

Larengofarengeal Reflü Etyopatogenezinde (Laryngeal H⁺/K⁺-ATPaz) Yeni Yaklaşımlar ve Tedavi

Elif SARITAŞ YÜKSEL, Firdevs TOPAL

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Larengofarengeal reflü hastalığı (LPR) tipik reflü semptomları (pirozis ve/veya regürjitasyon) ile beraber ya da tek başına postnazal akıntı, kronik disfoni, intermitan disfoni, vokal yorgunluk, nokturnal boğulma hissi, kronik boğaz temizleme, boğazda yoğun mukus, kronik öksürük, disfaji, globus gibi semptomlara neden olur (1). İki mekanizma ile ortaya çıkabilir; gastrik içeriğin özofagustan larenkse kadar yol katetmesi ya da sadece özofageal reflüye rağmen uyarılmış vagal yolak ile semptomların gelişmesi. Tanısı ve tedavisi gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) daha güçlüdür çünkü henüz tanı için altın standart olabilecek tetkik yoktur ayrıca klasik reflü tedavisi başarı oranı LPR'de düşüktür (2).

LPR ile ilişkili olduğu varsayılan durumlar: Reflü ilişkili larenjit, subglottik stenoz, larenks kanseri, özofagus kanseri, kontakt ülserler ve granülomlar, laringospazm, paradoksik vokal kord hareketleri, globus, vokal nodüller, reinke ödemi, rekürren lökoplaki, rekürren pnömonitis, farenjit, astımdır. Tanı yöntemleri semptomların değerlendirilmesi, vokal ve larengoskopik bulgular, ambulatuvar 24 saatlik çift problu pH monitör, multi-kanallı intraluminal impedans (MII), baryumlu özofagografi, üst gastrointestinal sistem endoskopi, özofageal manometre, proton pompası inhibitörü (PPI) testidir.

H⁺/K⁺-ATPaz proton pompası membrana bağlı iyon transferinden sorumlu bir enzimdir. Gastrik paryetal hücrelerden sekrete edilen H intralüminal olarak Cl ile birleşir ve HCl oluşur. Fizyolojik olarak H⁺/K⁺-ATPaz proton pompasına benzeyen V-ATPaz enzimi ilk olarak hayvan tükürük bezlerinde saptanmıştır. İlerleyen çalışmalar ise insanlarda da H⁺/K⁺-ATPaz proton pompasını üst solunum yolu mukozasında göstermiştir (3).

Larengal H⁺K⁺-ATPaz proton pompasının immünohistokimyasal olarak patoloji spesimenlerinde saptanmasına rağmen larengal H⁺K⁺-ATPaz proton pompasının henüz klinik ile olan ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır (4). Bir çalışmada gastroözofageal epizodları olmayan LPR'li hastaların orofarenksinde patolojik asidik ortam saptanmıştır (4). Bu larengal asit üretimini destekleyebilir. Bu çalışmada orofarengal Dx-pH sistemi standard pH/MII sistemi ile birlikte kullanılmıştır. Dx-pH %70 hastada patolojik değerler gösterirken sadece %30 hastada patolojik pH/MII bulguları saptanmıştır. Diğer taraftan Dx-pH ölçümlerinin abartılı patolojik bulgular verdiği başka çalışmalar da gösterilmiştir.

LPR semptomları olan kişilerde larengal H⁺K⁺-ATPaz proton pompa saptanma oranı diğer gruplardan daha sıktır.

Bu da GÖRH semptomları olmaksızın orofarenkste artmış asit miktarını açıklayabilir (5). Diğer taraftan bazı çalışmalar H^+K^+ -ATPaz proton pompasını orafarengal, larengal bölgede gösterememiştir. Bunun da birkaç nedeni olabilir. H^+K^+ -ATPazlar insan larenks skuamöz epitelinde değil seromüsinöz glandlarında bulunur. Endoskopik örnekleme hatasına bağlı olarak H^+K^+ -ATPaz taşıyan submukozal glandlar gözden kaçabilir (6). İkinci konu da proton pompalarının aktifleşme fazları ile ilgilidir. İnflamasyon, enfeksiyon veya gastroözofageal reflü proton pompalarını aktive edebilir, bu da proton sekresyonunu artırır (7). Larengal H^+K^+ -ATPaz proton pompasının gastrik H^+K^+ -ATPaz proton pompası gibi PPI'lar ile inhibe olup olmayacağı klinik kullanım için önemli bir sorudur. Altman ve arkadaşları tarafından H^+K^+ -ATPazın α and β -subünitelerinin mide ve larenkste benzerlik gösterdiği konfirme edilmiştir (7). Bu nedenle PPI tedavisinin etkin olacağı varsayılabilir. Ancak larengal pompa konsantrasyonu midedekinden oldukça azdır. Distal özofagus ile karşılaştırıldığında larenks aside daha dayanıksızdır. Bu nedenle de daha az asit ile LPR semptomları gelişebilir. LPR hastalarında daha

yüksek doz ve uzun süreli PPI tedavisi ihtiyacının nedeni de bu şekilde açıklanabilir (8, 9).

LPR ile gelişen asit regürjitasyonu sonrası ya da pepsinin gelmesi ile seromüsinöz glandlardaki pompalar aktive olur. Amaç interselüler pH'ı düşürmek olarak değerlendirilebilir. Böylelikle topikal-lokal asit artar ve sensörial sinir duyarlılığı da artar. Kronik larenjitte bulguların tek sebebinin gastrik asit regürjitasyonu olmadığı düşünülebilir.

Atipik reflü semptomları olan hastalar içinde antireflü cerrahiden farengal patolojik pH bulguları olanların sadece özofageal patolojik pH bulguları olanlardan daha fazla yarar sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada çeşitli limitasyonlar mevcuttur, bu nedenle sadece farengal pH metre sonuçları ile LPR tanısı ve tedavisine karar verilmemelidir.

Sonuç olarak larengal H^+K^+ -ATPazlar sporadik olarak saptansa da LPR bulgularından tek başlarına sorumlu değildir, başka patomekanizmaların da araştırılması gereklidir. PPI tedavide önemini hala korumakta iken farengal pH metre problemleri günlük pratikte değil sadece klinik araştırmalarda kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Nacci A, Romeo SO, Bellini M, et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. Therapeutic advances in chronic disease. 2013;4(6):287-301.
2. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assuncao AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. International archives of otorhinolaryngology. 2014;18(2):184-91.
3. Stevanovic S, Radic R, Kacarevic ZP, Bedekovic V, Aras I, Baudoin T, et al. Proton pump (H^+/K^+ -ATPase) expression in human larynx. Auris, nasus, larynx. 2015;42(6):458-62.
4. Altman KW, Haines GK, 3rd, Hammer ND, Radosevich JA. The H^+/K^+ -ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. The Laryngoscope. 2003;113(11):1927-30.
5. Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA. Western blot confirmation of the H^+/K^+ -ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011;145(5):783-8.
6. Becker V, Drabner R, Graf S, Schlag C, Nennstiel S, Buchberger AM, et al. New aspects in the pathomechanism and diagnosis of the laryngopharyngeal reflux-clinical impact of laryngeal proton pumps and pharyngeal pH metry in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. World journal of gastroenterology. 2015;21(3):982-7.
7. Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, Radosevich JA, Haines GK, 3rd. Proton pump (H^+/K^+ -ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;133(5):718-24.
8. Dulery C, Lehot A, Roman S, Bastier PL, Stoll D, de Gabory L, et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2016.
9. Watson G, O'Hara J, Carding P, Lecouturier J, Stocken D, Fouweather T, et al. TOPPITS: Trial Of Proton Pump Inhibitors in Throat Symptoms. Study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2016;17:175.