



T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

LARİNGOFARENGEAL REFLÜNÜN ADENOİD HİPERTROFİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YÜCEL AYTAÇ

DANIŞMAN
Prof.Dr.Onur ODABAŞI

AYDIN-2010

T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

LARİNGOFARENGEAL REFLÜNÜN ADENOİD HİPERTROFİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YÜCEL AYTAÇ

DANIŞMAN
Prof.Dr.Onur ODABAŞI

AYDIN-2010

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından **TPF - 09014** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof.Dr. Gökhan Erpek'e, Prof.Dr. Onur Odabaşı'na ve Prof.Dr. Sema Başak'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Birlikte uyum içinde çalıştığımız diğer tüm değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarım Dr. A. Ulaş Eraydın, Dr. Mevlüt Çetin, Dr. Kamil Gel, Dr. Tekin Ersoy'a teşekkür ederim.

Tezimin ortaya çıkarılmasında emeği olan değerli hocalarımla birlikte, biyokimyasal değerlendirme aşamasındaki yardım ve fedakarlıklarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Mukadder Serter'e, patolojik değerlendirme aşamasındaki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Nil Çulhacı'ya, istatistiksel incelemeler sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Mevlüt Türe'ye ve her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Yücel Aytaç

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	VI
TABLO DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	VII
RESİM DİZİNİ.....	VIII
GENEL BİLGİLER.....	1
I.Adenoid doku.....	1
a.Waldeyer lenfatik halkası.....	1
b.Adenoid gelişimi.....	1
c.Adenoid anatomisi.....	1
d.Adenoid hastalıkları ve tedavisi.....	2
1.Adenoidit.....	2
2.Adenoid hipertrofisi.....	3
II.Gastroözofageal bölge anatomisi ve antireflü bariyerler.....	3
a.Alt özofagus sfinkteri.....	3
b.Özofageal asit klirensi.....	4
c.Özofageal epitel direnci.....	4
d.Üst özofagus sfinteri.....	5
III.Laringofarengeal reflü.....	5
a.Fizyopatoloji.....	6
b.Klasik GÖR 'den farkı.....	6
c.Bulgu ve semptomlar.....	8
d.LFR klinik manifestasyonları.....	9
e.Tanı.....	9
1.Transnazal fiberoptik endoskopik larenks muayenesi.....	9
2.24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu.....	10
3.Özofagus manometresi.....	10
4.Özofagus görüntüleme yöntemleri.....	10
5.Larengeal duysal test.....	11
6.Multikanallı intraluminal impedans testi.....	11
7.Çalışma aşamasındaki tanı testleri.....	11

f.LFR tedavisi.....	11
1.Tedavide kullanılan ilaçlar	11
2.LFR tedavisi	12
IV.Müsinler.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
I.Biyokimyasal ölçümler.....	14
II. Histopatolojik inceleme.....	14
III.İstatistiksel analiz.....	15
BULGULAR.....	17
I.Biyokimyasal inceleme sonuçları	20
II.Histopatolojik inceleme sonuçları	20
III.Adenoid büyüklüğünün diğer kategorik değişkenlerle karşılaştırmaları	25
IV.Aritenoid ödemin diğer kategorik değişkenlerle karşılaştırmaları	28
TARTIŞMA.....	30
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
ÖZET.....	42
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

AÖS: Alt özofagus sfinkteri
ÜÖS: Üst özofagus sfinkteri
GÖR: Gastroözofageal reflü
LFR: Laringofarengeal reflü
KBB: Kulak burun boğaz
GE: Gastroentoroloji
RSI: Reflü semptom indeksi
RBS: Reflü bulma skoru
LAR: Larengeal addüktör refleksi
CA III: Karbonik anhidraz III
PPI: Proton pompa inhibitörü
H2RA: H2 reseptör antogonisti
MUC: Müsin
HE: Hematoksilen-eozin
PAS+AB: PAS+Alcian blue
PNL: Polimorfnüveli lökosit
HP: Helikobakter pilori
RS: Rinosinüzit
A: Adenoidektomi
A+T: Adenotonsillektomi
VT: Ventilasyon tüpü uygulaması
SOM: Seröz otitis media
PMSF: Phenylmethyilsulfanylfuoride
ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi
HCl: Hidroklorik asit
RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
CLO: Kompilobakter benzeri organizma
RUT: Hızlı üreaz testi
COX-2: Siklooksijenaz 2

TABLO DİZİNİ

- Tablo I: Gastroözofageal reflü ve Laringofarengeal reflü arasındaki tipik farklar
- Tablo II: Görülme sıklığına göre laringofarengeal reflü semptomları
- Tablo III: Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, operasyon ve semptom bilgileri
- Tablo IV: Çalışmaya alınan hastaların adenoid büyüklüğü ve diğer bulguları
- Tablo V: Çalışmaya alınan hastaların histopatolojik inceleme sonuçları.
- Tablo VI: Adenoid büyüklüğünün Lenfosit, PNL, Eozinofil'e göre karşılaştırması.
- Tablo VII: Adenoid büyüklüğünün Goblet Hücre yoğunluğuna göre karşılaştırması.
- Tablo VIII: Adenoid büyüklüğünün Subepitelyal Ödem'e göre karşılaştırması.
- Tablo IX: Adenoid büyüklüğünün Gland formasyonu ve Ülser'e göre karşılaştırması.
- Tablo X: Adenoid büyüklüğünün MUC5AC'ye göre karşılaştırması.
- Tablo XI: Aritenoid ödeminin histopatolojik bulgulara göre karşılaştırması.
- Tablo XII: Adenoid büyüklüğünün semptom ve bulgulara göre karşılaştırması.
- Tablo XIII : Aritenoid ödeminin semptom ve bulgulara göre karşılaştırması.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Gastroözofageal bileşke ve alt özofagus sfinkter anatomisi

Şekil 2 : Alt ve üst özofagus sfinktelerinin anatomik görünümleri ve komşulukları.

Şekil 3: Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödem arasındaki ilişki

Şekil 4: Adenoid büyüklüğü ile apne arasındaki ilişki

Şekil 5: Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödemin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizi

Şekil 6: Adenoid büyüklüğü ile apnenin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizi

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Intraepitelyal lenfositler (H&E, x 400)

Resim 2: MUC5AC, x 400

Resim 3: Goblet hücreleri (PAS+AB, x 200)

Resim 4: Goblet hücreleri (PAS+AB, x 400)

GENEL BİLGİLER

I. ADENOİD DOKU

I.a. Waldeyer Lenfatik Halkası

İlk kez 1884 yılında Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz tarafından tanımlanan Waldeyer Lenfatik Halkası solunum ve sindirim yolu girişinde olması nedeniyle viral ve bakteriyel patojenlere karşı antikor cevabı oluşturan beş farklı lenfoid dokudan oluşur. Bunlar; üst-ortada adenoid, üst-yanlarda tubal tonsiller, arkada lateral farengeal bandlar, ön-altta palatin tonsiller ve arka-altta lingual tonsildir.

I.b. Adenoid Gelişimi

Her bir tonsil, bulundukları yörenin epitelyum örtüsü altındaki mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku topluluk ve foliküllerine farklılaşmasıyla gelişirler. Ancak palatin tonsile kıyasla, seyrek, yüzeysel lenf folikülleri ve daha az karmaşık kriptaları olacak biçimde düzenlenirler.

I.c. Adenoid Anatomisi

Adenoid kitlesi nazofarenks arka duvarında, ortada nazofarenks mukozasında yerleşmiştir.

Adenoid doku doğumda mevcuttur. Postnatal ilk yıllarda giderek büyüyerek ortalama 4 - 10 yaşlarında en büyük boyutuna ulaşır. İrritanlar, antijenik etkenler ve kronik enfeksiyonlar boyutunu artırır.

Nazofarengeal tonsil küçük çocukta nazofarenks tavanı ve arka duvarının birleşim yerinden önde nazal septuma doğru piramit şeklinde bir kabarıklık oluşturur. Nazofarengeal tonsil histamin ve prostoglandin içeren mast hücrelerinden zengindir. Nazofarenksteki bu lenfoid dokular farengeal bursanın periferinde bulunur. Bursa (Luschka poşu), adenoid tabanında kör bir reses şeklindedir. Bu ortadaki median çukurluktan öne ve yanlara doğru yayılan mukozal kabartılar diffüz lenfoid doku ve derin müköz glandlar içerir. Adenoid dokusu derin oluklarla lobüler parçalara ayrılmıştır. Tonsillerdeki kriptalardan farklılık gösterir; tipik kriptaları yoktur (1,2).

Lenf nodüllerinin sayısı ve büyüklüğüne göre hacmi değişen adenoid doku yüzey epiteli ile örtülüdür. Silyalı psödostratifiye kolumnar, stratifiye skuamöz ve transisyonel olmak üzere üç farklı yüzey epiteli vardır.

Nazofarenks ve adenoid doku arasındaki anatomik ilişki nedeni ile lateralde yer alan östaki tüpleri ve öndeki burun ve paranasal sinüslerin mekanik obstrüksiyonu veya enfeksiyonu, fonksiyonlarını bozarak hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur (3).

Adenoid vegetasyon rekürren otit, rekürren üst solunum yolu obstrüksiyonu, kronik sinüzit oluşmasında hem kitle hem de içerdiği mikroflora ile rol oynar (4). . Florada *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* gibi bakteriler bulunur.

Adenoidin orta kulak patolojilerinin meydana gelmesinde rolü büyüktür. Kitle etkisi ile mekanik olarak östaki tüpü ağzını kapatır, enfekte adenoid orta kulak için enfeksiyon odağı oluşturur. Adenoid dokusundan mast hücrelerinden alerji, iritan, direkt travma, enfeksiyonlarda salınan histamin ve diğer immün mediatörler çevre dokularda vasküler permeabiliteyi artırıp ödeme neden olur. Bu da tubayı etkiler. Ayrıca burun tıkanıklığı da yaparak orofasyal gelişmeyi, dişler, damak, çene ve yüz gelişmesini bozar. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olur.

I.d. Adenoid Hastalıkları ve Tedavisi

I.d.1. Adenoidit

Akut adenoidit'de pürülan rinore, nazal obstrüksiyon, ateş ve sık otitis media görülebilir. Akut enfeksiyon esnasında yüksek sesli horlama görülmesi, epizoddan sonra ise horlama kaybolması veya azalması akut enfeksiyon olma ihtimalini arttıran bir bulgudur. Rekürren akut adenoidit, altı aylık periyotta dörtten fazla ayrı akut adenoidit atağı olması halidir (4).

Kronik adenoidit, inatçı burun akıntısı, kötü kokulu nefes, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar ve kronik konjesyon görülen adenoid enfeksiyonu durumudur (4). Bu saydığımız semptomlar kronik sinüzitte de bulunduğundan ayırıcı tanı yapılması oldukça güçtür.

I.d.2. Adenoid hipertrofisi

Obstrüktif adenoid hiperplazisi, horlama, hem gündüz hem de gece zorunlu ağız solunumu ve hiponazal konuşmanın oluşturduğu semptom triadı, büyümüş adenoidler tarafından oluşturulan nazofarengeal obstrüksiyon ile uyumludur.

Rinore, postnazal akıntı ve kronik öksürük yaygın görülen ancak nonspesifik semptomlardır. Adenoidit ile birlikte nazal, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar görülebilir.

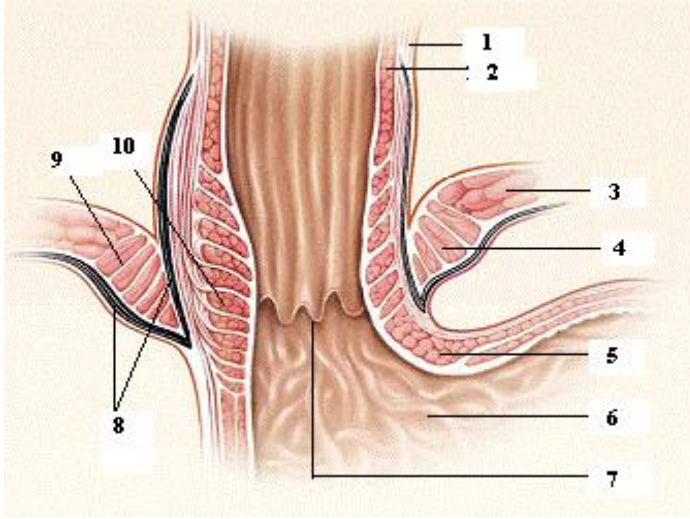
Adenoid doku ilişkili olduğu diğer seröz otitis media ve sinüzit patogenezinde de yalnızca kitle etkisi ile etkili olmamaktadır. Bu yüzden gerçek adenoidektomi endikasyonu adenoidlerdeki kronik enfeksiyonu ortadan kaldırmak olmalıdır. Radyolojik görüntüleme sadece adenoid kitlesini değerlendirebilir ve radyolojik görüntüleme yöntemleri nazofarengeal boşluğu ancak iki boyutlu değerlendirebildiği için direk ölçüm yöntemlerinin daha doğru olduğu bildirilmektedir (5). Fleksible endoskopik nazofarengoskopi adenoidlerin değerlendirilmesinde değerli bir tanı aracı olarak belirtilmekte ve genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilen bir işlem olarak görülmektedir (6,7). Ayrıca endoskopik muayene sırasında mukozaların durumu, rinit/rinosinüzit, östaki tüpü ağzı, kitlenin görünümü (adenoid/adenoid dışı lezyon) ve istenirse larengeal patolojiler de değerlendirilebilir. Bu hekimin hastayı daha kapsamlı olarak değerlendirmesini sağlar. Sonuç olarak tüm bu açılardan değerlendirildiğinde fleksible endoskopik nazofarengoskopinin radyolojik değerlendirmeden daha üstün olduğunu düşünmekteyiz.

II.GASTROÖZOFAGEAL BÖLGE ANATOMİSİ VE ANTİREFLÜ BARIYERLER

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

II.a. Alt Özofagus Sfinkteri

Alt özofagus sfinkteri (AÖS) gastroözofageal bileşkenin önemli bir komponentidir. Özofagusu saran 2-4 cm'lik bir kas demetinden oluşur. İnternal ve eksternal komponenti vardır (Şekil 1).



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

Şekil 1 : Gastroözofageal bileşke ve alt özofagus sfinkter anatomisi

AÖS basıncını arttıran faktörler arasında hormonlar ve nörohormonal maddeler gastrin, motilin, vasopressin, angiotensin (8), alfa reseptör aracılığı ile noradrenalin ve asetilkolin (9), yüksek proteinli besinler, indometazin vardır. AÖS basıncını azaltan faktörler ise beta reseptör aracılığı ile noradrenaline (10), progesteron, atropin, yağlı yiyecekler, çikolata, alkol, nane, teofilin, kafein, sigara (11) vs...

II.b Özofageal Asit Klirensi

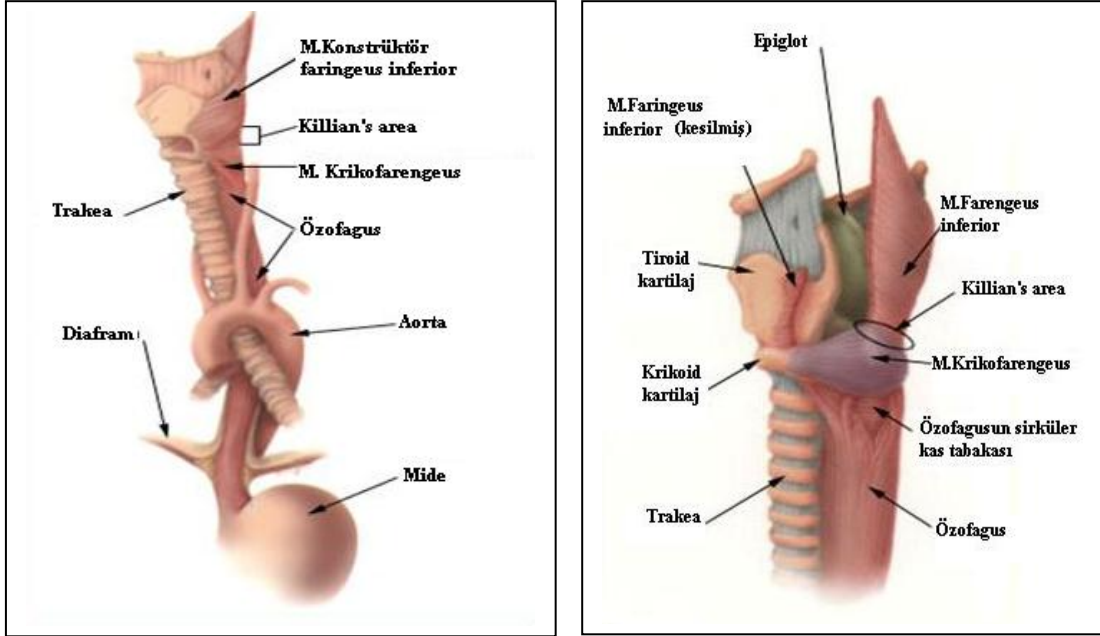
Sağlıklı bireylerde görülen fizyolojik reflünün özofajite sebep olmamasının nedeni içeriğin hızla mideye geri gönderilmesidir. Bu da başarılı bir asit klirensi yani efektif özofageal motilite ve tükürük akışıyla mümkün olur.

II.c. Özofageal Epitel Direnci

Özofagus mukozasının çok katmanlı yapısı dinamik bir bariyer oluşturarak hasara karşı bir direnç oluşturur. Mukus viskoelastik ve jelimsi özellikte olup, pepsin gibi büyük molekülleri bloke eder, hidrojen iyonuna karşı olan koruma “karıştırılmamış su tabakası” olarak isimlendirilen belirgin alkali özellikteki ikinci katmanda gerçekleşir. Son tabaka olan subepitelyal kan akımı, toksik ürünleri bölgeden uzaklaştırır, tamponlama için bikarbonatı ortama getirir ve mediatörlere cevap olarak kan akımını artırır (12).

II.d. Üst Özofagus Sfinkteri

Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS), farengoözofageal bileşke yada krikofarengeal kas terimleri birbirlerinin yerine kullanılabilir (Şekil 2). Uykuda basıncı azalmakta ve distal özofagustaki asiditeye cevap olarak ve inspirasyonda geçici olarak basıncı artmaktadır. ÜÖS'nin iki önemli görevi ; inspirasyon sırasında aerofajinin önlenmesi ve gastroözofageal reflüye (GÖR) karşı üst özofagusta bariyer oluşturulmasıdır.



Şekil 2 : Alt ve üst özofagus sfinktelerinin anatomik görünüşleri ve komşulukları.

III. LARİNGOFARENGEAL REFLÜ

Laringofarengeal reflü (LFR) sıklıkla atipik oral, farengeal, larengeal ve pulmoner semptomlarla ortaya çıkar. Klinik seyri ve ortaya çıkardığı semptomlar nedeniyle atipik reflü, ekstraözofageal reflü, gastrofarengeal reflü, larengeal reflü, farengoözofageal reflü, reflü larenjit, supraözofageal reflü gibi birçok şekilde isimlendirilir.

Son yıllarda LFR ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle yeni tanı yöntemlerine yöneliktir. 1987 yılında Wiener ilk defa hem farenkse (üst özofagus sfinkterinin hemen üstüne) hem de özofagusa pH probu yerleştirerek 24 saatlik ambulator çift problu pH monitorizasyonu yaparak klinik LFR si olan hasta grubunun çoğunda farenkste asit varlığını göstermiştir (13). Bu yöntem tüm hastalarda tanı amacıyla kullanılamasa da çalışmalarda ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda LFR'nin

gösterilmesi açısından oldukça değerlidir. 2000'li yılların başındaki çalışmalar ise üç problu pH moniterizasyonu (14), kanda pepsin değerini ölçen immünassay yöntemi (15), larenks endoskopisi ile bulgu ve semptomların skorlanması (16,17) gibi reflü tanısını kesinleştirmeye yönelik çalışmalardır.

III.a. Fizyopatoloji

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

1. Alt özofageal sfinkter tonusunda azalma
2. Özofageal asit klirensinde bozulma
3. Özofagus mukoza direncinin azalması
4. Üst özofageal sfinkter disfonksiyonu
5. Mide boşalmasında gecikme
6. Gastrik hipersekresyon

III.b. Klasik GÖR' den Farkı

LFR mekanizması, manifestasyonu ve tedavisi ile klasik GÖR den farklıdır. LFR ve GÖR asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir, ancak larenks mukozası özofagusla karşılaştırıldığında asid ve pepsine daha duyarlıdır (9,12). 24 saat içerisinde 50 özofageal reflü epizotu normal kabul edilirken deneysel olarak haftada 3 reflü epizotu belirgin larengeal hasar oluşturmuştur (12). Aktive pepsin asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (12).

Özofagus, larenks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal barier ve peristaltizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmalara sahiptir (18). Özofagus epitelinde pH 4'ün, larenks epitelinde ise pH 5'in altına indiğinde hücre

hasarı oluşur (19,12). Bu nedenle özofajit gelişimi için yeterli reflü oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkar.

GÖR mide içeriğinin özofagusa geri kaçıışı şeklinde tanımlanır. LFR ise mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçerek laringofarenkse geri akımıdır. GÖR de esas defekt AÖS disfonksiyonu iken LFR’de ÜÖS bozukluğudur (12). Ayrıca GÖR’lü hastalarda LFR’de olmayan dismotilite ve uzamış özofageal asit klirensi bulunmaktadır (12,20). LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve manifestasyonların farklılığının da sebebini oluşturur.

LFR’li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken GÖR’lü hastalarda çoğunlukla supin pozisyonunda ve nokturnal olmaktadır. GÖR’de geri kaçan mide içeriğinin yaptığı doku hasarına bağlı özofajit ve mide yanması şikayetleri oluşur. LFR ise mide içeriğinin laringofarenkse kadar ulaşır hasar oluşturmaya bağlıdır ve oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astmaya, kronik interstisiyel akciğer hastalıklarına ve ani bebek ölümlerine neden olabildiği bilinmektedir (21). GÖR’lü hastalar bir gastroenteroloğa (GE) giderken LFR’li hastalar kulak burun boğaz (KBB) hekimine başvurmaktadırlar.

	GÖR	LFR
Semptomlar		
Mide yanması ve regüjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji ve globus	+	++++
Bulgular		
Özofajit	++++	+
Laringeal inflamasyon	+	++++
Test Sonuçları		
Erozif veya Barrett’s özofagus	+++	+
Anormal özofageal pH monitörizasyonu	++++	++
Anormal farengeal pH monitörizasyonu	+	+++

Özofageal dismotilite	+++	+
Anormal özofageal asid klirensi	++++	+
Reflü paterni		
Supine(noktürnal) reflü	++++	+
Ayakta(gündüz) reflü	+	++++
Her ikisi	+	++
Tedaviye cevap		
Diyet ve yaşam şekli	++	+
Tek doz PPI başarısı	+++	+
İki doz PPI	++++	+++

Tablo I: Gastroözofageal reflü ve Laringofarengeal reflü arasındaki tipik farklar

III.c. Bulgu ve Semptomlar

Semptomlar: LFR saptanan hastalarda gastroentoroloji (GE) semptomlarından çok larenks ve farenkse ait semptomlar vardır. Tablo II’ de LFR de sık rastlanan semptomlar verilmiştir.

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

Tablo II: Görülme sıklığına göre laringofarengeal reflü semptomları

Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikayeti genellikle sık tekrarlayan, hafif dereceli ses kısıklığıdır. LFR’de henüz ses kısıklığı ortaya çıkmadan gelişen erken belirtiler seste çatlama, kırılmalar ve yüksek frekanslı tiz seslerin çıkartılamamasıdır (21). LFR’ nin uzun süre tedavi edilmemesi sonucu vokal kord mukozasındaki kalıcı morfolojik değişiklikler ile ses kısıklığı sürekli hale gelir.

Kronik veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı, reflünün

neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkar (21). Öksürük ve boğaz temizleme alışkanlığı vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur. Bu da vokal kord epitelinde inflamasyonu arttırdığından semptomlar giderek şiddetlenmekte ve kalıcı hale gelmektedir.

Bulgular : LFR’de sıkça saptanan 8 bulgu; Psödosulkus(infraglottik ödem), Ventriküler obliterasyon, Eritem/Hiperemi, Vokal kord ödemi, Yaygın larengeal ödem, Posterior komisür hipertrofisi, Granüloma / granülasyon, Kalın endolarengeal mukusdur.

III.d. LFR Klinik Manifestasyonları

LFR’nin klinik manifestasyonları arasında granüloma, paroksizmal laringospazm, globus faringeus, polipoid dejenerasyon (reinke ödemi), larengeal stenoz, larenks karsinomu, fonksiyonel ses hastalıkları, astım, kronik öksürük, obstrüktif uyku apne sendromu, orta kulak hastalıkları, kronik rinosinüzit ve ani bebek ölümü sendromu sayılabilir.

III.e. Tanı

LFR’li hastada GÖR tanısında kullanılan baryum özofagografi, radyonükleotid skan, berntein asid perfüzyon testi, özofagoskopi ile biyopsi genellikle negatiftir. Bunun muhtemel sebebi LFR de özofajit gelişmemesidir (12,18). LFR tanısında kullanılan modaliteler ise;

III.e.1 Transnazal fiberoptik endoskopik larenks muayenesi

Bilindiği gibi reflü larenjitin en güvenilir tanısı; antireflü tedavisi ile semptom ve bulgulardaki iyileşmedir.

Bulgu ve semptomların skorlanması ve skorun belli bir cut-off değerinin üzerine çıktığı zaman hastanın reflü olarak kabul edilmesi, tanıya giderken birçok bulgunun varlığını gerektirir. Semptomların skorlanmasında Reflü Semptom İndeksi (RSI), endoskopik bulguların değerlendirilmesinde Reflü Bulma Skoru (RBS) kullanılabilir (16,17,22).

III.e.2 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu

Miller ve Spencer tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir. 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 (12,21).

LFR için 24 saat çift problu (eşzamanlı özofagus ve farenks probu) ambulator pH monitörizasyonu spesifik ve duyarlı bir yöntemdir (23,24). Özellikle farengeal prob pozitif olduğunda bu LFR için tanısaldır (12,18). Üst özofagus probun yerleştirilmesi için doğru bir yer değildir. Farengeal prob krikofarengesun (ÜÖS) yukarısına farenkse, özofageal prob ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilmelidir (15).

Farengeal Reflü diyebilmek için, yutma ve yemek yeme ile pH'nın azalmaması, distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra farengeal pH'da düşme olması, proksimal algılayıcının pH seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş kaydetmesi veya pH'nın 5'in altında olması gerekmektedir. pH seviyesinin 5 ve altına düşmesi LFR için kriterdir. Çünkü pepsin pH düzeyi 5 ise aktiftir (25).

III.e.3 Özofagus manometrisi

Özellikle pH moniterizasyonu öncesinde alt ve üst özofagus sfinkterinin yerini saptamada önemlidir. Manometri sadece UÖS ve AÖS'nin yerini doğru bir şekilde lokalize etmekle kalmaz, aynı zamanda farengoözofageal fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Farengeal manometrik inceleme özellikle disfaji ve globus farengeusa ait bilgi edinmede önemlidir.

III.e.4 Özofagus görüntüleme yöntemleri

Özofagus bütünlüğünü değerlendirmek ve varsa barret özofagusu saptayabilmek için klasik özofagogastroskopi veya transnazal fiberoptik özofagoskopi uygulanmalıdır (26). Baryumlu özofagogram LFR için sensitif bir test olmasada tarama testi olarak kullanılabilir.

III.e.5 Larengeal duysal test

LFR hastalarında larengofarengeal duysal defisit büyük oranlarda saptanmıştır. Yapılan son araştırmalar LFR tanısında larengeal duysal stimülasyon testinin pH moniterizasyonu kadar güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (27). Duysal test, endoskopik olarak değişik basınçlarda havanın 50 ms süreyle aritenoidin ön kısmındaki mukozaya verilerek larengeal addüktör refleks (LAR) oluşturup oluşturmadığına bakılarak yapılır.

III.e.6 Multikanallı intraluminal impedans testi

pH seviyesinden bağımsız olarak bolusun özofagusta ilerleyişini değerlendiren yeni bir yöntemdir (15). pH probu ile beraber asid ve non asid reflü ayırımında kullanılabilir.

III.e.7 Çalışma aşamasındaki tanı testleri

Yapılan çalışmalarda reflü sonucunda larenks epitelinde pepsin seviyelerinin arttığı, inflamatuvar hasar sonucunda vokal fold ve ventrikülde karbonik anhidraz III'ün (CA-III) azaldığını göstermiştir (19,28,29). Bu çalışmalar larenks epitelinden alınan biyopsiler üzerinde immunohistokimyasal boyama ile yapılmaktadır. Ancak Gregory N. Postma ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede, insan pepsini için geliştirilen ultrasensitif bir immünassay yönteminden bahsedilmektedir. Bu klinik test henüz çalışma aşamasında olmasına rağmen kullanılabilir hale gelirse havayolu sekresyonlarında pepsin tayini ile LFR için ucuz, noninvaziv bir klinik test elde edilmiş olacaktır. Ayrıca LFR tanısında kullanılmak üzere inflamatuvar mediatörler gibi diğer bazı markırlarda geliştirilmeye çalışılmaktadır (15).

III.f. LFR Tedavisi

III.f.1 Tedavide kullanılan ilaçlar

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

H2 reseptör antagonistleri (H2RA)

Prokinetik ajanlar

Zarar görmüş mukozaya bağlanarak daha fazla hasarı önlemeye çalışan

sukralfat ve mide içeriğinde kalarak özofagusa doğru reflünün oluşumunu engelleyen alginik asid LFR tedavisi için değerlendirilmemişlerdir. Ayrıca serotinerjik ajanlar (prokinetik), potasyum kompetitif asid blokerleri, histamin H3 agonistleri ve antigastrin ajanlarında LFR’de kullanımı faydalı olabilmektedir (30,31).

III.f.2 LFR tedavisi

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

Pek çok LFR olgusu için GÖR dozajı yetersiz ve tedavi süresi çok kısadır (32). Larenks reflü hasarına özofagustan çok daha duyarlı olduğu için LFR tedavisi daha agresif ve uzun olmalıdır. Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi LFR tedavisi olarak günde 2 kez minimum 6 aylık PPI’ü tedavisi önermektedir (32). Tedavi edilemeyen olgularda cerrahi tedavi olarak funduplikasyon uygulanabilir.

IV. MÜSİNLER

Müsin ailesi iki ana subgrup içerir; sekretuar (gel forming) ve membran bağlı müsinler. Sekretuar müsinler MUC 2, 5B, 5AC, 6, 7, 8 ve 19, (müsin) membran bağlı müsinler ise MUC 1, 3A, 3B, 4, 12, 13, 15, 16, 17, 20 ‘dir. Farklı müsinler yüzey epitelinin mukus üreten hücrelerinin (goblet) yanı sıra havayolunun submukozal glandlarının müköz ve seröz hücreleri tarafından üretilir. Sekretuar müsinler havanın nemlenmesini, mikroorganizmaları yakalamayı ve pH ‘ı tamponlamayı sağlar. Membran bağlı müsinler, müsin apikal hücre membranına bağlamayı sağlayan, hidrofobik membran gerici alanlar içerir. Hücre yüzeyinin bir kısmında, mukozayı havayolu patojenlerine karşı koruyan glikokaliks oluştururlar. Aynı zamanda anti hücre adezyon molekülü olarak fonksiyon yapabilirler.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Eylül 2008 – Nisan 2009 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde rutin endikasyonları ile adenoidektomi, adenotonsillektomi, adenoidektomi ve ventilasyon tüpü uygulaması, adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü uygulaması yapılan hastalar alındı. Opere edilen hastalar 2 ile 35 yaşları arasındaki 35 'i erkek, 27 'si kız olmak üzere toplam 62 hastadan oluşmaktadır. (Ortalama yaş 7,72 +/- 5,2)

Adenoidektomi kontrendikasyonları olan yarık damak, kardiyovasküler ve pulmoner rahatsızlıklar, regüle edilemeyen diabetes mellitus ve kanama diyatezleri belirlendi.

Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı bilgileri kaydedildi. Hastalar, pirozis, regürjitasyon, ağızdan su akması, disfoni, ailesel GÖR, alerjik rinit semptomları, apne, sık rinosinüzit/rinit hikayesi yönünden sorgulandı ve sonuçlar var/yok şeklinde anemnez formunda not edildi. Ayrıntılı Kulak Burun Boğaz muayeneleri yapıldı. Muayene sırasında nazal pasajda görülen seröz akıntı ve pürülan akıntı, seröz otitis media, kubbe damak ve ortodontik problemler gibi bulgular kaydedildi. Tüm hastalara poliklinik şartlarında araştırmayı yürüten tek bir doktor tarafından fleksible nasofarengolaringoskopi yapılarak adenoid dokunun büyüklüğü ve nazofarinkste kapladığı rölatif alan, larenkste hiperemi, aritenoid ödemi olup olmadığı ve diğer laringeal patolojiler tespit edildi.

Adenoidektomi endikasyonu konulan vakalarda, operasyonda elde edilen adenoid dokusu patolojik ve biyokimyasal inceleme için ilgili birimlere gönderildi. Daha önce yalnızca seröz otitis media olgularından elde edilen orta kulak sıvıları ve nazal lavaj sıvısı gibi sıvılarda araştırılan pepsin, adenoid doku belirli konsantrasyonda homojenize ederek Elisa yöntemiyle araştırıldı. Reflü maruziyetine bağlı oluşabilecek patolojik doku değişikliklerini rutin boyama yöntemleri ve immünohistokimyasal yöntemler ile tespit edildi.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu bulunmamaktadır. Adenoid büyüklüğünün diğer parametrelerle ilişki gösterip göstermediği incelendi. Ayrıca aritenoid ödemi görülen ve görülmeyen hastalar gruplandırılarak diğer parametrelerle ilişkileri değerlendirildi. Hastaların önemli bir kısmının pediatrik hastalar olması nedeniyle reflü değerlendirmesinde kullanılan Reflü Semptom

İndeksini (RSI) sağlıklı ve doğru anamnez almadaki güçlükler nedeniyle kullanamadık. Yine pediatrik yaş grubunda fleksible nasofarengolaringoskopi yaparken hasta uyumunun çok az olması, özellikle larenksi değerlendirirken yeterli süre ve uyum ile endoskopinin yapılamaması ve hastalara videolaringostroboskopi uygulanamaması nedeniyle Reflü Bulma Skoru (RBS) değerlendirmesini yapamadık. Ancak LFR olduğu RSI ve RBS ile gösterilen hastalarda %90'dan daha yüksek değerlerde tespit edilen aritenoid ödemi ve yine hastaların yaklaşık 3 / 4 'ünde görülen larengeal hiperemi not edildi (33,34).

Her bir hasta veya velisinden kendileri, şahitler ve araştırmayı yapan doktor tarafından imzalanmış bilgilendirilmiş olur formu ve olur metni belgeleri ile yasal izinler alındı. Çalışma projemiz Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı.

I. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Biyokimyasal analiz için ayrılan doku örnekleri analize kadar - 80 °C'de saklandı.

Dokuların homojenizasyonu: B.Braun marka homojenizatörde, doku homojenizasyon tamponu ile yapıldı. Doku homojenizasyon tamponu (1mM, pH=7,4); phenylmethylsulfonylfluoride ($C_7H_7FO_{25}$, SIGMA, Katolog numarası P-7626), di- Natriumhydrogenphosphat-Dihydrate ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$, MERCK, katalog numarası K25979680), potasyumdihydrogenphosphat (H_2KPO_4 , MERCK, Katalog numarası A986373), ethylenediaminetetraacetic asid diSodyum (EDTA), $C_{10}H_{14}N_2O_8Na_2 \cdot 2H_2O$, SIGMA, katolog numarası E-1644) kullanılarak hazırlandı.

Dokuda pepsin tayini: Ticari ELISA kit (Human Pepsinojen I ELISA kit, ALPCO Diagnostics, cat no:43-PE1HU-E01) kullanılarak yapıldı. Doku homojenatı örnekler 850 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Örneklerin ve standartların absorbanları ELISA microplate okuyucuda 450 nm'de okutuldu ve konsantrasyonları otomatik olarak hesaplatıldı. Kullandığımız kitin sensitivitesi 0,1 ng/ml'dir.

II. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Tüm adenoid doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edildi. Her adenoid materyalinin bir yüzü örneklenerek kasetlendi ve rutin doku takibi sonrasında parafine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 4 mikronluk kesitler

hazırlandı ve öncelikle hematoksilin-eozin (H&E) ile PAS+Alcian blue (PAS+AB) boyaları ile boyandı. H&E boyalı histolojik kesitler lenfosit sayısı, PNL (polimorfnüveli lökosit) sayısı, eozinofil sayısı, subepitelyal ödem, gland formasyonu, ülser açısından değerlendirildi (35). PAS+AB boyası ile Goblet hücreleri belirlendi.

A-) Goblet hücre yoğunluğu düşük (< %5), orta (%6 - %10) veya yüksek (>%10) olarak skorlandı.

B-) Polimorf nüveli lökosit, lenfosit ve eozinofil sayıları düşük (0 – 5), orta (6 – 10) veya yüksek (>10) olarak skorlandı.

C-) Subepitelyal ödem yok, hafif veya belirgin olarak sınıflandırıldı.

D-) Gland oluşumu 1,2 veya 2'den fazla olarak skorlandı.

İmmunhistokimyasal boyama için parafin bloklardan hazırlanan kesitler poly-L-lysin kaplı lamlara alındı ve anti-MUC5AC ve Helicobacter pylori (HP) ile boyandı. HE boyalı ve immunhistokimyasal boyama uygulanan örneklerin hepsi ışık mikroskobu (Olympus BX50) ile incelendi.

MUC5AC

MUC5AC değerlendirmesi semikantitatif olarak yapıldı (36). Boyanma yüzdesi:

Yok:0

Hafif:1+

Orta:2+

Güçlü:3+ olarak değerlendirildi.

HP skrolama

Tüm slaytlar x40'lık büyütmede HP açısından incelendi ve HP varlığı;

Yok:0

Var:1 olarak skorlandı (37).

III. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Adenoid büyüklüğünün normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Simirnov Testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler adenoid büyüklüğü normal dağılım göstermediği için medyan (%25-%75) olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Mann – Whitney U Testi ve Kruskal Wallis ANOVA Testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödem ve apneyi tahmin etmek için kesim noktası belirlemede ROC analizi kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Altmış iki hastanın 35 'i (%56) erkek, 27 'si (%44) kız olup, yaş dağılımı 2 - 35 arasında (yaş ortalaması 7,72 +/- 5,2) idi. Hastaların 25 'ine (%40,3) adenoidektomi, 11 'ine (%17,7) adenotonsillektomi, 24 'üne (%38,7) adenoidektomi ve ventilasyon tüpü, 2 'sine (%3,3) adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü operasyonu uygulandı (Tablo III).

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Operasyon	Pirozis	Regür.	Ağız suyu	Disfoni	Ailesel GÖR	A.Rinit sempt.	Apne	Sık RS
1	2	K	A	-	-	+	-	+	+	+	-
2	5	K	A	-	-	-	-	-	+	-	-
3	7	E	A+T	-	-	-	+	+	+	-	-
4	8	K	A	+	-	+	-	+	-	-	-
5	5	E	A+VT	-	+	-	-	-	+	-	+
6	25	K	A	+	+	+	+	+	+	-	+
7	12	E	A+VT	-	+	-	-	+	+	-	-
8	9	E	A	-	-	+	+	-	+	-	-
9	4	E	A+VT	-	-	+	-	-	+	-	-
10	7	E	A+T	-	-	-	-	+	-	+	-
11	5	E	A	-	-	+	-	+	-	+	+
12	11	K	A+T	-	-	+	+	-	+	+	-
13	10	K	A+VT	-	-	+	-	+	-	-	-
14	5	E	A+VT	-	-	+	-	-	-	+	-
15	5	K	A	-	-	+	+	-	-	+	-
16	4	K	A+T	-	-	+	-	-	-	+	-
17	4	E	A	-	-	+	-	-	-	-	-
18	8	K	A+VT	-	-	-	+	+	-	+	+
19	2	E	A	-	-	+	-	+	+	-	-
20	15	K	A	+	+	+	-	-	+	+	+
21	7	K	A+T	-	-	+	+	+	-	-	-
22	2	E	A+VT	-	-	+	-	-	-	-	+
23	11	E	A+T	-	-	-	-	+	-	+	-
24	8	E	A+VT	+	-	+	-	+	-	-	-
25	5	K	A+T+VT	-	-	+	-	+	-	-	-
26	2	E	A+VT	-	-	-	-	+	-	+	+
27	4	E	A	-	-	-	-	+	+	+	-
28	4	K	A	-	-	-	-	+	-	+	-
29	4	E	A	-	-	-	-	-	-	-	-
30	5	E	A+VT	-	-	-	-	+	-	-	-
31	7	K	A+T	-	-	+	-	-	-	-	-
32	6	E	A+VT	-	-	+	-	+	-	+	-
33	12	K	A	-	+	-	-	-	-	-	-

34	6	K	A	-	-	+	-	+	+	-	+
35	8	E	A+VT	-	-	+	-	+	-	-	-
36	4	E	A+VT	-	-	+	-	+	+	+	-
37	7	K	A+T	+	-	+	-	-	-	-	-
38	8	E	A+T+VT	-	-	+	+	+	-	-	-
39	11	E	A+T	+	-	+	-	-	+	-	+
40	35	K	A+VT	+	+	+	+	+	+	-	-
41	7	E	A	-	-	-	-	+	-	+	-
42	8	K	A+VT	-	-	+	-	+	-	+	-
43	7	E	A+VT	-	-	+	-	-	+	-	-
44	9	K	A	-	-	+	-	+	-	+	-
45	5	K	A+VT	+	+	+	+	-	-	-	-
46	10	K	A	+	+	+	+	-	+	-	+
47	8	E	A+VT	+	-	+	-	-	+	-	-
48	4	E	A+T	-	-	+	-	+	+	+	-
49	10	K	A	-	-	+	+	-	+	+	-
50	11	K	A	+	+	+	+	+	+	+	+
51	6	E	A	-	-	+	-	-	+	+	+
52	8	E	A+VT	-	-	-	-	-	-	+	+
53	9	K	A	+	-	-	+	+	+	+	+
54	4	E	A+VT	-	+	+	-	+	+	+	-
55	4	E	A+VT	-	-	+	+	+	-	+	-
56	5	E	A+VT	+	+	+	-	-	+	-	+
57	4	K	A	+	-	+	-	-	+	-	+
58	9	K	A+VT	-	+	+	-	-	-	+	-
59	14	E	A	+	+	-	+	-	-	-	-
60	13	E	A+VT	-	-	-	-	-	-	-	-
61	4	E	A+T	-	-	+	+	+	+	+	-
62	11	E	A	-	-	+	-	-	-	-	-

Tablo III : Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, operasyon ve semptom bilgileri

Hastaların 15'inde (%24,1) pirozis, 13 hastada (%20,9) regürjitasyon, 44 hastada (%70,9) gece ağızdan su akması, 17 hastada (%27,4) disfoni, 33 hastada (%53,2) ailesel GÖR, 28 hastada (%45,1) alerjik rinit semptomları ve 28 hastada (%45,1) apne, 16 hastada (%25,8) sık rinosinüzit/pürülan rinit yakınmaları vardı (Tablo III).

Hasta no	Adenoid büyü. (%)	Arit.ödemi	Lar.hiperemi	Kubbe damak	Ortodontik prob.	SOM	Seröz akıntı	Pürülan akıntı
1	80	+	-	-	-	-	+	-
2	40	-	-	-	-	-	+	-
3	40	-	-	+	-	-	-	-
4	95	+	-	+	+	-	-	-

5	40	+	+	+	+	+	+	-
6	80	+	+	-	-	-	-	-
7	60	-	-	+	+	+	+	-
8	50	+	+	+	-	-	+	-
9	70	-	-	-	-	+	+	+
10	90	-	-	+	+	-	+	-
11	100	-	-	-	-	+	-	+
12	95	-	-	-	-	-	-	-
13	90	-	-	+	-	+	+	-
14	90	+	-	+	+	+	+	-
15	80	+	-	+	-	-	+	-
16	90	-	-	-	-	-	-	+
17	80	-	-	-	-	-	-	-
18	50	+	+	-	+	+	+	-
19	70	-	-	+	-	-	+	-
20	80	-	-	+	-	-	+	+
21	60	-	-	-	+	-	+	-
22	90	-	-	-	-	+	+	+
23	95	+	+	-	-	-	-	-
24	60	-	-	+	-	+	-	+
25	95	+	+	+	-	+	-	-
26	95	+	-	+	-	+	-	+
27	95	+	-	+	-	-	+	-
28	95	+	-	+	+	-	+	-
29	100	+	-	+	-	-	-	-
30	90	+	-	+	-	+	+	-
31	90	+	+	+	-	-	+	-
32	80	-	-	+	-	+	-	-
33	90	+	+	+	+	-	+	-
34	90	+	+	+	-	-	+	-
35	80	-	-	+	+	+	+	-
36	95	+	+	-	-	+	+	-
37	95	+	+	+	-	-	+	-
38	90	-	+	+	+	+	-	-
39	80	+	-	+	-	-	+	-
40	90	+	+	-	-	+	+	-
41	95	+	+	-	-	-	+	-
42	95	-	-	+	+	+	+	+
43	95	+	+	+	-	+	+	-
44	90	+	+	-	-	-	+	+
45	95	+	+	+	-	+	-	-
46	90	+	+	+	+	-	+	-
47	90	+	+	+	+	+	+	-
48	90	+	-	+	-	-	+	-
49	80	+	-	-	-	-	+	-
50	100	+	+	+	-	-	+	-
51	90	+	+	+	+	-	+	-
52	100	-	-	-	-	+	-	+

53	95	+	+	-	+	-	-	+
54	95	+	+	+	+	+	+	-
55	90	-	-	+	-	+	-	-
56	90	+	+	+	-	+	+	-
57	70	-	+	+	-	+	+	+
58	95	+	+	-	+	+	+	+
59	95	+	+	+	-	-	+	-
60	40	-	-	-	-	+	-	-
61	90	-	-	-	+	-	-	-
62	90	+	+	+	-	-	+	-

Tablo IV : Çalışmaya alınan hastaların adenoid büyüklüğü ve diğer bulguları

Hastaların 38 'inde (%61,2) aritenoid ödemi, 28 hastada (%45,1) larengeal hiperemi, 40 hastada (%64,5) kubbe damak, 19 hastada (%30,6) ortodontik problemler, 28 hastada (%45,1) seröz otitis media, 42 hastada (%67,7) seröz akıntı ve 13 hastada (%20,9) pürülan akıntı bulguları mevcuttu (Tablo IV).

Adenoid büyüklüğü ve hastaların yaşı arasında bir ilişki bulunamadı. (r= - 0,024;p=0,855)

Aritenoid ödemi varlığı ve hastaların yaşı arasında bir ilişki bulunamadı. (r= - 0,055;p=0,672)

I. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları

Biyokimyasal analiz için SF ile yıkandıktan sonra PMSF (phenylmethylsulfonylfluoride) içeren tamponla pH:7,4 'de homojenize edilerek hazırlanan adenoid doku örneklerinde, dokuya penetre veya doku kaynaklı pepsin tayini için ticari Elisa kiti (Human Pepsinojen I ELISA kit, ALPCO Diagnostics, cat no:43-PE1HU-E01) kullanıldı. Çalışılan 62 doku örneğinin 1 tanesinde (%1,6) pepsin tespit edildi. (8,564 ng/ml)

II. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

A-) Goblet hücre yoğunluğu düşük (< %5), orta (%6 - %10) veya yüksek (>%10) olarak skorlandı.

B-) Polimorf nüveli lökosit, lenfosit ve eozinofil sayıları düşük (0 – 5), orta (6 – 10) veya yüksek (>10) olarak skorlandı.

C-) Subepitelyal ödem yok, hafif veya belirgin olarak sınıflandırıldı.

D-) Gland oluşumu 1,2 veya 2'den fazla olarak skorlandı.

E-) MUC5AC Yok:0, Hafif:1+, Orta:2+, Güçlü:3+ olarak skorlandı.

F-) H.Pilori Yok:0 Var:1 olarak skorlandı.

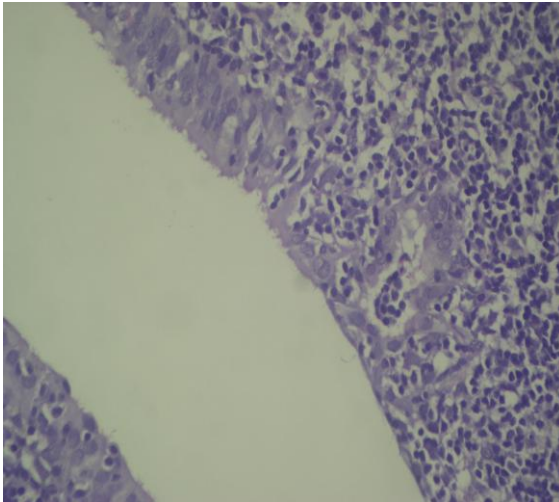
	Lenfosit	PNL	Eozinofil	Ödem	Gland	Ülser	Goblet	MUC5AC	HP
1	2	1	0	1	0	0	0	1	0
2	2	1	0	0	0	0	2	1	0
3	2	1	0	0	0	0	1	3	0
4	1	1	0	0	1	0	1	1	0
5	2	1	0	0	1	0	1	1	0
6	2	1	0	1	0	0	0	1	0
7	2	1	0	0	0	0	0	1	0
8	2	1	0	0	0	0	0	0	0
9	1	1	0	0	0	0	0	0	0
10	2	1	0	1	0	0	0	0	0
11	2	1	0	2	2	0	2	2	0
12	2	1	0	1	0	0	0	1	0
13	2	1	0	1	1	0	2	2	0
14	2	0	0	0	0	0	2	2	0
15	2	1	1	1	0	0	0	0	0
16	2	1	0	1	0	0	0	0	0
17	2	1	1	0	1	0	0	0	0
18	2	1	0	0	0	0	1	1	0
19	2	1	0	1	0	0	0	1	0
20	2	1	0	0	0	0	0	1	0
21	2	2	0	0	0	0	1	1	0
22	2	1	0	2	0	1	1	1	0
23	3	2	0	2	1	1	2	1	0
24	2	0	0	1	0	0	0	1	0
25	2	1	0	0	0	0	0	1	0
26	1	1	0	0	0	0	1	2	0
27	2	1	0	1	0	0	0	1	0
28	3	1	0	2	0	0	1	2	0
29	2	1	1	2	0	1	1	2	0
30	2	1	0	1	0	0	1	2	0
31	1	1	0	1	0	0	2	1	0
32	2	1	0	0	0	0	1	0	0
33	2	1	0	1	1	0	1	2	0
34	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	2	1	1	1	0	0	1	0	0
36	3	1	0	0	1	0	0	1	0
37	1	0	0	0	0	0	0	0	0
38	2	1	0	1	1	0	1	0	0
39	2	1	2	2	1	0	2	3	0
40	2	1	0	0	1	0	1	1	0
41	3	1	0	1	0	0	0	0	0
42	1	0	0	0	1	0	1	1	0
43	2	1	0	2	0	0	1	2	0

44	2	0	0	0	1	0	1	0	0
45	2	1	0	2	0	0	0	0	0
46	2	0	0	0	0	0	0	0	0
47	1	1	0	0	0	0	0	0	0
48	2	1	0	0	1	0	2	0	0
49	2	0	0	0	0	0	0	1	0
50	2	1	0	1	1	0	2	2	0
51	2	1	1	0	1	0	2	1	0
52	2	1	0	0	0	0	2	1	0
53	2	0	0	0	1	0	2	2	0
54	2	1	0	1	0	0	0	1	0
55	2	0	0	1	0	0	1	2	0
56	2	1	0	1	0	0	0	1	0
57	2	1	0	1	0	0	0	0	0
58	2	1	0	1	1	0	1	1	0
59	3	1	1	2	1	0	1	1	0
60	2	0	0	1	0	0	1	2	0
61	2	2	0	1	0	1	0	0	0
62	2	0	0	1	1	0	0	1	0

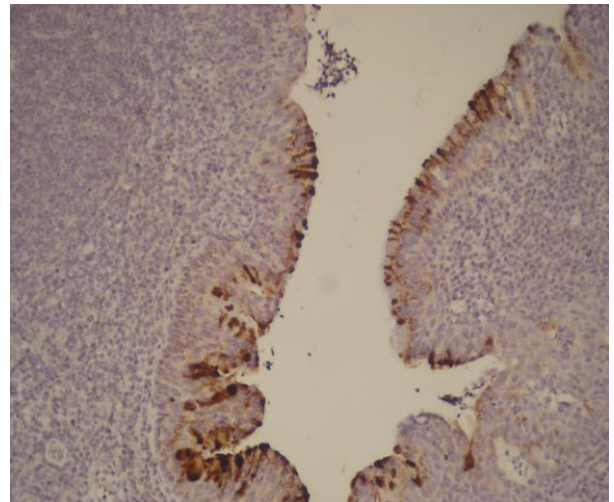
Tablo V : Çalışmaya alınan hastaların histopatolojik inceleme sonuçları.

Çalışmaya alınan 62 hastanın adenoid doku örneğinin hiçbirinde immünohistokimyasal boyama sonucunda H.Pilori tespit edilmedi (Tablo V).

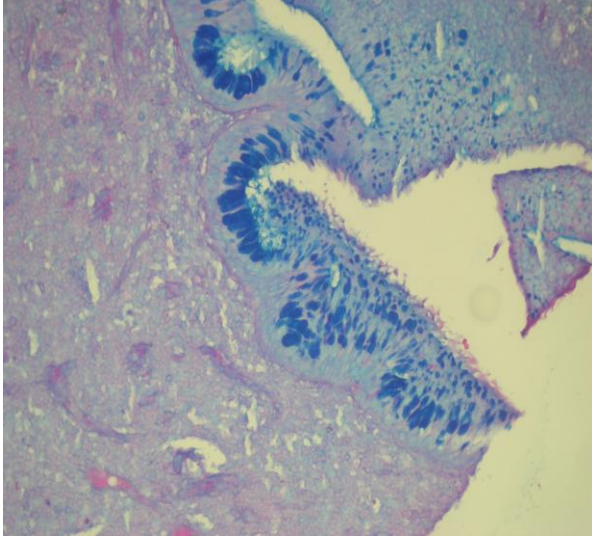
İmmünohistokimyasal boyama ile MUC5AC aranan 62 olguda, Yok olan 19 (%30,7), 1+ olan 28 (%45,1), 2+ olan 13 (%20,9) ve 3+ olan 2 (%3,3) olgu tespit ettik. Toplam 43 olguda (%69,3) MUC5AC tespit edildi (Tablo V)(Resim2).



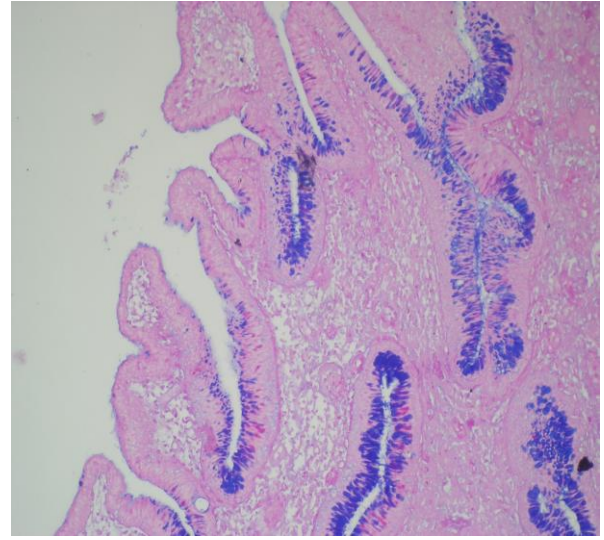
Resim 1: Intraepitelyal lenfositler (H&E, x 400)



Resim 2: MUC5AC, x 400



Resim 3: Goblet hücreleri (PAS+AB, x 200)



Resim 4: Goblet hücreleri (PAS+AB, x 400)

Gland formasyonu ve ödem dışında kalan lenfosit, polimorfnüveli lökosit, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu, MUC5AC ile adenoid büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Gland formasyonu ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon görülmüştür. ($r=0,271$; $p=0,033$)

Subepitelyal ödem ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon görülmüştür. ($r=0,291$; $p=0,022$)

Lenfosit düşük-orta-yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılmış olup, yüksek olanlarda adenoid büyüklüğü düşük (92,5(90-95)) ve orta (90(80-92,5)) olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,017$) (Tablo VI)

Subepitelyal ödem gruplarına göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Belirgin olanlarda (95(92,5-97,5)) hafif (90(80-92,5)) ve yok (90(62,5-95)) olanlara göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p=0,017$) (Tablo VIII)

Polimorfnüveli lökosit, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu, gland formasyonu, ülser ve MUC5AC gruplarına göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

	Düşük (0-5) Medyan(%25-%75)	Orta (6-10) Medyan(%25-%75)	Yüksek (>10) Medyan(%25-%75)	P değeri
Lenfosit	92,5(90-95)	90(80-92,5)	* -	0,017
PNL	90(80-95)	90(80-95)	90(60-)	0,958
Eozinofil	90(80-95)	85(80-96,25)	* -	0,704

Tablo VI : Adenoid büyüklüğünün Lenfosit, PNL, Eozinofil'e göre karşılaştırması.

(*olgu sayısı çok az olduğu için medyan değerleri hesaplanamadı.)

	Düşük (<%5) Medyan(%25-%75)	Orta (%6-%10) Medyan(%25-%75)	Yüksek (>%10) Medyan(%25-%75)	P değeri
Goblet	90(80-95)	90(75-95)	90(90-98,75)	0,302

Tablo VII : Adenoid büyüklüğünün Goblet Hücre yoğunluğuna göre karşılaştırması.

	Yok Medyan(%25-%75)	Hafif Medyan(%25-%75)	Belirgin Medyan(%25-%75)	P değeri
Subepitelyal Ödem	90(62,5-95)	90(80-92,5)	95(92,5-97,5)	0,017

Tablo VIII : Adenoid büyüklüğünün Subepitelyal Ödem'e göre karşılaştırması.

	1 Medyan(%25-%75)	2 Medyan(%25-%75)	>2 Medyan(%25-%75)	P değeri
Gland	90(70-95)	90(90-95)	* -	0,056
Ülser	90(80-95)	92,5(90-98,75)	* -	0,161

Tablo IX : Adenoid büyüklüğünün Gland formasyonu ve Ülser'e göre karşılaştırması.

(*olgu sayısı çok az olduğu için medyan değerleri hesaplanamadı.)

	Yok Med(%25-75)	Hafif(+) Med(%25-75)	Orta(++) ve < Med(%25-75)	P değeri
MUC5AC	90(80-90)	90(72,5-95)	95(90-97,5)	0,276

Tablo X : Adenoid büyüklüğünün MUC5AC'ye göre karşılaştırması. (MUC5AC 3+ olan olgu sayısı çok az (2 olgu) olduğu için 2+ ile birleştirilerek 0, 1, 2 ve üzeri olarak gruplandırıldı.)

Lenfosit, polimorfnüveli lökosit, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu, subepitelyal ödem, gland formasyonu, ülser, MUC5AC gruplarına göre aritenoid ödemi görülenler anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo XI)

		Var		Yok		P değeri
		Sayı	%	Sayı	%	
Lenfosit	Düşük	6	%15,8	2	%8,3	0,101
	Orta	27	%71,1	22	%91,7	
	Yüksek	5	%13,2	0	%0,0	
PNL	Düşük	7	%18,4	4	%16,7	0,594
	Orta	30	%78,9	18	%75	
	Yüksek	1	%2,6	2	%8,3	
Eozinofil	Düşük	33	%86,8	22	%91,7	0,690
	Orta	4	%10,5	2	%8,3	
	Yüksek	1	%2,6	0	%0,0	
Goblet	Düşük	17	%44,7	11	%45,8	0,907
	Orta	13	%34,2	9	%37,5	
	Yüksek	8	%21,1	4	%16,7	
Subepitelyal Ödem	Yok	18	%47,4	10	%41,7	0,359
	Hafif	13	%34,2	12	%50	
	Belirgin	7	%18,4	2	%8,3	
Gland	1	23	%60,5	19	%79,2	0,089
	2	15	%39,5	4	%16,7	
	>2	0	%0,0	1	%4,2	
Ülser	1	36	%94,7	22	%91,7	0,637
	2	2	%5,3	2	%8,3	
MUC5AC	Yok	10	%26,3	9	%37,5	0,641
	1+	18	%47,4	10	%41,7	
	2+ ve <	10	%26,3	5	%20,8	

Tablo XI : Aritenoid ödeminin histopatolojik bulgulara göre karşılaştırması.

Adenoid Büyüklüğünün Diğer Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırmaları

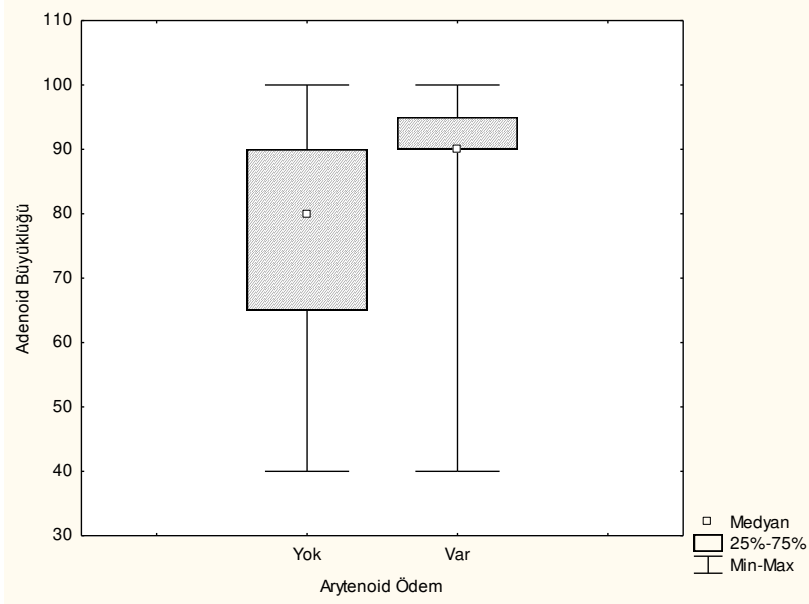
Aritenoid ödemi ve apne dışında kalan kategorik değişkenlerin varlığı ve yokluğuna göre adenoid büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo XII)

Aritenoid ödemi olanlarda (90(90-95)) olmayanlara (80(62,5-90)) göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p=0,007$) (Tablo XII)

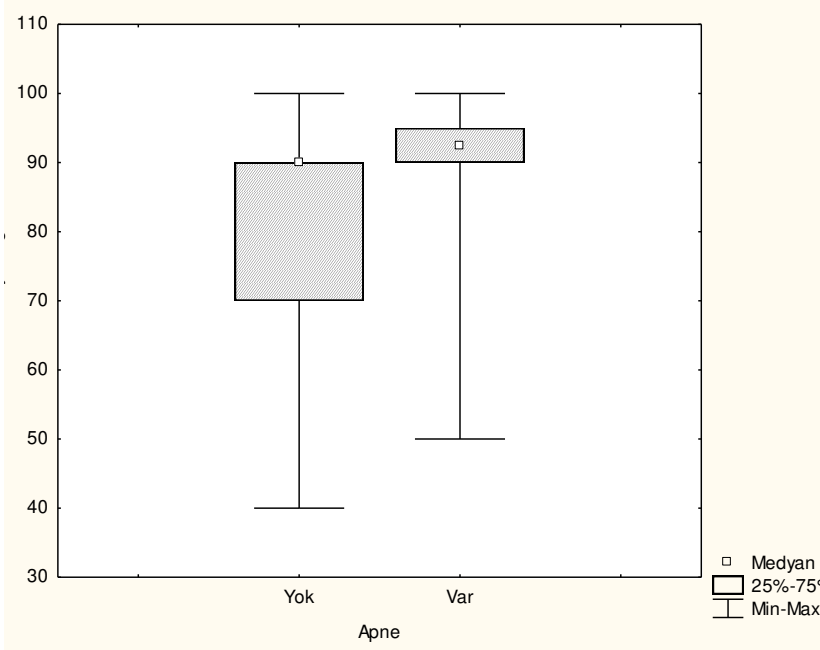
Apne olanlarda (92,5(90-95)) olmayanlara (90(67,5-90)) göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p=0,005$) (Tablo XII)

Aritenoid ödemi ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon görülmüştür.
($r=0,310$; $p=0,007$)

Apne ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon görülmüştür.
($r=0,358$; $p=0,004$)



Şekil 3: Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödem arasındaki ilişki



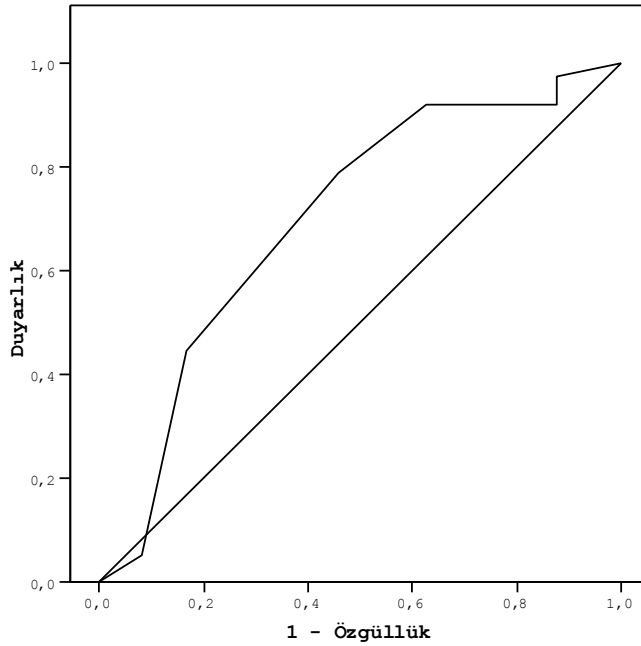
Şekil 4: Adenoid büyüklüğü ile apne arasındaki ilişki

	Var Medyan(%25-%75)	Yok Medyan(%25-%75)	P
Pepsin	* -	90(80-95)	0,287
Aritenoid ödemi	90(90-95)	80(62,5-90)	0,007
Laringeal Hiperemi	90(90-95)	90(77,5-95)	0,090
Pirozis	90(80-95)	90(80-95)	0,565
Regürjitasyon	90(80-95)	90(80-95)	0,702
Ağız suyu	90(80-95)	92,5(47,5-95)	0,725
Disfoni	90(70-95)	90(80-95)	0,464
Ailesel GÖR	90(80-95)	90(80-95)	0,403
A.Rinit sempt.	90(70-93,75)	90(87,5-95)	0,057
Apne	92,5(90-95)	90(67,5-90)	0,005
Seröz akıntı	90(80-95)	92,5(80-95)	0,156
Pürülan akıntı	90(75-95)	90(80-95)	0,345
SOM	90(72,5-95)	90(80-95)	0,942
Sık Rinosinüzit	90(80-95)	90(80-95)	0,934
Kubbe Damak	90(80-95)	90(77,5-95)	0,797
Ortodontik problem	90(80-95)	90(80-95)	0,931

Tablo XII : Adenoid büyüklüğünün semptom ve bulgulara göre karşılaştırması.

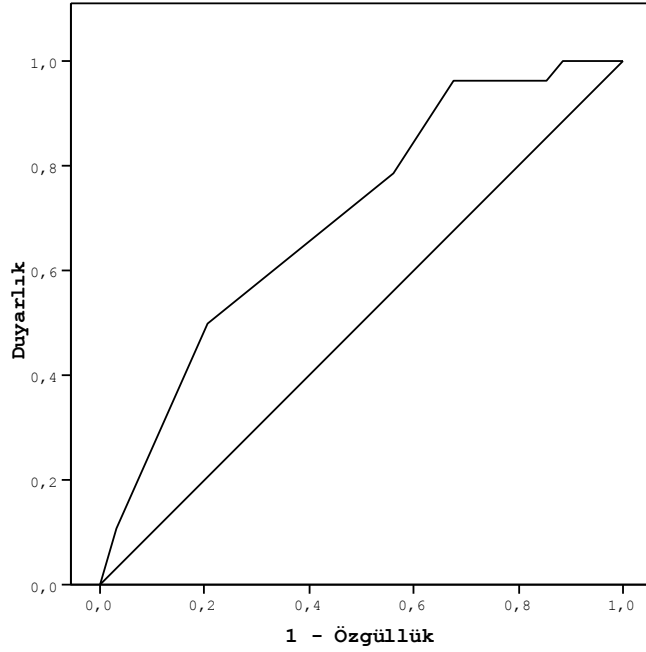
(*olgu sayısı çok az olduğu için medyan değerleri hesaplanamadı.)

Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödeminin varlığını kestirmek için ROC analizi yapıldı ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,700 olarak bulundu (%95 Güven Aralığı 0,559-0,840; p=0,009). Kesim noktası 85 için duyarlılık=0,789 özgüllük=0,542 olarak bulundu.



Şekil 5: Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödemin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizi

Adenoid büyüklüğü ile apne'nin varlığını kestirmek için ROC analizi yapıldı ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,702 olarak bulundu (%95 Güven Aralığı 0,573-0,831; $p=0,007$). Kesim noktası 75 için duyarlılık=0,964 özgüllük=0,324 olarak bulundu.



Şekil 6: Adenoid büyüklüğü ile apnenin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizi

Aritenoid Ödeminin Diğer Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırmaları

Larengeal hiperemi, seröz akıntı ve pürülan akıntı dışında kalan kategorik değişkenlerin varlığı ve yokluğuna göre aritenoid ödemi görülmesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo XIII)

Larengeal hiperemi olanlarda olmayanlara göre aritenoid ödemi görülmesi anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo XIII)

Seröz akıntı olanlarda olmayanlara göre aritenoid ödemi görülmesi anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. ($p=0,036$) (Tablo XIII)

Pürülan akıntı olanlarda olmayanlara göre aritenoid ödemi görülmesi anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. ($p=0,026$) (Tablo XIII)

		Var		Yok		P değeri
		Sayı	%	Sayı	%	
Pepsin	Var Yok	0 38	%0 %100	1 23	%4,2 %95,8	0,387
Larengeal Hiperemi	Var Yok	26 12	%68,4 %31,6	2 22	%8,3 %91,7	<0,001
Pirozis	Var Yok	12 26	%31,6 %68,4	3 21	%12,5 %87,5	0,160
Regürjitasyon	Var Yok	11 27	%28,9 %71,1	2 22	%8,3 %91,7	0,105
Ağız suyu	Var Yok	26 12	%68,4 %31,6	18 6	%75 %25	0,788
Disfoni	Var Yok	11 27	%28,9 %71,1	6 18	%25 %75	0,962
Ailesel GÖR	Var Yok	19 19	%50 %50	14 10	%58,3 %41,7	0,704
A.Rinit sempt.	Var Yok	19 19	%50 %50	9 15	%37,5 %62,5	0,483
Apne	Var Yok	18 20	%47,4 %52,6	10 14	%41,7 %58,3	0,859
Seröz akıntı	Var Yok	30 8	%78,9 %21,1	12 12	%50 %50	0,036
Pürülan akıntı	Var Yok	4 34	%10,5 %89,5	9 15	%37,5 %62,5	0,026
SOM	Var Yok	14 24	%36,8 %63,2	14 10	%58,3 %41,7	0,163
Sık RS	Var Yok	11 27	%28,9 %71,1	5 19	%20,8 %79,2	0,679
Kubbe Damak	Var Yok	27 11	%71,1 %28,9	13 11	%54,2 %45,8	0,280
Ortodontik problem	Var Yok	12 26	%31,6 %68,4	7 17	%29,2 %70,8	1,000

Tablo XIII : Aritenoid ödeminin semptom ve bulgulara göre karşılaştırması.

TARTIŞMA

LFR'nin üst solunum yollarında asit ve pepsin maruziyeti sonucu gelişen ödem, sekresyon artışı, direkt mukoza hasarı, mukosiliyer klirensin etkilenmesi ve refleks mekanizmaları ile patolojilere sebep olabildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. LFR'de larenks, farenks, oral kavite, burun, paranazal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir.

LFR mekanizması, manifestasyonu ve tedavisi ile klasik GÖR den farklıdır. LFR ve GÖR asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir, ancak larenks ve farenks mukozası özefagusla karşılaştırıldığında asid ve pepsine daha duyarlıdır (9,12). 24 saat içerisinde 50 özefagial reflü epizotu normal kabul edilirken deneysel olarak haftada 3 reflü epizotu belirgin larengeal hasar oluşturmuştur (12). Aktive pepsin asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (12).

LFR, mide içeriğinin laringofarenkse kadar ulaşip hasar oluşturmaya bağlıdır ve kronik larenjite, larenksin kontakt ülserlerine ve granülomlarına, vokal fold nodüllerine, Reinke ödeme, larengotrakeal stenozlara, paroksizmal larenks spazmlarına, kronik öksürüğe, SOM'a, globus farengeusa, larenks ve hipofarenks karsinomlarına, oral kavite aftlarına, gingivitlere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astıma, kronik interstisiyel akciğer hastalıklarına ve ani bebek ölümlerine neden olabildiği bildirilmektedir (38,39). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda LFR'nin adenoid hipertrofisi üzerinde de etkileri olabileceği belirtildi (40,41,42). Biz de çalışmamızda LFR'nin adenoid hipertrofisi başta olmak üzere üst solunum yolları patolojileri üzerindeki olası etkilerini semptom ve bulgular, patolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırmak, bu patolojiler ile ilgili tedavi protollerinde LFR tedavisinin yeri konusuna ışık tutmak istedik.

Kronik rinosinüzitin patofizyolojisi mukozal ödem, ostium obstrüksiyonu, mukozal staz ve bunu izleyen enfeksiyonlar ile sonuçlanan inflamatuvar mukozal değişiklikleri içermektedir. LFR 'nin hangi mekanizma ile kronik rinosinüzite katkıda bulunabileceği tartışmalı bir konudur. Direkt peptik – asit hasarı ve vagal sinir aracılığıyla oluşan nörofizyolojik değişiklikler en çok kuşku edilen mekanizmalardır (43). H.Pilori 'nin hastalığı kolaylaştırıcı etkisi olabileceği de yakın zamanda

bildirilmiştir(44). Daha önceki çalışmalarda kronik rinosinüzitli hastalarda LFR insidansı %37 ile %72 arasında rapor edildi (45,46,47,48).

Literatürde endoskopik sinüs cerrahisi için uygun aday oldukları düşünülen 28 kronik rinosinüzitli çocuğun 24 ay takip süresi içinde reflü tedavisi sonrası 25 'inin (%89) şikayetlerinin gerilediği ve cerrahi gereksiniminin kalmadığı bildirildi (46). Diğer bir yayında sinüzit olmadığı kanıtlanan kontrol grubu ile 2005 – 2006 yılları arasında üçüncü basamak tıp merkezinde endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) olmuş hastalara 24-h çift probe pH monitorizasyonu ve nazal lavaj sıvısında pepsin araştırması yapıldığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (11/20, %55) yüksek insidanda faringeal asit reflüsü kanıtları (29/33, %88) bulunduğu bildirildi (39). P.Contencin ve P.Narcy (49) 'nin yaptıkları çalışmada ise GÖR olduğu bilinen ve tekrarlayan rinit/rinofaranjit şikayetleri olan grup ile GÖR olup olmadığı bilinmeyen kontrol hastalarına nazofarengeal pH monitorizasyonu uygulamasında, GÖR/rinit olgularında kontrol grubuna göre pH'da daha dramatik bir düşüş tespit ettiler. Olası diğer nedenler arasında gastro-özefago-nazofarengeal asit reflüsünün bu ortak pediatrik patolojide ciddi anlamda rol oynayabileceği bildirildi.

Bizim çalışmamızda adenoid hipertrofisi nedeni ile opere edilen 62 hastanın 16'sında (%25,8) sık rinosinüzit/rinit hikayesi, 42 hastada (%67,7) seröz akıntı ve 13 hastada (%20,9) pürülan akıntı bulgusu mevcuttu. Aritenoid ödemi varlığının diğer kategorik değişkenlerle yapılan karşılaştırmasında sık rinosinüzit/rinit hikayesi ile ilişki saptanmadı.(p=0,679) Ancak aritenoid ödemi ile seröz akıntı (p=0,036) ve pürülan akıntı (p=0,026) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu farklı sonuç pediatrik yaş grubunda, özellikle küçük yaşlardaki hastalardan anemnez alırken ki güçlüklerden, ailelerin yönlendirmelerinden ve yanlış bilgi vermelerinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak anterior rinoskopi ve fleksible nazofarengolarenoskopi ile tespit edilen seröz akıntı ve pürülan akıntının reflünün önemli bir bulgusu olan aritenoid ödemi ile ilişkili olması, reflünün rinosinüzit/rinit etyolojisinde önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç da daha önceki çalışmalarla uyumludur.

Literatürde, yapılan bazı hayvan çalışmalarında transtimpanik hidroklorik asit (HCl) ve pepsin enjeksiyonu sonrası tubal açıklığın bozulduğu, havalanma fonksiyonunda ve mukosilyer klirensde progresif bozulma olduğu rapor edildi

(50,51).

Andrea Tasker ve ark. (52)'nin yaptıkları çalışmada Elisa yöntemiyle miringotomi yapılmış 54 çocuğun efüzyon örneklerinin 45'inde (%83) pepsin tespit edildi. Diğer bir yayında ise enzimatik analiz yöntemi ile 152 çocuğun orta kulak efüzyon örneklerinin 22'sinde (14,4) pepsin bulunduğu bildirildi. 1 yaş altı pepsin pozitifliği ve pepsin konsantrasyonu istatistiksel olarak da anlamlı yüksekti. Reflü, alerji, astım hikayesi bulunması ile pepsin pozitifliği arasında korelasyon bulunmadı (53). Judith E.C.Lieu ve ark. (54) kronik ve rekürren otitis medialis çocuklarda, proteolitik enzim ve Elisa yöntemleri ile orta kulak sıvısında pepsin/pepsinojen varlığını ortaya koymayı ve GÖR ile ilişkili semptomları ebeveynlerine sormayı amaçladılar. Proteolitik enzim yöntemiyle %73 (16/22), Elisa ile %77 (17/22) pozitif pepsin saptandı. Sorgu formu yükselmiş GÖR semptomları göstermedi. Bizim çalışmamızda da reflünün bir bulgusu olan aritenoid ödemi ile klasik GÖR semptomları olan pirozis ($p=0,160$) ve regürjitasyon ($p=0,105$) arasında bir ilişki bulunamadı. Yukarıdaki çalışmalarla da uyumlu olan bu sonuç bize LFR'nin mekanizması ve manifestasyonu ile GÖR'den farklı bir klinik tablo olduğunu göstermektedir.

Matthew Crapko ve ark. (55)'nin yayınladıkları raporda 20 çocuktan aldıkları 32 orta kulak efüzyon örneğinin 18'inde (%56) Westernblot analiz yöntemiyle pepsin tespit edildiğini bildirdiler. Efüzyon örnekleri çözülmeden önce pH değerleri kaydedildi. Pepsin miktarları 80-100 ng/ml arasındaydı, pH değerleri 6,0 ile 7,6 arasında, ortalama 6,8 olarak bulundu. Pepsin 6,0-7,6 arasında çok az bir aktiviteye sahiptir veya hiç aktivite göstermez ancak pH 8,0 'in altında bozulmadan kalabilir ve pH düştüğü anlarda reaktif olabilir. Bu mekanizmalar ile pepsinin efüzyonlu otitis media patofizyolojisinde katkısı olan orta kulak ve östaki tüp enflamasyonunda rol oynayabileceğini rapor ettiler.

1965 yılında Piper ve Fenton (56) radyoionize serum albumin metodu kullanarak işlenmemiş gastrik sıvıda peptik aktiviteyi gösterdiler. Pepsinin pH 6,5 'da inaktif olduğunu ve optimum aktivitesinin pH 2,0 'de olduğunu rapor ettiler. Aynı zamanda gastrik sıvıdaki pepsinin 37 derecede 10 dakika süreyle ve değişik pH değerlerinde stabil kalabildiğini bildirdiler. İlginç olarak pH 6,5 'da pepsin inaktif ve stabil halde bulundu ancak pH tekrar 2,0 'ye düşürüldüğü zaman orijinal aktivitesinin

%70 'ini korumaktaydı. Yakın zamanda tekrarlanan benzer bir çalışmada (55) buna ek olarak pepsinin uzun bir süre stabil kaldığı rapor edildi. Bu çalışmada pepsin 37 derecede 24 saat süreyle pH 2,0 ile pH 8,0 arasındaki düzeylerde inkübe edilerek, tekrar pH 3,0 'e düşürüldü ve peptik aktivite ölçüldü. Pepsinin pH 7,0 'de en az 24 saat süreyle stabil olarak kaldığı ve reasidifikasyon sonrası %79+/-11 orijinal aktivitesini koruduğu görüldü. Üst solunum yollarında reflü ile buraya ulaşan ve uygun pH olmadığı için inaktif halde bulunan pepsin, tekrarlayan reflü atakları sırasında buraya ulaşarak pH 'ı düşüren asit sayesinde, dokularda hasar oluşturarak adenoid hipertrofisi, seröz otit ve rinosinüzit gibi hastalıkların oluşumunda katkı yapabilir.

Bu bilgilere ek olarak inaktif ancak stabil pepsin ve bakteri birlikteliği sinerjik etki gösterebilir. Seröz otitis mediada ve adenoid doku florasında en sık karşılaşılan 2 bakteri olan *Streptococcus Pneumoniae* ve *Haemophilus İnfluenza* 'nın her ikisi de metabolik yıkım ürünü olarak asit üreten bakterilerdir. *Streptococcus Pneumoniae* primer olarak metabolizmasında glukozu laktik aside fermente eder. *Haemophilus İnfluenza* da glukoz ve sukrozu fakültatif fermente eden bir bakteridir. Fermantasyon yıkım ürünleri pH 'ı düşürebilir. Böylece inaktif pepsin pH 'ı düşüren akut bakteriyel enfeksiyonun bulunmasıyla aktive olabilir. Sonuç olarak ekstraözefageal reflü ve bakteriyel enfeksiyon seröz otitis media, rinosinüzitler ve adenoidit gibi üst solunum yolları hastalıklarında sinerjik bir etki oluşturabilir.

Daha önce yapılan birçok çalışmada, orta kulak efüzyonunda ve nazal lavaj sıvısında pepsin tespit edilmişti. Bu bize adenoid dokunun da bu asit ve pepsin içeren reflüksattan etkilenmiş olabileceğini ve dokunun hipertrofiye olmasında bunun da etkisinin olabileceğini düşündürdü. Dokular uygun yöntemlerle homojenize edildikten sonra Pepsinojen I Elisa kiti ile pepsin arandı. Adenoid dokuda yapılan ilk pepsin araştırması olması yönüyle özgün bir çalışmadır. 62 adenoid doku örneğinin 1'inde (%1,6) pepsini pozitif (8,564 ng/ml) olarak tespit edildi. Tek bir olguda bile olsa, dokuda pepsinin tespit edilmiş olması düşündürücüdür. Bu bize pepsinin dokuya penetre ya da daha az bir olasılıkla doku kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Nazofarenkste pepsinin varlığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu pepsinin kaynağının reflüksat sıvısı olduğunu gösteren kesin kanıtlar mevcut değildir. Reflü sıvısı ile nazofarenkse ulaşan pepsin yüzeyel olarak

adenoid dokuyu etkiliyor olabilir. Burada kript epitel hasarı ve buradaki bakteriler tarafından sürekli bir antijenik stimülasyonla kriptit oluşturuyor, buna bağlı antibiyotik tedavisine önemli oranda cevap vermeyen enflamatuvar bir süreç geliştiriyor olabilir. Veya antijenik olarak tanınan pepsin ve diğer reflüksat komponentleri adenoid dokudaki bu enflamatuvar süreci oluşturuyor yada diğer adenoid hipertrofisi nedenlerinin etkilediği halihazırda bulunan sürece katkı sağlıyor olabilir. Buna karşılık bazı araştırmacılar akut enfeksiyon ve kronik efüzyon sürecinde orta kulakta enzim üretiminin olabileceğini rapor ettiler (57-59). Benzer bir kronik enflamasyon veya enfeksiyon süreci adenoid hipertrofileri için de geçerlidir. Reflü içeriği ile gelen asit ve/veya enfeksiyonlar sırasında oluşan bakteriyel yıkım ürünleri ile aside dönen nazofarengeal ortamda, adenoid dokuda pepsin endojen olarak üretiliyor olabilir mi? Bunu destekleyen bir başka bilgi de pepsinojen izozimojenlerinin mide dışında akciğer, pankreas, prostat ve bazı malignansilerde tespit edilmiş olmasıdır (60). Tek bir olguda bile olsa, adenoid dokuda pepsin tespit edilmiş olmasının olası bir başka açıklaması ise reflüksat ile bu bölgeye gelen ve dokuda hasar oluşturabilen pepsinin, bu hasarlı bölgeden dokuya penetre olması olabilir. Bir diğer olasılık ise serumdan sızıntı olmasıdır. Sonuç olarak tüm bu olasılıkları doğrulamaya yönelik ileri çalışmalara gerek vardır.

Bahar Keleş ve ark. (40) çocuklarda 24-h özefageal pH monitörizasyonu ile adenoid hipertrofisi ve farengeal reflü arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladılar. Adenoid hipertrofisi olan 30 çocuk ve 12 sağlıklı çocuğa 24-h özefageal pH monitörizasyonu (çift probe – distal ve proksimal) uygulandı. Adenoid hiperplazili grupta farengeal reflü %46,7 (14/30) ve GÖR %64,5 (20/30) oranında görüldü. Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise bu oranlar %8,3 (1/12) ve %25 (3/12) olarak bulundu. Adenoid hiperplazi gelişme riskinin patolojik farengeal reflüsü olan çocuklarda 9,6 kat, patolojik GÖR'ü olan çocuklarda 5,4 kat artmış olduğu görüldü. Farengeal reflünün adenoid hiperplazisi etyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini rapor ettiler. Bizim çalışmamızda da adenoid hiperplazisi olan 62 olgunun 38 'inde (%61,2) aritenoid ödemi, 28 'inde (%45,1) larengeal hiperemi bulguları vardı. Sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur.

Adenoid hipertrofisi ve reflü arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir diğer çalışmada, 2 yaşın altında cerrahi tedavi gerektiren, semptomatik adenoid hipertrofisi

veya adenoidektomisiz ventilasyon tüpü uygulaması gerektiren efüzyonlu otitis mediası olan çocukların GÖR insidansı adenoidektomi olan grupta %42, ventilasyon tüpü uygulanan grupta %7 olarak bulundu. Adenoidektomi olan grupta 1 yaş ve altındaki çocukların %88 'inde (14/16), 1 yaşın üstündekilerin % 32 'sinde (25/78), ventilasyon tüpü uygulanan grupta 1 yaş ve altındaki çocukların %14 'ünde (6/44), 1 yaşın üstündekilerin %2 'sinde (1/55) GÖR tespit edildi. 2 yaşın altında adenoidektomi gereken adenoid hipertrofisi olan çocukların GÖR insidansının , aynı yaş grubunda ventilasyon tüpü uygulaması gerektiren otitis medialı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu belirttiler. 1 yaş veya daha küçük semptomatik adenoid hipertrofisi olan çocuklarda genellikle GÖR olabildiği ve reflünün tedavisinin belki de ilk basamak tedavi seçeneği olabileceğini rapor ettiler (41).

Bizim çalışmamızda yaş dağılımı 2 – 35 (ortalama 7,72 +/- 5,2) arasındaydı ve 1 yaşın altında hastamız yoktu. Adenoid büyüklüğünün ($r=-0,024$; $p=0,855$) ve aritenoid ödemi varlığının ($r=-0,055$; $p=0,672$), hastaların yaşı ile arasında bir ilişki bulunamadı. Bu sonuçlar özellikle hayatın ilk yılında oldukça yüksek oranlarda fizyolojik reflünün ortaya çıktığını, ancak daha sonraki yıllarda reflünün devam etmesinin ya da reflünün görülmesinin yaş ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde revizyon adenoidektomi yapılan 72 hastanın kayıtları incelendiğinde, 29 hastaya sintigrafi, 24-h pH probe veya laringoskopi ile reflü değerlendirilmesi yapıldığı, 28/29'unda (%96) reflü tespit edildiği bildirildi. Ekstraözefageal reflünün adenoid tekrar büyümesinde önemli bir neden olabileceği rapor edildi (61). Tüm bu yayınlarla adenoid hipertrofisi ile LFR arasında ciddi bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Bu noktada akla gelen adenoid hipertrofisinin neden olduğu hava yolu obstrüksiyonunun mu reflüyü tetiklediği, yoksa reflünün mü adenoid doku büyümesinde etkisi olduğu sorusudur.

Bizim çalışmamızda apne olanlarda, olmayanlara göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p=0,005$) Bu sonuç bize adenoid dokusunun hava yolu obstrüksiyonu ile apneye neden olduğunu göstermektedir. Ancak aritenoid ödemi ile apne arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p=0,859$) Bu iki sonuç bize adenod hipertrofisinin neden olduğu hava yolundaki obstrüksiyonun reflüyü tetikleyebileceği yönündeki bilgileri doğrulamamaktadır. Adenoid büyüklüğü ile apnenin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizinde, ROC eğrisi altında kalan

alan 0,702 olarak bulundu. (%95 Güven Aralığı 0,573-0,831; $p=0,007$) Kesim noktası adenoid büyüklüğü %75 için duyarlılık %96,4, özgüllük %32,4 olarak bulundu. Bu sonuç bize adenoid dokunun nazofarenksin %75 ve üzerini obstrükte ettiği hastalarda ciddi oranda apne görüldüğünü ve adenoid hipertrofisi olan çocuklarda apnenin mutlaka sorgulanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmaya alınan 62 hastada aritenoid ödemi 38 (%61,2) ve larengeal hiperemi 28 hastada (%45,1) görüldü. Klasik GÖR semptomları olan pirozis 15 hastada (%24,1), regürjitasyon 13 hastada (%20,9) mevcuttu. Aritenoid ödemi ile pirozis ($p=0,160$) ve regürjitasyon ($p=0,105$) şikayetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç GÖR ve LFR 'nin mekanizması ve manifestasyonu ile birbirinden farklı olduklarını doğrulamaktadır.

Ayşegül Batıoğlu ve ark 'nın (34) yapmış olduğu araştırmada, gıcık tarzında öksürük, globus ve ses kısıklığı şikayetleri ile başvuran hastaların diğer larenks hastalıkları ekarte edildikten sonra videolarenkostroboskopik incelemeleri ve kayıtları alındı. RSI 13 'ün, RBS 'u 7 'nin üzerinde olan 122 hastada diffüz ödem %95,1 (116/122) ve eritem/hiperemi %85,2 (104/122) olarak tespit edildi. Reflü larenjitinin larengoskopik bulgularının duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için yapılan bir diğer çalışmada, LFR olan grupta aritenoid ödemi %91,6 (99/108), aritenoid eritemi %74,0 (80/108) olarak bulundu (33). Biz de çalışmamızda adenoid büyüklüğü ve diğer kategorik değişkenlerle reflünün ilişkisini incelerken, LFR'nin sık bir bulgusu olan aritenoid ödemi değerlendirildik.

Aritenoid ödeminin olduğu grupta, olmayanlara göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p=0,007$) Ayrıca aritenoid ödemi ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon da görülmüştür. ($r=0,310$; $p=0,007$) Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödeminin varlığını kestirmek için yapılan ROC analizinde, ROC eğrisi altında kalan alan 0,700 olarak bulundu. (%95 Güven Aralığı 0,559-0,840; $p=0,009$) Kesim noktası adenoid büyüklüğü %85 için duyarlılık %78,9, özgüllük %54,2 olarak bulundu. Bu sonuçlar bize adenoid dokunun nazofarenksin %85 ve üzerini obstrükte ettiği hastalarda, LFR olgularında %90'ların üzerinde görülen ve LFR'nin önemli bir bulgusu olan aritenoid ödeminin ciddi oranda görüldüğünü ve LFR'nin adenoid dokunun hipertrofisinde önemli bir etken olabileceğini göstermektedir. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda LFR de değerlendirilmeli ve bu

hastalarda adenoidektomi planlanması öncesi reflü tedavisi de önemli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Ailesel GÖR anemnezi %53,2 (33/62) hastada mevcuttu. Bu da normal popülasyonda ki GÖR oranlarından oldukça yüksekti. Reflüsü olan hastalarda çok sık karşılaştığımız gece ağızdan su gelmesi şikayetini %70,9 (44/62) olarak tespit ettik. Disfoni şikayeti ise %27,4 (17/62) hastada vardı. Adenoid hipertrofisi tespit edilen hastalarda reflü değerlendirmesi yapılırken aile hikayesinde GÖR, gece ağızdan su gelmesi ve disfoni şikayetlerinin de sorgulanmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Adenoid örnekleri çalışılan 62 hastanın %67,7 'inde (42/62) nazal pasajda seröz akıntı tespit edildi. Yine hastaların %45,1 'inde (28/62) alerjik rinit semptomları mevcuttu. Adenoid hipertrofisi olan çocukların adenoidektomi öncesi alerjik rinit yönünden de mutlaka sorgulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Adenoid hipertrofisine bağlı kronik ağız solunumunun yol açtığı kubbe damak %64,5 (40/62), ortodontik problemler %30,6 (19/62) oranında tespit edildi. Adenoid büyüklüğü ile kubbe damak ($p=0,797$) ve ortodontik problemler ($p=0,931$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonuç bize ağız solunumu bir kez ortaya çıktıktan sonra bu bulguların görülmesinin adenoid büyüklüğünden daha çok maruz kalma süresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar LFR'nin östaki tüp disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (51,62,63). Bu çalışmalardan birinde 22 sağlıklı, normal orta kulağa sahip 150 – 220 gr Wistar fareleri kullanıldı. Maruziyet süresine göre fareler 1, 3 ve 12 hafta olarak üç gruba ayrıldı. 4 fare kontrol grubu olarak kullanıldı. Genel anestezi altında deneysel GÖR modeli oluşturuldu. Östaki tüplerindeki histolojik değişiklikler ışık mikroskopu ile incelendi. Goblet hücreleri yoğunluğu, lenfosit sayısı, polimorf nüveli lökositler, eozinofiller, subepitelyal ödem, subepitelyal vasodilatasyon, subepitelyal gland formasyonu ve intraepitelyal gland formasyonu karşılaştırıldı. Goblet hücre yoğunluğu, lenfosit ve polimorf nüveli lökosit sayıları kontrol grubuna göre maruz kalan grupta anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu bulgularla nazofarengeal reflü maruziyetinin östaki tüp mukozasında histopatolojik değişikliklere yol açarak östaki tüp disfonksiyonunda rolü olabileceği rapor edildi (35).

Bizim çalışmamızın histopatolojik kısmında ise sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubumuz olmadığı için fleksible endoskopi ile tespit ettiğimiz adenoid doku

büyüklüğü, arytenoid ödemi varlığı ve yokluğu ile oluşturduğumuz grupları lenfosit, PNL, eozinofil, subepitelyal ödem, subepitelyal gland formasyonu, ülser ve goblet hücreleri yönünden inceledik. Lenfosit sayısı ($p=0,017$) ve subepitelyal ödem ($p=0,017$) gruplarına göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Gland formasyonu ($r=0,271$; $p=0,033$) ve subepitelyal ödem ($r=0,291$; $p=0,022$) ile adenoid büyüklüğü arasında korelasyon izlenmiştir. PNL, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu ve ülser gruplarına göre adenoid büyüklüğü anlamlı düzeyde farklı değildi. ($p>0,05$) Bu sonuç bize LFR'de pepsinin neden olduğu kript epiteli hasarı ve burada bulunan bakteriler tarafından kript epiteline sürekli antijenik stimülasyonla kriptit oluşabileceğini, buna bağlı antibiyotik tedavisine önemli oranda cevap vermeyen lenfosit sayısı artışı olabileceğini veya antijenik olarak tanınan pepsin ve diğer reflüsat komponentlerinin lenfositleri direkt olarak stimüle etmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak aritenoid ödemi varlığı ve yokluğu ile yapılan karşılaştırmalarda ise lenfosit, PNL, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu, subepitelyal ödem, subepitelyal gland formasyonu ve ülser grupları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$) Bazı yayınlarda patogeneizde inflamatuvar bir yanıt olabileceğini düşündüren, topikal nazal steroid uygulaması ile adenoid doku büyüklüğünün azaldığı bildirilmiştir (64).

Daha önceki çalışmalarda H.Pylori adenoid dokuda kültür, immünohistokimyasal boyama, PCR, CLO (compylobacter-like organism) test, RUT (rapid üreaz test) gibi farklı tekniklerle çalışıldı. Histolojik çalışmalardaki sonuçlar %0 ile %16 arasındadır (65). Bizim çalışmamızda H.Pylori immünohistokimyasal boyama ile araştırıldı. 62 adenoid örneğinin hiçbirinde (%0) H.Pylori tespit edilmedi. Bu sonuç da bize reflünün adenoid doku üzerindeki olası etkisinde asit – pepsin maruziyetinin daha ön planda olabileceğini düşündürdü.

Yüzey epiteline hücum eden havayolu patojenlerinin yapışması, patojen işleme ve immünolojik yanıt stimülasyonu için önemlidir. Adenoidlerdeki müsin ekspresyonunun nitelik ve niceliği onun immünolojik fonksiyonları ve/veya hipertrofisinde önemli bir rol oynayabilir. Adenoid hipertrofisi gibi skuamoz metaplazi meydana gelen durumlarda sekretuar MUC5AC seviyeleri azalır düşüncesinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda insan bronş epiteline (66), adenoid dokuda (67) ve larenksde (68) azalmış MUC5AC seviyeleri tespit edildi. Ancak nazofarengeal

solunum mukozasında (69) ve adenoid dokuda (70) MUC5AC gen ekspresyonunun güçlendiğini gösteren başka çalışmalarda mevcuttur. Bu konuda ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Literatürde 2 – 10 yaşları arasında, 21 adenoidektomi yapılan ve 12 rutin dental cerrahi uygulanan kontrol grubu ile planlanan non-randomize, kontrollü, prospektif çalışmada, karbonik anhidraz III, siklooksijenaz – 2 ve MUC5AC karşılaştırıldı. Pepsin, CA III, COX-2 ve MUC5AC seviyeleri RT-PCR, immünohistokimya ve Western blot yöntemleriyle ölçüldü. Pepsin immünohistokimya ve Western blot ile hiçbir çalışma ve kontrol grubu örneğinde tespit edilmedi. RT-PCR analizi ile COX-2 ve MUC5AC değerlerinde istatistiksel olarak belirgin farklılık varken, CAIII değerlerinde yoktu. COX-2 ve MUC5AC arasında anlamlı bir korelasyon izlendi. Adenoid hiperplazili grupta COX-2 ve MUC5AC seviyelerinin ciddi oranda downregüle olduğu tespit edildi. Bu bulguların skuamoz metaplazinin veya adenoid hipertrofisi ile ilişkili basit inflamatuvar değişikliklerin sonucu olabileceği bildirildi (67).

Mahmoud S.A. ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada, 12 çocuktan alınan adenoid örneklerinde, digoksijenin ile etiketlenmiş oligonükleotid probolar kullanılarak in situ hibridizasyon yöntemiyle, MUC 1-4, 5AC, 5B, 6 ve 7 'yi içeren 8 müsin gen ekspresyonu çalışıldı. MUC 4, 3 ve 5AC dominant, MUC 1, 2, 5B ve 7 seyrek bulundu ve MUC 6 bulunmadı. Epitelyal MUC5AC 8 örnekte tespit edildi. (%67) Bunların yarısının 1+, diğer yarısının 2+ olduğunu rapor ettiler. Bizim çalışmamızda 62 adenoid doku örneğinde immünohistokimyasal boyama ile MUC5AC araştırıldı. Yok olan 19 (%30,7), 1+ olan 28 (%45,1), 2+ olan 13 (%20,9) ve 3+ olan 2 (%3,3) olgu bulundu. Toplam 43 olguda (%69,3) MUC5AC tespit edildi. Bu sonuçlar yukarıdaki çalışmayla uyumludur ve skuamoz metaplazi neticesinde MUC5AC seviyelerinin düşebileceğini doğrulamamaktadır. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubumuz olmadığı için MUC5AC'yi adenoid büyüklüğü ve arytenoid ödemi varlığı/yokluğu grupları ile karşılaştırdık. 3+ olan olgu sayısı (2 olgu) çok az olduğu için 2+ ile birleştirildi ve 2+ ve üzeri olarak yeniden gruplandırılarak hesaplandı. Adenoid büyüklüğü ve arytenoid ödemi varlığı ile anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı. (p>0,05)

Çalışmamızın eksik yönü, hastalarımıza günümüzde reflünün tanısında altın

standart olarak kabul edilen 24h çift probe pH monitorizasyonunun yapılmaması ve sağlıklı bireylerden oluşturulmuş bir kontrol grubumuzun bulunmamasıdır. Adenoid büyüklüğü değerlendirilirken adenoid dokuda akut enflamatuvar bir sürecin olup olmaması adenoid büyüklüğünü etkileyebilir ve adenoid büyüklüğü değerini saptarken doğru bir değer elde etmeyi güçleştirebilir. Ayrıca adenoid büyüklüğünün fleksible nazofarengolarinoskopi ile tespit edilmesi subjektif bir değerlendirme olarak görülebilir. Bunu standardize edebilmek için tüm fleksible endoskopi uygulamaları tek bir kulak burun boğaz hekimi tarafından yapılmıştır. Buna alternatif olan radyolojik görüntüleme sadece adenoid kitlesini değerlendirebilir ve radyolojik görüntüleme yöntemleri nazofarengeal boşluğu ancak iki boyutlu değerlendirebildiği için direk ölçüm yöntemlerinin daha doğru olduğu bildirilmektedir (5). Fleksible endoskopik nazofarengoskopi adenoidlerin değerlendirilmesinde değerli bir tanı aracı olarak belirtilmekte ve genellikle çocuklar tarafından tolere edilen bir işlem olarak görülmektedir (6,7). Ayrıca endoskopik muayene sırasında mukozaların durumu, rinit/rinosinüzit, östaki tüpü ağzı, kitlenin görünümü (adenoid/adenoid dışı lezyon) ve istenirse larengeal patolojiler de değerlendirilebilir. Bu hekimin hastayı daha kapsamlı olarak değerlendirmesini sağlar. Sonuç olarak tüm bu açılardan değerlendirildiğinde fleksible endoskopik nazofarengoskopinin radyolojik değerlendirmeden daha üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli artı yönü ise semptomatoloji ve bulgular, immünohistopatoloji ve biyokimyasal pepsin incelemesi ile çok yönlü bir çalışma olmasıydı. Ayrıca daha önce orta kulak efüzyonunda ve nazal lavaj sıvılarında tespit edilen pepsinin ilk kez adenoid dokuda araştırılmış olması yönüyle de özgün bir çalışmadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların semptom bilgileri ve detaylı KBB muayene bulguları kaydedildi, adenoid örnekleri toplandı. Semptom ve bulgular, immünohistopatoloji ve biyokimyasal pepsin incelemeleri yönünden değerlendirildi.

Çalışmanın immünohistopatolojik kısmında adenoid doku büyüklüğünü lenfosit, subepitelyal ödem ve gland formasyonu ile ilişkili bulduk. PNL, eozinofil, goblet hücre yoğunluğu ve ülser ile adenoid büyüklüğü arasında ilişki yoktu. İmmünohistokimyasal boyama ile hiçbir adenoid doku örneğinde H.Pilori tespit edilmedi. Skuamoz metaplazi varlığında azalacağı öngörülen MUC5AC önemli oranda tespit edildi. Bu sonuçlar reflünün adenoid doku üzerindeki olası etkisinde H.Pilori 'nin rolü olmadığını, asit-pepsin maruziyetinin daha ön planda etkileri olabileceğini düşündürdü.

Adenoid doku örnekleri homojenize edildikten sonra yapılan pepsin çalışmasında 62 örneğin yalnızca 1 'inde pepsin tespit edildi. Dokuda yapılan ilk pepsin çalışması olması ile özgün bir çalışmadır. Tek bir örnekte bile olsa dokuda pepsin tespit edilmiş olması düşündürücüdür. Bu bize pepsinin dokuya penetre ya da daha az bir olasılıkla doku kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

Bulgular değerlendirildiğinde adenoid doku büyüklüğü ile apne ve laringofarengeal reflünün önemli bir bulgusu olan aritenoid ödemi arasında belirgin ilişki olduğu görüldü. Bu da LFR 'nin adenoid doku hipertrofisinde önemli etken olabileceğini doğrulamaktadır. Aritenoid ödemi ile seröz ve pürülan akıntı arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Bu sonuç LFR 'nin rinosinüzit/rinit ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Klasik GÖR semptomları olan pirozis ve rejürjitasyon ile aritenoid ödemi bulgusu arasında ilişki olmaması, GÖR ve LFR 'nin mekanizması ve manifestasyonları ile birbirinden farklı olduklarını doğrulamaktadır. Adenoid hipertrofisi olan hastaların ebeveynlerinde çok sık GÖR anemnezi tespit edildi. Reflü hastalarında sık karşılaşılan gece ağızdan su gelmesi şikayeti önemli oranlarda bulundu. Tüm bu sonuçlar ışığında LFR 'nin adenoid hipertrofisi etyolojisinde önemli bir faktör olabileceğini ve hastaların adenoidektomi öncesi mutlaka LFR yönünden de değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

ÖZET

'Laringofarengeal reflünün adenoid hipertrofisi üzerine etkisi'

Giriş: Rekürren akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, patojenik bakteri kolonizasyonu, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, pasif sigara içiciliği ve alerjik epizotlar gibi nedenlerle lenfoid foliküllerin çoğalması ve genişlemesi ile birlikte gelişen adenoid hipertrofisi için LFR'nin de önemli bir etyolojik faktör olabileceği belirtilmektedir. Doğumda çok küçük olan, en büyük boyutlarına 3 – 7 yaşlarında ulaşan adenoid dokunun hipertrofisi horlama, ağız solunumu ve hiponazal konuşma semptomları ile çocukluk çağının sık karşılaşılan bir problemidir. Bu çalışmanın amacı LFR'nin adenoid doku hipertrofisi üzerine etkilerini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Rutin endikasyonları ile adenoidektomi yapılan 2 – 35 yaşları arasında 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar pirozis, regürjitasyon, ağız suyu, disfoni, ailesel GÖR, alerjik rinit semptomları, apne, sık rinosinüzit/rinit hikayesi yönünden sorgulandı ve sonuçlar var/yok şeklinde anemnez formunda not edildi. Ayrıntılı Kulak Burun Boğaz muayeneleri sırasında nazal pasajda görülen seröz akıntı ve pürülan akıntı, seröz otitis media, kubbe damak ve ortodontik problemler gibi bulgular kaydedildi. Tüm hastalara poliklinik şartlarında araştırmayı yürüten tek bir doktor tarafından fleksible nasofarengolaringoskopi yapılarak adenoid dokunun büyüklüğü ve nazofarinkste kapladığı rölatif alan, larenkste hiperemi, aritenoid ödemi olup olmadığı ve diğer laringeal patolojiler tespit edildi. Operasyon sırasında elde edilen adenoid doku belirli konsantrasyonda homojenize ederek Elisa yöntemiyle pepsin araştırıldı. Reflü maruziyetine bağlı oluşabilecek patolojik doku değişiklikleri rutin boyama yöntemleri ve immünohistokimyasal yöntemler ile tespit edildi.

Bulgular: 62 adenoid doku örneğinin 1 tanesinde (%1,6) pepsin pozitif olarak tespit edildi.(8,564 ng/ml) Adenoid büyüklüğü ile aritenoid ödemi ($p=0,007$) ve apne ($p=0,005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki ve korelasyon bulundu. (aritenoid ödem $r=0,310$; $p=0,007$, apne $r=0,358$; $p=0,004$) Adenoid büyüklüğü ile lenfosit ($p=0,017$) ve subepitelyal ödem ($p=0,017$) arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu. Adenoid büyüklüğü ile gland formasyonu ($r=0,271$; $p=0,033$) ve subepitelyal ödem ($r=0,291$; $p=0,022$) arasında korelasyon tespit edildi. Aritenoid ödemi ile laringeal hiperemi ($p<0,001$), seröz akıntı ($p=0,036$) ve pürülan akıntı ($p=0,026$)

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Çalışmaya alınan 62 hastanın adenoid doku örneğinin hiçbirinde immünohistokimyasal boyama sonucunda H.Pilori tespit edilmedi. MUC5AC aranan 62 olguda, Yok olan 19 (%30,7), 1+ olan 28 (%45,1), 2+ olan 13 (%20,9) ve 3+ olan 2 (%3,3) olgu tespit edildi. Toplam 43 olguda (%69,3) MUC5AC saptandı.

Sonuç: LFR mekanizması ve manifetasyonları ile GÖR'den farklı bir klinik tablodur. Medikal tedaviye rağmen geçmeyen veya sık tekrarlayan pürülan rinit/rinosinüzit ve efüzyonlu otitis media olgularında reflünün mutlaka değerlendirilmesi gerekir. LFR adenoid doku hipertrofisinde önemli bir etken olabilir. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda LFR değerlendirilmeli ve bu hastalarda adenoidektomi planlanması öncesi reflü tedavisi de önemli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

SUMMARY

‘The effect of laryngopharyngeal reflux on adenoid hypertrophia.’

Introduction: Adenoid hypertrophy is formed by the growth and expansion of the lymphoid follicles. Besides recurrent viral and bacterial infections, pathologic bacterial colonization, chronic bacterial infections, passive cigarette smoking and allergic episodes, LPR can be important causes of the adenoid hypertrophy. Adenoid tissue which is very small at birth reaches its biggest size between 3 – 7 years of ages. Hypertrophy of the adenoid tissue is one of the most common cause of snoring, oral respiration and hyponasal speech during childhood. The aim of this study is to analyze the effect of LPR on adenoid tissue hypertrophy.

Material and method: Sixty two patients between 2-35 years of ages who are undergone adenoidectomy with routine indications are taken into this study. Patients were questioned for the presence of the pirozis, regurgitation, excessive salivation of the mouth, dysphonia, familial GER, allergic rhinitis, apnea and frequent rhinosinusitis / rinit. The answers were noted as “present” or “absent”. During detailed Ear-Nose-Throat examination some findings such as; serous and purulent discharge in the nasal passage, serous otitis media, dome palate and orthodontic problems have been recorded. Flexible nasofarengolaryngoscopy have been applied to all patients by the doctor who has been carrying out the research. The size of the adenoidal tissue, the relative area covered in nasopharynx, whether there was hyperemia in the larynx and also aritenoid edema including some other laryngeal pathologies were recorded.

The presence of pepsin has been studied by Elisa in the adenoid tissue which is acquired during the operation and homogenized at certain concentration. The pathologic tissue variations due to reflux searched with routine immunohistochemical methods and routine staining techniques.

Results: One of the 62 samples is found positive for the presence of pepsin (%1,6 / 8,564 ng/ml). Significant relation and correlation have been found (aritenoid edema $r=0,310$; $p=0,007$, apne $r=0,358$; $p=0,004$) between the size of adenoid with the aritenoid edema ($p=0,007$) and apne ($p=0,005$). A statistically significant relationship between the size of adenoid with the lymphocyte ($p=0,017$) and

subepithelial edema($p=0,017$) have been discovered. Also correlation between the size of adenoid tissue with gland formation ($r=0,271;p=0,033$) and subepithelial edema ($r=0,291;p=0,022$) have been relieved. A statistically significant relationship between adenoid edema with laryngeal hyperemia ($p<0,001$), serous discharge and ($p=0,036$) purulent discharge ($p=0,026$) have been discovered. In none of the adenoid tissue samples of the 62 patients showed positive results for helicobacter pylori by using immunohistochemical staining. MUC5AC has been found 1+ in 28 (%45,1) patients, 2+ in 13 (%20,9) and 3+ in 2 (%3,3) of the 62 patients. But it has not been found in 19 (%30,7) patients.(43/62, %69,3)

Conclusion: With its mechanism and manifestations LPR is a different clinical presentation from GER. LPR must be considered in cases of purulent rhinitis / rhinosinusitis and otitis media effusion with no response to the medical treatment. LPR can be a significant factor in the adenoidal tissue hypertrophy. In children who have adenoidal hypertrophy, treatment of reflux should be considered as an important alternative option before surgical treatment.

KAYNAKLAR

1. Kaya S, Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp 2005; 13-132.
2. Noussios G, Xanthopoulos J, Zaraboukas T, Vital V, Konstantinidis I. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age. *Acta Otolaryngol Ital* 2003;23:98-101.
3. Hedix RA, Bacan CK, Hoffer ME. Localisation of the carotid artery with in tonsillar fossa by doppler flow mapping. *Laryngoscope* 1990;100:853-6.
4. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissue possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:634-6.
5. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49(Suppl 1):133-5.
6. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DA, eds. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. pp. 198-205.
7. Wang DY, Bernheim N, Kaufman L, Clement P. Assessment of adenoid size in children by fiberoptic examination. *Clin Otolaryngol* 1997;22:172-7.
8. Rattan S, Fan YP, Puri RN. Comparison of angiotensin II (Ang II) effects in the internal anal sphincter (IAS) and lower esophageal sphincter smooth muscles. *Life Sci*. 2002;70:2147-2164
9. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1978;74:598-619

10. DiMarino M, Banwait K, Rattan S, et al. Beta3 adrenergic stimulation inhibits the opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 2002;123:1508-1515
11. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gas-troesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, et al (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002: 599-618
12. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesoph-ageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1-78.
13. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER) [abstract]. *Gastroenterology* 1987;92:1694
14. Anastasia Maldonado, Linda Diederich, Donald O. Castell, R. M. Gideon, Philip O. Katz. Laryngopharyngeal Reflux Identified Using a New Catheter Design: Defining Normal Values and Excluding Artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113:349–355
15. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 14-18
16. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score(RFS) . *Laryngoscope* 2001;111: 1313-1317.
17. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.

18. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987; 96:387-92.
19. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses health and disease: Preliminary studies. *Ann Otol Laryngol* 2001;110 :1099-1108.
20. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann otol laryngol* 2001; 110;1114-6.
21. Yorulmaz İ. Larengofarengeal reflü, derleme. *KBB-Forum* 2002; 1(1):22-34
22. Kyung HP, Sun MC, Soon UK, Sang WY, Seon UK. Diagnosis of Laaryngopharyngeal Reflux Among Globus Patients. *Oto.Head and Neck Surg* 2006;134:81-85
23. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Laryngol* 2000;(Suppl 184):10-14
24. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
25. Aviv JE, Takoudes TG, Ma G, Close LG. Office-based esophagoscopy : A preliminary report. *Otolaryngol head Neck Surg* 2001; 125:170-5.
26. Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. Trasnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 ;125:588-9.
27. Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81: (Suppl 2) 24-26.

28. Johnston N, Bulmer D. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:481–491.
29. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and Carbonic Anhydrase Isoenzyme III as Diagnostic Markers for Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 2129 –2134
30. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studiess. *Gastroenterology* 1995;108:1897-907
31. Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:1041–1049.
32. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32-5.
33. Ruta P, Virgilijus U, Limas K. Diagnostic sensitivity and specificity of laryngoscopic signs of reflux laryngitis. *Medicina(Kaunas)* 2008;44(4):280-287
34. Batioğlu A, Laringovideostroboskopik inceleme ve skrolama ile laringofarengeal reflü tanısında ampirik lansoprozol kullanımının etkinliği ve tedavi ile larengeal bulgulardaki değişimler. Uzmanlık tezi. İstanbul Taksim E.A.H, KBB AD, 2006
35. Yazici ZM, Sari M, Uneri C, et al. Histologic changes in eustachian tube mucosa of rats after exposure to gastric reflux. *Laryngoscope* 2008;118:849–853.
36. Lacunza E, Bara J, et al. Expression of conserved mucin domains by epithelial tissues in various mammalian species. *Res Vet Science* 2009;86:68–77.

37. Kim HY, Dhong H, et al. Intranasal *Helicobacter pylori* colonization does not correlate with the severity of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:390-395.
38. Jecker P, Orloff L.A, Mann W.J. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL* 2005;67:185-191
39. Ozmen S, Yucel O.M, Sinici İ, Ozmen O.A, Süslü A.E, Öğretmenoğlu O, Onerci M. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118:890-4
40. Bahar Keleş, Kayhan Öztürk, Hamdi Arbag, Engin Gunel, Bedri Ozer. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia. *Int.Journal of Pediatric Oto.* 2005;69:1103-1107
41. Carr M.M, Poje C.P, Ehrig D, Brodsky L.S. Incidence of reflux in young children undergoing adenoidectomy. *Laryngoscope* 2001;111:2170-2
42. Stapleton A, Brodsky L.S. Extra-esophageal acid reflux induced adenotonsillar hyperplasia: Case report and literature review. *Int.Journal of Ped.Oto* 2008;72,409-413
43. Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:382–387.
44. Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2006;134:67–72.
45. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:27–38.
46. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A. Outcome of reflux therapy on pediatric

chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:255–262.

47. Dibase JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97:843–850.

48. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197–202.

49. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1991;22:249–256.

50. Butehorn HF III, Downs BW, Prazma JP. Acute gastroesophageal reflux and eustachian tube function. In: Abstracts of the 1999 Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology. Mt. Royal, NJ: Association for Research in Otolaryngology; 1999:808.

51. Heavner SB, Hardy SM, White DR, McQueen CT, Prazma J, Pillsbury HC III. Function of the eustachian tube after weekly exposure to pepsin/hydrochloric acid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:123–129.

52. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet* 2002;359(9305):493.

53. He Z, O'Reilly R.C, Bolling L. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2007;137:59-64

54. Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol. Head and Neck Surg* 2005;133:357– 61.

55. Crapko M, Kerschner J.E, Syring M, Johnston N. Role of Extra-esophageal reflux

in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2007;117:1419-1423

56. Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506–508.

57. Hamaguchi Y, Sakakura K, Majima Y, et al. Lysosomal thiol proteases (cathepsin B-like proteases) in serous middle ear effusions from adult patients. *Acta Oto-Laryngologica* 1986;101(3-4):257– 62.

58. Juhn SK, Huff JS. Biochemical characteristics of middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(2 Suppl 25 Pt 2):110–6.

59. Palva T, Nousiainen R, Raunio V. Aspartate and alanine transaminases in middle ear effusions. *Acta Oto-Laryngologica* 1975;79(1-2):58 –9.

60. Kageyama T. Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development. *Cell Mol Life Sci* 2002;59(2):288 –306.

61. Monroy A, Behar P, Brodsky L. Revision adenoidectomy-A retrospective study. *Int. Journal of Ped. Oto* 2008;72:565-570

62. Heavner SB, Hardy SM, White DR, et al. Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:928 –34.

63. White DR, Heavner SB, Hardy SM, et al. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope* 2002; 112:955– 61.

64. J.G. Demain, D.W. Goetz, Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone, *Pediatrics* 1995 (3) (March 1995) 355—364.

65. M.A. Bitar, A. Soweid, R. Mahfouz, G. Zaatari, N. Fuleihan, Is *Helicobacter pylori* really present in the adenoids of children? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2005;262:987—992.
66. Lopez-Ferrer A., Curull V., Barranco C. et al. (2001) Mucins as differentiation markers in bronchial epithelium. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma display similar expression patterns. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 24, 22–29
67. Harris P.K, Hussey D.J, Watson D.I. Reflux changes in adenoidal hyperplasia: A controlled prospective study to investigate its aetiology. *Clin. Otolaryngol.* 2009;34:120-126
68. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003;112: 481–491
69. Elsheikh M.N. & Mahfouz M.E. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in nasopharyngeal respiratory mucosa and selective up-regulation of MUC5B in middle ear in pediatric otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2006;116: 365–369
70. Ali M.S., Wilson J.A., Bennett M. et al. Mucin gene expression in hypertrophic adenoids. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:1080–1085