaldan elde edilen kayıta, distal kanaldaki pH düşüşü ile paralellik gösteren 4.0'ın altına her bir pH düşüşü "larengo-farengal reflü atağı" olarak kabul edilir. Bu şekildeki kateter yerleştirilmesinde proksimal kaydedicinin yeri her incelemede sabittir; distal kaydediciden alınan verilerin amacı, proksimal kanaldaki pH düşüşünü monitörize etmektir. Böylece, distal kanaldaki pH düşüşünü hemen takibeden gerçek proksimal reflü atakları, sadece proksimal kanalda görülen pH düşüşü şeklindeki artifaklardan ayırdedilebilmektedir.



Şekil 3. İki kanallı ösefageal pH monitörizasyon kateterinin LFR tespitinde yerleştirme şekli

Proksimal kanalda patolojik LFR kararının verilmesi için fizyolojik ile patolojik arasındaki sınırın ne olacağı konusunda literatürdeki farklı çalışmalarda farklı kriterler olduğu görülmektedir; bazı laboratuvarlar tek, bazıları iki LFR atağını anormal kabul etmekte, bazıları da "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" için kendi belirlediği patolojik seviye sınırını kullanmaktadırlar<sup>18,22,24,25</sup>. Asemptomatik kişilerde de gün içinde fizyolojik düzeyde reflü olabildiği için, her laboratuvarın ölçülen belli bir parametrede normalin üst sınırını belirlemesi gerekir. Bunun için asemptomatik kişilerde yapılan pH monitörizasyonunda, kullanılacak kriter için [ortalama + (2 x standart sapma)] değeri bulunarak popülasyonun %95'inde beklenen normalin üst sınırı belirlenir. Türkiye'de çok merkezli ve KBB kliniklerinde, 25 asemptomatik kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada proksimal kanalda "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" için

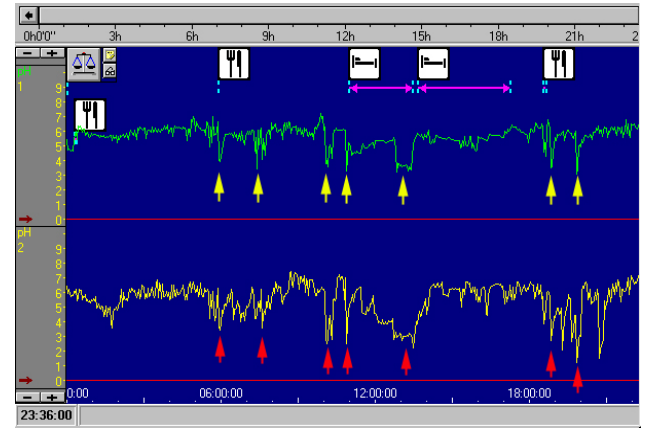


hesaplanan patolojik üst sınır %0.1 olarak tespit edilmiştir<sup>81</sup>.

Daha çok alt ösefageal segmentteki reflüyü tespit etmeye yönelik monitörizasyonlarda, farklı bir kateter yerleştirme yöntemi daha kullanılmaktadır. Bunda distal kaydedicinin yeri alt ösefageal sfinkterin 5 cm üzerinde olacak şekilde kateter sabitlenmekte, kaydedici aralığı 15 cm olan bir kateter kullanıldığında proksimal kaydedici alt ösefageal sfinkterin 20 cm üzerinde ve üst ösefageal sfinkterin biraz altında kalmaktadır. Bu tür kateter yerleştirilmesinde distal kaydediciden alınan verilerin standardize edilmesi mümkünken, KBB hastalarında asıl değerlendirilmesi amaçlanan reflü ataklarının üst ösefageal sfinkter proksimaline gerçekten çıktığının gösterilmesi mümkün olmamaktadır<sup>8,22,24,25,34</sup>. KBB hastaları için tercih edilen ve proksimal kaydedicinin standart lokalizasyona yerleştirildiği uygulama ile, distal kaydedicinin standart yerleştirildiği uygulama arasında, distal kaydediciden elde edilen pH verileri açısından ihmal edilebilir düzeyde bir fark olduğu bildirilmiştir<sup>98</sup>. Distal kanaldan alınan pH verilerinde birçok parametre ölçülebilir: "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" (ayakta, yatarken ve toplam) "reflü ataklarının sayısı", "en uzun reflü atağının süresi", "5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı" gibi. Bu parametrelerden ilkinin ("pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi") kullanımı, en güvenilir kriter olarak kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır<sup>99</sup>. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda 20 asemptomatik kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmaya göre distal kanalda "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" için hesaplanan patolojik sınırlar toplam %5.8, ayakta %8.2 ve yatarken %3.0 olarak tespit edilmiştir<sup>80</sup>.

pH monitörizasyonu ideal olarak hastanın günlük aktivitesini sürdürdüğü iş ve ev ortamlarında yapılmalıdır; hospitalizasyon gereken durumlarda da hastalardan mümkün olduğunca günlük alışkanlıklarına yakın aktivitelerde bulundularını bir inceleme süresi geçirmeleri istenmelidir. Hastalar, incelemeye önceki üç gün içinde alt ösefageal sfinkterde gevşemeye neden olabilecek veya mide asit salgısını değiştirebilecek hiçbir ilacı kullanmamalıdır. İnceleme sırasında asidik gazlı meşrubatların, kateter hassasiyetini etkileyebilen çok sıcak ve soğuk içeceklerin alımı kısıtlanmakta, kahve, çay ve süt alımına sadece yemek yeme sırasında veya sonunda izin verilmektedir. Hastalar 24 saatlik inceleme süresince monitör üzerindeki işaretleyicileri kullanarak ve bir günlük formu

doldurarak yemek yeme, yatma ve reflüyle ilişkili semptomlarının zamanlarını kaydetmektedirler. İnceleme sonunda pH monitöründeki veriler, veri aktarma arabirimi ile bir kişisel bilgisayara nakledilerek bilgisayar yazılımı yardımıyla değerlendirilmektedir. Refü bulunan bir hastaya ait incelenen monitörizasyon trasesinin bir örneği Şekil 4'da gösterilmiştir.



Şekil 4. 24-saatlik iki kanallı ösefageal pH monitörizasyon trasesinde, distal kanaldaki pH düşüşü ile paralellik gösteren pH'nın 4.0'ın altına düşüşü larengofarengal reflü atakları

Asemptomatik normal popülasyonda nadiren ve en çok 24 saatlik sürenin %0.1'inde görülen LFR atakları, LFR ile uyumlu semptomları olan ve bu semptomlarını açıklayabilecek başka bir larengofarengal patoloji tespit edilemeyen hastaların %57'sinde saptanmıştır<sup>81</sup>. Türkiye'de çok merkezli ve KBB kliniklerinde 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada 24-saatlik pH monitörizasyonuna göre LFR pozitifliğinin oranı, fizik muayene bulguları normal olan hastalarda %47, çoğunluğunda posterior larenjit bulunan ve fizik muayene bulguları reflü için şüpheli olan hastalarda %62 bulunmuştur<sup>81</sup>. Oranlar arasındaki farkın anlamlı olmadığı bu veriler, fizik muayenede LFR ile uyumlu larengoskopik bulguların LFR tanısına her zaman işaret etmediğini, pH monitörizasyonu yapmadan ampirik tanı koymak için fizik muayene bulguları ne olursa olsun, semptomların esas alınması gerektiğini göstermektedir. Aynı çalışmada KBB hekimlerine başvurma nedeni olan semptomların türüne göre LFR saptanma oranları tablo 3'de gösterilmiştir. Bu çalışmadaki fizik muayene bulgularının beirleyici olmadığına dair bulgunun aksine, posterior larenjit bulgusu olan hastalarda LFR saptanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır<sup>24</sup>.

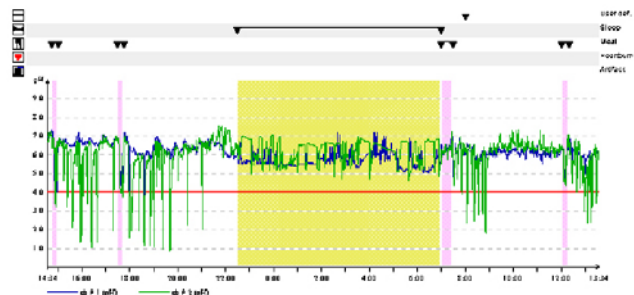
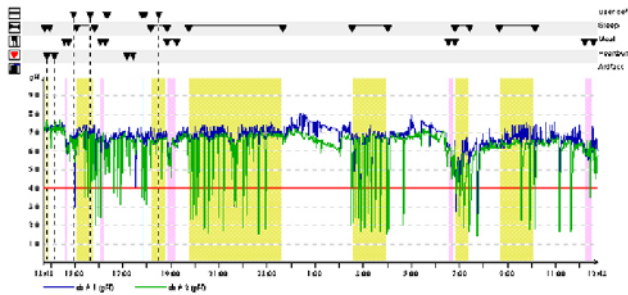




Semptom	LFR %
Ses kısıklığı	% 39
Kronik irritatif öksürük	% 67
Globus farengus	% 57
Boğaz ağrısı / yanma	% 68

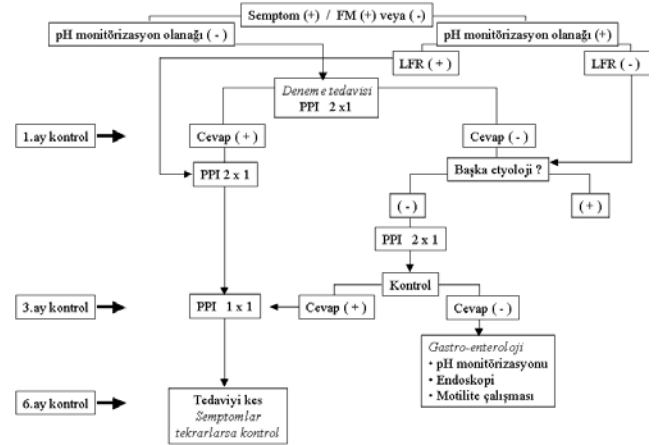
**Tablo 3.** KBB hekimlerine başvurma nedeni olan semptomların türüne göre LFR prevalansları

pH monitörizasyonunda tespit edilen reflü özelliklerinin tipik GÖR hastaları ile atipik KBB hastaları arasında belirgin değişiklikler gösterdiği öne sürülmüştür. Bu görüşe göre tipik GÖR hastalarında reflü daha çok supin pozisyonda ve gece yatarken, KBB hastalarında ise gündüz ve daha çok hasta ayakta iken olmaktadır. Ayrıca, tipik GÖR hastalarında ösefagus asit klirensi değerleri uzamışken, KBB hastalarında klirensin normal olduğu öne sürülmüş ve bu verilere dayanılarak iki hasta grubunda reflü oluşumunda farklı mekanizmaların sorumlu olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır<sup>18,22,32,44</sup>. Bu görüşün geçerli olmadığını savunan çalışmalar da vardır<sup>16,100</sup>. Aksi görüşteki bu çalışmalara benzer olarak, Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda toplam 139 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada tipik ve atipik semptomlu hastalar arasında reflü özellikleri ve klirens değerleri karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı hiç bir farklılık saptanmamıştır<sup>101</sup>. Bu çalışmadan elde edilen veriler reflü ataklarının süre ve sayısının, klirens değerlerinin, ve pozisyonel değişikliklerin hastalardaki semptom farklılığını açıklamakta yeterli olmadığını göstermektedir.



**Şekil 5.** Üstteki transede reflü ataklarının çoğu sarıyla işaretli supin pozisyonlarda, alttaki transede ise, reflü atakları hasta ayakta iken ortaya çıkmıştır

Reflü tanısındaki seçeneklerden birisi de ampirik deneme tedavisine alınan cevabı değerlendirmektir. Ancak, ampirik tedavide tanıya ulaşma yönteminin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlarının da olabileceği unutulmamalıdır<sup>23</sup>. pH monitörizasyonu olanağı bulunmuyorsa, klinik olarak LFR'den şüphelenilen hastalarda çift doz proton pompa inhibitörü ile tedaviye başlanmalıdır (bkz. Tedavi). Bu yaklaşıma ait tanı ve tedavi algoritması şekil 6'da gösterilmiştir. Tedavinin birinci ayında hastaların semptomatik cevabı kontrol edilmeli, ampirik tedaviye cevap alınmayan hastalarda semptomlardan sorumlu olabilecek diğer etyolojik edenler bir kez daha araştırılmalı, başka bir neden bulunamıyorsa deneme tedavisine süresi üç aydan kısa olmamak üzere devam edilmelidir. Bir aylık tedavi ile hastaların ancak üçte birinde tam semptomatik düzelme olurken, bu oran üç aylık tedavi ile üçte ikiye çıkmaktadır<sup>80,28</sup>. Üç aylık ampirik tedaviye semptomatik cevap alınmayan hastalar pH monitörizasyonu ile reflü varlığının ve şiddetinin belirlenmesi, ösefagogastroduodenoskopi ile Barret ösefagusu ve malignitenin ekarte edilmesi, ve gerekiyorsa ösefageal motilite çalışması yapılması için reflü ve incelemeleri konusunda deneyimli bir gastro-enterolog tarafından değerlendirilmelidir.



**Şekil 6.** Larengofarengal semptomlar ile başvuran hastalarda LFR için tanı ve tedavi algoritması

## TEDAVİ

Reflü tedavisinde üç seçenek vardır: yaşam tarzında ve günlük alışkanlıklarda yapılan sosyal düzenlemeler,<sup>15,18,21,23,26,28,43</sup> asit supresyon tedavisi<sup>15,18,20,21,23,28,33</sup> ve cerrahi tedavi<sup>15,18,21,28,43,102</sup>. Anti-reflü bariyer fonksiyonlarını bozduğu bilinen günlük alışkanlık ve yaşam koşullarının ortadan kaldırılması veya düzenlenmesi, bütün hastaların



tedavinin her aşamasında almaları gereken önlemlerdir. Yağlı diyetin alt ösefageal sfinkter basıncında düşüşe ve mide boşalmasında gecikmeye, protein alımının ise bunun aksine alt ösefageal sfinkter basıncında artışa neden olduğu için yağdan fakir, proteinden zengin gıda tercih edilmeli<sup>18,103-105</sup> ve çikolata, mint, gazlı meşrubatlar, kafein ve alkol alımı kısıtlanmalıdır<sup>18</sup>. Hastalar öğünlerde fazla yememeli ve yatmadan önceki 3 saat içinde gıda alımından kaçınılmalıdır<sup>106</sup>. Varsa tütün kullanımı sona erdirilmeli<sup>107</sup>, dar giysilerden kaçınılmalı, kilo fazlası olan kişiler zayıflamalı, uyurken yatak başı 15-20 cm yükseltilmelidir<sup>18,108,109</sup>. Posterior larenjiti olan hastalarda sadece sosyal düzenlemeler ile hastaların %51'inde larengal semptomların ve inflamasyonun hafiflediği gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Reflünün farmakolojik tedavisinde anti-asitler, aljinik asit, H<sub>2</sub> reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar kullanılmıştır. Anti-asitler ve aljinik asit, asit nötralizasyonu sağlayarak hafif dereceli GÖR semptomları olan hastalarda yararlı olabilmektedir<sup>110,111</sup> ancak, LFR'deki tedavi etkinlikleri kanıtlanmamıştır. H<sub>2</sub> reseptör blokörleri (cimetidine, ranitidine, famotidine), H<sub>2</sub> reseptör seviyesinde histaminin pariyetal hücre stimülasyonunu selektif olarak inhibe ederek gastrin, kolinerjik uyarım ve gıda alımı ile olan mide asit sekresyonunu azaltırlar ancak, diğer hidrojen iyonu yapım yollarına etkili olmadıklarından total asit supresyonu sağlamazlar<sup>112</sup>. Klinik çalışmalarda H<sub>2</sub> reseptör blokörlerinin şiddetli reflü ösefajit bulunan olgularda yeterli tedavi etkinliğine sahip olmadıkları ve nüks oranının yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>113-115</sup>. Reflüye bağlı kronik larenjiti olan hastalarda da H<sub>2</sub> reseptör blokörleri ile hastaların ancak %54'ünde semptomatik cevap elde edilmiş, tedavinin kesilmesini takiben %92 nüks bildirilmiştir<sup>15</sup>.

Proton pompasını inhibe ederek midede asit supresyonu sağlayan ajanlar olan proton pompa inhibitörleri (PPI), günümüzde reflünün farmakolojik tedavisinde en etkin olan ilaçlardır. Omeprazole ve lansoprazole, üzerinde klinik çalışmaların en fazla yapıldığı PPI ajanlardır. PPI'ların LFR hastalarında hem plasebo kontrollara, hem de H<sub>2</sub> reseptör blokörlerine göre daha yüksek tedavi başarısına sahip oldukları ve H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle tedavi cevabı alınamayan hastalarda da semptomlarda düzelmeye sağladıkları gösterilmiştir<sup>15,43,116</sup>. LFR'de tedavi süresi çift doz PPI (2x30 mg lansoprazole veya 2x20 mg omeprazole) ile 3 aydan kısa olmamalı ve bunu takibeden 3 ayda da standart dozda (1x30 mg

lansoprazole veya 1x20 mg omeprazole) idame tedaviye devam edilmelidir.

Farmakolojik tedaviden yarar görmeyen, tedavi kesildikten sonra semptom ve bulgularında sık nüksler görülen, şiddetli reflüye bağlı üst solunum sistemi komplikasyonları (subglottik stenoz, epitelial displazi gibi) bulunan hastalarda anti-reflü cerrahi tedavi endikasyonu vardır<sup>2,15,18,102</sup>. Cerrahi tedavi ile farmakolojik tedaviye cevap alınamayan hastalarda %75 ve üzerinde başarı elde edilmektedir<sup>15,102</sup>. Günümüzde cerrahi tedavide fundoplikasyon operasyonları (Nissen veya Toupe) laparoskopik olarak da uygulanabilmekte ve hastalar kısa sürede günlük sosyal aktivitelerine geri dönebilmektedirler.

## KAYNAKLAR

1. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD: Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope 1983; 93:175-179. (PMID :6823187)
2. Ulualp SO, Toohill RJ: Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33:785-801. (PMID :10918661)
3. Silva MA, Damante JH, Stipp AC, Tolentino MM, Carlotto PR, Fleury RN. Gastroesophageal reflux disease: New oral findings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001, 91:301-310. (PMID :11250627)
4. Bartlett DW, Evans DF, Smith BG: The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion. J Oral Rehabil 1996; 23:289-297. (PMID :8736440)
5. Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP: Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79:185-189. (PMID :7614182)
6. Barbero GJ: Gastroesophageal reflux and upper airway disease: Otolaryngol Clin North Am 1996; 29:27-38. (PMID :8834270)
7. DiBaise JK, Huerter J, Eamonn MMQ: Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: A new association? (abstract). Gastroenterology 1998; 114:G419.
8. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R: Possible relationship of gastroesophagopharyngeal reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. Am J Rhinol 1999; 13:197-202. (PMID :10392238)
9. Demir E, Tanaç R, Yüksel H: Astma bronşialede efor, aspirin duyarlılığı, gastro-özofajiyal reflü ve sinüzitisi birlikteliği. Ege Tıp Dergisi 1994; 33:183-185.
10. Goodall RJ, Earis JE, Cooper DN, Bernstein A, Temple JG: Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. Thorax 1981; 36:116-121. (PMID :7022737)
11. Iverson LIG, May IA, Samson PC: Pulmonary complications in benign esophageal disease. Am J Surg 1973; 126:223-228. (PMID :4721546)
12. Leape LL, Holder TM, Ashcraft KW: Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. Pediatrics 1997; 60:924-928. (PMID :600609)
13. Chodosh PL: Gastro-esophago-pharyngeal reflux. Laryngoscope 1977; 87:1418-1427. (PMID :895305)



14. Delahunty JE: Acid laryngitis. *J Laryngol Otol* 1972; 86:335-342. (PMID :5021719)
15. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ: Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:550-555. (PMID :7598368)
16. Jacob P, Kahrilas PJ: Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 100:305-310. (PMID :1985028)
17. Kambic V, Radsel Z: Acid posterior laryngitis, aetiology, histology, diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1984; 98:1237-1240. (PMID :6512397)
18. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(suppl 53):1-64. (PMID :1895864)
19. Koyuncu M, Aytuğ N, Akdurucak O, Dönder E: Larenks patolojileri oluşmasında özefagus disfonksiyonunun yeri. *Fırat Üniversitesi Dergisi* 1990; 4: 19-25.
20. Metz DC, Childs ML, Ruix C, Weinstein GS: Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:41-46. (PMID :9018256)
21. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Rosen DC: Gastroesophageal reflux laryngitis. *ENT Journal* 1993; 72:113-114. (PMID :8482250)
22. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL: Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 109:1575-1582. (PMID :7557141)
23. Shaw GY, Searl JP, Young JL, Miner PB: Subjective, laryngoscopic and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 1996; 10:410-418. (PMID :8943145)
24. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R: Pharyngeal acid rellux events in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:725-730. (PMID :10580227)
25. Ulualp SO, Toohill RJ, Hofimann R, Shaker R: Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:672-677. (PMID :10229591)
26. Ward PH, Berci G: Observations on the pathogenesis of chronic nonspecific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope* 1982; 92:1377-1382. (PMID :7176789)
27. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO: Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1503-1508. (PMID :2596451)
28. 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; 92:21611-2165. (PMID :9399745)
29. Cherry J, Margulies SI: Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78:1937-1940. (PMID :5722896)
30. Goldberg M, Noyek AM, Pritzker KPH: Laryngeal granuloma secondary to gastroesophageal reflux. *J Otolaryngol* 1978; 7:196-202. (PMID :691085)
31. Miko TL: Peptic (contact ulcer) granuloma of the larynx. *J Clin Pathol* 1989; 42:800-804. (PMID :2768520)
32. Olson NR: Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24:1201-1213. (PMID :1754220)
33. Toohill RJ, Kulin JC: Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103:100S-106S. (PMID :9422633)
34. Kuhn I, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R: Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 1998; 108:1146-1149. (PMID :9707233)
35. Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, Hogan WJ, Toohill RJ: Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of idiopathic subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:186-191. (PMID : 8122834)
36. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB: Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94(5 Pt 1):516-519. (PMID : 4051410)
37. Toohill RJ, Ulualp SO, Shaker R: Evaluation of gastroesophageal reflux in patients with laryngotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107:1010-1014. (PMID : 9865630)
38. Loughlin CJ, Koufman JA: Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 196, 106:1502-1505. (PMID : 8948611)
39. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ: A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 211-216. (PMID : 9230750)
40. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR: Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-417. (PMID : 7224353)
41. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM: Chronic cough due to gastroesophageal reflux. *Chest* 1993; 104:1511-1517. (PMID : 8222816)
42. Irwin RS, French CL: Chronic cough. *Am Rev Respir Dis* 1990; 14:640-647. (PMID : 2178528)
43. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ: Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96:321-326. (PMID : 8166150)
44. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R: Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice* 1996; 10:215-216. (PMID : 8865091)
45. Hallewell JD, Cole TB: Isolated head and neck symptoms due to hiatus hernia. *Arch Otolaryngol* 1970; 92:499-501. (PMID : 5506061)
46. Hill J, Stuart RC, Fung HK, Ng EK, Cheung FM, Chung CS, van Hasselt CA: Gastroesophageal reilux, motility disorders and psychological profiles in the etiology of globus pharyngis. *Laryngoscope* 1997; 107:1373-1377. (PMID : 9331316)
47. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ: Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:386-390. (PMID : 8944297)
48. Morrison MD: Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99:370-373. (PMID : 3148885)
49. Ward PH, Hanson DG: Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98:1195-1199. (PMID : 3185074)



50. Öktem F, Toprak M, Ada M, Öztürk Ö: Larenks kanseri etyolojisinde laringofarengeal reflünün yeri. *Türk ORL Arşivi* 2000; 38:28-32.
51. Price IC, Jansen CJ, Johns ME: Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116:163-164. (PMID : 2297405)
52. Ludemann IP, Manoukian J, Shaw K, Bernard C, Davis M, al-Jubab A: Effects of stimulated gastroesophageal reflux on the untraumatized rabbit larynx. *J Otolaryngol* 1998; 27:127-131. (PMID : 9664240)
53. Sant'ambrogio EB, Sant'ambrogio G, Chung K: Effects of HCl-pepsin laryngeal instillations on upper airway patency-maintaining mechanisms. *J Appl Physiol* 1998; 84:1299-1304.(PMID : 9516196)
54. Wetmore RF: Effects of acid on the larynx of the maturing rabbit and their possible significance to the sudden infant death syndrome. *Laryngoscope* 1993; 103:1242-1254. (PMID : 8231577)
55. Koufman JA, Panetti M, Doellgast GJ: Clinical implications of active human pepsin in airway secretions (abstract). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:p67.
56. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307:1547-1552. (PMID : 7144836)
57. Behar J, Biancani P, Sheahan DG: Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1976; 71:9-15. (PMID : 6361)
58. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO: Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:280-284. (PMID : 7847301)
59. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ: Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65:256-267. (PMID : 7356677)
60. Hanks JB, Fisher SR, Meyers WC, Christian KC, Postlethwait RW, Jones RS: Effect of total laryngectomy on esophageal motility. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:331-334. (PMID : 7271143)
61. Ulualp S, Toohill R, Shaker R: Secondary esophageal peristalsis is preserved in patients with posterior laryngitis (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:G1291.
62. Kahrilas PJ: Upper esophageal sphincter function during antegrade and retrograde transit. *Am J Med* 1997, 103:56S-60S. (PMID : 9422625)
63. 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. (PMID : 3792782)
64. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R: Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 1998; 108:1354-1357. (PMID : 9738756)
65. 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. (PMID : 2729231)
66. Yorulmaz İ, Küçük B, Palabıyıköğlü M: Gastro-özefageal reflünün kulak burun boğaz ile ilgili belirti ve bulguları. *Güncel Gastroenteroloji* 1998; 2:237-250.
67. Cherry J, Siegel CI, Margulies SI, Donner M: Pharyngeal localization of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79:912-914. (PMID : 5506031)
68. Katırcıoğlu S, Rafeyan M, Sunay T, Çölhan İ, Karatay MC, Saraçaydın A: Gastroözefageal reflüde larenks ve farenks semptomlarının araştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1992; 30:237-240.
69. Katz PO: Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:38-40. (PMID : 2296961)
70. McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA, Collette RP, Wong RK: Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1900-1904. (PMID : 2598757)
71. Yorulmaz İ: Atipik gastro-özefageal reflü semptomları bulunan hastalarda 24-saatlik özefageal pH monitörizasyonunda reflü insidansı ve özellikleri. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997; 5:176-183.
72. Young JL, Shaw GY, Searl JP, Miner PB Jr: Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease: endoscopic appearance and management. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 225-230. (PMID : 8857139)
73. Belsey R: The pulmonary complications of oesophageal disease. *Br J Dis Chest* 1960; 54:342-348.
74. Delahunty JE, Ardran G: Globus hystericus A manifestation of reflux oesophagitis? *J Laryngol Otol* 1970; 84:1049-1054. (PMID : 5476900)
75. Malcomson KG: Globus hystericus vel pharyngis (a reconnaissance of proximal vagal modalities). *J Laryngol Otol* 1968; 82:219-230. (PMID : 5640990)
76. Timon C, O'Dwyer T, Cagney D, Walsh M: Globus pharyngeus: long term follow-up and prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100(5 Pt 1):351-354. (PMID : 2024895)
77. Woo P, Noordzij P, Ross JA: Association of esophageal reflux and globus symptom: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115:502-507. (PMID : 8969754)
78. Ossakow SJ, Ella G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT: Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:387-392. (PMID : 3619282)
79. Wilson JA, White A, von Haacke NP, Maran AG, Heading RC, Pryde A, Piris J: Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:405-410. (PMID : 2729821)
80. Yorulmaz İ: Larengofarengeal reflü. XVII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 3-8 Ekim 2000, Antalya'da sunulmuştur (yayınlanmamış veri)
81. Yorulmaz İ, Bor S, Kirazlı T, Bilgen C, Süoğlu Y, Köybaşıoğlu A, Güneri A, İkiz AÖ, Öz F: Larengofarengeal reflü. XXVI.Ulusal Otorinolarengoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi, LFR statelit sempozyumunda sunulmuştur; 22-26 Eylül 2001, Antalya (yayınlanmamış veri)
82. El-serag HB, Sonnenberg: Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113:755-760. (PMID : 9287965)



83. Berstad A, Weberg R, Froyshov Larsen I, Hoel B, Hauer-Jensen M: Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:55-58. (PMID : 3952452)
84. Castell DO, Wu WC, Ott DJ: Gastroesophageal reflux disease. Pathogenesis, diagnosis, therapy. Mount Kisco: Futura Publishing Co, 1985:325.
85. Ott DJ, Gelfand DW, Wu WC: Reflux esophagitis: radiographic and endoscopic correlation *Radiology* 1979; 130:583-588. (PMID : 424519)
86. Bernstein LM, Baker LA: A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958; 34:760-781.
87. Gülşen M, Dağalp K, Gürbüz AK, Karaeren N, Uygurer C, Bağcı S, Alper A: Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) düşünülen kişilerde Bernstein testi ile endoskopik ve histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması. *Gastroenteroloji* 1994; 5: 49-53.
88. Ott DJ, Cowan RJ, Gelfand DW: The role of diagnostic imaging in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Postgrad Radiol* 1986; 6:3-14.
89. Kuriloff DB, Chodosh P, Goldfarb R, Ongseng F: Detection of gastroesophageal reflux in the head and neck: the role of scintigraphy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:7480. (PMID : 2910194)
90. Jamieson GG, Duranceau A: Gastroesophageal reflux. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988:281.
91. Miller FA, DoVale J, Gunther T: Utilization of inlying pH probe for evaluation of acid-peptic daitthesis. *Arch Surg* 1964; 89:199-203.
92. Spencer J: Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56:912-914. (PMID : 5358963)
93. Bianchi Porro G, Pace F.: Comparison of three methods of intraesophageal pH recordings in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:743-750. (PMID : 3175534)
94. Boesby S: Gastro-oesophageal acid reflux and sphincter pressure in normal human subjects. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10:731-736. (PMID : 242072)
95. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M: Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987; 102:575-580. (PMID : 3660234)
96. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, Conci A, Gozzetti G: Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34:71-78. (PMID : 2910683)
97. Ward BW, Wu WC, Richter JE, Lui KW, Castell DO: Ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring. Technology searching for a clinical application. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:59-67. (PMID : 3734378)
98. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Simultaneous two level oesophageal pH monitoring in healthy controls and patients with oesophagitis: comparison between two positions. *Gut* 1994; 35:304-308. (PMID : 8150336)
99. Kahrilas PJ, Quigley EMM: Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development *Gastroenterology* 1996; 110:1982-1996. (PMID : 8964428)
100. DiBaise JK, Lof J, Quigley EMM. Can symptoms predict esophageal motor function or acid exposure in gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:128-132. (PMID :11205647)
101. Yorulmaz İ, Özlügedik S, Küçük B: Gastroesophageal reflux disease: symptoms vs pH monitorization results. Annual Meeting of American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery toplantısında sunulmuştur; 9-12 Eylül 2001, Denver, Colorado, A.B.D. (yayınlanmamış veri)
102. Deveney CW, Benner K, Cohen J: Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg* 1993; 128:1021-1027. (PMID : 8368919)
103. Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC: A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:782-786. (PMID : 2741888)
104. Nebel OT, Castell DO: Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology* 1972; 63:778-783. (PMID : 5079488)
105. Richter JE, Castell DO: Drugs, foods, and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. *Med Clin North Am* 1981; 65:1223-1234. (PMID : 7035766)
106. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB: Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459-469. (PMID : 13747)
107. Waring JF, Eastwood TF, Austin JM, Sanowski RA: The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1076-1078. (PMID : 2773902)
108. Johnson LF, Demeester TR: Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanecol, and antacid form tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1981; 26:673-680. (PMID : 7261830)
109. Stanciu C, Bennett JR: Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977; 15:104-109.(PMID : 14044)
110. Graham DY, Lanza F, Dorsch ER: Symptomatic reflux esophagitis: A double-blind controlled comparison of antacids and alginate. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1977; 22:653-658.
111. Stanciu C, Bennett JR: Alginate/antacid in the reduction of gastrosophageal reflux. *Lancet* 1974; 26:109-111. (PMID : 4130309)
112. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO: Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21:953-956. (PMID : 984016)
113. Koelz HR, Birchler R, Bretholz A, Bron B, Capitaine Y, Delmore G, Fehr HF, Fumagalli I, Gehrig J, Gonvers JJ: Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology* 1986; 91:1198-1205. (PMID : 3530865)
114. Johansson KE, Tibbling L.: Maintenance treatment with ranitidine compared with fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:779-788. (PMID : 3535005)
115. Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, Coenegrachts JL: Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33:523-529. (PMID : 3282846)
116. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM: Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial.. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:979-983. (PMID : 11316215)