



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

TIKAYICI UYKU APNESİ SENDROMU VE LARENGOFARENGEAL REFLÜ

Dr. Aylin ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TIKAYICI UYKU APNESİ SENDROMU VE LARENGOFARENGEAL REFLÜ

Dr. Aylin ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İbrahim HIZALAN

BURSA - 2009

GİRİŞ

Toplumda oldukça sık görülen uykuda solunum bozuklukları birçok alt grubu kapsamakla beraber en hafif olanı 'Saf horlama'dır. Tıbbi açıdan en ciddi ve morbiditesi en yüksek olan grup ise 'Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu (TUAS)'dur.

TUAS'ın toplumdaki sıklığı %1–5 arasında değişmektedir (1, 2). Young ve ark.'nın (3) çalışmasında, TUAS sıklığı 30–60 yaş arası kadınlarda %9, erkeklerde ise % 24 saptanmıştır. Saf horlamanın toplumdaki sıklığı ise otuz yaş altı erkeklerde %10 iken, 60 yaş üzeri erkeklerde %60'a çıkmaktadır. Erkeklerin %24'ü kadınların %14'ünde horlama alışkanlığı tespit edilmiştir (4). Aşırı yorgunluk, fazla alkol veya uyku ilacı alımını takiben görülen arasıra olan horlama veya sadece sırtüstü yattığında ortaya çıkan pozisyonel horlama patolojik kabul edilmemesine rağmen, yukarıda sayılan etmenlere bağlı olmaksızın devamlı horlayanlarda yaşamın bir döneminde %34–60 oranında TUAS görülebileceği bildirilmiştir (5).

TUAS, uyku sırasında üst solunum yolunun bir ya da birçok bölgesinde kollapsa bağlı olarak tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklığı ve bunun sonucunda oluşan uzun süreli hipoksi, uyku bölünmeleri, gündüz ve gece semptomları ile karakterizedir.

TUAS'nun kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ciddi bir ilişkisi vardır. Sol ventrikül disfonksiyonu, aritmiler, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve hipertansiyon ile ilişkilidir. TUAS hastalarının %50–70'de sistemik hipertansiyon saptanmıştır (6). Bu sonuçlar TUAS tanı ve tedavisinin önemini göstermektedir.

Diğer yandan, TUAS ile beraber de görülebilen larengofarengal reflü (LFR), gastroözofageal reflünün (GÖR) ekstraözofageal bulgu ve semptomlarının ortaya atılması ile tanımlanan bir hastalıktır. Mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçip larengofarenkse kaçmasıdır (7). Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine gıcık tarzında öksürük, globus farengeus ve ses kısıklığı yakınmalarıyla başvuran ve LFR tedavisi dışında medikal tedaviler

(antibiyotikler, antiinflamatuvarlar) olarak yakınmaları düzelmeyen hastalarda ilk akla gelen tanılardan biri haline gelmiştir.

LFR'nün birçok patoloji ile neden sonuç ilişkisi bulunduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları larengeal stenoz, larenks kanserleri, astım, bronşektazi, aspirasyon pnömonisi, oral ülserler, sinüzit, TUAS, otitis media gibi patolojilerdir (8, 9). Bu hastalıkların LFR ile beraberlikleri sık olmakla birlikte neden sonuç ilişkileri net olarak tanımlanmamıştır (10). LFR'nün bu hastalıkların patogenezindeki rolü ile ilgili olarak mikroaspirasyonlar ve özofageal refleks mekanizmaları sorumlu tutulmuştur (10).

TUAS ve GÖR'nün birlikte görüldüğüne dair birçok çalışma olmasına karşın (11–14), TUAS ve LFR'nün birlikte görülmesine dair çalışmalara son yıllarda başlanmış olup daha sınırlı sayıdadır (6, 10, 15). Bu iki hastalık grubunda benzer risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar obezite, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, yaş gibi risk faktörleridir. Her iki hastalıkta da ciddi morbidite ve mortalite vardır. Apne esnasında intratorasik basınçta düşme, alt özofagus sfinkterinde disfonksiyon, uyku sırasındaki “*arousal*”lar, kronik hipoksi ve hiperkapniye bağlı yutma refleksinde bozulma nedenleriyle TUAS'nun, LFR'ye sebep olabileceği belirtilmiştir (11, 16). LFR'nün TUAS'a neden olmasını açıklayan birkaç tane mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan ilki gastrik asidin mikroaspirasyonlarının gece boğulma hissine ve “*arousal*”lara neden olmasıdır. Diğer bir yol reflünün neden olduğu larengeal enflamasyon ve ödemin üst solunum yolu tıkanıklığını daha da kötüleştirilmesi ve bu enflamasyona bağlı oluşan nöral hasarlanma ile larengeal reflekslerin bozulmasıdır. Ek olarak uykuda özofagus distansiyonu ve asit klirensinin uzamasına bağlı santral sinir sisteminin uyarılması ile “*arousal*”ların oluşması da bu mekanizmalardan biridir (11, 16). Nazal sürekli pozitif basınçlı hava (*Nasal Continuous Positive Airway Pressure*; nCPAP) üfleyen cihazlar, TUAS tedavisinde kullanılmaktadır. Bu cihazların reflü semptomlarını azalttığına dair ve LFR tedavisinin de TUAS ciddiyetini azalttığına dair çalışmalar neden sonuç ilişkisini desteklemektedir (1, 6, 15–19).

LFR sıklığı TUAS hastalarında %20–67 oranındadır (2, 6, 13, 15, 16, 20). Bu oran TUAS hastalarında LFR'yi sorgulamamız gerektiğini göstermektedir.

TUAS ve LFR birlikteliğini araştırmak üzere, tanıda altın standart testler olan, TUAS için polisomnografi (PSG) ve LFR için 24 saatlik pHmetre tetkiki eşzamanlı yapılmıştır. Apne ve 'arousal'ların, reflü atakları ile ilişkisi birkaç çalışmada araştırılmış, ancak tetkik süresinin 24 saat olması nedeniyle, bu kısa test sürecinde TUAS ve LFR'ye ait bulguların ilişkisi her zaman net olarak elde edilememiştir (6).

TUAS ve LFR arasında direkt bir neden sonuç ilişkisi tanımlanmamış olsa bile birinin tedavisinin diğerinin ciddiyetini azalttığına dair gerçeği değiştirmemektedir. Bu bağlamda bu iki hastalığın tanımı, patofizyolojileri, tanıları ve tedavileri hakkında bilgi vermek yerinde olacaktır.

Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu

Sınıflandırma

2005 yılındaki 'Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'na göre uyku bozuklukları 8 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1. İnsomnialar
2. Uykuda solunum bozuklukları
3. Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, normal varyantlar
8. Diğer uyku bozuklukları'dır (21).

Uykuda solunum bozuklukları ise; santral uyku apne sendromu, TUAS, uykuyla ilişkili hipoventilasyon hipoksemik sendromlar ve diğer uykuyla ilişkili solunum bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır (21).

Tanımlamalar

TUAS'da diyafragmatik ve interkostal kas aktivitesinin devam etmesine rağmen ağız ve burundan hava alışverişi durmuştur. Apne; en az 10 saniye süresince ağız ve burundan hava akımının durması olarak tanımlanmaktadır. Solunum çabasının olmasına rağmen hava akımının olmamasına 'tıkayıcı apne', hem solunum çabası hem hava akımının olmamasına 'santral apne' denilmektedir. Başlangıçta santral olan apnenin solunum çabası başlamasına rağmen hava akımının olmamasına 'mikst apne' denilmektedir (22).

"*Arousal*"; uyku sırasında daha hafif uyku evresine ani geçişin veya en az 30 saniye elektroensefalogram (EEG)'da uyanıklık aktivitesinin izlenmesidir.

Hipopne; havayolu solunumunun 10 saniye ya da daha uzun olarak normal solunumdan %33–50 azalması veya %50'den az bir azalma ile oksijen satürasyonunda %3'den fazla düşme veya "*arousal*" gelişiminin eşlik etmesidir (23). Oksijen satürasyonunda %4'lük düşme de hipopne tanısında kullanılmaktadır.

Tüm uyku süresince oluşan apne ve hipopnelerin saatlik ortalaması Apne–Hipopne İndeksi (AHI) veya solunumsal bozukluk indeksi (*Respiratory Disturbance Index: RDI*) olarak tanımlanmaktadır. AHI'nin 5 veya daha fazla olması uyku apnesi sendromudur. TUAS şiddetine göre AHI 5–15 hafif, 16–30 orta ve >30 olması ağır olarak tanımlanmaktadır.

Öykü

Horlama, günüçi aşırı uyuklama, sabah yorgun uyanma, huzursuz uyku gibi semptomlar bulunabilir. Bu uyuklamaların subjektif değerlendirmesinde Epworth uykululuk skalası (EUS) ve horlamanın subjektif değerlendirmesinde de görsel analog skala (GAS) kullanılabilir. EUS'nda hasta aşağıdaki sekiz soruyu 0–4 arasında derecelendirmekte ve toplam puan hesaplanmaktadır.

0: hiçbir zaman uyuklamama

1: hafif derecede uyuklama eğilimi

2: orta derecede uyuklama eğilimi

3: ileri derecede uyuklama eğilimi

- Otururken ve gazete/kitap okurken
- Televizyon seyredirken
- Pasif olarak halka açık bir yerde otururken
- Aralıksız en az bir saat boyunca arabada yolculuk ediyorken veya sürüyorken
- Fırsat bulunduğu öğleden sonra uzanırken
- Birisi ile oturup konuşurken
- Alkol alınmayan bir öğle yemeğinden sonra sakin bir şekilde otururken
- Trafik birkaç dakikalığına durmuşken arabada beklerken

Horlama GAS'da da horlama şiddeti bir çizelgede horlamanın şiddetine göre yatak partneri tarafından 1–10 arasında işaretlenmektedir.

Hastanın mortalitesinde artışa neden olabilecek kardiyorespiratuar olaylar, üst solunum yolu ile ilgili geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar, kilo alımı sorgulanır.

Fizik Muayene

Üst solunum yolunun tam bir muayenesi, boyun ve bel çevresi ölçümü, vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması yapılmalıdır.

Üst solunum yolunun muayenesi burun boşluklarının incelenmesiyle başlar. Burun tıkanıklığı yapabilecek nazal valv bölgesi, konkalar, septum ve sinüslerdeki patolojiler değerlendirilir. Çünkü burun tıkanıklığında hem kas tonusunu sağlayan nazal refleks bozulur hem de ağız solunumuna bağlı hiyoid inferiora kayar ve kollaps artar, bunlar ise TUAS'a veya var olan TUAS'ın kötüleşmesine neden olur (24). Orofarengeal muayenede uvula, palatal ark, tonsiller, farenks lateral ve posterior duvarları, dilkökü ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Dilkökü ve damağın pozisyonu açısından birbirleriyle ilişkisini belirleyen '*Mallampati*' sınıflaması kullanılmaktadır. Fleksibl fiberoptik endoskop ile nazofarenks, hipofarenks, larenksin endoskopisi yapılarak bu bölgelerdeki tıkanıklıklar ayrı olarak değerlendirilir. Müller manevrası ile kollaps alanları öngörülebilmektedir. Bu manevra için burun ve ağız kapalı olarak nefes alması sağlanarak farenkste negatif basınç oluşturulur. Bu endoskopi işlemi hastanın doğal uykusunda da yapılabilmektedir. Bu işlemde uyku sırasındaki fizyolojik ve patolojik durumlar

daha iyi değerlendirilmektedir ancak hasta uyumu zor olan bir işlemdir (25). Buna ek olarak hastaların anestezi ajanlarla uyutularak yapılan ‐uyku endoskopisi‐ de m¼mk¼nd¼r (26, 27). Bachar ve ark.'nın (26) alışmasında, hastalar uyutulurken midazolam 2 mg 3–5 dakikada bir, toplam doz 2–16 mg olacak şekilde verilmiş, daha sonra yapılan endoskopi ile havayolunda tam veya kısmi daralmaların ne kadar s¼rd¼ę¼, hangi b¼lgelerde olduğu g¼zlemlenmiřtir. İşlemin hastanın uyanmasına kadar devam ettirildiği ve yaklaşık 20 dakika s¼rd¼ę¼ belirtilmiştir. Greg¼rio ve ark.'nın (27) alışmasında da midazolam 100 ml serum fizyolojik sol¼syonuna 10 mg konularak sulandırılmış ve intraven¼z inf¼zyonla verilmiştir. Bu çalışmada da uyutularak yapılan endoskopinin kollaps b¼lgesini ve derecesini saptamak adına ‐M¼ller‐ manevrasından çok daha etkin olduğu belirtilmiştir.

Ek olarak maksillofasiyal b¼lgeye ait iskelet sistemi de değerlendirilir. Maksilla ve mandibulanın ilişkisi ve dental okl¼zyon değerlendirilerek sefalometrik incelemeler yapılabilir.

VKİ 25–30 kg/m² arasında olduğunda obez, >30 kg/m² olduğunda morbid obez olarak kabul edilmektedir. Obezite TUAS hastalarının yaklaşık olarak ¾¼nde g¼r¼l¼r (25). Bel evresinin 102 cm'den fazla olması, veya bel kalça oranının birden fazla olması TUAS açısından anlamlı kabul edilmektedir. TUAS hastalarının boynu kalın ve kısıdır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 40 cm üzerinde boyun kalınlığı vardır (25).

Polisomnografi

Objektif olarak altın standart değerlendirme PSG ile yapılmaktadır. Hastalığın şiddetini bu testte belirleyen değişkenler AHİ, ortalama apne s¼resi, ortalama hipopne s¼resi, en uzun apne ve hipopne s¼releri, ortalama ve en d¼ř¼k oksijen sat¼rasyonu, oksijen sat¼rasyonunun %90'nın altında kalma s¼resi ve ‐arousal‐ indeksidir.

PSG kayıt için inceleme uykunun REM ve non REM evrelerini içermeli, supin ve lateral pozisyonda yapılmalı, en az 2–4 saat ideali t¼m gece uykusunu içermeli, hastanın uyku alişkanlığı bilinmeli ve s¼reci etkileyecek fakt¼rlerden (ilaç, alkol vb.) kaçınılarak yapılmalıdır.

Test içinde yer alması gereken ölçümler:

1. Elektroensefelogram / EEG
2. Sağ ve sol elektrokülogram / EOG
3. Submental elektromiyogram / EMG
4. Nazal ve oral hava akımı
5. Solunum hareketleri ve eforu
6. Oksijen satürasyon seviyeleri
7. Elektrokardiyogram / EKG
8. Anterior tibialis kası EMG'si
9. Uyku pozisyonu
10. Özefagus basınç monitorizasyonu

Bu parametrelerden ilk 3'ü (EEG, EOG, EMG) ile uyku değerlendirilir. Hastanın uyuyup uyumadığı uyuyorsa uykunun hangi evresinde olduğu bilinir.

Nazal ve oral hava akımı ve solunum hareketleri ve eforu ile solunum değerlendirilir. Bu parametrelerle apnenin obstrüktif, santral veya mikst ayrımı yapılır. Ayrıca apne ve hipopne nöbetlerinin saptanması ile AHİ ve hastalığın ciddiyeti belirlenir. Burada apnenin sayısı ile birlikte apnenin süreside kayıt edilmelidir. Çünkü oksijen desatürasyonu apnenin sayısından çok süresi ile ilişkilidir.

Oksijen saturasyonu pulse–oksimetre ile ölçülür. Desatürasyon derecesi ile hastalığın morbidite ve mortalitesi arasında anlamlı ilişki vardır. Bu değerlendirmede tüm uyku süresince saptanan ortalama desatürasyon değeri ve en düşük desatürasyon değeri kaydedilir.

EKG ile apne sırasında gelişen bradikardiler, uyanma sırasında görülen taşikardiler, satürasyon %50'nin altına düştüğü anlarda ciddi aritmiler görülebilir.

Anterior tibialis kası EMG'si TUAS'ın başka bir uyku hastalığı olan periyodik ekstremite hareketleri sendromundan ayrılması için yapılır.

Hastaların büyük bir bölümünde uyku pozisyonu apne ataklarını ve desatürasyon derecesini etkiler. PSG sırasında uyku pozisyonunun

gözlemlenmesi, hastaya önerilecek olan pozisyonel tedavi için önem kazanır.

Özefagus basınç monitorizasyonundan üst solunum yolu direnç sendromuyla, TUAS'nun ayırıcı tanısında yararlanılır.

Patofizyoloji

Üst hava yolunun açıklığını sağlayan kuvvetler iskelet sistemi ve üst hava yolunu çevreleyen kasların tonusu iken, kapatan kuvvetler ise inspirasyon havasının negatif basıncıdır (25). Bunlar arasındaki denge havayolu açıklığını belirler. TUAS'da önemli iki fizik kuralı vardır. '*Bernoulli*' ilkesi; sütun içinden geçen hava, çeperine negatif basınç etkisi yapar ve bu negatif basınç hava akımı arttıkça artar. '*Venturi*' etkisi de daralmış pasaja giren hava akımının hızı artar. Dolayısıyla TUAS'da tıkalı veya dar olan üst havayolu seviyesinde hava akımı daha hızlı ve buna bağlı negatif basınç etkisi daha fazladır (25).

TUAS, üst solunum yolu açıklığının uyanık hale göre azalmasından kaynaklanmaktadır. Ana tıkanıklık yapan bölgeler; burun, damak–tonsil ve dil köküdür. Bunlar retropalatal ve retrolingual kollapsa yol açmaktadır. Bu seviyelerdeki tıkanıklıklar artmış havayolu direnci ve artmış intratorasik negatif basınç oluşturarak uyku ile ilişkili üst solunum yolu tıkanıklıklarına neden olmaktadır. İntratorasik negatif basınç artışı sonucunda daha düşük özofageal direnç ve artmış alt özofagus sfinkter gevşemesine neden olur (6, 28). Bunun sonucunda da LFR ve GÖR oluşur. Obez hastalarda sık olarak orofarengeal tıkanıklık mevcuttur.

Uykuda REM döneminde hipotoniye bağlı hipoventilasyon ve solunum yolu direncinde artış meydana gelmektedir (29). Apneli hastalarda inspirasyon esnasında lümende kollaps yanında ekspirasyon sonunda lümende darlık meydana gelmektedir (30).

TUAS'da apne nedeniyle PCO_2 'de artma, PO_2 'de ve pH'da azalma olur. Bunun etkisiyle de solunum stimulusu oluşarak farengeal dilatör kasların aktivitesi artar. Ek olarak, uykudan ve uyanıklıktan sorumlu bazı nörotransmitterler de farengeal kas tonusunu etkileyebilmektedir (31). Enflamasyona neden olan reflü, sigara, alkol ve vibratuar travmaya neden

olan horlama mekanoreseptörleri bozarak kas tonusunu etkiler. Apneli hastalarda inspirasyonda ve ekspirasyonun sonunda ortaya çıkan kollaps, farengeal dilatatör kaslar tarafından önlenemez ve farengeal lümende tam bir tıkanıklık oluşur. Tıkanıklık ile solunum sisteminde yük artar ve bu da santral sinir sistemindeki kemoreseptörleri uyararak kişinin apneden kurtulması için refleks olarak uyanmasına veya fizyolojik hafif uyku evresine geçmesine (*arousal*) neden olur. Bunun sonucunda kasların tonusu artarak negatif basınç aşılır ve kollabe olan bölge açılır (25).

Komplikasyonlar ve Riskler

TUAS çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından risk taşımaktadır. Tanıda gecikme ve tedaviye geç başlanması morbidite oranlarını arttırmaktadır. TUAS'da görülen hastalıklar; hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyon, depresyon, anksiyete, hipotiroidi, obezite, metabolik sendrom, GÖR, LFR'dür (32, 33).

TUAS hastalarında operasyon öncesi ve sonrasında anestezi maddelere bağlı tıkanıklığın artması nedeniyle, entübasyon güçlüğü, ekstübasyon sonrası üst hava yolu tıkanıklığı ve solunum durması gibi riskler vardır. Bu hastalarda gündüz uyuklamalara bağlı trafik kazası oranları da yüksektir (25).

AHİ beşten fazla olan hastalar için serebrovasküler olay riskinde, 20'den fazla olan hastalar için mortalite oranında ve oksijen satürasyonu %90'nın altına düşenlerde de kardiyak aritmi riskinde artış vardır (34).

Tedavi

Medikal tedavide kilo verme, sigarayı bırakma, uyku hijyeninin sağlanması, pozisyonel tedaviler, ağız içi araçlar, CPAP, iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (*bilevel positive airway pressure: BiPAP*) ve otomatik pozitif havayolu basıncı (*automatic positive airway pressure: APAP*) kullanılabilir. (25)

Bu tedaviler içinde altın standart kabul edilen CPAP uygulamalarıdır. CPAP, oda havasını sıkıştırarak pompalayan bir çeşit kompresördür; sabit bir basınç ile çalışır. Ancak sonrasında geliştirilen BiPAP ve APAP cihazlarında,

ekspirasyonda basınç arttığında akımı azaltmakta, inspirasyonda basınç düştüğünde akımı arttırmaktadır. CPAP'ın 1999 yılında belirlenen endikasyonları; AHİ>30 olması veya AHİ 5–30 arasında olup eşlik eden gündüz uyuklama, kognitif fonksiyon eksikliği, insomnia, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) , restriktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıkların olmasıdır (35). “*American Academy of Sleep Medicine, AASM*’nin en son hazırladığı rapora göre CPAP endikasyonları; AHİ>15 olan orta ve ağır dereceli TUAS'lılar ve AHİ=5–15 arasında hafif dereceli TUAS'lı olup, beraberinde hipertansiyon, serebrovasküler risk faktörleri, gündüz uyukluluk hali, iskemik kalp hastalığı, insomnia, ruhsal bozuklukların bulunması olarak tanımlanmıştır (36). PSG altında CPAP titrasyonu uygulanarak apnenin kaldırıldığı basınç hesaplanır. Bu değer ortalama 5–15 cm H_2O arasındadır (35). Apne–hipopne ve horlamayı kaldıran, yeterli oksijen satürasyonunu sağlayan, ‘arousal’ları kaldıran, REM ve non–REM sürelerini normale göre ayarlayan en düşük basınç saptanır (35). BiPAP cihazında ise inspirasyon ve ekspirasyona göre farklı basınç ayarlaması yapılabilir. CPAP'ın antireflü etkinliği ise intraözofageal basıncın pasif olarak artırılması ve refleks olarak alt özofagus sfinkterinin kasılması ile olur (6).

Tedavide cerrahiye karar verilecek ise hasta motivasyonu, semptomların şiddeti, PSG değerleri, üst solunum yolu kollaps yeri ve şiddeti değerlendirilir. Cerrahiye karar verme öncesinde bu hastalarda kardiyopulmoner hastalık sorgulanmalıdır. Cerrahi olarak burun ve sinüslere (septoplasti, konka girişimleri, valv cerrahisi, polipektomi, sinüs cerrahisi), nazofarenkse (adenoidektomi), yumuşak damak ve tonsillere (uvulopalatofarengoplasti, uvulopalatal flep, tonsillektomi, palatal radyofrekans, laser yardımcı uvulopalatoplasti, koter yardımcı uvulopalatoplasti), dilköküne (genioglossus ilerletme, hiyoid süspansiyonu, dilkökü radyofrekans veya asma) ve iskelet sistemine (maksillomandibuler ilerletme, genişletme) yönelik girişimler uygulanabilmektedir (37). Cerrahi sonrası başarının değerlendirilmesinde kontrol polisomnografi yapılarak AHİ’de %50 azalma ile beraber 10 veya 20’nin altına düşmesi ölçüt olarak

kullanılmaktadır. Ek olarak hastanın gündüz uykululuk ve horlama gibi yakınmalarında subjektif bir düzelme beklenmektedir.

Larengofarengal Reflü

Tanım

LFR mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçerek larengofarenkse geri akımıdır. Gastroözofageal reflünün özofagus dışında da komplikasyonlara neden olabileceği ilk kez 20. yüzyılın başlarında fark edilmiştir. LFR ile eş anlamlı olarak ekstra-özofageal reflü de kullanılmaktadır (38). LFR; kronik larenjit, kronik sinüzit, kronik disfoni, larengotrakeal stenoz, baş-boyun kanseri, öksürük, astım, otitis media, TUAS, diş çürükleri ve erozyonları, larengal papillom, vokal kord granülom ve ülseri, larengospazm, rekürren krup gibi çeşitli klinik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (9, 38).

Larengofarengal ve Gastroözofageal Reflünün Farkları

LFR'nün mekanizması, semptomları ve tedavisi 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 (7). 24 saat içerisinde 50 özofageal reflü atağı normal kabul edilirken deneysel olarak haftada 3 LFR atağı belirgin larengal hasar oluşturmuştur (7). Aktive pepsin, asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (7). Özofagus; larenks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal bariyer ve peristaltizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmalara sahiptir. Özofagus epitelinde pH 4'ün, larenks epitelinde ise sadece pH 5'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (7, 39). Bu nedenle özofajit gelişimi için yeterli GÖR oluşmamışken LFR semptomları ortaya çıkar. GÖR mide içeriğinin özofagusa geri kaçıışı şeklinde tanımlanır. LFR ise mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçerek larengofarenkse geri akımıdır. GÖR'de esas defekt alt özofagus sfinkteri disfonksiyonu iken LFR'de üst özofagus sfinkteri bozukluğudur (7). Ayrıca GÖR'lü hastalarda

LFR'de olmayan dismotilite ve uzamış özofageal asit klirensi bulunmaktadır. LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve bulguların farklılığının da sebebini oluşturur. LFR'li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken, GÖR'lü hastalarda çoğunlukla sırtüstü pozisyonda ve gece olmaktadır. GÖR'de geri kaçan mide içeriğinin yaptığı doku hasarına bağlı özofajit, göğüs ortasında yanma, mide yanması yakınmaları oluşur. LFR ise mide içeriğinin larengofarenkse kadar ulaşip hasar oluşturmaya bağlıdır. GÖR'lü hastalar genellikle bir gastroenteroloğa giderken LFR'li hastalar KBB hekimine başvurumaktadırlar. LFR'de genellikle mide yanması ve regürjitasyon yakınmaları yoktur. Ossakow ve ark. (40) reflü yakınması olan 63 KBB ve 36 gastroenteroloji hastasının semptom ve bulgularını karşılaştırdıklarında, ses kısıklığı KBB hastalarının %100'ünde, gastroenteroloji hastalarının %0'ında; mide yanması ise gastroenteroloji hastalarında %89'unda, KBB hastalarında %6'sında rapor edilmiştir. Birçok çalışmada LFR'li hastalarda mide yanması %50'den fazla gösterilememiştir (7). Wiener ve ark. (41) ses kısıklığı olan 32 LFR'li hastada yaptıkları çalışmada pH monitorizasyonunu farengeal probda %78 anormal, özofageal manometreyi %100 normal bulmuşlardır. Ayrıca özofagoskopi ve biyopsi ile %72 hastada normal sonuç alınmıştır. Koufman (7) LFR'sü olan hastaların sadece %18'inde baryumlu özofagogram ile özofajit bulguları saptamıştır. LFR hastalarının çoğunda GÖR için tanısal olan özofajit görülmez. Bu yüzden GÖR'de kullanılan tanısal testlerin LFR için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. LFR'nin tanısı semptom, larengeal bulgular ve pH monitorizasyonu ile yapılır. LFR tedavisi GÖR tedavisine göre daha agresif ve çok daha uzun sürelidir. LFR ile GÖR arasındaki farklar Tablo-1'de özetlenmiştir (7).

Tablo-1: Larengofaregeal ve gastroözofageal reflünün farkları (7).

	GÖR	LFR
Semptomlar		
Mide yanması ve regürjitasyon	++++	+
Ses kısıklığı, öksürük, disfaji, globus	+	++++
Bulgular		
Özofajit	++++	+
Laregeal enflamasyon	+	++++
Test Sonuçları		
Eroziv veya 'Barrett's özofagus	+++	+
Anormal özofageal pH monitorizasyonu	++++	++
Anormal faregeal pH monitorizasyonu	+	+++
Özofageal dismotilite	+++	+
Anormal özofageal asid klirensi	++++	+
Reflü paterni		
Yatarken (gece) reflü	++++	+
Ayakta (gündüz) reflü	+	++++
Her ikisi	+	++
Tedaviye cevap		
Diyet ve yaşam şekli	++	+
Tek doz PPI başarısı	+++	+
Çift doz PPI başarısı	++++	+++

GÖR: Gastroözofageal reflü, LFR: Larengofaregeal reflü.

Epidemiyoloji

LFR'nin toplumdaki sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber KBB kliniğine başvuran hastaların %4–10'unda reflü ile ilgili semptomlar saptanmıştır (42). Batı toplumlarında erişkin yaş grubunda %17–38 arasında değişen oranda göğüsde yanma ve asit regürjitasyonu yakınması olduğu ve %4–5 oranında semptomlarının hergün görüldüğü tespit edilmiştir (43). 40 yaş üzerindeki nüfusun %35'ini etkilediği belirtilmiştir (44, 45).

Semptomlar

LFR hastalarının çoğunda göğüste yanma ve yediklerinin ağıza kadar gelmesi gibi yakınmalar yoktur. LFR hastalarında daha çok boğaz semptomları vardır. Geniş bir KBB hasta grubunda; %71 ses kısıklığı, %51 kronik öksürük, %47 globus farengeus, %42 kronik boğaz temizleme ihtiyacı ve %35 disfajik şikayetler saptanmıştır (8). 2002 yılında yapılan bir çalışmada boğaz temizlemenin bu hastalarda en belirgin semptom olduğu, göğüste yanma hissi dışında hiçbir semptomun 24 saatlik pHmetre bulgularındaki ciddiyetle bağlantılı olmadığı saptanmıştır. Ancak yine aynı çalışmada endoskopik larengeal bulguların 24 saatlik pHmetre ile korele olduğu saptanmıştır (46).

Patofizyoloji

LFR genellikle ayakta ve gündüz olmaktadır. GÖR ise yatar pozisyonda gece olmaktadır. Etyopatogeneizde üst özofagus sfinkter disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (47). Üst özofagus sfinkter basıncını azaltan etkenler arasında; sigara içme, nane tüketimi, akciğer problemleri, enflamatuvar larenks lezyonları tanımlanmıştır. LFR hastalarında özofagus motilitesi normaldir. Özofagusun bikarbonat oluşturması, peristaltizmi ve mukozal bariyer gibi mukozal hasarı önleyici önemli koruyucu mekanizmaları mevcuttur; ancak larenks ve farenkste bu tip bariyerler yoktur. Daha az asit varlığında özofagusa oranla bu bölgelerde daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (28, 48). LFR hastalarında oluşan bu mukozal hasar, enflamasyon ve ödeme bağlı üst solunum yolunda tıkanıklık oluşur. Bu da TUAS oluşum nedenlerinden biridir (6). Larengeal mukozal hasarlanma sonrasında nöral hasarlanma ile üst solunum yolu dilatatör kaslarında negatif basınç refleksi aktive olmakta ve apne oluşmaktadır (49). Ek olarak GÖR'e bağlı distal özofagus hasarı ve bunun sonucunda vagal semptomların ortaya çıkışı ve distal özofagus eferentlerinin uyarılması ile oluşan larengeal refleksler de sorumlu mekanizmalardan biridir (50). LFR sonrası mikroaspirasyonlar da bronşlarda mukozal reaksiyon oluşturarak havayolunu daraltabilmektedir.

Tanı

LFR semptomlarının varlığı ve derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek, tedavi öncesi ve sonrasını değerlendirebilmek için dokuz maddeden oluşan reflü semptom indeksi (RSİ) geliştirilmiştir (51).

Reflü Semptom İndeksi;

0: hiç etkilemedi

5: aşırı derecede etkiledi

'Son bir ay içinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?'

1. Ses kısıklığı veya sesle ilgili sorun
2. Boğaz temizleme ihtiyacı
3. Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı
4. Yiyecek/sıvı veya ilaçları yutmakta güçlük
5. Yemekten sonra veya yatınca öksürük
6. Nefes alma problemleri
7. Rahatsız edici öksürük
8. Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi
9. Göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık, mide asidinin ağza gelmesi

Hasta bu dokuz soruyu 0–5 arasında derecelendirir ve toplam puan hesaplanır.

Ek olarak LFR'nin larenksteki bulgularının değerlendirildiği reflü bulgu indeksi (RBI) kullanılmaktadır (45). Larenkste LFR'ye bağlı değişiklikler RBI'ne göre puanlanarak toplanır.

Reflü Bulgu İndeksi (45);

Subglottik ödem:	yok (0)			var (2)
Ventriküler ödem:	parsiyel (2)			tamamen (4)
Eritem, hiperemi:	aritenoidlerde (2)			diffüz (4)
Vokal kord ödemi:	hafif (1)	ortalama (2)	ciddi(3)	polipoid (4)
Diffüz larengeal ödem:	hafif(1)	ortalama(2)	ciddi (3)	tıkayıcı(4)
Arka komissür hipertrofisi:	hafif (1)	ortalama(2)	ciddi(3)	tıkayıcı(4)
Granülom:	yok (0)			var(2)
Kalın endolarengeal mukus:	yok(0)			var(2)

RBİ ile larengeal sensöriyel testin bulgularının bağlantılı olduğunu saptayan bir araştırma yapılmıştır (49). Larengeal sensöriyel testte TUAS hastalarında, velofarenks ve orofarenkste ki sensöriyel testte saptanan enflamasyon apneden bağımsız olarak saptanmıştır. Bu bölgelerdeki enflamasyon, havanın geçerken oluşturduğu vibratör etki ve kollapsın kuvvetli çekici etkisine bağlanmıştır (49).

LFR tanısı en iyi şekilde 24 saatlik çift problu pH monitorizasyonu ile konur (52). Postma ve ark'nın (39) çalışmasında bu testin spesifitesinin iyi, sensitivitesinin kötü olduğunu göstermiştir. Farengeal prob için önerilen üst özofagus sfinkterinden hipofarenkse doğru olan 2–6 cm'lik alan veya tam üst özofagus sfinkter hizasıdır (53–55). Farengeal prob üst sfinkterin 2 cm altına veya tam sfinkter hizasına yerleştirildiğinde asemptomatik normal kişilerde %20 oranında reflü saptanmaktadır (53). Farengeal prob krikofarengeus kasının yukarısına, özofageal prob ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilmelidir (52).

24 saatlik pHmetrede LFR tanı kriterleri (39, 52, 55):

1. Proksimal pH <4 olması
2. Distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra farengeal pH'da düşme
3. Yutma ve yemek yeme sırasında pH'da azalma olmaması
4. Proksimal pH seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş

Farenkste tek bir reflü atağı olması LFR göstergesidir (52). LFR için hasta bazında karar almak daha doğru olur. Subglottik stenozu, larengeal ödemi, lökoplazisi veya rekürren granülomu olan bir hastada tek bir LFR atağı bile anlamlıdır. Buna karşılık larenks muayenesi normal, tamamen asemptomatik bir kişide LFR atağı normal kabul edilir. Negatif pH monitorizasyonu LFR olmadığı anlamında yorumlanmaz, çünkü bu tetkiklerin süresi kronik hastalıklara göre kısadır. Tetkik süresinde LFR yakalanamayabilir. Ambulatuvar 24 saatlik, çift problu pH monitorizasyonu, hastanın antireflü tedavisi almadığı bir dönemde yapılmalıdır (52).

Patolojik GÖR 24 saatlik pHmetre kriterleri ise Johnson ve DeMeester (56) tarafından belirlenmiştir:

1. Özofageal pH<4 olduğu zaman yüzdesinin %4.2 ve üzerinde olması
2. Asit atağı sayısının >50 olması
3. 5 dakikadan fazla süren reflü atağının bulunması
4. En uzun reflü atak süresinin 9.2 dakikadan az olması

Tarıda yeni tekniklerden biri ise, intralüminal empedans monitorizasyonu ile pH'dan bağımsız bolusun özofagusda hareketinin gözlenmesidir (39).

Tedavi

Antireflü tedavide hedefler gastrik asitin baskılanması ile larenksteki enflamatuar sürecin durdurulması ve vücudun normal antireflü savunmasının sağlanmasıdır.

Tedavide ilk adım yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemeler ve antiasit kullanımınıdır. Proteinli gıdalar alt özofagus sfinkter basıncını artırırken, yağlı yiyecekler bu basıncı azaltır ve mide boşalmasını geciktirir. Bu sebeple reflüsü olan hastalara yağdan fakir proteinden zengin bir diyet önerilmektedir. Yatmadan 3 saat önce yemek ve içmekten kaçınılması gerekir. Yine bu hastalara alkol ve tütün kullanımını bırakmaları ya da azaltmaları, karın içi basıncını arttıracak sıkı giyisiler giymemeleri, çikolata, baharat, nane gibi yiyecekleri daha az tüketmeleri söylenmelidir. Yatak başını 15–20 cm yükseltmeleri tavsiye edilir. Semptom azalması ile en anlamlı bağlantı gösteren değişiklikler yatma zamanına yakın yemek ve içecekten kaçınmak ve yatak başının yükseltilmesidir (57).

LFR tedavisinin GÖR tedavisine göre daha agresif ve uzun olması gerekmektedir. Geleneksel GÖR tedavisini; diyet ve yaşam tarzı değişikleri, antiasit, H_2 antagonistleri ve/veya günde bir kez proton pompa inhibitörü (PPI) oluşturmaktadır. Bu şekilde bir tedavi, LFR hastalarının en az %50'sinde başarısız olmaktadır (7). Pek çok LFR olgusu için GÖR dozajı yetersiz ve tedavi süresi çok kısadır. Larenks özofagustan çok daha fazla reflü hasarına açık ve duyarlı olduğu için asit mümkün olduğunca ve uzun süre baskılanmalıdır. LFR'de antireflü etkinliği sağlamak için PPI günde iki kez, kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 30–60 dakika önce alınmalıdır.

Sabah alınan PPI etkinliği ortalama 14 saattir (44). Uzun süredir LFR'si olan hastaların, günde 2 kez PPI tedavisini, semptomların kaybolması için aylarca sürdürmeleri gerekmektedir (58). Amerikan KBB ve Baş–Boyun Cerrahisi Akademisi de başlangıç LFR tedavisi olarak günde 2 kez PPI ile minimum 6 aylık bir tedavi önermektedir.

Antiasitler; asit nötralize edici özellikleri ile etkilidir. Reflü materyalinin pH'sını nötralize ederler, safra tuzları tarafından oluşturulan doku hasarını önler ve daha yüksek pH'da pepsini inaktive ederler. Antiasitlerin alt özofagus sfinkter istirahat basıncını arttırdığı gösterilmiştir. “Gaviscon ®”, aljinik asit içerir ve GÖR'nün azaltılmasında etkilidir ancak alt özofagus sfinkter basıncını değiştirmemektedir. LFR tedavisinde antiasitler birincil tedavide veya diğer tedavilere ek olarak kullanılabilirler.

H₂ blokerleri; pepsin üretimi üzerinden gastrik asit sekresyonunu azaltırlar. Birinci tedavi olarak veya PPI tedavisine ek olarak veya sonlandırılırken eklenebilirler.

PPI'leri (lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol); parietal hücrelerdeki hidrojen–potasyum adenozin trifosforaz enzimi üzerinde etkilidirler ve gastrik asit üretiminin son basamağını bloke ederler. Bu ilaçlar uzun dönem bazal ve stimüle edilmiş gastrik asit üretiminin azaltılmasında H₂ antagonistlerden çok daha etkilidirler. Eğer ardarda iki muayenede RBİ 5'in altında, RSİ 10'un altında saptanırsa PPI azaltılmasına gidilir. Yüksek doz PPI tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ilacı kullanırken 24 saatlik pHmetre tetkiki yapılarak ilacın etkinliği değerlendirilebilir. Herşeye rağmen PPI tedavisine yanıt alınamazsa hasta cerrahi tedavi olarak funduplikasyon açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmelidir (59). Belasky ve ark.'nın (51) alışmasında LFR tedavisi ile 2 aylık tedavi sonrasında semptomların azaldığı ancak reflü bulgularının 6. aya kadar devam ettiği ve bu yüzden tedavinin 6. aya kadar devam ettirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Bu alışmada; TUAS ve LFR gibi morbiditeleri ve toplumdaki yaygınlıkları açısından önemli iki hastalığın birlikteliğinin sıklığını saptamak, LFR tedavisinin TUAS, CPAP tedavisinin ise LFR üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda Mart 2007–Mart 2009 tarihleri arasındaki 2 yıllık süre içerisinde yapılmıştır.

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşama; TUAS öntanısıyla, PSG ve 24 saat pHmetre yapılan 44 hastayı kapsamaktadır. İkinci aşama ise; bu testlerde TUAS ve LFR beraber saptanan ve çalışmaya devam eden 20 hastayı kapsamaktadır.

TUAS ön tanısıyla PSG istenen ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uykü Laboratuvarı'ndan PSG randevusu alan hastalar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB polikliniğine çağrılarak TUAS ve LFR semptomları açısından sorgulandı. TUAS ile ilgili subjektif yakınmalar açısından EUS ve horlama GAS'sı dolduruldu. GAS'da horlama 1–10 arası işaretlendi (1= hafif, 10= şiddetli).

Epworth uykululuk skalası;

0: hiçbir zaman uyulamama

1: hafif derecede uyuklama eğilimi (zaman zaman)

2: orta derecede uyuklama eğilimi (çoğu zaman)

3: ileri derecede uyuklama eğilimi (her zaman)

- Otururken ve gazete/kitap okurken
- Televizyon seyredirken
- Pasif olarak halka açık bir yerde otururken
- Aralıksız en az bir saat boyunca arabada yolculuk ediyorken veya sürüyorken
- Fırsat bulunduğu öğleden sonra uzanırken
- Birisi ile oturup konuşurken
- Alkol alınmayan bir öğle yemeğinden sonra sakin bir şekilde otururken
- Trafik birkaç dakikalığına durmuşken arabada beklerken

LFR semptomlarını değerlendirmek, derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek ve tedavi öncesi ile sonrasını karşılaştırabilmek için 9 maddeden oluşan RSİ kullanılmıştır (51).

Reflü Semptom İndeksi;

0: hiç etkilemedi

5: aşırı derecede etkiledi

'Son bir ay içinde aşağıdaki problemler sizi nasıl etkiledi?'

1. Ses kısıklığı veya sesle ilgili sorun
2. Boğaz temizleme ihtiyacı
3. Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı
4. Yiyecek/sıvı veya ilaçları yutmakta güçlük
5. Yemekten sonra veya yatınca öksürük
6. Nefes alma problemleri
7. Rahatsız edici öksürük
8. Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi
9. Göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık, mide asidinin ağza gelmesi

Üst solunum yolu tıkanıklığı açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Sonrasında fiberoptik endoskopi yapılarak LFR ve TUAS açısından bulgular incelendi. RBİ dolduruldu.

Reflü Bulgu İndeksi (45);

Subglottik ödem:	yok (0)			var (2)
Ventriküler ödem:	parsiyel (2)			tamamen (4)
Eritem, hiperemi:	aritenoidlerde (2)			diffüz (4)
Vokal kord ödemi:	hafif (1)	ortalama (2)	ciddi(3)	polipoid (4)
Diffüz larengeal ödem:	hafif(1)	ortalama(2)	ciddi (3)	tıkayıcı(4)
Arka komissür hipertrofisi:	hafif (1)	ortalama(2)	ciddi(3)	tıkayıcı(4)
Granülom:	yok (0)			var(2)
Kalın endolarengeal mukus:	yok(0)			var(2)

RSİ, RBİ, EUS ve horlama GAS çalışmaya dahil olma kriterlerini oluşturmayıp, sadece tedavinin değerlendirilmesinde kullanıldı. VKİ hesaplandı. Üst solunum yolunda aşırı tıkanıklığı olmayan, VKİ 30'un altında olan hastalar çalışmaya alındı.

Bu araştırma Uludağ Üniversitesinin 26 Aralık 2006 tarihli 2006–25/6 sayılı etik kurul onayı ile yapıldı. Hastaların tümüne çalışmaya alınmadan önce onam formu imzalatıldı.

Bu ilk aşama kriterleri karşılayan 44 hastaya 24 saatlik pHmetre işleminin yapıldığı günün gecesinde, pHmetre tetkiki devam ederken PSG yapıldı.

24 saatlik pHmetre tetkiki Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde, MMS Orion® 24 saatlik pHmetre sistemi kullanılarak çift problu monitorizasyon yapıldı. Bu sistemde özofageal prob ile farengeal prob arasında 15 cm mesafe mevcuttur. Öncelikle prob, pH 7 ve 1 olan sıvılarda kalibre edildi. Endoskopik görüntü altında farengeal prob postkrikoid bölgede görülecek şekilde yerleştirilerek buruna tespit edildi. Bu uygulamanın aynı akşamında hastalara, katater takılı olarak Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarında PSG tetkiki yapıldı. PSG için Compumedix P serisi (Australia) cihaz kullanıldı. PSG'de AHİ >5 olan ve 24 saatlik pHmetre tetkikinde LFR tanı kriterlerini karşılayan hastalar, yani objektif olarak TUAS ve LFR birlikteliği olan hastalar ikinci aşama için araştırma grubuna alındı.

LFR tanısında; Postma'nın (52) 2002 yılında tanımladığı LFR tanı kriterlerine uygun tek LFR atağı kabul edildi. Postma'nın LFR tanı kıstasları;

1. Proksimal pH <4 olması
2. Distal özofagusun aside maruz kalmasından hemen sonra farengeal pH'da düşme olması
3. Yutma ve yemek yeme sırasında pH'da azalma olmaması
4. Proksimal pH seviyesinde hızlı ve belirgin düşüş olmasıdır.

44 hastanın 25'inde TUAS ve LFR saptandı ancak bu 25 hastadan birisi reflü tedavisini almadı, ikisi CPAP cihazını kullanmadı, birisi astım tedavisi almaya başladı, birisi septoplasti operasyonu geçirdi. Bu 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece toplam 20 hasta çalışmamızın 2. aşamasının gerecini oluşturdu.

İkinci aşamada hem TUAS hem LFR saptanan ve tedavi protokolu tam uygulanabilen 20 hastadan, hafif veya orta derecede TUAS saptanan (AHİ: 5–30) 10 hasta 1. grubu oluşturdu ve bunlara LFR tedavisi olarak PPI (lansoprozol veya pantoprozol) 30 mg 2x1 aç karnına, Aljinik asit 4x1 tok karnına olacak şekilde 3 ay süresince verildi. Ağır TUAS'lı (AHİ: 30 üzeri) 10

hasta ise 2. grubu oluşturdu ve bunlara Göğüs Hastalıkları kliniği ile yapılan ortak konseyde alınan karar sonucunda nCPAP uygulamasına başlandı. CPAP uygulanan ve LFR tedavisi verilen iki ayrı hasta grubuna 3 aylık tedavi sonrasında kontrol amaçlı eş zamanlı 24 saatlik pHmetre ve PSG tetkikleri tekrarlandı. Bu tetkikler sırasında apne–hipopne zamanları ile reflü ataklarının zamanlarının ilişkisi de değerlendirildi. Subjektif parametreler olarak EUS, RSİ, RBİ, horlama GAS'sı tekrarlandı. Bu tedavilerin objektif olarak başarısını saptamak için PSG tetkikindeki; AHİ, arousal indeks, en düşük ve ortalama oksijen satürasyonu, oksijen satürasyonunun 90'ın altında kalma süresi alındı. CPAP kullanan grubun kontrol PSG'si CPAP eşliğinde yapılarak, sadece AHİ değerlendirildi. 24 saatlik pHmetre tetkikindeki toplam reflü yüzdesi, toplam reflü süresi, reflü düşüş sayısı, periyod endeksi alındı. “Reflü düşüş sayısı” pH'nın 1'den fazla düştüğü ama 4'ün altına düşmediği reflü sayısını belirtmektedir. “Periyod endeksi” de günlük pH'nın 4'ün altına düşme sayısını göstermektedir. Böylece LFR tedavisinin LFR ve TUAS üzerindeki etkinliği ve CPAP tedavisini LFR ve TUAS üzerindeki etkinliği hem objektif hem de subjektif olarak araştırıldı.

Bu 20 hastanın demografik verilerine bakıldığında; yaş ortalamaları $49,6 \pm 10,9$ (30–62 yaş) olarak saptandı. Cinsiyet dağılımında, 14'ü kadın altısı erkek olarak belirlendi. CPAP ve LFR tedavisi verilen gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından farklılık saptanmadı ($p=1$).

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği “*Shapiro Wilk's testi*” ile incelendi. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında “*Wilcoxon İşaret Sıra testi*”, bağımsız grupların karşılaştırılmasında “*Mann Whitney U testi*” kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması “*Pearson ki-kare testi*” ve “*Fisher'in kesin ki-kare testi*” ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler “*Spearman korelasyon katsayısı*” ile incelenmiştir. $p<0,05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ilk aşamada alınan tüm hastaların, (n= 44) Tablo–2’de belirtildiği gibi, 28’inde TUAS, 41’inde LFR saptandı. 25’inde (%57) TUAS ve LFR birlikteliği saptandı. TUAS hastalarının %89,2’sinde LFR, LFR saptanan hastaların ise %60,9’unda TUAS bulundu.

Tablo–2: TUAS ve LFR beraberliği açısından tüm hastaların dağılımı (n=44).

	LFR +	LFR –	Toplam
TUAS+	25	3	28
TUAS–	16	0	16
Toplam	41	3	44

TUAS: Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu
LFR: Larengofarengeal reflü

TUAS ve LFR birlikteliği saptanan 25 hastadan 20’si 2. aşama teste geçebildi. Bunlardan 10 hasta ağır TUAS saptanarak CPAP tedavisi verilen, 10 hasta ise hafif–orta TUAS saptanarak LFR tedavisi verilen grubu oluşturdu.

Ağır TUAS ve eşzamanlı LFR saptanan hastaların CPAP tedavisi öncesindeki AHİ değerleri ile 2. test sırasında CPAP eşliğindeki AHİ değerleri Tablo–3’de verilmektedir

Tablo-3: Ağır TUAS saptanan ve CPAP tedavisine yönlendirilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası AHİ sonuçları.

	CPAP öncesi AHİ	CPAP sonrası AHİ
1	72	5
2	65	3
3	31	8
4	81	12
5	82	11,2
6	48	1,5
7	55	2,2
8	35	10
9	40	4
10	40	3
ortalama	54,9 ±19,06	5,9 ± 3,9
p= 0,005		

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure*) AHİ: Apne-hipopne indeksi.

CPAP tedavisi alan grupta tedavi öncesi AHİ ortalaması 54,9 ±19,06, sonrası 5,9 ± 3,9 bulundu. CPAP'ın TUAS üzerindeki objektif etkinliğine baktığımızda AHİ'ni istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiği saptanmıştır (**p<0,05**).

CPAP tedavisinin EUS ve horlama GASüzerindeki bulguları ise Tablo-4'de verilmektedir.

Tablo-4: CPAP tedavisinin Epworth uykululuk skoru ve horlama görsel analog skala üzerine etkisi. (n=10)

	Epworth		Horlama skalası	
	CPAP öncesi	CPAP sonrası	CPAP öncesi	CPAP sonrası
1	18	10	10	6
2	8	5	8	5
3	11	4	9	4
4	18	8	10	6
5	19	8	10	6
6	17	9	10	3
7	13	4	9	6
8	21	14	9	5
9	16	9	9	4
10	11	8	8	5
ortalama	15,2 ±4,2	7,9±3	9,2±0,7	5±1
p =	0,005		0,005	

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure*)

CPAP sonrası *Epworth* uykululuk skalasında ortalama 15,2 ±4,2'den 7,9±3'a istatistiksel olarak anlamlı olarak düş görüldü (**p<0,05**). Aynı zamanda horlama görsel indekste de ortalama 9,2±0,7'den 5±1'e istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptandı (**p<0,05**).

CPAP tedavisinin LFR üzerindeki objektif olarak tedavi etkinliği ise 24 saatlik pHmetre testi verileri olarak tablo 5'de görülmektedir.

Tablo-5: CPAP tedavisinin 24 saatlik pHmetre değerleri üzerine etkisi (n=10).

	CPAP önce Toplam Reflü %	CPAP sonra Toplam Reflü %	CPAP önce Toplam Reflü dakika	CPAP sonra Toplam Reflü dakika	CPAP önce pH düşüş sayısı	CPAP sonra pH düşüş sayısı	CPAP önce Periyod sayısı	CPAP sonra Periyod sayısı
1	0	65	1	837	312	44	1	54
2	1	0	2	0	256	211	2	0
3	2	1	21	480	173	292	35	18
4	1	2	1	17	136	173	1	14
5	0	0	0	0	147	147	0	0
6	1	1	2	2	167	100	2	6
7	0	2	1	17	216	111	2	0
8	1	2	4	11	386	22	4	1
9	2	1	20	8	111	196	14	12
10	1	0	3	0	328	296	7	0
ortalama	0,9 ±0,7	7,4±20,2	5,5±7,9	137,3± 287,4	223,2± 93,2	159,2±93,4	6,8± 10,7	11,68± 17,2
ortanca	1	1	2	9,5	194,5	160	2	6
p=		0,558		0,123		0,314		1

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure*)

CPAP tedavisinin 24 saatlik pHmetre bulguları üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (**p>0,05**). Toplam reflü yüzdesi ortalama 0,9 ±0,7'dan 7,4±20,2'ye yükselmiştir. Toplam reflü dakikası 5,5±7,9'dan 137,3±287,4'e yükselmiştir. pH düşüş sayısı ise 223,2±93,2'den 159,2±93,4'e düşmüştür. Reflü periyodu da 6,8±10,7'den 11,68±17,2'e yükselmiştir. Çalışma verilerimiz sonucunda CPAP sonrasında LFR'nin pHmetre bulgularında kötüleşme saptanmıştır.

CPAP tedavisinin RSI ve RBI üzerine etkisi tablo-6'de gösterilmiştir.

Tablo-6: CPAP'ın RBİ ve RSİ üzerine etkisi (n=10).

	CPAP öncesi RSİ	CPAP sonrası RSİ	CPAP öncesi RBİ	CPAP sonrası RBİ
1	8	3	4	1
2	8	2	3	0
3	19	7	6	3
4	19	9	6	5
5	9	5	1	1
6	10	5	5	2
7	1	2	2	2
8	2	1	0	0
9	6	7	6	1
10	18	6	8	2
ortalama	10 ±6,6	4,7±2,6	4,1±2,5	1,7±0,4
p =	0,016		0,016	

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure*), RBİ: Reflü Bulgu İndeksi. RSİ: Reflü Semptom İndeksi

CPAP tedavisi ile, RSİ ve RBİ üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır (**p<0,05**). RSİ ortalama 10±6,6'dan 4,7±2,6'a, RBİ'de 4,1±2,5'den 1,7±0,4'e düşmüştür.

LFR tedavisi verilen hafif-orta TUAS hastalarının PSG bulguları üzerindeki etkinliğine Tablo-7'de görülmektedir.

Tablo-7: LFR tedavisinin PSG bulgularına etkisi (n=10).

	LFR öncesi AHI	LFR sonrası AHI	LFR öncesi Arousal indeks	LFR sonrası Arousal indeks	LFR öncesi O2 en düşük	LFR sonrası O2 en düşük	LFR öncesi O2 ortalama	LFR sonrası O2 ortalama	LFR öncesi O2 90'ın altında süre (dakika)	LFR sonrası O2 90'ın altında süre (dakika)
1	6	0	6	16	91	87	97	93	0	1
2	5	3	5	20	92	96	97	97	1	0
3	11	12	18	14	81		96	96	2	1
4	18	32	16	9	83		92	95	6	15
5	8	11	15	37	90		94	93	0	3
6	7	10	7	23	86		96	95	42	1
7	6	40	9	15	93	61	98	95	1	1
8	9	28	8	17	78		96	95	20	17
9	18	9	22	39	87	87	92	93	9	3
10	13	1	23	9		94	97	98	0	0
ortalama	10,1± 4,8	14,6± 13,8	12,9± 6,7	19,9± 10,4	86,7± 5,2	84,5± 16,1	95,5±2,1	95,1±1,7	11,5± 14,9	7,6±8,1
p=		0,44		0,07		0,65		0,47		0,75

LFR: Larengofarengal reflü, PSG: Polisomnografi, AHI: Apne-hipopne indeksi

LFR tedavisi öncesi ve sonrasında PSG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama AHİ $10,1\pm4,8$ 'den $14,6\pm13,8$ 'e yükseldi. AHİ'de 3 hastada (%30) %50'den fazla düzelme sağlandı. 'Arousal' indeksi $12,9 \pm 6,7$ 'den $19,9\pm10,4$ 'e yükseldi. O₂ en düşük değeri $86,7\pm5,2$ 'den $84,5\pm16,1$ 'e düştü. O₂ ortalama değeri $95,5\pm2,1$ 'den $95,1\pm1,7$ 'e geriledi. O₂ 90'ın altında kalma süresi $11,5\pm14,9$ 'dan $7,6\pm8,1$ 'e azaldı.

LFR tedavisinin Epworth uykululuk skoru ve horlama vizüel analog skala üzerine etkisi Tablo 8'de verilmektedir.

Tablo-8: LFR tedavisinin Epworth uykululuk skoru ve horlama vizüel analog skala üzerine etkisi (n=10).

	Epworth		Horlama skalası	
	LFR öncesi	LFR sonrası	LFR öncesi	LFR sonrası
1	7	4	5	5
2	5	2	7	4
3	6	3	7	5
4	13	15	9	7
5	19	8	10	6
6	6	3	4	1
7	4	4	7	5
8	8	7	6	4
9	7	2	8	3
10	6	5	9	6
ortalama	$8,1\pm4,5$	$5,3\pm3,9$	$7,2\pm1,8$	$4,6\pm1,7$
p=		0,02		0,007

LFR: Larengofarengal reflü

LFR tedavisi sonrasında Epworth uykululuk skoru ve horlama vizüel analog skalasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlandı ($p<0,05$). Epworth $8,1\pm4,5$ 'den $5,3\pm3,9$ 'a düştü. Horlama skalası $7,2\pm1,8$ 'den $4,6\pm1,7$ 'e geriledi.

LFR tedavisinin 24 saatlik pHmetre değerleri üzerine etkisi tablo 9'da verilmektedir.

Tablo-9: LFR tedavisinin 24 saatlik pHmetre değerleri üzerine etkisi (n=10).

	LFR öncesi Toplam Reflü %	LFR sonrası Toplam Reflü %	LFR öncesi Toplam Reflü dakika	LFR sonrası Toplam Reflü dakika	LFR öncesi pH düşüş sayısı	LFR sonrası pH düşüş sayısı	LFR öncesi Periyod sayısı	LFR sonrası Periyod sayısı
1	1	0	4	0	116	22	12	0
2	1	0	7	0	270	0	17	0
3	1	1	7	60	133	378	16	4
4	5	1	50	60	245	491	14	4
5	6	0	34	0	79	0	20	0
6	2	5	4	61	121	79	10	21
7	1	1	8	15	195	199	14	19
8	1	1	5	135	225	328	7	7
9	1	5	13	60	132	59	11	36
10	57	2	753	11	120	22	18	1
ortalama	7,6± 17,4	1,6±1,8	88,5± 233,9	40,2± 43,3	163,6±64,7	157,8± 180,3	13,9± 3,9	9,2± 12,1
p=		0,270		0,359		0,799		0,260

LFR: Larengofaregeal reflü

LFR tedavisinin 24 saatlik pHmetre bulguları üzerinde belirgin bir düzelleme sağladığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (**p>0,05**). Bu da hasta sayısının azlığına bağlandı. Toplam reflü yüzdesi ortalama 7,6±17,4'dan 1,6±1,8'e gerilemiştir. Toplam reflü dakikası 88,5±233,9'dan 40,2±43,3'e gerilemiştir. pH düşüş sayısı ise 163,6±64,7'den 157,8±180,3'e düşmüştür. Reflü periyodu da 13,9±3,9'den 9,2±12,1'e düşmüştür.

LFR tedavisinin RSİ ve RBİ üzerine etkisi ise tablo-10'da belirtilmektedir.

Tablo-10: LFR tedavisinin RSİ ve RBİ üzerine etkisi (n=10).

	LFR öncesi RSİ	LFR öncesi RBİ	LFR sonrası RSİ	LFR sonrası RBİ
1	21	0	12	0
2	21	2	5	1
3	1	0	0	0
4	14	3	11	0
5	1	3	0	2
6	19	3	9	1
7	13	6	5	1
8	13	4	5	2
9	12	4	4	1
10	12	4	7	1
ortalama	12,7 ± 7,1	2,9 ± 1,8	5,8 ± 4,0	0,9 ± 0,3
p=			0,005	0,011

LFR: Larengofarengal reflü, RBİ: Reflü Bulgu İndeksi, RSİ: Reflü Semptom İndeksi

LFR tedavisi ile subjektif değerlendirme yaptığımız RSİ ve RBİ'nde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır. RSİ 12,7 ± 7,1'den 5,8 ± 4,0'a gerilemiştir. RBİ ise 2,9 ± 1,8'den 0,9 ± 0,3'e gerilemiştir.

Reflü ataklarının zamanları değerlendirildiğinde ise; reflü atağı ile apne-hipopnenin aynı zamanda olduğu ataklar, reflü atağının gündüz olması nedeniyle apne-hipopne ile ilişkisi olmayanlar ve reflü atağı gece olup apne-hipopnelerden bağımsız zamanlarda olan ataklar olarak belirtilmiştir. 20 hastanın yapılan 40 PSG ve 24 saatlik pHmetre tetkikinde sekiz (%20) testte eşzamanlı apne-hipopne ve reflü atağı saptanırken, 16 (%40) testte reflü atağı PSG yapılmayan saatlerde saptanmıştır. 7 testte gece olan reflü atakları, apne-hipopne ile ilişkisiz saptanmıştır. 9 testte de reflü saptanmamıştır.

Bunlara ek olarak TUAS ciddiyeti ve RSİ'nin korele olmadığı görülmüştür. AHİ ve RSİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Aynı şekilde TUAS ciddiyeti ve RBİ'nin de korele olmadığı görülmüştür. AHİ ve RBİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p>0,05)

TUAS ciddiyeti ve reflü ciddiyeti açısından AHİ ve pHmetre verileri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi öncesi AHİ ve pHmetre verilerine baktığımızda; AHİ ile toplam reflü yüzdesi arasında anlamlı ters yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,447$, $p=0,048$). AHİ arttığında toplam reflü yüzdesinde azalma saptanmıştır. Aynı şekilde AHİ ile toplam reflü dakikası arasında da anlamlı ters yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,623$, $p=0,003$). Burada AHİ arttığında, toplam reflü dakikasının istatistiksel anlamlı olacak şekilde azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrasında ise sadece AHİ ile pH düşüş sayısı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,455$, $p=0,044$). Diğer pHmetre verileri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

TUAS ve LFR toplumda sıklıkları ve morbiditeleri yüksek iki hastalıktır. Bu hastalıkların hastalarda eşzamanlı olarak sıklıkla saptanması nedeniyle aynı etyolojik faktörlere bağlı geliştiklerine dair çalışmalar olduğu gibi, bunların neden–sonuç ilişkisi içinde olduğunu belirten çalışmalar da yapılmıştır (6,28). Literatürde daha çok TUAS ve GÖR birlikteliği ile ilgili birçok çalışma varken, TUAS ve LFR birlikteliği ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. LFR ile ilgili çalışmaların çoğu subjektif kriterlerle yapılmış olup, objektif olarak çift problu 24 saatlik pHmetrenin kullanıldığı çalışmaların sayısı daha da azdır.

Bu iki hastalığın birbirini tetikleyen mekanizmaları incelendiğinde; TUAS'ın LFR ve GÖR'e zemin hazırlayan mekanizmaları, uyku sırasında alt özofagus sfinkter geriliminde azalma, uyku sırasında asit klirensinde uzama, transdiyafragmatik basınçta artma, intratorasik negatif basınçta artma olmasıdır (16, 20, 28). LFR ve GÖR'ün TUAS'a neden olan mekanizmaları ise; direkt havayolunda enflamasyon oluşturması, özofagusun uyarılmasıyla vazovagal refleks sonucunda bronkospazm oluşturması, mikroaspirasyonlar ve larengeal nöronal hasar sonucunda oluşan reflekslerdir (60).

Çalışmamızda LFR tanı kriteri olarak Postma ve ark'nın (52) kriterlerine göre tek atak kabul edildi. Bununla ilgili literatürde, tek atağın patolojik olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Koufman'nın (7) bu konuda normal kontrollerde yaptığı çalışmada LFR saptanmamıştır ve tek bir LFR atağı bile varsa bunun patolojik olduğunu belirtilmiştir. Ancak Vincent ve ark'nın (61) çalışmasında sağlıklı kontrollerin %50'sinde en az bir LFR atağı 24 saatlik pHmetre testinde saptanmıştır. Bu konuda önemli bir çalışma da Vaezi ve ark. (62) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar 20 gün ara ile 2 kez 24 saatlik pHmetre tetkikini yapmışlardır. Sağlıklı hastalarda ve GÖR'de 2 test arasındaki uyumluluk %70–100 iken LFR hastalarında bu oran %55 saptanmıştır. Buradan da LFR tanısının tek bir testle konulmasının doğruluğu sorgulanmıştır (62). 2000 yılında yine bu konuyla ilgili bir çalışmada, LFR

semptomu ve bulguları olan hastalara yapılan 24 saatlik pHmetre tetkikinde ancak olguların %50'sinde patoloji saptandığı belirtilmiştir (63). Bu yüzden tedavide başarılı olunamayan hastalarda uygulanması gerektiği belirtilmiştir. LFR'nin kronik larenjit oluşturmasında sadece pH'nın hasarı belirlemede yeterli olamayabileceği belirtilmiştir (63). Bu literatür bilgileri eşliğinde çalışmamızda, LFR tanısında objektif olarak çift problu 24 saatlik pHmetre'den daha iyi bir test henüz kullanılmadığından, altın standart kabul edilen çift problu 24 saatlik pHmetre kullanılmıştır. LFR tanısında özellikle farengeal probun tanısal önemi bulunmaktadır.

TUAS ve LFR birlikteliği ile ilgili literatüre baktığımızda çok sayıda çalışma olmadığını görmekteyiz. Wise ve ark.'nın (15) çalışmasında 37 hastaya eşzamanlı çift problu 24 saatlik pHmetre tetkiki ile beraber PSG yapılmıştır. Bazı nedenlerle testlerin %67'si eşzamanlı gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 28 (%75,7)'inde TUAS, 23 (%62,1)'ünde LFR saptanmış, LFR saptanan hastaların %60,7'sinde ise TUAS birlikteliği bulunmuştur (15). TUAS ve LFR birlikteliği ile ilgili yapılan başka bir çalışma ise Öztürk ve ark'na aittir (20). Eşzamanlı yapılan PSG ve 24 saatlik pHmetre tetkikinde TUAS saptanan hastaların %62,2'sinde LFR saptanmıştır. Bu yüksek oran, bizim çalışmamızda olduğu gibi, LFR kriteri olarak tek bir atağın alınmasına bağlanmıştır (20). Bizim çalışmamızda TUAS hastalarının % 89,2'sinde LFR saptanması, LFR hastalarının %60,9'unda TUAS saptanmış olması ve TUAS ile LFR birlikteliğinin %57 oranında bulunmuş olması, literatür bilgileriyle beraber, bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığını bize vurgulamaktadır.

LFR ve TUAS ciddiyeti arasındaki ilişki açısından incelendiğinde, Wise ve ark.'nın (15) çalışmasında PSG bulguları ve 24 saatlik pHmetre parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu konuda ilginç olarak tedavi verilmeden önce yapılan testlerde AHİ ve toplam reflü yüzdesi, toplam reflü dakikası arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak tedavi sonrasındaki karşılaştırmada ise AHİ ve pH düşüş sayısı pozitif yönlü olarak korele saptanmıştır. Bu sonuçlarla TUAS ve LFR ciddiyeti arasındaki bir ilişkiden söz etmek zordur.

LFR ile ilgili çalışmaların azlığı dikkate alınarak TUAS ve GÖR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında, GÖR sıklığı da TUAS hastalarında yüksek saptanmıştır. Wise'ın (15) çalışmasında TUAS hastalarının %60,7'sinde LFR, %64,3'ünde GÖR saptanmıştır. TUAS'da GÖR görülme oranı başka bir çalışmada %54–76 saptanmıştır (64). Valipour ve ark.'nın (2) çalışmasında GÖR, TUAS ve saf horlama hastalarında yüksek oranda saptanmış, ancak TUAS ve saf horlama hastalarında görülme oranlarında bir fark saptanmamıştır. 2007 yılındaki başka bir çalışmada da 24 saatlik pHmetrede daha uzun reflü atağı olanlarda uyku kalitesi anketi ile değerlendirilmede daha düşük kalitede uyku saptanmıştır. Ek olarak test öncesi gecede uyku kalitesinin bozuk olması sonrasında testte daha fazla reflü atağı olduğu bildirilmiştir (12)

Bu düşüncelerin karşıtı olarak literatürde bu iki hastalığın ilişkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan birisi 2008 yılında yapılan eşzamanlı PSG ve çift problu 24 saatlik pHmetre uygulanan bir çalışmadan elde edilen veriler, sağlıklı gönüllülerin verileriyle de kıyaslanmıştır. Bu çalışmada TUAS hastalarında sağlıklı gönüllülere göre LFR ve GÖR daha fazla saptanmamıştır. Aynı zamanda reflü atak sayıları ile apnelerin bağlantılı olmadığı belirtilmiştir (65).

Reflü atakları ile apne–hipopnelerin birbiriyle ilişkisi de 24 saat pHmetre ve PSG tetkiklerinin eşzamanlı yapıldığında değerlendirilebilmektedir. Böylece neden sonuç ilişkisi de daha kuvvetlendirilebilmektedir. Bizim çalışmamızda reflü atakları hastaların %40'ında gündüz saptandı, %20 oranında da apne ve hipopne ile eşzamanlı olduğu görüldü. Bu konuda literatüre baktığımızda Öztürk'ün çalışmasında (20) reflü ataklarının %70'i apne hipopneler ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Penzel ve ark.'nın (66) çalışmasında da TUAS hastalarında belirgin olarak reflünün gündüz daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ing ve ark.'nın (11) çalışmasında ise GÖR ataklarının %53,4'ünün apne – hipopne ile ilişkili, apnelerin %46,8'i GÖR atakları ile ilişkili, "arousal"ların %43,8'i GÖR atakları ile ilişkili saptanmıştır. Kerr ve ark (18) çalışmasında da eş zamanlı testlerde reflü atakları ve apneler arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış, ancak reflü atakları ile 'arousal'lar ilişkili bulunmuştur. Steward (19)'ın çalışmasında da 'arousal'ların %50'si reflüyle bağlantılı bulunmuştur. Graf ve ark.'nın (67) çalışmasında GÖR atakları ve apne hipopneler ilişkili saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda reflü ataklarının yüksek oranda gündüz saatlerinde olması ve hasta sayısının azlığı nedeniyle reflülerin apne-hipopneler ile ilişkisi konusunda net bir veri elde edilememiştir. Ancak LFR'nin gündüz daha sıklıkla olduğunu verilerimiz desteklemiştir. Literatüre de baktığımızda reflü atakları ve apne hipopneler arasında eşzamanlı olma oranlarının çok yüksek olmaması bize daha çok uzun vadede oluşturdukları etkilerin birbirinin oluşumunu tetiklediğini düşündürmektedir. 'Arousal'larla ilişkisi de bunu tedavi parametrelerinde göz önüne almamız gerektiğini göstermektedir. Başka bir çalışmada da GÖR hastalarında 'arousal'ların fazla olduğu, derin uykuda geçirilen safhaların azaldığı ve daha düşük kalitede uykularının olduğu belirtilmektedir (68). Ancak bu çalışmalar doğrultusunda eğer reflü atakları 'arousal'ları tetikliyor ise LFR tedavisi sonrasında 'arousal' indekste bir düzelme beklerdik ancak çalışmamızda tam tersi olarak 'arousal' indekste bir kötüleşme olmuştur. Ancak yine hastaların 'arousal'ları ile ilişkili olan Epworth uykululuk skorunda anlamlı bir düzelme görülmüştür. Bunun sonucunda LFR tedavisi 'arousal' indekste objektif bir düzelme sağlamayıp sadece subjektif bir düzelme sağladığından, TUAS'da ana tedaviye ek olarak verilerek fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda reflü tedavisi sonrasında PSG parametrelerinde düzelme sağlanmamakla beraber TUAS'a ait subjektif değerlerde bir düzelme görülmüştür. TUAS hastalarında reflü tedavisi sonrasında Epworth uykululuk skoru ve horlama görsel analog skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Bu konuyla ilgili çalışma Senior ve ark (14) tarafından yapılmış ve 10 TUAS hastasına tek problu 24 saatlik pHmetre ile GÖR tanısı konularak, PPI ve reflü davranışsal tedavisini 30 gün verilmiştir. Tedavi sonrasında apne indeksinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. AHİ %25, apne indeksi %31 azalmıştır. AHİ'de başarı olarak %50 azalma ve 20'nin altına düşme olarak alındığında ise %30 başarı elde edilmiştir (14). Bizim

çalışmamızda da LFR tedavisi ile %30 hastada AHİ'de %50 düzelme elde edilmiştir. Steward'ın (19) çalışmasında 27 uykuda solunum bozukluğu hastasına PPI ve reflü davranışsal tedavisi 3 ay verilmiştir. Sadece EUS'da, hastanın kendisinin fark ettiği '*arousal*'larda ve horlama eş memnuniyetinde düzelme saptanmıştır. Ing ve ark.'nın (11) çalışmasında TUAS hastalarına bir aylık H2 bloker tedavisinden sonra *arousal* indekste anlamlı bir düşüş saptanmış, AHİ değişmemiştir. Bu çalışmada plasebo grubu da alınmış ve bu grupta hiçbir TUAS parametresi değişmemiştir. Suurna ve ark.'nın (69) çalışmasında ise 4 haftalık PPI tedavisi alan ve plasebo grubu alınmıştır. Epworth Uykululuk skalasında düzelme ve PSG'de arousallerde azalma saptanmıştır. Bortolotti ve ark (17)'nin çalışmasında ise tek problu 24 saatlik pHmetre ve PSG eşzamanlı yapılmıştır. Değerlendirme hastanın apne ile ilgili semptomlarını yazdığı anket ile yapılmıştır. PPI grubunda plaseboya göre 3. haftada başlayan semptomlarda belirgin azalma saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların subjektif şikayetlerini gösteren EUS ve horlama GAS'da düzelme saptanmıştır. Ancak literatürden farklı olarak ve EUS ile ilişkili olması beklenen '*arousal*' indekste bir düzelme saptanmamıştır.

CPAP tedavisinin reflü üzerindeki etkinliğine çalışmamız verileri ışığında bakacak olursak; 24 saatlik pHmetre parametrelerinde anlamlı bir düzelme saptanmamıştır. Ancak yine LFR'nün subjektif değerlendirildiği RSI ve RBİ'de anlamlı bir düzelme elde edilmiştir. Çalışmamızda hastalar alınırken subjektif şikayetlerin sorgulanması sadece tedavinin faydasını görmek açısından yapılmıştır. Oysa literatüre baktığımızda hiç LFR ile ilgili şikayeti olmayan hastalarda da 24 saatlik pHmetre yapıldığında test sonucu patolojik olarak bulunmuştur. Burada tartışmalı olan ise TUAS tanılı hastalarda GÖR veya LFR ile ilgili hiç şikayet yoksa yine 24 saatlik pHmetre yapılmalı ve reflü tedavisi verilmeli midir? Penzel ve ark.'nın (51) çalışmasında da belirtildiği üzere asemptomatik hastalarda da 24 saatlik pHmetre tetkiki patolojik bulunabileceğinden TUAS hastalarının rutin olarak 24 saatlik pHmetre ile değerlendirilme gereği tartışılmıştır.

CPAP'ın GÖR üzerinde nasıl etkinliği olduğu üzerine Shepherd ve ark (70) yaptığı bir çalışmada, normal gönüllülerde farklı CPAP basınçlarında dinlenimde ve yutkunma sırasındaki alt özofagus sfinkteri, gastrik ve özofageal basınçları bir katater ile ölçmüşlerdir. Sonuçta CPAP'ın alt özofagus sfinkterini reflüye karşı daha az hassas hale getirdiğini, bunu da alt özofagus sfinkterle gastrik basınç farkını sfinkter lehine artırarak ve alt özofagus sfinkter relaksasyon süresini azaltarak yaptığını bulmuşlardır. Fournier ve ark. (71) da CPAP'ın özofagusda direkt mekanik bir bası oluşturduğunu ve buna alt özofagus sfinkterinde refleks bir cevap oluştuğunu belirtmişlerdir.

CPAP'ın GÖR'de kullanımı ile ilgili literatüre baktığımızda Kerr ve ark.'nın (72) çalışmasında 8 cm-H₂O basınçta CPAP, belirgin GÖR'ü olan apnesi olmayan 6 hastaya uygulanmış ve 24 saatlik pHmetre parametrelerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Aynı çalışmada özofageal manometri yapılarak, CPAP sırasında orta ve alt özofageal sfinkter basıncının arttığı görülmüştür. Kerr ve ark.'nın (72) bu çalışmasında sağlıklı gönüllülerde de CPAP kullanımı ile orta özofageal basınç ile alt özofagus sfinkter basıncının arttığı görülmüştür. Bu çalışmayla aynı zamanda CPAP'ın antireflü mekanizması da ispatlanmıştır. Kerr ve ark.'nın (18) başka bir çalışmasında, TUAS ve GÖR tanısı PSG ve 24 saatlik pHmetre ile konulan 6 hastada apneler ve GÖR arasında ilişki saptanmamıştır. Bu hastalara CPAP eşliğinde 2. kez aynı testler uygulandığında GÖR sıklığı ve süresinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (18). CPAP'ın nasıl GÖR'ü azalttığı tartışmalıdır. CPAP intratorasik basıncı arttırmakta ve intraözofageal basınç, alt özofagus sfinkter basıncını arttırmaktadır. CPAP redavisi, TUAS hastalarında 'arousal'ları azaltarak da reflünün azalmasında etkilidir. Refleks mekanizmalarla da alt özofagus sfinkter basıncını arttırabildiği gibi orta özofagusa direkt mekanik bası ile de etkiyebilmektedir (1). 2006 yılındaki bu çalışmada CPAP'ın bir haftalık kullanımı sonrasında GÖR'deki etkisi araştırılmıştır. Bir haftalık evde CPAP kullanımı sonrasında 2. testler de CPAP kullanırken yapılmıştır. Bu tedavi sonrasında 24 saatlik pHmetrede 24 saat asit kontakt zamanında hem yatar hem ayakta olan zamanda belirgin

azalma saptanmıştır (1). Ing ve ark'nın (11) çalışmasında da TUAS'ı olan ve GÖR tanılı hastalarda CPAP kullanımı, GÖR parametrelerinden reflü sayısı ve reflü süresini anlamlı olarak azaltmıştır. Aynı çalışmada TUAS'ı olmayan GÖR hastalarında da CPAP kullanımının reflü parametrelerini düzelttiğini saptamıştır. Green ve ark'ı (64) CPAP'ın uzun dönem etkilerini ortalama 39 ay (5–98 ay) araştırmışlardır ve GÖR semptom skorunda anlamlı azalma saptamışlardır. Yüksek CPAP basınçlarında daha fazla düzelme saptanmıştır (64).

Çalışmamızda CPAP'ın 24 saatlik pHmetre bulgularında düzelme sağlamadığı ancak subjektif olarak RSİ ve RBİ'ni düzelttiği saptanmıştır. Yukarıda literatürde CPAP etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaların neredeyse hepsi GÖR ile ilgili, yani pHmetrede alt probun sonuçları ile ilgili düzelmelerden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamız ise LFR ile ilgili yapıldığından sadece üst proba ait pHmetre bulguları alınmıştır. LFR'de reflü ataklarının daha çok gündüz olduğunu belirtmiştik. CPAP'ın etkinliği de kullanıldığı sırada olduğu ve kalıcı etkinlik oluşturmadığı için antireflü etkinliği açısından gün içinde kullanılamayacağından bu konuda bir kısıtlılık getirmektedir. Ancak CPAP kullanımının çalışmamızda LFR'nin subjektif belirteçleri olan RSİ ve RBİ'de anlamlı bir düzelme sağlandığı da görülmüştür. Literatüre bakıldığında CPAP'ın GÖR üzerindeki etkinliği ile ilgili birçok çalışma varken LFR üzerine etkinliği ile ilgili çalışmaya rastlanmamış olup bu konuda yeni araştırmalar gerekmektedir. 2008 yılında yapılan CPAP'la ilgili bir çalışmada da CPAP kullanımı sırasında olan aerofaji şikayetinin de GÖR tanısı olan hastalarda daha fazla olduğu ve bunun alt özofagus sfinkter fonksiyonunda bozulmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (73).

Literatür bilgileri ve bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, konuyla ilgili daha standardize edilmiş, örneğin LFR tanısının daha net olduğu ve kontrol grubuyla yapılan ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamız sonucunda TUAS hastalarında LFR'nin sık olduğunu ve aynı şekilde LFR hastalarında da TUAS'ın sık olduğunu saptadık. Her iki hastalığın da morbiditesinin çok olması ve yüksek oranda beraber bulunması

nedeniyle tanı ve tedavi konusunda titizlikle yaklaşılmalıdır. TUAS açısından değerlendirilen bir hastada mutlaka LFR'nin olup olmadığı ve LFR açısından değerlendirilen bir hastada da TUAS'ın olup olmadığı sorgulanmalı ve gerekirse tanısal tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Yine çalışmamızda reflü tedavisi ile TUAS'a ait subjektif parametrelerden EUS ve horlama VAS'da anlamlı bir düzelme saptanmıştır. Aynı şekilde CPAP tedavisi ile de LFR'ye ait subjektif parametrelerden RBİ ve RSI'nde anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Bunların sonucunda, TUAS ve LFR'si olan hastalarda her iki hastalık da dikkate alınarak hastaların tedavisi düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tawk M, Goodrich S, Kinasewitz G, Orr W. The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest* 2006; 130:1003–8.
2. Valipour A, Makker HK, Hardy R. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002;121:1748–53.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 29:328:1230–5.
4. Lugaresi E, Cirignota F, Coccanga G, Pianna C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3:221–4.
5. Erişen L. Uludağ Üniversitesi KBB Anabilim Dalı. Ders Notları. Horlama ve Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu. <http://kbb.uludag.edu.tr/oralkavite-hastalik-OSAS.htm> (alındığı tarih: 27.07.2009)
6. Zanation AM, Senior BA. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med Rev* 2005;9:453–8.
7. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1–78.
8. Öz F, Güvenç G. Larengofarengal Reflü. Koç C (ed). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 835–43.
9. Yorulmaz İ. Larengofarengal reflü. *KBB-Forum* 2002;1:22–34. www.KBB-Forum.net (alındığı tarih: 24.08.2009).
10. Balaban YH, Şimşek H. Eksra-özofageal reflü hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:3–6.
11. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a):120–5.
12. Dickman R, Green C, Fass SS, QuanSF, Dekel R, Risner-Adler S, Fass R. Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2007;15,3:505–13.
13. Gislason T, Janson C, Vermeire P. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. A population based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158–63.
14. Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001;111:2144–6.

15. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:253–7.
16. Ozturk L, Pelin Z. Is the severity of obstructive sleep apnea or the magnitude of respiratory effort associated with gastroesophageal reflux? *World J Gastroenterol* 2005;14;11(30):4769.
17. Bortolotti M, Gentilini L, Morselli C, Giovannini M. Obstructive sleep apnoea is improved by a prolonged treatment of gastroesophageal reflux with omeprazole. *Dig Liver Dis* 2006;38:78–81.
18. Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:1539–44.
19. Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2004;114:1525–8.
20. Ozturk O, Ozturk L, Ozdogan A, et al. Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2004;262:229–32.
21. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd edition. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
22. Karadağ M. Uludağ Üniversitesi Ders Notları. Tanım ve Epidemiyoloji. <http://uykubozuklugu.uludag.edu.tr/dersnot002.htm> (alındığı tarih: 27.07.09)
23. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report on American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667–89.
24. Coleman JA. Pathophysiology of snoring and sleep apnea: airway Dynamics. In Fairbanks D, Mickelson S, Woodson T.(eds) *Snoring and Obstructive Sleep Apnea*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003. 19–25.
25. Erişen L. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu. Çelik O (ed): *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş; 2002. 1007–27.
26. Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Yaniv E, Nageris B, Eidelman L. Laryngeal and hypopharyngeal obstruction in sleep disordered breathing patients, evaluated by sleep endoscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1397–402.
27. Gregório MG, Jacomelli M, Figueiredo AC, Cahali MB, Pedreira WL Jr, Lorenzi Filho G. Braz J. Evaluation of airway obstruction by nasopharyngoscopy: comparison of the Müller maneuver versus induced sleep. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:618–22.
28. Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? *Medical Hypotheses* 2009 doi: 10.1016/j.mehy.2009.04.042.

29. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758–62.
30. Woodson T, Yang C. Physiology of sleep disordered breathing. In: Terris DJ, Goode RL, Taylor and Francis (eds). *Surgical management of sleep apnea and snoring*. 1st edition. Boca Raton FL : Taylor and Francis Group; 2005. 53–78.
31. Fogel R.B, Malhotra A, White D.P. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:159–163.
32. Jennum P, Hein HO, Suadcani P, Gyntelberg F. Cardiovascular risk factors in snorers. A cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. *Chest* 1992;102:1371–6.
33. Palomäki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992;42(7 Suppl 6):75–81.
34. Tanyeri H. Uyku Apnesi ve Uykuya Bağlı Solunum Bozukluğu. Koç C (çeviri ed) Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. 1701–16.
35. Loubé DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999;115:863–6.
36. Freedman N.S. Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. In: James F. Pagel (ed). *Primary Care Sleep Medicine*. Totowa, NNJ: Humana Pres; 2007. 131–46.
37. Onart S. Uludağ Üniversitesi Ders Notları. Sleep Apnea Tedavisi. <http://uykubozuklugu.uludag.edu.tr/dersnot013.htm> (alındığı tarih: 27.07.09)
38. Shaw GY. Application of ambulatory 24-hour multiprobe pH monitoring in the presence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;184:15–7.
39. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 2002;81(9 Suppl 2):14–8.
40. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987; 96:387–92.
41. 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.
42. Richter JE. Extraesophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8 Suppl):S1–3.
43. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259–68.
44. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Journal* 2002;81:7–9.
45. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope* 2001;111:1313–1317.

46. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002;112:2192-5.
47. Gerhardt DC, Shuck TJ, Bordeaux RA, Winship DH. Humen upper esophageal sphincter. Responce to volume, osmotic and acid stimuli. *Gatroenterology* 1978; 75:268-74.
48. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987;96:387-92.
49. Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, Naor N, Hernandez L, Kimoff RJ. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:836-42.
50. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflux mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-6.
51. Belafsky PC, Postma GN, Koufmann JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001;111:979-81.
52. Postma GN, Belafsky PC, Aviv J E, Koufmann JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *ENT Journal* 2002;81(Suppl 2):14-8.
53. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:177-82.
54. Smit CF, Tan J, Devriese PP, Mathus-Vliegen LM, Brandsen M, Schouwenburg PF. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998;108:299-302.
55. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;184:10-4.
56. Johnson LF, DeMeester TR. 24 hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-332.
57. Giacchi RJ, Sullivan D, Rothstein SG: Compliance with anti-reflux therapy in patients with otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease, *Laryngoscope* 2000;110:19-22.
58. Koufmann JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Positoin statement of the committee on speech, voice and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head and Surg* 2002;127:32-35.
59. Koufmann JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Journal* 2002;81(Suppl 2):24-6.
60. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex-a hypothetical review. *Sleep Med Rev* 2007;11:47-58.
61. Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL, et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: Development of a normative database. *J Voice* 2000;14:247-54.

62. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:825–9.
63. Hanson DG, Conley D, Jiang J, Kahrilas P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;184:4–9.
64. Green BT, Broughton WA, O'Connor B. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41–5.
65. Jecker P, Rassouli S, Selivanova O, Lippold W, Mann WJ. No correlation between reflux of gastric contents and obstructive sleep apnea. *HNO* 2008;56:1122–8.
66. Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, Labunski T, Pankow W, Peter JH. Arousal in patients with gastroesophageal reflux and sleep apnea. *Eur Respir J* 1999;14:1266–70.
67. Graf KI, Karaus M, Heineremann S, Korber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol* 1995;12:689–93.
68. Guda N, Partington S, Vakil N. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1153–9.
69. Suurna MV, Welge J, Surdulescu V. Randomized placebo-controlled trial of pantoprazole for daytime sleepiness in GERD an obstructive sleep disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:286–90.
70. Shepherd KL, Holloway RH, Hillman DR, Eastwood PR. The impact of continuous positive airway pressure on the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G1200–5.
71. Fournier MR, Kerr PD, Shoenuit JP, Yaffe CS. Effect of nasal continuous positive airway pressure on esophageal function. *J Otolaryngol* 1999;28:142–4.
72. Watson NF, Mystkowski SK. Aerophagia and gastroesophageal reflux disease in patients using continuous positive airway pressure: a preliminary observation. *J Clin Sleep Med* 2008;15,4:434–8.
73. Kerr P, Shoenuit JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH. Nasal continuous positive airway pressure. A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J Clin Gastroenterol* 1993;4:276–80.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

TUAS	Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu
LFR	Larengofarengeal Reflü
GÖR	Gastroözofageal Reflü
CPAP	Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (Continuous Positive Airway Pressure)
BiPAP	İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure)
APAP	Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı (Automatic Positive Airway Pressure)
PSG	Polisomnografi
EUS	Epworth Uykululuk Skalası
RSİ	Reflü Semptom İndeksi
RBI	Reflü Bulgu İndeksi
GAS	Görsel Analog Skala
EEG	Elektroensefalogram
AHI	Apne-Hipopne İndeksi
VKI	Vücut Kitle İndeksi
EKG	Elektrokardiyogram
EMG	Elektromiyogram
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PPI	Proton Pompa İnhibitörü

TEŐEKKÜR

Hayata dair her Őeyi, iyiliği, doğruluğu ve istediklerimi elde etmem için çalıŐmam gerektiğini öğreten ve bunun için her Őeyi bana sağlayan babam ve anneme, sonsuz sabır ve desteğini sağlayan eŐime; bu tezde yoğun emeği geçen sorumlu hocalarım Sayın Prof. Dr. İbrahim Hızalan ve Prof. Dr. Levent Erişen'e ve tezimde dıŐ bölümlerden emeği geçen Prof. Dr. Mehmet Karadağ ve Doç. Dr. Murat Kıyıcı'ya, sadece hekimliği ve cerrahiyi değil hayata dair pek çok Őeyi öğrendiğim ve tüm yaŐamım boyunca hocalarım olarak hitap etmekten onur duyacağım emekli olan hocamız Prof. Dr. İlker Tezel'e, anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Selçuk Onart'a, Doç Dr. Oğuz Basut'a, Doç. Dr. Hakan CoŐkun'a, Uz. Dr. Fikret Kasapoğlu'na ve Uz. Dr. Ö. AfŐin Özman'e, beŐ yılda iyi kötü birçok Őeyi paylaŐtıđım tüm asistan arkadaŐlarıma, yoğun çalışma ortamına rağmen ellerinden gelen tüm yardımı yapan klinik, poliklinik, ameliyathane hemŐire ve personellerine ve sekreterlerimiz Gökhan Aslan'a ve Gönül MeŐe'ye teŐekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

8 Mart 1978 tarihinde Almanya'da doğdum. İlkokul eğitimimi Kreuz Schule ve İstiklal İlkokulunda, orta ve lise eğitimimi Çanakkale Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002–2003 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.