



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΩΡΑ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Καθηγητής κος Ι Χατζιωάννου

Διδακτορική Διατριβή

**«ΛΑΡΥΓΓΟΦΑΡΥΓΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΡΙΝΙΚΗ ΣΥΜΦΟΡΗΣΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΣΦΡΗΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ»**

υπό

ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ ΦΛΩΡΟΥ

Ωτορινολαρυγγολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2025

1

© 2025 ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΦΛΩΡΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (8^η/27-11-2024

Συνέλευση του Τμήματος):

1^{ος} Εξεταστής	Ιωάννης Χατζηιωάννου
(Επιβλέπων)	Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
2^{ος} Εξεταστής	Ιωάννης Μπιζάκης
	Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
3^{ος} Εξεταστής	Χαράλαμπος Σκουλάκης
	Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
4^{ος} Εξεταστής	Κωνσταντίνος Φουντάς
	Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
5^{ος} Εξεταστής	Ευθύμιος Δαρδιώτης
	Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
6^{ος} Εξεταστής	Σοφία Ανδρούδη
	Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ
7^{ος} Εξεταστής	Β. Σιώκας
	Επ. Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΠΘ

Στους γονείς μου,

στην οικογένειά μου

Βασιλική Φλώρου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ	ΦΛΩΡΟΥ
ΟΝΟΜΑ	ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ	ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ	ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ	
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων (Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)
ΤΗΛΕΦΩΝΑ	
E-MAIL	
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	Έγγαμος με 2 παιδιά
ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	1988 -1994 Γυμνάσιο - Λύκειο Κανήθου Χαλκίδας
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	1995 -2001 Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ	1/10/2001 ημερομηνία κτήσεως πτυχίου Βαθμός: Λίαν Καλώς.
ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ	17/12/2001
ΙΑΤΡΙΚΟΥ	Νομ. Αυτοδιοίκηση Ευβοίας
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ	Α.Π. 19710/17/12/2001
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ	22/4/2002 – 21/4/2003 (12 μήνες) Περιφερειακό Ιατρείο Αμπέλου Κέντρο Υγείας Σοφάδων (Νομός Καρδίτσας)
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	7/2003 - 4/2004 (9 μήνες) Ειδικευόμενη ιατρός Γενικής Χειρουργικής Γενικού Νοσοκομείου Πατησίων, Αθήνα

7/2004 – 2/2006 (18 μήνες)

Ειδικευόμενη ιατρός ΩΡΛ Κλινικής Γενικού

Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α.

Κυριακού», Αθήνα

5/2007 - 7/2007 (3 μήνες)

Ειδικευόμενη ιατρός ΩΡΛ Νοσοκομείου St Mary's Hospital, Imperial College Healthcare, London, UK

8/2007 - 12/2007 (5 μήνες)

Ειδικευόμενη ιατρός ΩΡΛ Νοσοκομείου

Whipps Cross University Hospital, London, UK

2/2008- 4/2010 (26 μήνες)

Ειδικευόμενη ιατρός ΩΡΛ Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς (10/2008-4/2009 ειδικευόμενη ιατρός Νευροχειρουργικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», 10/2009-4/2010 ειδικευόμενη ιατρός Κλινικής Πλαστικής Χειρουργικής ΑΠΘ Γενικού Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης, συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της Β' ΩΡΛ Κλινικής ΑΠΘ του Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου»)

29/6/2010 Αθήνα

Επιτυχούσα στις εξετάσεις για την λήψη του τίτλου ειδικότητας ΩΡΛ

ΤΙΤΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

26/7/2010

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

Υπουργείο Υγείας Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Αθηνών-Πειραιώς, Αρ. Απόφασης Υ6968/26/7/2010

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΤΙΤΛΟΣ ΣΠΟΥΔΩΝ

Διοίκηση Μονάδων Υγείας της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

Τίτλος πτυχιακής: Πρόβλεψη, με τη χρήση της

θεωρίας προσχεδιασμένης συμπεριφοράς, της

διενέργειας του προληπτικού ελέγχου ακοής σε νεογνά τον πρώτο μήνα της ζωής τους.

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ
ΩΣ ΕΙΔΙΚΟΣ
ΩΤΟΡ/ΛΟΓΟΣ

2011

Επιστημονικός συνεργάτης Α΄ ΩΡΛ Κλινικής ΑΠΘ

8/7/2011 – 7/7/2012

Επικουρική Επιμελήτρια Β΄ ΩΡΛ

ΓΝ Καβάλας

2013-2017

Ωτορινολαρυγγολόγος – Ελεύθερος επαγγελματίας

Συνεργάτης Γενικής Κλινικής Ομίλου Euromedica
Θεσσαλονίκης

2014

Υπεύθυνη Ωτορινολαρυγγολόγος της Κοιν.Σ.Επ.
Μέριμνα Υγείας για το σχεδιασμό και την εφαρμογή
του προγράμματος Πρώιμης Ανίχνευσης και
Έγκαιρης Παρέμβασης Παιδικής Βαρηκοΐας, σε
συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Κωφών (ΕΙΚ) και
το ΓΝΘ Παπαγεωργίου.

2017-σήμερα

Επιμελήτρια Α΄ ΩΡΛ ΕΣΥ, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ.
Γεννηματάς- Άγιος Δημήτριος»

2020- σήμερα:

Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης
- Μέλος της ΩΡΛ εταιρείας Βορείου Ελλάδος
- Μέλος της Πανελλήνια Εταιρεία Ωτορινολαρυγγολογίας- Χειρουργικής
Κεφαλής & Τραχήλου
- Μέλος της ESPO (European Society of Pediatric Otolaryngology)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

12 ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ - Pubmed

3 ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

2 ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

8 ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

46 ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ
1 ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ
5 CADAVER DISSECTION COURSES (ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΕ
ΠΤΩΜΑΤΑ) - ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΕ ΕΞΟΜΟΙΩΤΗ
3 ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ
1 ΟΜΙΛΙΑ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
6 ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ
40 ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ
6 ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ WEBINARS
1 ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση: επίδραση της αντιπαλινδρομικής αγωγής στη
ρινική συμφόρηση και την οσφρητική λειτουργία»

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΦΛΩΡΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ιωάννης Χατζηιωάννου** Καθηγητής, Ωτορινολαρυγγολόγος Χειρουργός Κεφαλής και τραχήλου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**
2. **Ιωάννης Μπιζάκης** Ομότιμος Καθηγητής, Ωτορινολαρυγγολόγος Χειρουργός Κεφαλής και τραχήλου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Χαράλαμπος Σκουλάκης** Καθηγητής, Ωτορινολαρυγγολόγος Χειρουργός Κεφαλής και τραχήλου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Σκοπός: Η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (ΛΦΠ) είναι υπεύθυνη για πολλές ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις. Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της ΛΦΠ στην όσφρηση. Ωστόσο καμία άλλη μελέτη δεν έχει διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) στην όσφρηση. Στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε την επίδραση της αντιπαλινδρομικής αγωγής με αναστολείς αντλίας πρωτονίων στην όσφρηση και στη ρινική βατότητα ασθενών με ΛΦΠ.

Υλικά και μέθοδοι: Τριάντα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου και τριάντα ασθενείς με ΛΦΠ έλαβαν συνολικά μέρος στη μελέτη. Τα ρινικά συμπτώματα αυτοαξιολογήθηκαν με τη χρήση των ερωτηματολογίων NOSE και SNOT-22, ενώ χρησιμοποιήθηκε μια κλίμακα οπτικού αναλόγου για τη γεύση (VAS). Η όσφρηση αξιολογήθηκε με τη χρήση Sniffin' Sticks και η ρινική βατότητα με πρόσθια ρινομανομετρία. Μετά από 12 εβδομάδες από του στόματος PPIs, η διαδικασία εφαρμόστηκε εκ νέου για την ομάδα μελέτης και συγκρίθηκαν τα κλινικά αποτελέσματα.

Αποτελέσματα: Οι μεταβλητές με στατιστικά σημαντική διαφορά περιλάμβαναν τον οσφρητικό ουδό TH (μέσες τιμές 1,87/ τυπική απόκλιση 3,3/ t -3,11/ p 0,004) και το συνολικό δείκτη οσφρητικής ικανότητας (TDI), που περικλείει συνδυασμένες τις βαθμολογίες Αναγνώρισης (ID), Ουδού (TH), διάκρισης (D) της δοκιμής Sniffin' Sticks (μέσες τιμές -2,61/ τυπική απόκλιση 5,26/ t -2,75/ p 0,01). Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσίασαν οι δοκιμές αυτοαξιολόγησης NOSE (p 0,009) και SNOT-22 (p 0,031). Ωστόσο, η ρινική βατότητα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά τη θεραπεία στην ομάδα μελέτης (p 0,677).

Συμπεράσματα: Η από του στόματος θεραπεία με PPIs συσχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες οσφρητικού ουδού και TDI και με βελτίωση των υποκειμενικών ρινικών συμπτωμάτων. Αυτά τα αποτελέσματα εγείρουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες, σχετικά με την επίδραση της αντιπαλινδρομικής αγωγής σε ασθενείς που πάσχουν από ΛΦΠ και εκδηλώνουν ρινικά συμπτώματα και δυσλειτουργία όσφρησης.

Λέξεις κλειδιά: γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση, ρινική συμφόρηση και παλινδρόμηση, αναστολείς αντλίας πρωτονίων και όσφρηση, διαταραχές όσφρησης και παλινδρόμηση

Abstract

Objective: Laryngopharyngeal reflux (LPR) is responsible for many otorhinolaryngology manifestations. There is little data regarding the LPR impact on olfaction. No other study has investigated the effectiveness of proton pump inhibitors (PPIs) on olfaction. We aimed to evaluate the effect of antireflux therapy with proton pump inhibitors on olfaction and nasal patency in patients with LPR.

Materials and methods: Thirty patients with LPR were recruited. Nasal symptoms were self-evaluated with NOSE and SNOT-22 surveys, while a taste visual analogue scale (VAS) was used for gustation. Olfaction was evaluated with Sniffin' Sticks test and nasal patency with anterior rhinomanometry. After a 12 weeks course of oral PPIs, the procedure was re-applied and clinical outcomes were compared.

Results: Variables with statistically significant difference included the olfactory threshold (means 1,87/ SD 3,3/ t -3,11/ p 0,004) and the combined threshold-discrimination-identification (TDI) scores of Sniffin' Sticks test (means -2,61/ SD 5.26/ t -2.75/ p 0.01) and the self-assessment NOSE (p 0.009) and SNOT-22 (0.031) tests. However, no variable concerning nasal patency revealed statistically significant difference before and after treatment in the study group (p 0.677).

Conclusions: Oral PPIs treatment was associated with better olfactory threshold and TDI scores in patients suffering from LPR. These results raise the need for further studies, regarding the effect of antireflux medication on patients experiencing LPR, who express nasal symptoms and olfaction dysfunction.

Keywords: gastroesophageal reflux, laryngopharyngeal reflux, nasal congestion and reflux, proton pump inhibitors and olfaction, olfaction disorders and reflux.

Περιεχόμενα

Περίληψη	13
Abstract	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
1. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	21
1.1 Ορισμός.....	21
1.2 Μηχανισμοί δράσης	22
2. Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση.....	23
2.1 Ορισμός.....	23
2.2 Επιδημιολογία.....	26
2.3 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης.....	26
2.4 Φυσιολογικοί φραγμοί	27
2.5 Επιβλαβείς παράγοντες	28
2.6 Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις – συμπτώματα	30
2.7 Διάγνωση	32
Λαρυγγοσκόπηση	32
pΗμετρία	34
2.8 Αντιμετώπιση	35
2.9 Έρευνα – ερωτήματα	37
3. Όσφρηση.....	42
3.1 Ανατομία της όσφρησης.....	42
3.2 Φυσιολογία της όσφρησης.....	48
3.2.1 Ο ρόλος της όσφρησης	49
3.3 Διαταραχές όσφρησης.....	51
3.3.1 Ταξινόμηση οσφρητικών διαταραχών	52
α. Ποσοτικές διαταραχές.....	54
β. Ποιοτικές διαταραχές.....	54
3.3.2 Επιδημιολογία οσφρητικών διαταραχών	55
3.3.3 Αιτιολογία οσφρητικών διαταραχών	59
4. Όσφρηση και λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση	63
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65

1. Τύπος μελέτης.....	65
1.1 Σκοπός και σχεδίαση της έρευνας.....	65
1.2 Επιλογή ερευνητικού δείγματος	65
2. Ερευνητικό πρωτόκολλο	66
2.1 Ανάλυση εννοιών που αφορούν στην υπόθεση	67
2.2 Σκοπιμότητα.....	68
3. Επιτροπή βιοηθικής	69
4. Περιγραφή της παρέμβασης	69
4.1 Περιγραφή των μετρούμενων παραμέτρων	70
4.2 Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης.....	70
4.3 Αποτελέσματα έκβασης.....	71
4.4 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος	71
5. Διαδικασία κλινικής εξέτασης.....	73
5.1 Ενδοσκόπηση ρινός	73
5.2 Λαρυγγοσκόπηση	73
5.3 RFS.....	73
6. Αυτοαξιολόγηση-Ερωτηματολόγια.....	75
6.1 RSI.....	75
6.2 NOSE.....	76
6.3 SNOT-22	77
6.4 Taste VAS	80
7. Μεθοδολογία μετρήσεων.....	83
7.1 Κλινικές δοκιμασίες όσφρησης	83
7.1.1 Οσφρητικός Ουδός - THRESHOLD	84
7.1.2 Αξιολόγηση Διακριτικής Ικανότητας – Discrimination (DIS).....	85
7.1.3 Διάκριση οσμών-Identification test (ID)	85
7.1.4 TDI score	86
7.2 Ρινομανομετρία	87
7.2.1 Ρινική αντίσταση.....	87
7.2.2 Ρινικός κύκλος.....	88
7.2.3 Ρινομανομετρία	89

7.2.4 Ενδείξεις ρινομανομετρίας.....	91
7.2.5 Μεθοδολογία εξέτασης με ρινομανομετρία.....	92
8. Αποτελέσματα.....	94
8.1 Στατιστική ανάλυση	94
8.1.1 Μετρήσεις ομάδας ελέγχου	95
8.1.2 Εκτίμηση κανονικότητας κατανομής μεταβλητών	95
8.1.3 Σύγκριση αρχικών μετρήσεων ομάδας ασθενών και μετρήσεων ομάδας ελέγχου	99
8.1.4 Σύγκριση μετρήσεων προ και μετά τη χορήγηση αγωγής στην ομάδα ασθενών.....	102
9. Συζήτηση	111
9.1 Όσφρηση και λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση	111
10. Βιβλιογραφία	120

Κατάλογος συντομογραφιών

Ελληνικοί όροι

ΓΝΘ Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΓΟΠ Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

ΛΦΠ Λαρυγγοφαρυγγική Παλινδρόμηση

ΥΠΕ Υγειονομική Περιφέρεια

ΩΡΛ Ωτορινολαρυγγολογία

Ξενόγλωσσοι όροι

GER GastroEsophageal Reflux

GERD GastroEsophageal Reflux Disease

BBS σύνδρομο Bardet-Biedl

RSI Reflux Symptom Index

RFS Reflux Finding Score

SNOT-22 Sino-Nasal Outcome Test 22

NOSE Nasal Obstruction Symptom Evaluation

VAS Visual Analogue Scale

Rtot ολική ρινική αντίσταση

NR nasal resistance

TH Threshold

DIS Discrimination

ID Identification

TDI Threshold Discrimination Identification

ERS European Rhinology Society

ISCR International Standardization Committee on Rhinomanometry

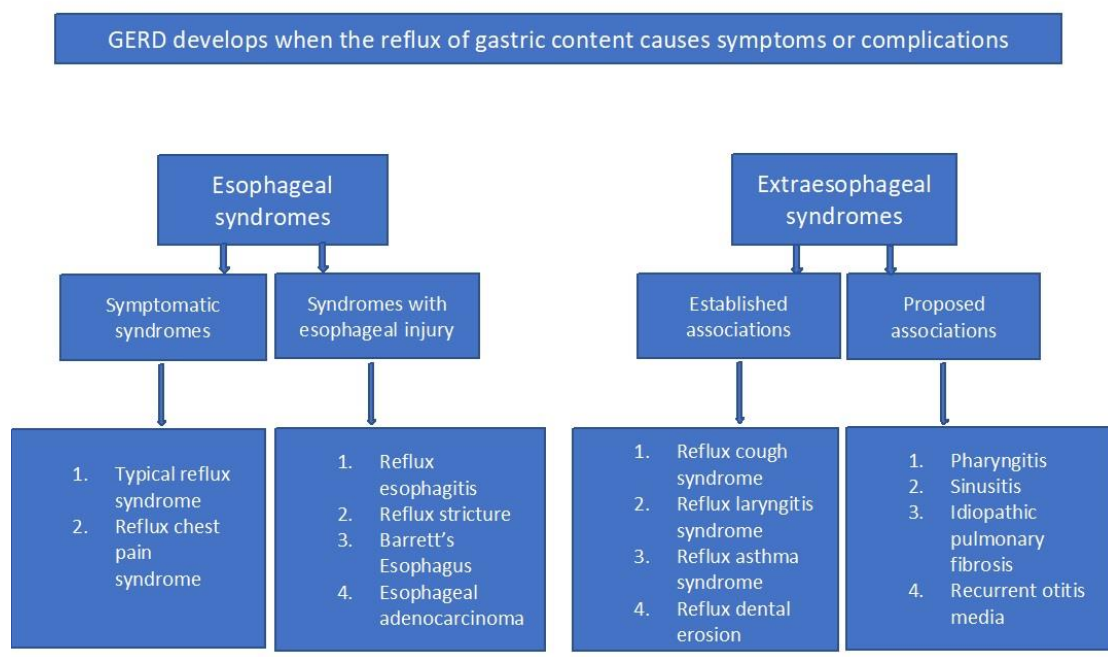
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

1.1 Ορισμός

Η Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)(GER) ορίζεται ως η δίοδος γαστρικού περιεχομένου από τον στόμαχο προς τον οισοφάγο, που ως ένα βαθμό θεωρείται φυσιολογική. Ωστόσο όταν η έκθεση του οισοφάγου στα γαστρικά οξέα υπερβαίνει ένα βαθμό ανεκτικότητας, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα, που ορίζονται ως Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (GERD), καθώς και καταστροφή του επιθηλίου με συνοδές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις (1).

Η παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου μπορεί να βλάψει και άλλες ανατομικές δομές στην κεφαλή και στον τράχηλο, όπως τον λάρυγγα, τον φάρυγγα, τη στοματική κοιλότητα, το ρινοφάρυγγα, τη ρινική κοιλότητα, τους παραρρινίους κόλπους ή ακόμα και την κοιλότητα του μέσου ωτός (2, 3).



Εικόνα 1 Vakil et al, The overall definition of GERD and its constituent syndromes.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Montreal (1), τα Εξωοισοφαγικά σύνδρομα κατατάσσονται σε εκείνα με καθορισμένες εκδηλώσεις και σε εκείνα με προτεινόμενες εκδηλώσεις (εικόνα 1). Σχετικά με την πρώτη κατηγορία Εξωοισοφαγικών συνδρόμων με καθορισμένες εκδηλώσεις, επισημαίνονται τέσσερις θεμελιώδεις θέσεις:

- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και των εκδηλώσεων αυτών των συνδρόμων.
- Αυτά τα σύνδρομα σπάνια εκφράζονται μόνα χωρίς συνοδά συμπτώματα από τον οισοφάγο.
- Συνήθως σε αυτά τα σύνδρομα εμπλέκονται πολλοί παράγοντες και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι ένας από αυτούς τους επιβαρυντικούς παράγοντες.
- Τα δεδομένα που υποστηρίζουν ένα σημαντικό όφελος της θεραπείας κατά της παλινδρόμησης για αυτά τα σύνδρομα είναι αδύναμα.(4)

1.2 Μηχανισμοί δράσης

Οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επιχειρούν να ερμηνεύσουν τα Εξωοισοφαγικά σύνδρομα με καθορισμένες εκδηλώσεις είναι δύο:

Ο πρώτος μηχανισμός, ενοχοποιεί την άμεση τραυματική βλάβη από γαστρικό περιεχόμενο (π.χ. οξύ, πεψίνη και χολικά οξέα) στο στοματοφάρυγγα και στο τραχειοβρογχικό δέντρο, με αποτέλεσμα τοπικό ερεθισμό, αντανακλαστικό τραχειακό ή βρογχικό βήχα και πιθανώς ιστολογικές μεταβολές (1, 5, 6).

Ο δεύτερος μηχανισμός, αποδίδει τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου σε έμμεση τραυματική επίδραση των γαστρικών υγρών, με αποτέλεσμα την πρόκληση βήχα, βρογχόσπασμου και επιπλέον συμπτωμάτων από τον οισοφάγο. Λόγω της κοινής εμβρυϊκής προέλευσης του οισοφάγου και του τραχειοβρογχικού δέντρου, υπάρχει κοινή νεύρωση. Έτσι, η διέγερση του περιφερικού οισοφάγου μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική απάντηση λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ υλικού παλινδρόμησης και ευαίσθητων στα οξέα υποδοχέων περιφερικά του λάρυγγα (7, 8) διαμέσου αντανακλαστικού τόξου, μεσολαβούμενου από το πνευμονογαστρικό (9-13).

2. Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση

2.1 Ορισμός

Η Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (ΛΦΠ) συγκαταλέγεται στις εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις της ΓΟΠ, οι οποίες ωστόσο είναι ακόμα υπό διερεύνηση.

Ως ΛΦΠ ορίζεται η αντίστροφη ροή γαστρικού περιεχομένου προς το λάρυγγα και το φάρυγγα, όπου επιδρά στο ανώτερο αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα(14).

Τα πιο κοινά συμπτώματα με τα οποία προσέρχονται οι ασθενείς στα ΩΡΛ ιατρεία είναι το βράγχος φωνής, ο πόνος στο λαιμό και το αίσθημα φαρυγγικού κόμβου. Επιπλέον έρευνες εμπλέκουν τη Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση στην παθογένεση χρόνιας ρινοκολπίτιδας, εκκριτικής ωτίτιδας, οπισθορρινικών εκκρίσεων, κακοσμίας στόματος, καθώς και σε διαταραχές γεύσης και όσφρησης.

Παρά τις περιπτώσεις αλληλοεπικάλυψης της διάγνωσης μεταξύ Γαστροοισοφαγικής και Λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης, υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές τόσο στο μηχανισμό πρόκλησης όσο και στα συμπτώματα, όπως περιγράφονται και στους πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1 Διαφορές ΓΟΠ και ΛΦΠ

Διαφορές ΓΟΠ από ΛΦΠ	
ΓΟΠ	ΛΦΠ
Συνοδεύεται από οισοφαγίτιδα και /ή οπισθοστερνικό άλγος	Σπάνια υπάρχει οισοφαγίτιδα ή οπισθοστερνικό άλγος
Παλινδρόμηση νυκτερινή και σε ύπτια θέση	Παλινδρόμηση στη διάρκεια της ημέρας ή σε όρθια θέση
Ανωμαλία κινητικότητας οισοφάγου - παρατεταμένη έκθεση σε όξινο περιεχόμενο	Διαλείποντα επεισόδια παλινδρόμησης
Δυσλειτουργία κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα	Δυσλειτουργία ανώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα
Κάποιες φορές συμπτώματα από το λαιμό	Συνοδεύεται από συμπτώματα από το λαιμό και καταστροφή του επιθηλίου του φάρυγγα και του λάρυγγα

Πίνακας 2 Διαφοροδιάγνωση συμπτωμάτων ΓΟΠ και ΛΦΠ

Σύμπτωμα	ΓΟΠ	ΛΦΠ
Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας	OXI	NAI
Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας	NAI	OXI
Οπισθοστερνικό καύσος	NAI	OXI
Ερυγές	NAI	OXI
Βράγχος φωνής	OXI	NAI
Αίσθημα ξένου σώματος στο λαιμό	OXI	NAI
Άσθμα	OXI	NAI
Βήχας	OXI	NAI
Βήχας κατά την κατάκλιση	NAI	OXI
Οισοφαγίτιδα	NAI	OXI
Διαταραχές κινητικότητας οισοφάγου	NAI	OXI
Παχυσαρκία	NAI	OXI

Η ΓΟΠ συνοδεύεται από οξύτητα και οπισθοστερνικό καύσος τα οποία σπάνια συναντώνται στη ΛΦΠ. Στη ΓΟΠ η παλινδρόμηση και η οξύτητα συμβαίνουν κατά κανόνα τη νύχτα (nocturnal refluxers) και σε κατακεκλιμένη θέση. Αντίθετα η ΛΦΠ συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα συμπτώματα παρουσιάζονται με τον ασθενή σε όρθια θέση ή κατά τη διάρκεια φυσικής άσκησης (daytime refluxers).

Ασθενείς με ΛΦΠ συχνά παραμένουν αδιάγνωστοι και υφίστανται πληθώρα εξετάσεων. Κι αυτό γιατί τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου είναι μη ειδικά και μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις άλλων παθήσεων. Έτσι καταστάσεις όπως αλλεργίες

και φλεγμονές της περιοχής, κατάχρηση φωνής, κάπνισμα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, προκαλούν συμπτώματα όπως βράγχος φωνής, χρόνιο βήχα, αίσθημα φαρυγγικού κόμβου, που συμπίπτουν με τα συμπτώματα της παλινδρόμησης.

2.2 Επιδημιολογία

Η Λαρυγγοφαρυγγική Παλινδρόμηση διαγιγνώσκεται περίπου στο 10% των ασθενών που επισκέπτονται το ΩΡΛ ιατρείο. Επίσης εμπλέκεται στο 75% των ασθενών με εμφανή συμπτώματα από τη μύτη, τα αυτιά και το λαιμό.

Τα επεισόδια παλινδρόμησης στον οισοφάγο μπορούν να φτάσουν έως και τα 50 φορές να προκληθεί βλάβη. Ωστόσο μόλις 3 επεισόδια παλινδρόμησης στο λάρυγγα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο λαρυγγικό βλεννογόνο.

Έτσι η ΛΦΠ ευθύνεται για πλήθος κλινικών εκδηλώσεων, αφού λίγα μόνο επεισόδια αρκούν για να προκαλέσουν φλεγμονή. Τα συστατικά του γαστρικού περιεχομένου που παλινδρομεί, όπως το υδροχλωρικό οξύ, η πεψίνη, τα χολικά οξέα είναι ιδιαίτερα ερεθιστικά για το βλεννογόνο του λάρυγγα.

2.3 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης

Η παθογένεση της ΛΦΠ αποδίδεται σε άμεσους και σε έμμεσους μηχανισμούς:

Ο **άμεσος** ερεθισμός από το περιεχόμενο της παλινδρόμησης μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του βλεννογόνου με συνακόλουθο λαρυγγόσπασμο. Ο ερεθισμός στις

αισθητηριακές απολήξεις του λάρυγγα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε βήχα και πνιγμονή.

Ο **έμμεσος** μηχανισμός περιλαμβάνει λαρυγγικά αντανακλαστικά που ενεργοποιούνται από το υλικό της παλινδρόμησης, χωρίς αυτό να έρχεται σε επαφή με τον λαρυγγικό βλεννογόνο. Το ερέθισμα προκαλεί αντανακλαστική απάντηση μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, με αποτέλεσμα κλινικές εκδηλώσεις όπως χρόνιος βήχας και συμπτώματα που μοιάζουν με άσθμα, χωρίς ωστόσο βρογχόσπασμο.

2.4 Φυσιολογικοί φραγμοί

Φυσιολογικοί φραγμοί κατά της παλινδρόμησης είναι ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας, η κάθαρση από τα περισταλτικά κύματα του οισοφάγου, το σάλιο, η βαρύτητα και ο ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας. Όταν αυτοί οι φραγμοί αποτυγχάνουν, το περιεχόμενο του στομάχου παλινδρομεί και προκαλεί βλάβη στο βλεννογόνο του λάρυγγα, δυσλειτουργία κροσσών, φλεγμονή και τελικά μεταβολή της ευαισθησίας του.

Πιστεύεται ότι η **καρβονική ανυδράση τύπου III** αποτελεί φυσιολογικό φραγμό, ασκώντας σημαντική προστατευτική δράση στο επιθήλιο του λάρυγγα, μέσω της έκκρισης διττανθρακικών και ρυθμίζοντας το pH, σε απάντηση στην όξινη παλινδρόμηση. Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από την απουσία αυτού του ενζύμου στο 64% των βιοψιών λαρυγγικού ιστού, σε ασθενείς με λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση.

2.5 Επιβλαβείς παράγοντες

Ανατομικοί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με παλινδρόμηση είναι η ασυνέργεια των γαστροοισοφαγικών σφιγκτήρων και η διαφραγματοκήλη. Επιπλέον η ΛΦΠ σχετίζεται με ελάττωση του τόνου ηρεμίας του ανώτερου και κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης.

Ιστολογικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε παλινδρόμηση αφορούν συνήθως έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο στον οισοφάγο.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι διατροφικές συνήθειες, τα στενά ρούχα, το άγχος και το αυξημένο σωματικό βάρος φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΛΦΠ. Μάλιστα η κατάσταση αυτή είναι συχνότερη μεταξύ ατόμων που καταναλώνουν όξινα, λιπαρά ή πικάντικα σκευάσματα, καθώς και αλκοόλ. Έχει βρεθεί ότι η θεραπεία καταστολής των γαστρικών οξέων από μόνη της δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κάποιων ασθενών και αυτό ταιριάζει με την παρατήρηση ότι οι διατροφικές αλλαγές μπορεί να είναι σημαντικές για τη θεραπεία των επίμονων συμπτωμάτων που δεν ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική αγωγή.

Οξεία

Το pH του φάρυγγα είναι ουδέτερο (pH 7), ενώ το pH του στομάχου κυμαίνεται από 1,5 μέχρι 2. Η βλάβη που προκαλείται στο φάρυγγα από την ΛΦΠ είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης του pH και της έκθεσης του βλεννογόνου σε ουσίες της παλινδρόμησης, όπως η πεψίνη, τα χολικά άλατα και τα παγκρεατικά ένζυμα.

Τα 50 επεισόδια παλινδρόμησης στον οισοφάγο θεωρούνται φυσιολογικά, ωστόσο στο λάρυγγα μόλις 3 επεισόδια μπορούν να είναι επιβλαβή. Βρίσκεται υπό μελέτη η επίδραση των οξέων στο λάρυγγα και εξετάζεται αν ο συνδυασμός της επίδρασης οξέων και πεψίνης είναι αναγκαίος παράγων για την πρόκληση βλάβης.

Πεψίνη

Η μη όξινη παλινδρόμηση έχει σχετιστεί με πρόκληση φλεγμονής τόσο σε περιπτώσεις ΛΦΠ, όσο και σε ΓΟΠ. Η καταγραφή pHμετρίας αντίστασης (Impedance pH monitoring) ανίχνευσε επεισόδια μη όξινης ή ασθενώς όξινης γαστρικής παλινδρόμησης σε συμπτωματικούς ασθενείς, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι τα συστατικά της παλινδρόμησης, όπως η πεψίνη και τα χολικά άλατα, μπορούν να προκαλέσουν βλάβη παρ' ότι μη όξινα. Η πεψίνη μεταφέρεται ενεργά εντός των κυττάρων του επιθηλίου του λάρυγγα και παραμένει σταθερή σε pH 7,4, ωστόσο αδρανοποιείται οριστικά σε pH 8. Μια μείωση του pH από 7,4 σε 3 προκαλεί **επανενεργοποίηση** της πεψίνης και διατήρηση της πεπτικής της λειτουργίας σε ποσοστό 72%, ενώ η δράση της γίνεται βέλτιστη σε pH 2. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η πεψίνη είναι ο αιτιολογικός παράγων των βλαβών του λάρυγγα σε μη όξινη παλινδρόμηση. Σε ένα pH 6,8 κατά μέσο όρο ο λάρυγγας μπορεί να περιέχει ανενεργό πεψίνη, που μπορεί να ενεργοποιηθεί κατά τη διάρκεια επεισοδίων παλινδρόμησης ή από ιόντα υδρογόνου οιασδήποτε προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών συνηθειών. Επιπλέον στοιχεία δείχνουν ότι η πεψίνη μπορεί να προκαλέσει ενδοκυτταρική βλάβη γιατί κυτταρικά στοιχεία όπως το σύμπλεγμα Golgi και τα λυσοσωμάτια έχουν χαμηλό pH (5,0 και 4,0 αντίστοιχα).

Σε μια μελέτη του Johnston, ενδοκυττάρια πεψίνη ανιχνεύτηκε με Western blot analysis ιστοτεμαχίων λαρυγγικού ιστού σε 19 από τους 20 ασθενείς με

Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (τεκμηριωμένη με pHμετρία). Αντίθετα ενδοκυττάρια πεψίνη ανιχνεύτηκε μόλις σε 1 από τους 20 μάρτυρες. Η παρουσία πεψίνης στους ιστούς σχετίζεται και με την εξάντληση βασικών προστατευτικών πρωτεϊνών όπως η καρβονική ανυδράση, η E-cadherin, και η Sep 70. Επιπλέον πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πεψίνη αυξάνει τα επίπεδα γενετικών δεικτών που σχετίζονται με καρκίνο (15).

Χολικά οξέα

Σε αντίθεση με την ως τώρα άποψη, εικάζεται ότι η όξινη παλινδρόμηση δεν είναι η κυριότερη αιτία των επίμονων συμπτωμάτων από το λαιμό. Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με αλκαλική ή μικτή παλινδρόμηση εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό συμπτωμάτων σε σύγκριση με ασθενείς με όξινη παλινδρόμηση, γεγονός που ενοχοποιεί τα χολικά οξέα.

Η παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού και γαστρικού περιεχομένου περιέχουν χολικά οξέα και παγκρεατικές εκκρίσεις και μπορούν να φτάσουν το λάρυγγα. Η συζευγμένη χολή προκαλεί βλάβη στον βλεννογόνο σε χαμηλό pH (μεταξύ 1,2 και 1,5). Ωστόσο το χηνοδεοξυχολικό οξύ (χολικό οξύ) ενεργοποιείται σε pH μεταξύ 5 και 8.

2.6 Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις – συμπτώματα

Τα πιο συχνά συμπτώματα Λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης είναι το υπερβολικό καθάρισμα του λαιμού, ο βήχας, το βράγχος φωνής-δυσφωνία και το αίσθημα ξένου σώματος στο λαιμό – φαρυγγικός κόμβος. Το βράγχος φωνής είναι ένα κυμαινόμενο σύμπτωμα που είναι έντονο το πρωί και βελτιώνεται στη διάρκεια της ημέρας. Ο

Belafsky και οι συνεργάτες του θέσπισαν ένα ερωτηματολόγιο 9 ερωτήσεων (Reflux Symptom Index [RSI]) για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών με παλινδρόμηση. Σε κάθε ερώτηση χρησιμοποιείται κλίμακα αξιολόγησης από το 0 (κανένα πρόβλημα) ως το 5 (σοβαρό πρόβλημα) και το μέγιστο σκορ του δείκτη RSI είναι το 45 (πίνακας 3). Το ερωτηματολόγιο έχει υψηλή αναπαραγωγικότητα και εγκυρότητα για τη διάγνωση της παλινδρόμησης όταν ο δείκτης RSI >13. Η τιμή του δείκτη RSI σε ασθενείς με παλινδρόμηση και χωρίς θεραπεία ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες ($p < 0.001$).

Πίνακας 3 Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης - RSI

Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης - RSI (Reflux Symptoms Index)							
0=καθόλου πρόβλημα, 5=πολύ σοβαρό πρόβλημα							
1	Βραχνάδα ή πρόβλημα με τη φωνή σας	0	1	2	3	4	5
2	Καθαρισμός του λαιμού						
3	Εκκρίσεις στο λαιμό ή εκκρίσεις στο λαιμό από τη μύτη						
4	Δυσκολία να καταπιείτε τροφή, υγρά ή χάπια						
5	Βήχας μετά το φαγητό, ή αφού ξαπλώσετε						
6	Δυσκολίες στην αναπνοή ή επεισόδια πνιγμονής						
7	Επίμονος, ενοχλητικός βήχας						
8	Κόμπος στο λαιμό						
9	Καούρες, πόνος πίσω από το στήρνο, δυσπεψία, επιστροφές από το στομάχι						
Σύνολο							

2.7 Διάγνωση

Λαρυγγοσκόπηση

Τα λαρυγγοσκοπικά ευρήματα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της παλινδρόμησης είναι μη ειδικά σημεία φλεγμονής. Η εξέταση του λάρυγγα μπορεί να καταδείξει: οίδημα και ερυθρότητα του βλεννογόνου ιδιαίτερα στον οπίσθιο λάρυγγα, που είναι και τα πιο συχνά ευρήματα. Επιπλέον παρατηρούνται κοκκιώματα, έλκη εξ επαφής, ψευδοαύλακες, υπογλωττιδικό οίδημα. Η λαρυγγοσκόπηση είναι σημαντική καθώς φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης με υπογλωττιδικές στενώσεις, λαρυγγόσπασμο, αποφρακτική υπνική άπνοια, βρογχεκατσίες, ρινίτιδα και χρόνια ρινοκολπίτιδα. Ωστόσο η διάγνωση της ΛΦΠ παραμένει σε μεγάλο βαθμό υποκειμενική, καθώς η αξιολόγηση του λάρυγγα εξαρτάται από την ικανότητα του εξεταστή, ακόμα και από το ενδοσκόπιο που χρησιμοποιεί.

Ο Belafsky και οι συνεργάτες του, σε μια προσπάθεια να καθοριστούν πιο ειδικά κλινικά σημεία, ανέπτυξαν το Reflux Finding Score (RFS) (πίνακας 4), που βασίζεται στα ευρήματα λαρυγγοσκόπησης με εύκαμπτο ενδοσκόπιο. Η συγκεκριμένη κλίμακα αξιολογεί τα 8 πιο συχνά λαρυγγοσκοπικά ευρήματα σε ασθενείς με ΛΦΠ: υπογλωττιδικό οίδημα, εξάλειψη κοιλίας, ερυθρότητα ή υπεραιμία, οίδημα φωνητικών χορδών, γενικευμένο λαρυγγικό οίδημα, υπερτροφία οπίσθιας εντομής, παρουσία κοκκιώματος ή κοκκιώδους ιστού, παρουσία ενδολαρυγγικής βλέννης. Κάθε κλινικό σημείο βαθμολογείται ανάλογα με την παρουσία ή απουσία του, τη σοβαρότητά του και την εντόπισή του, με συνολικό μέγιστο σκορ το 26. Ασθενείς με σκορ >7 θεωρούνται πάσχοντες από ΛΦΠ. Αν και το κάθε ερώτημα από μόνο του δεν μπορεί να δώσει απάντηση, το συνολικό σκορ >7 είναι ισχυρά ενδεικτικό της διάγνωσης ΛΦΠ.

Επιπλέον η κλίμακα είναι σημαντική στην αξιολόγηση της θεραπείας των ασθενών με ΛΦΠ. Οι βλάβες των φωνητικών χορδών φαίνεται να είναι πιο ειδικές για τη διάγνωση της ΛΦΠ, με 91% ειδικότητα και 88% ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI).

Πίνακας 4. Δείκτης ενδοσκοπικών σημείων παλινδρόμησης RFS

Reflux Finding Score (RFS)	
Λαρυγγοσκοπικό εύρημα	Βαθμολογία
Υπογλωττιδικό οίδημα	0= απουσία
	2= παρουσία
Οίδημα λαρυγγικής κοιλίας	2= μερικό
	4= γενικευμένο
Ερυθρότητα/υπεραιμία	2= μόνο αρυταινοειδείς
	4= διάχυτη
Οίδημα φωνητικών χορδών	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= πολυποειδής εκφύλιση
Διάχυτο οίδημα λάρυγγα	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= αποφρακτικό
Υπερτροφία posterior commissure	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= αποφρακτικό
Κοκκίωμα/κοκκιωματώδης ιστός	0= απουσία
	2= παρουσία

Παχύρευστη ενδολαρυγγική βλέννη	0= απουσία
	2= παρουσία
Σύνολο	

Η συνδυαστική χρήση των δεικτών RSI και RSF αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της ΛΦΠ, (όπου $RSI > 13$ και $RFS > 7$), καθώς και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των συμπτωμάτων στην αντιπαλινδρομική αγωγή (16).

ρΗμετρία

Τα επεισόδια παλινδρόμησης θεωρείται ότι καταγράφονται καλύτερα με πολυκάναλη ενδοαυλική ρΗμετρία αντίστασης. Η μέθοδος αυτή είναι ικανή να ανιχνεύσει όξινα και μη όξινα υγρά ή αέρια.

Ως επεισόδιο ΛΦΠ θεωρείται η πτώση του $pH < 4$ στο εγγύς άκρο του καθετήρα, κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την έκθεση του απομακρυσμένου άκρου (κοντά στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα) σε όξινο περιεχόμενο. Η δε ΛΦΠ πιστοποιείται, σύμφωνα με τη μέθοδο, όταν η συνολική διάρκεια έκθεσης σε οξύ (ποσοστό χρόνου κατά τη διάρκεια 24ωρης καταγραφής, που ο αισθητήρας δείχνει $pH < 4$) είναι $> 1\%$.

Ωστόσο, σχετικά με την ρΗμετρία στο φάρυγγα υπάρχουν διχογνωμίες. Για την πολυκάναλη ενδοαυλική ρΗμετρία αντίστασης χρησιμοποιούνται μέθοδοι που ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό και επιπλέον δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον ορισμό του μη φυσιολογικού pH . Η διαγνωστική ευαισθησία της καταγραφής του pH στον υποφάρυγγα είναι μόλις 40%, ενώ έχει βρεθεί ότι η καταγραφή του pH είναι αδύναμος δείκτης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και των κλινικών σημείων σε πάσχοντες από ΛΦΠ.

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά της pHμετρίας σε φάρυγγες ασθενών με παλινδρόμηση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Μάλιστα όταν η pHμετρία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαρυγγοσκόπηση και αξιολόγηση των συμπτωμάτων με την κλίμακα RFS, φαίνεται να συμβάλει στον εντοπισμό ασθενών με πιθανή ανταπόκριση στη θεραπεία με PPIs. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν βρίσκουν διαφορά στην καταγραφή φαρυγγικής παλινδρόμησης με pHμετρία (17).

2.8 Αντιμετώπιση

Διαιτητικές συνήθειες

Η θεραπεία της ΛΦΠ περιλαμβάνει διαιτητικές αλλαγές και αλλαγές σε συνήθειες της καθημερινότητας, όπως απώλεια σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος, αποχή από αλκοόλ, αποφυγή σίτισης πριν την κατάκλιση. Στις διαιτητικές αλλαγές συγκαταλέγονται η αποφυγή καφεΐνης, σοκολάτας, αεριούχων ποτών, λιπαρών, κόκκινης σάλτσας και κόκκινου κρασιού. Αυτές οι τροποποιήσεις στη δίαιτα έχουν δείξει ότι αποτελούν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα της απάντησης στη φαρμακευτική αγωγή.

Εμπειρική θεραπεία

Με δεδομένο τα αμφιλεγόμενα διαγνωστικά κριτήρια για τη ΛΦΠ, η εμπειρική θεραπεία με PPIs χρησιμοποιήθηκε και ως διαγνωστική μέθοδος, όπου η ανταπόκριση στην αγωγή ορίστηκε ως επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η εμπειρική αγωγή που δίδεται αποτελείται από PPIs σε δύο δόσεις ημερησίως.

Προς το παρόν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΛΦΠ είναι οι PPIs, που καταστέλλουν την παραγωγή των οξέων του στομάχου δρώντας απ' ευθείας στο σύμπλεγμα H⁺-K⁺ATPase των οξεοπαραγωγών τοιχωματικών κυττάρων. Οι PPIs όχι μόνο εμποδίζουν την έκθεση της ανώτερης αναπνευστικής και πεπτικής οδού στα οξέα, αλλά επιπλέον ελαττώνουν τη βλάβη που προκαλείται από την πεψίνη, η οποία χρειάζεται όξινο περιβάλλον για να ενεργοποιηθεί. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακευτική παρέμβαση θα πρέπει να αποτελείται από PPIs που θα χορηγούνται 2 φορές ημερησίως (40mg ομεπραζόλης ή ανάλογό της) για τουλάχιστον 3 μήνες, 30 με 60 λεπτά πριν τα γεύματα. Ο τρόπος χορήγησης είναι σημαντικός, καθώς οδηγεί στην υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου την περίοδο της διέγερσης της αντλίας πρωτονίου από την κατανάλωση τροφής. Σε αντίθεση με τη ΓΟΠ, η θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΛΦΠ στους PPIs είναι ποικίλη, εν μέρει γιατί η ΛΦΠ απαιτεί πιο επιθετική και παρατεταμένη αγωγή. Παρόλο που τα συμπτώματα βελτιώνονται εντός τριμήνου από την έναρξη της θεραπείας, η πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων και των λαρυγγικών ευρημάτων διαρκεί συνήθως 6 μήνες. Αυτή η ποικιλία στην ανταπόκριση οφείλεται επιπλέον: σε αποτυχία των μελετών να τυποποιήσουν τα κριτήρια ένταξης και να διαχωρίσουν το δείγμα (διαστροφάτωση) ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, στην έλλειψη επαρκών υγιών μαρτύρων, στη διαφορά στη θεραπευτική δόση και διάρκεια. Παρόλα αυτά, κοινή συναινέσει υιοθετείται ως αρχική εμπειρική θεραπεία η χρήση PPIs δύο φορές την ημέρα για 2 έως 3 μήνες.

Εκτός από τους PPIs, η από το στόμα χορήγηση αλγινικών αλάτων προκαλεί αντίδραση με τα οξέα του στομάχου, παράγοντας ένα μίγμα που δρα ως φραγμός στην παλινδρόμηση. Αυτή αποτελεί και τη μόνη μη χειρουργική θεραπεία που εμποδίζει

μηχανικά την παλινδρόμηση. Τα αλγινικά άλατα δρουν γρήγορα, είναι μακράς διάρκειας, φθηνά και δεν έχουν γνωστές παρενέργειες(18).

Χειρουργική θεραπεία

Η λαπαροσκοπική ή η κατά Nissen θολοπλαστική αποτελεί εδραιωμένη χειρουργική θεραπεία για την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, με αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο η θέση της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της ΛΦΠ είναι αμφίβολη. Δεν προτείνεται η εφαρμογή της θολοπλαστικής κατά Nissen σε ασθενείς με εμμένονσα Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση.

2.9 Έρευνα – ερωτήματα

Συμπληρωματική αγωγή

Κάποιοι συγγραφείς προσπάθησαν να επηρεάσουν τις γαστροοισοφαγικές συσπάσεις για να αποτρέψουν την παλινδρόμηση. Ωστόσο, η προσθήκη προκινητικού σκευάσματος στη θεραπεία με PPI δεν βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τα συμπτώματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με PPI. Άλλη μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη Βακλοφαίνης (Baclofen) βελτίωσε το δείκτη συμπτωμάτων σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονταν σε θεραπεία με PPI. Το Baclofen πιστεύεται ότι ελαττώνει την παροδική χαλάρωση του κατώτερου οισοφάγου σφιγκτήρα.

Μη όξινη δίαιτα και αλκαλικό ύδωρ

Εικάζεται ότι η πεψίνη, που εναποτίθεται στον λαρυγγικό ιστό, **ενεργοποιείται** από εξωγενή ιόντα υδρογόνου που προέρχονται από οποιαδήποτε πηγή, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής. Με βάση τα παραπάνω, μελετήθηκε η αγωγή

ασθενών με ΛΦΠ που ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με PPI και δοκιμάστηκε μια περιορισμένη μη όξινη δίαιτα για 2 εβδομάδες, όπου τα συμπτώματα βελτιώθηκαν στο 95% των ασθενών.

Η πεψίνη **αδρανοποιείται** οριστικά σε αλκαλικό ύδωρ με pH 8,8 προτάσσοντας τα θεραπευτικά οφέλη του αλκαλικού ύδατος σε ασθενείς με ΛΦΠ.

Βιοδείκτες(Biomarkers) της Παλινδρόμησης

Φλεγμονώδεις Κυτοκίνες (Inflammatory Cytokines)

Πολλοί δείκτες έχουν εμπλακεί στη φλεγμονή του οισοφαγικού βλεννογόνου που προκαλεί η παλινδρόμηση. Έχει βρεθεί ότι η ΓΟΠ μεταβάλλει την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), μιας κυτοκίνης που παίζει ρόλο στην οξεία φλεγμονή και στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Τα επίπεδα IL-6 στον οισοφάγο αυξάνονται ανάλογα με το βαθμό παλινδρόμησης και ελαττώνονται μετά τη θεραπεία της ΓΟΠ. Αυξημένη έκφραση της IL-8 έχει επίσης συσχετιστεί με παλινδρόμηση και ειδικά σε οισοφάγο με δυσπλασία Barrett και αδενοκαρκίνωμα. Μείωση των επιπέδων IL-8 παρατηρήθηκε μετά από χειρουργική θεραπεία της παλινδρόμησης. Σε μια μελέτη εργαστηρίου βρέθηκε αυξημένη έκφραση IL-8 και άλλων δεικτών φλεγμονής μετά από έκθεση σε πεψίνη.

Καρβονική ανυδράση

Η καρβονική ανυδράση είναι ένα αμυντικό συστατικό που καταλύει την ενυδάτωση του διοξειδίου του άνθρακα παράγοντας διττανθρακικά, τα οποία ουδετεροποιούν την παλινδρόμηση στον εξωκυττάριο χώρο. Στον οισοφάγο η καρβονική ανυδράση σχεδόν εξουδετερώνει το pH της όξινης παλινδρόμησης. Μια αύξηση στην έκφραση της καρβονικής ανυδράσης III μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιθηλιακής υπερπλασίας και

πιθανά σημείο ιστολογικής υπερπλασίας λόγω οισοφαγίτιδας. Σε ασθενείς με ΛΦΠ, παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκφραση της καρβονικής ανυδράσης σε ιστοτεμάχια βιοψιών από διαφορετικά σημεία. Για παράδειγμα, σε έδαφος ΛΦΠ και πεψίνης, η έκφραση της καρβονικής ανυδράσης παρουσίασε τοπογραφικές διακυμάνσεις: **ελάττωση** στις φωνητικές χορδές, με αποτέλεσμα την επιδείνωση των βλαβών που προκαλούνται από τα οξέα, και **αύξηση** στην οπίσθια εντομή του λάρυγγα, παρουσιάζοντας συσχέτισης μεταξύ του επιπέδου του ενζύμου και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων.

E-Cadherin

Η πρωτεΐνη E-cadherin παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργίας φραγμού του επιθηλίου. Η πεψίνη διασπά στις ενδοκυττάρια δομές που είναι υπεύθυνες για τη μεσοκυττάρια συνοχή. Τα επίπεδα E-cadherin φαίνεται να φθίνουν στην ΛΦΠ αλλά παραμένει αδιευκρίνιστο αν αυτή η μείωση οφείλεται στην παρουσία των ίδιων των στοιχείων της παλινδρόμησης (οξέα-πεψίνη) ή στην φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από αυτή. Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι η E-cadherin είναι ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη και ότι η απώλεια της έκφρασής της είναι το πρώτο βήμα στην εμφάνιση όγκων.

Βλεννίνες

Οι βλεννίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται από διαφορετικούς τύπους επιθηλιακών κυττάρων σε περιοχές εκτεθειμένες σε μεταβολές του pH, σε συγκεντρώσεις ιόντων, σε ενυδάτωση και οξυγόνωση. Οι λειτουργίες των βλεννινών περιλαμβάνουν προστασία, λίπανση, μεταφορά, ανανέωση και διαφοροποίηση του επιθηλίου, διαμόρφωση του κυτταρικού κύκλου, προσκόλληση και μεταγωγή του κυτταρικού σήματος. Η ΛΦΠ προκαλεί ελάττωση των βλεννινών, με αποτέλεσμα

ελαττωμένη προστασία του επιθηλίου. Σε ασθενείς με οισοφαγίτιδα λόγω παλινδρόμησης έχει παρατηρηθεί ελάττωση των βλεννίνων.

Χολικά οξέα

Το περιεχόμενο της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης μπορεί να περιέχει χολικά οξέα, που φτάνουν φυσιολογικά στο στομάχι από το δωδεκαδάκτυλο, είτε σε περίοδο νηστείας είτε μεταγευματικά. Έχει αποδειχθεί ότι σχεδόν όλες οι «όξινες» παλινδρομήσεις θα πρέπει να θεωρούνται μικτές και ότι χολικά οξέα βρίσκονται στο στομάχι ανεξάρτητα από το pH του περιβάλλοντος. Για το λόγο αυτό, αρκετές μελέτες διερευνούν το ρόλο των χολικών αλάτων ως επιβλαβούς παράγοντα για τον βλεννογόνο του οισοφάγου και του λάρυγγα, καθώς και τη σημασία κάθε συστατικού της παλινδρόμησης στην παθογένεια της ΛΦΠ(19).

Βασικά σημεία (Key points)

- Η τροποποίηση της διατροφής και του τρόπου ζωής θα μπορούσε να συσχετιστεί με την βελτίωση των λαρυγγοφαρυγγικών συμπτωμάτων και τη δυσφωνία.
- Η πιθανή θετική επίδραση της αλκαλικής, πρωτεϊνικής δίαιτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή οξύτητα, θα μπορούσε να εξηγηθεί από πλήθος παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που δρουν στην τονικότητα του οισοφαγικού σφιγκτήρα, στην παραγωγή οξέος και πεψίνης και στον χρόνο γαστρικής εκκένωσης.

- Μοριακές μελέτες διεξάγονται με σκοπό την αναγνώριση δεικτών (biomarkers) της παλινδρόμησης, όπως οι ιντερλευκίνες, η καρβονική ανυδράση, η E-cadherin και οι βλεννίνες (mucins). Ωστόσο, περισσότερη έρευνα απαιτείται για την εδραίωση ενός αξιόπιστου διαγνωστικού τεστ για τη ΛΦΠ και για τον καθορισμό του μηχανισμού που προκαλεί τη βλεννογονική βλάβη, ώστε να αναπτυχθούν νέες θεραπείες και να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία της νόσου.
- Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, η πεψίνη εξασθενίζει τις λειτουργίες του βλεννογόνου του ανώτερου αεραγωγού και επηρεάζει τις προστατευτικές πρωτεΐνες CAIII (καρβονική ανυδράση III) και Sep70. Επιπλέον διεξάγονται μελέτες σχετικά με την αναστολή της πεψίνης ως θεραπεία της ΛΦΠ.
- Εκ νέου διαφορική διάγνωση σχετικά με άλλες αιτίες λαρυγγικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργίας, της ιγμορίτιδας ή των πνευμονικών διαταραχών, θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπείες ΛΦΠ.
- Εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη σχετικά με τις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις για τη διάγνωση της ΛΦΠ και καμία εξέταση δεν θεωρείται παθολογική (Gold standard).
- Η συσχέτιση μεταξύ λαρυγγικών ευρημάτων, συμπτωμάτων και pHμετρίας είναι ασθενής. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι το ακριβές καλό ιστορικό και η λαρυγγοσκόπηση είναι σημαντικά για την ορθή αντιμετώπιση των περιστατικών ΛΦΠ, ακριβώς επειδή δεν υπάρχει Gold standard για τη διάγνωση (18, 20, 21).

3. Όσφρηση

3.1 Ανατομία της όσφρησης

Από τα κύρια αισθητήρια συστήματα (όραση, όσφρηση, γεύση, ακοή και ισορροπία), αυτό της όσφρησης είναι από τα παλαιότερα. Παρουσιάζει **κεντρική** και **περιφερική μοίρα**.

Η **κεντρική μοίρα** αποδίδεται με μια λέξη ως ρινεγκέφαλος (rhinencephalon). Ο ρινεγκέφαλος αναφέρεται και ως αρχέγονος οσφρητικός λοβός και περιλαμβάνει τον οσφρητικό βολβό, την οσφρητική ταινία, τις έξω και έσω οσφρητικές χορδές, τμήμα του συμπλέγματος της αμυγδαλής, τμήμα του απιοειδούς φλοιού. Σε αντίθεση με άλλα αισθητήρια συστήματα, οι προσαγωγές οσφρητικές οδοί παρακάμπτουν τον θάλαμο για να φτάσουν στον οσφρητικό φλοιό.

Οι οσφρητικοί βολβοί είναι δύο και αποτελούν το πρώτο τμήμα του οσφρητικού συστήματος εντός του εγκεφάλου. Βρίσκονται εντός του οσφρητικού βοθρίου, το έδαφος του οποίου είναι το τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς οστού. Τα πλάγια του οσφρητικού βοθρίου αποτελούνται από τις πλάγιες επιφάνειες του μετωπιαίου οστού που είναι κυρτές πάνω από τους οφθαλμικούς κόγχους. Από τους νευρώνες του οσφρητικού φλοιού και του πρόσθιου οσφρητικού πυρήνα φυγόκεντρες ίνες κατευθύνονται στον οσφρητικό βολβό, καθώς επίσης φυγόκεντρες ίνες από τους νευρώνες της διαγώνιας ζώνης του Broca καταλήγουν στην οσφρητική θεμέλια ουσία και στα οσφρητικά σπειράματα του οσφρητικού βολβού.

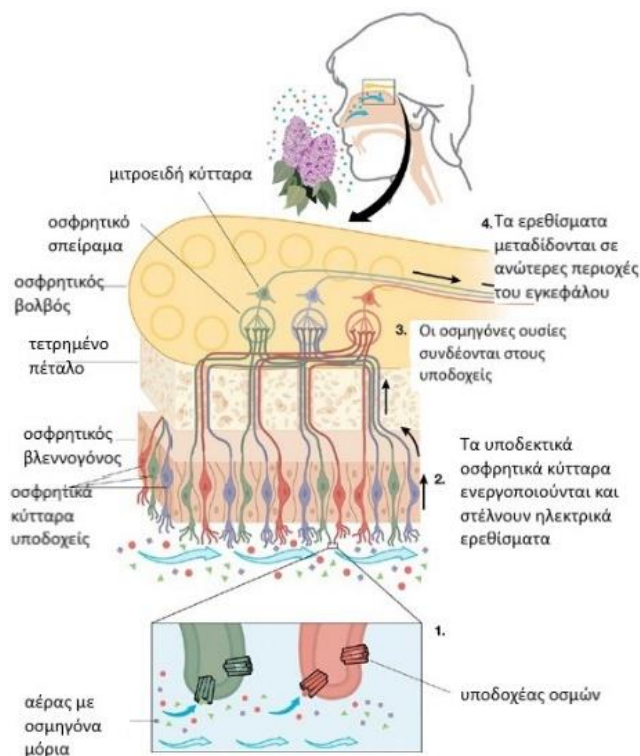
Κάθε **οσφρητικός βολβός** αποτελείται από (εικ.2)(22):

- Μιτροειδή κύτταρα
- Θυσανωτά κύτταρα
- Κοκκώδη κύτταρα

Ιστολογικά περιλαμβάνει τρεις στιβάδες:

- Τη στιβάδα των μιτροειδών κυττάρων (οι νευρίτες τους φέρονται κατά μήκος της οσφρητικής ταινίας και καταλήγουν στον κύριο, πρωτογενή, οσφρητικό φλοιό)
- Τη στιβάδα των κοκκωδών κυττάρων
- Τη στιβάδα των σπειραμάτων , όπου τα μιτροειδή κύτταρα του βολβού συνάπτονται με τα οσφρητικά νημάτια των υποδεκτικών οσφρητικών κυττάρων.

Ο οσφρητικός βολβός δέχεται ίνες από τον ετερόπλευρο βολβό μέσω της οσφρητικής ταινίας.



Εικόνα 2 Οσφρητικό επιθήλιο-οσφρητικός βολβός (22)

Η **περιφερική μοίρα** αποτελείται από το οσφρητικό επιθήλιο και τα οσφρητικά νευρικά ινίδια.

Το οσφρητικό επιθήλιο καλύπτει την οροφή της ρινικής κοιλότητας κοιλιακά του τετρημένου πετάλου του ηθμοειδούς, την άνω ρινική κόγχη και επεκτείνεται μερικώς σε τμήμα της μέσης ρινικής κόγχης. Επίσης ο βλεννογόνος του διαφράγματος που γειτνιάζει με την άνω κόγχη καλύπτεται επιμέρους από οσφρητικό επιθήλιο. Η συνολική του έκταση είναι περίπου 2-3 τετραγωνικά εκατοστά (23).

Ο **οσφρητικός βλεννογόνος** αποτελείται από:

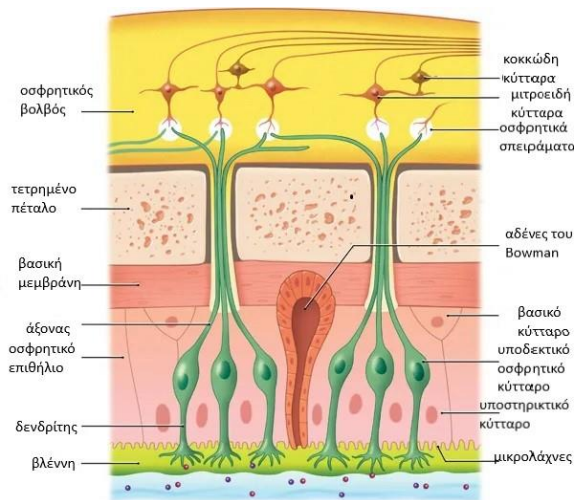
- Οσφρητικά κύτταρα υποδοχείς (ή υποδεκτικά οσφρητικά κύτταρα)
- Κύτταρα της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου (ή βασικά κύτταρα), από τα οποία προέρχονται οι άωρες μορφές των ειδικών κυττάρων υποδοχέων

- Υποστηρικτικά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του οσφρητικού επιθηλίου και περιβάλλουν τους δενδρίτες των υποδεκτικών οσφρητικών κυττάρων.

Τα υποστηρικτικά κύτταρα είναι κροσσωτά και, εκτός από τη στήριξη που παρέχουν στα κύτταρα υποδοχείς, έχουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στη ροή ιόντων και μορίων μεταξύ της βλέννης και του επιθηλίου, επιδρώντας στη μετάδοση του οσφρητικού ερεθίσματος.

Ο οσφρητικός βλεννογόνος έχει διακριτά χαρακτηριστικά καθ' όλο το βάθος του, παρουσιάζοντας διαστρωμάτωση από τη ρινική κοιλότητα προς τη βασική μεμβράνη, με την παρακάτω σειρά (εικ 3) (24):

- Στρώμα βλέννης, που περιβάλλει τις ελεύθερες απολήξεις των οσφρητικών κυττάρων-υποδοχέων
- Μικρολάχνες των υποστηρικτικών κυττάρων
- Πόρους των βλεννοπαραγωγών αδένων (Bowman)
- Νευροαισθητηριακά οσφρητικά υποδεκτικά κύτταρα
- Βασική μεμβράνη



Εικόνα 3 Μεγέθυνση ανατομίας οσφρητικού βλεννογόνου

Η βασική μεμβράνη είναι ισχυρή και αποτελείται από συνδετικό ιστό με αδενικά στοιχεία, ινίδια του οσφρητικού νεύρου, αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, τελικά νευρικά στοιχεία και στοιχεία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Διαφέρει από τη βασική μεμβράνη του αναπνευστικού βλεννογόνου, όπως και ο οσφρητικός βλεννογόνος διαφέρει από τον αναπνευστικό, παρουσιάζοντας μεγαλύτερο πάχος με περισσότερες σειρές κυττάρων.

Ο οσφρητικός βλεννογόνος έχει διακριτούς αδένες και μεγαλύτερη πληθώρα δεσμίδων αξόνων. Οι αδένες του Bowman έχουν σωληνοκυψελιδική μορφολογία και παράγουν βλεννώδεις εκκρίσεις που μεταφέρονται στην επιφάνεια μέσω ενιαίου πόρου. Οι βλεννώδεις εκκρίσεις προστατεύουν το επιθήλιο και δρουν ευεργετικά στις λειτουργίες του, καθώς διευκολύνουν την πρόσβαση των οσμηγόνων ουσιών στους οσφρητικούς υποδοχείς.

Τα **νευροαισθητηριακά οσφρητικά κύτταρα-υποδοχείς** είναι μεγάλα και συχνά καταλαμβάνουν όλο το πάχος του επιθηλίου. Το σώματα των νευρικών κυττάρων είναι σφαιρικά με επίσης σφαιρικό πυρήνα και ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Έχουν αδιακλάδωτους δενδρίτες που εκτείνονται στην ελεύθερη επιφάνεια του επιθηλίου και

άξονες που εκτείνονται στο βασικό τμήμα και προβάλλουν εντός της βασικής μεμβράνης. Μιτοχόνδρια βρίσκονται συγκεντρωμένα στους δενδρίτες, οι οποίοι καταλήγουν σε διογκώσεις του 1-2 mm , τα **οσφρητικά κομβία (olfactory knobs)**. Τα τελευταία μπορεί να εκτείνονται πέρα από το ελεύθερο όριο, εντός της ρινικής κοιλότητας. Από κάθε οσφρητικό κομβίο ξεκινούν **10-25 οσφρητικά ινίδια** σχηματίζοντας ένα πυκνό δίκτυο κυτταρικών απολήξεων και βλέννης.

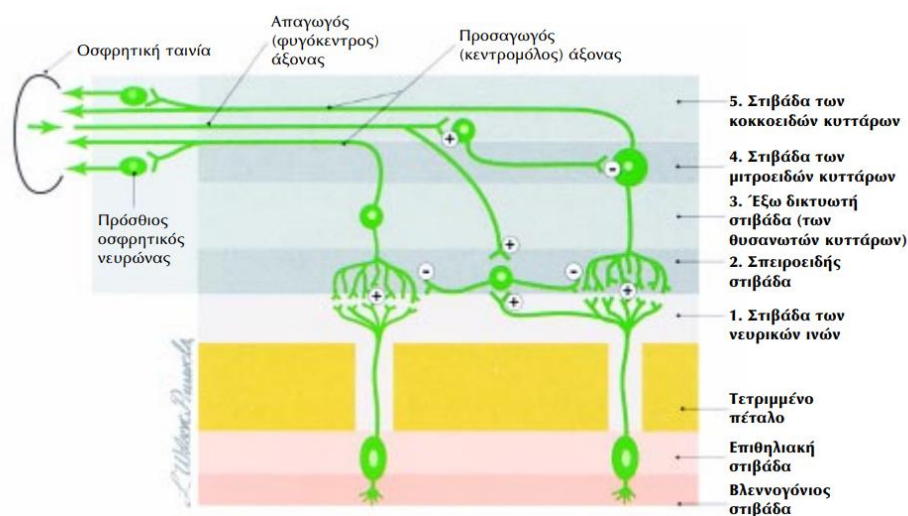
Κάθε οσφρητικό κύτταρο-υποδοχέας εκφράζει **μία** μόνο από τις πολυάριθμες πρωτεΐνες-υποδοχείς οσμηγόνων ουσιών.

Οι άξονες των κυττάρων -υποδοχέων είναι αμύελοι και εξαιρετικά λεπτοί σε διάμετρο (0.1–0.7mm). Εντός του επιθηλίου οι άξονες αυτοί σχηματίζουν ενδοεπιθηλιακές δέσμες και αφού διαπεράσουν τη βασική μεμβράνη σχηματίζουν μεγαλύτερες δέσμες, τα **οσφρητικά νημάτια**. Τα οσφρητικά νημάτια μετά τη βασική μεμβράνη περιβάλλονται από καλυπτήρια (glial) κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και πιθανότατα προάγουν την αξονογένεση, μετά από στρες / τραυματισμό ή εξυπηρετούν το σχηματισμό νέων οσφρητικών κυττάρων (25-27).

Αφού διασχίσουν τη βασική μεμβράνη, τα οσφρητικά νημάτια εισέρχονται στον πρόσθιο κρανιακό βόθρο διαμέσου του τετριμμένου πετάλου του ηθμοειδούς και καταλαμβάνουν ολόκληρη την κοιλιακή επιφάνεια του οσφρητικού βολβού (28, 29)

Τα τρήματα του τετριμμένου πετάλου του ηθμοειδούς οστού παρουσιάζουν τεκμηριωμένη προϊούσα μείωση που σχετίζεται με την ηλικία (30), δηλαδή προφανώς οστεοποιούνται καθώς τα οσφρητικά νεύρα μειώνονται σε αριθμό (31). Άλλωστε έχει βιβλιογραφικά αναφερθεί μείωση του αριθμού των νευρώνων στον οσφρητικό βολβό, που σχετίζεται με την ηλικία (32).

Η οσφρητική οδός αποτελείται από δύο νευρώνες, τα κύτταρα του βλεννογόνου και του βολβού, και δεν συνάπτεται με τους θαλαμικούς πυρήνες (25) (εικ. 4).



Εικόνα 4 οσφρητική οδός από το οσφρητικό επιθήλιο ως την οσφρητική ταινία. (Linda Wilson-Pauwels et al., 2006)(33)

3.2 Φυσιολογία της όσφρησης

Κατά την εισπνοή του αέρα οι οσμηγόνες ουσίες φτάνουν στο επιθήλιο από τη ρινική κοιλότητα (ορθορρινική όσφρηση) αλλά και από τον στοματοφάρυγγα μέσω του ρινοφάρυγγα (οπισθορρινική όσφρηση). Στη συνέχεια, για να συντελεστεί η διέγερση των οσφρητικών υποδεκτικών κυττάρων, προηγείται διάλυση των οσμηγόνων ουσιών στην οσφρητική βλέννη και μεταφορά τους με τη βοήθεια εξειδικευμένων δεσμευτικών πρωτεϊνών προς τους κροσσούς των οσφρητικών κυττάρων υποδοχέων. Οι τελευταίοι στερούνται βραχιόνων δυνεΐνης και συνεπώς ενδογενούς κινητικότητας, γεγονός που καθιστά τις δεσμευτικές πρωτεΐνες που αναφέρθηκαν απαραίτητες.

Η επιτυχία της παραπάνω διαδικασίας απαιτεί οι οσμηγόνες ουσίες να διαθέτουν χαρακτηριστικά όπως η πτητικότητα, η λιποφιλία, η υδροφιλία, η χαμηλή πολικότητα και το μοριακό βάρος μικρότερο από 294 (34, 35). Με τον τρόπο αυτό προκαλείται ηλεκτρικό δυναμικό και κατά συνέπεια οσφρητικό ερέθισμα(36).

Το οσφρητικό σύστημα, παρά το ότι βρίσκεται στο ανώτερο τμήμα της μύτης και όχι σε στενή σχέση με το κυρίως ρεύμα αέρα της ρινικής αναπνοής, επηρεάζεται από μεταβολές που συμβαίνουν σε αυτό. Στο επίπεδο της ρινικής βαλβίδας το ρεύμα αέρα αλλάζει κατεύθυνση και από ανοδικό γίνεται οριζόντιο, η ταχύτητά του μειώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα η ροή από γραμμική αρχικά, να γίνεται στροβιλώδης. Το γεγονός αυτό επιτρέπει τη μεγαλύτερη σε χρονική διάρκεια επαφή του αέρα με το βλεννογόνο. Στην αναπνοή ηρεμίας μόνο ένα μικρό μέρος του ρεύματος αέρα κατευθύνεται στην οσφρητική σχισμή (10- 15%), ποσοστό που μπορεί να φτάσει το 20% με αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια. Κατά την πορεία του εισπνεόμενου αέρα προς την οσφρητική σχισμή, παρεμβάλλεται η μέση ρινική κόγχη η οποία επηρεάζει με τη θέση και το σχήμα της την δίοδο προς την οσφρητική περιοχή (37).

Η διακριτική ικανότητα του οσφρητικού συστήματος είναι εξαιρετικά μεγάλη, με δυνατότητα αναγνώρισης περίπου 10.000 διαφορετικών ουσιών. Ωστόσο στην πράξη η ικανότητα του οσφρητικού επιθηλίου να αναγνωρίζει και να κωδικοποιεί οσμές με την δομή που διαθέτει είναι απεριόριστη (38).

3.2.1 Ο ρόλος της όσφρησης

Ο ρόλος της όσφρησης είναι να εντείνει την προσοχή έναντι δυνητικών κινδύνων και απειλών πχ δηλητηριώδεις οσμές, αλλά και έναντι ωφέλιμων στοιχείων όπως η τροφή.

Η οσφρητική λειτουργία μέσω του οσφρητικού νεύρου μαζί με την οδό του τριδύμου, συγκροτούν ένα σύστημα επιτήρησης-ασφάλειας, ώστε να φιλτράρεται ο αέρας που εισέρχεται στο ανώτερο αναπνευστικό και να ανιχνεύεται τυχόν έκθεση σε περιβαλλοντικούς κινδύνους. Αυτή η καθοδήγηση κυριαρχείται από την αίσθηση - δυσάρεστη ή ευχάριστη- που προκαλεί το οσμηρό αντικείμενο (π.χ. φαγητό) και η οποία, σε μεγάλο βαθμό καθορίζεται από την προηγούμενη εμπειρία-επαφή του ατόμου με αυτό το αντικείμενο.

Σε μεγάλο βαθμό η προτίμηση σε διάφορες οσμές προκύπτει μέσα από μια διαδικασία εκμάθησης (39),(40). Η προηγούμενη επαφή με τις τροφές και ο συσχετισμός της οσμής τους με θετικά ή αρνητικά συναισθήματα, αποθηκεύονται στη μνήμη και σε μελλοντική επαφή αναγνωρίζονται και ανακαλούνται (41, 42).

Έτσι, τα ισχυρά θετικά ή αρνητικά συναισθήματα που συχνά προκαλούνται από μυρωδιές διαμορφώνονται από προηγούμενη εμπειρία και πιστεύεται ότι ενισχύουν την αντίστοιχη συμπεριφορική απόκριση (43).

Η όσφρηση παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη τροφής, αφού οι οσμές βοηθούν στον εντοπισμό των τροφίμων και υποδεικνύουν την εδωδιμότητά τους (44). Επιπλέον σημαντική για την αντίληψη των τροφίμων, είναι η οπισθορρινική οδός. Τα οσμηρά μόρια μπορούν επίσης να φτάσουν στο οσφρητικό επιθήλιο από τη στοματική κοιλότητα μέσω του ρινοφάρυγγα. Η διαδρομή τους ενισχύεται από κινήσεις της γλώσσας, των παρειών και του τραχήλου, που εκτελούν ρόλο αντλίας και προώθησης των μορίων αυτών οπισθορρινικά στην οσφρητική σχισμή(45, 46).

Ασυμφωνία μεταξύ της οσφρητικής-γευστικής αντίληψης και της προσδοκίας που σχηματίζεται πριν από την κατάποση μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη του φαγητού.

Αρκετοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την όσφρηση εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης επηρεάζοντας τις αποφάσεις σχετικά με την ποσότητα, την ποιότητα της τροφής προς κατανάλωση, αλλά και τη χρονική στιγμή του φαγητού (47, 48).

Η όσφρηση εμπλέκεται επίσης στην κοινωνική-διαπροσωπική επικοινωνία μέσω της επίδρασής της στην ευχαρίστηση που περιλαμβάνει εκτός από τη διατροφή, τη σεξουαλικότητα και τη διάθεση. Οι οσμές έχουν αντίκτυπο στην αναπαραγωγική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένων της αποφυγής αιμομιξίας και της επιλογής συντρόφου. Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν τη σημασία της όσφρησης σε διαδικασίες όπως το ζευγάρωμα και η αναγνώριση συγγένειας (49, 50), η ανίχνευση φερομονών (51-53), ο δεσμός μητέρας-βρέφους (53), οι προτιμήσεις τροφίμων (54, 55), καθώς και η μακροζωία (56) και η συναισθηματική μετάδοση (57).

3.3 Διαταραχές όσφρησης

Τα σώματα των ειδικών κυττάρων υποδοχέων που βρίσκονται στο οσφρητικό επιθήλιο, είναι εκτεθειμένα σε διάφορους επιβλαβείς παράγοντες που μπορούν να εισέλθουν στη ρινική κοιλότητα. Ο κίνδυνος όμως αυτός αντισταθμίζεται από τη μοναδική ικανότητα των οσφρητικών κυττάρων υποδοχέων να αναγεννώνται από τα βασικά κύτταρα του επιθηλίου ακόμα και σε ενήλικες (38).

Η αποσαφήνιση της φύσης του εκφυλισμού και της αναγέννησης μέσα στο οσφρητικό νευροεπιθήλιο βρίσκεται συνεχώς υπό έρευνα. Σε αντίθεση με τους αισθητικούς νευρώνες άλλων μεγάλων συστημάτων, εκείνοι του οσφρητικού επιθηλίου έχουν την τάση να αντικαθίστανται μετά από τραυματισμό. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κατάσταση είναι πολύ πιο περίπλοκη καθώς πολλά κύτταρα-υποδοχείς είναι

σχετικά μακρόβια, παρά τη συνεχή νευρο-αναγέννηση εντός του οσφρητικού επιθηλίου. Ακόμη, είναι πιθανή η παρουσία δεξαμενής ανώριμων κυττάρων-υποδοχέων τα οποία δεν έχουν υποστεί τελική ωρίμανση σε νευρώνες (58), και τόσο ενδογενείς όσο και εξωγενείς παράγοντες προάγουν τον θάνατο των κυττάρων-υποδοχέων και την αναπλήρωσή τους από τα προγονικά αυτά βλαστοκύτταρα (59).

3.3.1 Ταξινόμηση οσφρητικών διαταραχών

Οι οσφρητικές διαταραχές μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις γενικές κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό βλάβης:

- Διαταραχή αγωγιμότητας λόγω απόφραξης των ρινικών οδών
- Νευροαισθητήρια διαταραχή λόγω βλάβης στο οσφρητικό νευροεπιθήλιο
- Κεντρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (60).

Ωστόσο συχνά οι μηχανισμοί που οδηγούν στην οσφρητική διαταραχή αλληλεπικαλύπτονται.

Και ενώ οι περισσότερες οσφρητικές διαταραχές είναι επίκτητες, περιγράφεται η απουσία αίσθησης όσφρησης ήδη από τη γέννηση και ονομάζεται συγγενής ανοσμία. Αυτή περιλαμβάνει συγγενή ανοσμία που προκαλείται από συγκεκριμένη γενετική διαταραχή όπως το σύνδρομο Kallmann ή η συγγενής αναισθησία στον πόνο. Πιο σπάνια εμφανίζεται ως μεμονωμένη συγγενής ανοσμία χωρίς άλλες εκδηλώσεις. Η μεμονωμένη συγγενής ανοσμία είναι σπάνια σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό της πάθησης. Μια άλλη πιθανή εκδήλωση είναι στο σύνδρομο CHARGE, ένα σπάνιο σύνδρομο που προκαλείται από μια ανωμαλία στο χρωμόσωμα 8. Σε αυτούς τους

ασθενείς, ο οσφρητικός βολβός είναι συνήθως υποπλαστικός ή απλαστικός και συνοδεύεται από ρηχή οσφρητική αύλακα(61):

Πίνακας 5 Συγγενής Ανοσμία

Συγγενής Ανοσμία
Μεμονωμένη συγγενής ανοσμία
Συγγενής πάθηση • Σύνδρομο Kallmann • Συγγενής αναισθησία στον πόνο • Σύνδρομο CHARGE

Μια διαφορετική σημαντική διάκριση των οσφρητικών διαταραχών είναι η διαίρεση σε **ποσοτικές** και **ποιοτικές** διαταραχές (πίνακας 6).

Πίνακας 6 Τύποι οσφρητικών διαταραχών

Τύποι οσφρητικών διαταραχών
Ποσοτικές διαταραχές
• Υποσμία
• Ανοσμία - Συγγενής ανοσμία - Επίκτητη ανοσμία
Ποιοτικές διαταραχές
• Παροσμία
• Φαντοσμία

α. Ποσοτικές διαταραχές

Οι ποσοτικές διαταραχές αφορούν την μειωμένη ικανότητα αντίληψης της ύπαρξης οσμών, χωρίς διαταραχή στην αναγνώρισή τους και χωρίς παραμόρφωση στην ποιότητά τους.

Υποδιαιρούνται δε ανάλογα με τη βαρύτητά τους σε **υποσμία, ανοσμία, λειτουργική ανοσμία, ειδικές ανοσμίες και υπεροσμία.**

Η φυσιολογική λειτουργία της όσφρησης αναφέρεται ως **νορμοσμία**. Η υποσμία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οσφρητική λειτουργία και εκδηλώνεται με ελαττωμένη, αλλά όχι μηδενική, αντίληψη των οσφρητικών ερεθισμάτων. Η ανοσμία αφορά πλήρη απώλεια της οσφρητικής λειτουργίας.

Εκτός από την **ολική ανοσμία** υπάρχει και η **λειτουργική ανοσμία**, στην οποία ο ασθενής έχει σημαντικά μειωμένη οσφρητική λειτουργικότητα σε βαθμό που δεν του είναι καθόλου χρήσιμη στην καθημερινή του ζωή.

Επιπλέον, υπάρχουν **ειδικές ανοσμίες**, δηλαδή αδυναμία όσφρησης συγκεκριμένων μόνο οσμών, που θεωρούνται φυσιολογικές και έχουν μικρή κλινική σημασία.

Τέλος, η **υπεροσμία** είναι η ποσοτικά αυξημένη οσφρητική αντίληψη, σε μη φυσιολογικό επίπεδο. Είναι εξαιρετικά σπάνια και έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με ημικρανίες και ορισμένες νευρολογικές παθήσεις (62).

β. Ποιοτικές διαταραχές

Οι ποιοτικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από αντιληπτές αλλαγές στην ποιότητα των οσμών, που συχνά συνδυάζονται με ποσοτικές διαταραχές, ενώ είναι σπάνιο να υπάρχουν μόνο ποιοτικές διαταραχές. Οι ποιοτικές διαταραχές πιο συχνά χαρακτηρίζονται ως δυσάρεστες αισθήσεις και διακρίνονται στις **παροσμίες** και τις **φαντοσμίες** (63).

Παροσμία είναι η διαστρεβλωμένη αντίληψη μιας οσμής παρουσία μιας οσμηγόνου πηγής, ενώ φαντοσμία είναι η αντίληψη οσμής εν τη απουσία οσμηγόνου πηγής (64).

Οι φαντοσμίες και οι παροσμίες προκαλούνται συνήθως από τις κλασικές αιτίες οσφρητικής απώλειας, για παράδειγμα, νόσο παραρρινίων, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή τραύμα κεφαλής (65). Ωστόσο ποιοτικές οσφρητικές διαταραχές φαίνεται να εμφανίζονται και κατά τη διάρκεια καταστάσεων νευρωνικού εκφυλισμού ή αναγέννησης. Οι φανταστικές οσμές εμφανίζονται συχνά ως συνοδό σύμπτωμα σε ψυχιατρικές ή νευρολογικές ασθένειες, αλλά μπορεί να εκδηλωθούν και ως μεμονωμένο σύμπτωμα (64, 66).

3.3.2 Επιδημιολογία οσφρητικών διαταραχών

Ο πραγματικός επιπολασμός και η επίπτωση είναι ασαφή παρόλο που η οσφρητική δυσλειτουργία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Οι εκτιμήσεις ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τα δημογραφικά δείγματα, τους ορισμούς των διαταραχών και την τεχνική αξιολόγησης (66).

Μελέτες επιπολασμού της οσφρητικής δυσλειτουργίας στο γενικό πληθυσμό φανερώνουν ποσοστά από 19% έως 24% , με υψηλότερο επιπολασμό σε ηλικιωμένους άνδρες (67, 68). Μια συστηματική ανάλυση του Desiato το 2020 υπολογίζει τον

επιπολασμό των οσφρητικών διαταραχών περίπου στο 22% του γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία ενώ οι διευρυμένες οσφρητικές δοκιμασίες είναι πιο ευαίσθητες από τα σύντομα τεστ αξιολόγησης της όσφρησης. Οι υποκειμενικές μετρήσεις με τεστ αυτοαναφοράς οσφρητικών διαταραχών υποτιμούν τον πραγματικό επιπολασμό κατά 20% περίπου, ενώ τα αντικειμενικά τεστ τον μετρούν κοντά στο 29%. Στις ΗΠΑ ο πληθυσμός άνω των 50 ετών παρουσιάζει επιπολασμό οσφρητικών διαταραχών στο 27.5%, δηλαδή περίπου 32 εκατομμύρια κατοίκων(69).

Ωστόσο, η άγνοια της απώλειας-ελάττωσης οσφρητικής ικανότητας είναι συχνή (70), ίσως επειδή οι οσφρητικές πληροφορίες σε μεγάλο βαθμό υποβάλλονται σε επεξεργασία ασυνείδητα. Κατά συνέπεια, ο επιπολασμός της αυτοαναφερόμενης απώλειας όσφρησης κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα μεταξύ 1,4% και 15% (71).

Όσον αφορά τη συγγενή ανοσμία, αυτός εκτιμάται σε 1:5000-10 000, με αυτή τη διαταραχή συχνά να διαλάθει της προσοχής και της διάγνωσης (72). Αναφέρεται από τους ίδιους τους ασθενείς ότι πέρασαν περίπου 13 χρόνια μεταξύ του χρόνου που παρατηρήθηκε αρχικά η διαταραχή (περίπου στην ηλικία των 10 ετών) και της τελικής διάγνωσης (73).

Για τις ποιοτικές διαταραχές, ο επιπολασμός είναι σημαντικά χαμηλότερος από ό, τι για τις ποσοτικές διαταραχές. Στο γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της φαντοσμίας εκτιμάται μεταξύ 0,8% και 2,1% (74) και της παροσμίας περίπου στο 4% (75). Μεταξύ των διαφόρων μελετών, τα ποσοστά των οσφρητικών διαταραχών συχνά ποικίλουν, όπως για παράδειγμα η παροσμία, που μπορεί να κυμαίνεται από 10% έως 60% (44, 76, 77). Το γεγονός αυτό πιθανώς υποδηλώνει ότι η ανίχνευση εξαρτάται σε κρίσιμο βαθμό από τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται. Στον πίνακα 7 αναγράφονται διαφορετικά ψυχοφυσιολογικά τεστ όσφρησης που έχουν χρησιμοποιηθεί σε

ερευνητικά ή/και κλινικά περιβάλλοντα. Η ομάδα εργασίας του Position paper on olfactory dysfunction (2017)(66), δεδομένης της διαγνωστικής χρησιμότητας της αξιολόγησης πολλαπλών παραμέτρων της όσφρησης και της εξατομικευμένης σημασίας του τεστ ουδού (threshold test), προτείνει για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση τη χρήση εργαλείων που ενσωματώνουν τη δοκιμασία Ουδού, καθώς και μια δοκιμασία επιπλέον του ουδού, δηλαδή Αναγνώριση ή Διάκριση των οσμών.

Συστάσεις:

- Τα εργαλεία ψυχοφυσιολογικής αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται σε κλινικά και ερευνητικά περιβάλλοντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τεστ του Ουδού οσμής ή/και ένα τεστ Αναγνώρισης ή Διάκρισης οσμών - ιδανικά και τα τρία από αυτά.
- Τα εργαλεία ψυχοφυσικής αξιολόγησης πρέπει να είναι αξιόπιστα και σταθμισμένα για τον πληθυσμό-στόχο.

Πίνακας 7. Διαφορετικά Ψυχοφυσιολογικά tests Όσφρησης(66)

Ψυχοφυσιολογικά tests Όσφρησης	Στοιχεία προς αξιολόγηση
“Sniffin’ Sticks” (original version)	Threshold, discrimination, identification
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test	Threshold, identification
T & T Olfactometer	Threshold, identification
University of Pennsylvania Smell Identification Test	Identification
Smell Diskettes Test	Identification
Cross-Cultural Smell Identification Test	Identification
Pocket Smell Test	Identification
San Diego Odor Identification Test	Identification
Scandinavian Odour Identification Test	Identification
Smell Threshold Test	Threshold
Olfactory Perception Threshold Test	Threshold
Barcelona Smell Test (BAST-24)	Odour detection, identification, memory
Odourized Marker Test	Identification
Snap & Sniff Olfactory Test System	Threshold
Open Essence	Identification

3.3.3 Αιτιολογία οσφρητικών διαταραχών

Τα αίτια των οσφρητικών διαταραχών διακρίνονται αδρά σε συγγενή και επίκτητα αίτια (πίνακας 8).

Πίνακας 8 Αίτια οσφρητικών διαταραχών

Αίτια οσφρητικών διαταραχών	
Συγγενή αίτια	Επίκτητα αίτια
Συνδρομική συγγενής ανοσμία	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
Kallman's Syndrome	Νόσος COVID-19
Σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS)	Τραύμα κεφαλής- κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Σύνδρομο CHARGE	Χρόνια ρινοκολπίτιδα
Μεμονωμένη συγγενής ανοσμία	Νευροεκφυλιστικά νοσήματα
Μεμονωμένες γονιδιακές μεταλλάξεις	Φάρμακα

Οι πιο γνωστές αιτίες της οσφρητικής δυσλειτουργίας είναι οι οξείες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, το τραύμα και η χρόνια νόσος ρινός- παραρρινίων (78, 79).

Η συχνότητα της απώλειας όσφρησης στο γενικό πληθυσμό μετά από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού είναι 18–45% και μετά από ρινοκολπίτιδα 7–56%. Ακολουθούν οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις με ποσοστά από 8–20%, η έκθεση σε τοξικές ουσίες ή/και φαρμακευτικές ουσίες (2–6%) και η συγγενής ανοσμία (0–4%) (80).

Όσον αφορά το πόσο συχνή είναι η απώλεια όσφρησης μεταξύ διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά αποδεδειγμένη απώλεια όσφρησης είναι μάλλον υψηλό: 76-95% μετά από ιογενή λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού, 72-98% σε νόσο ρινός-παραρρινίων κόλπων, 86-94% στο τραύμα της κεφαλής, 67% στην έκθεση σε τοξίνες / φάρμακα και 100% σε συγγενείς περιπτώσεις (80, 81). Σε ένα ποσοστό 12% η διαταραχή της όσφρησης είναι αγνώστου αιτιολογίας (ιδιοπαθής)(82).

Ένα πρόσφατο παράδειγμα μετα-ιογενούς οσφρητικής απώλειας είναι η οσφρητική δυσλειτουργία σε ασθενείς με COVID-19. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της οσφρητικής βλάβης που σχετίζεται με το COVID-19 φαίνεται υψηλότερος σε σχέση με άλλες ιογενείς μη COVID-19 λοιμώξεις, με εκτιμήσεις που κυμαίνονται από 5% έως 85% στις μελέτες αυτοαναφοράς (83).

Η οσφρητική διαταραχή μπορεί να έχει ως αιτία διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Alzheimer (84-87) και της νόσου Parkinson (88-91). Αν και δεν υπάρχουν επαρκώς ελεγμένα δεδομένα, οι ενδοκρινικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης(92), του διαβήτη, της νόσου του Addison, η ανεπάρκεια βιταμινών (κυρίως βιταμίνες A και B και θειαμίνη), καθώς και η νεφρική (93-96) και η ηπατική νόσος σχετίζονται με αλλοιωμένη οσφρητική λειτουργία (97, 98).

Επιπλέον τοξίνες και διάφορες εισπνεόμενες χημικές ουσίες όπως βενζόλιο, μενθόλη, δισουλφίδιο του άνθρακα, διοξείδιο του θείου, βαρέα μέταλλα, ακόμη και σκόνη μπορούν να οδηγήσουν σε οσφρητική δυσλειτουργία (99, 100). Διάφορα φάρμακα όπως στεροειδή, αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη, μακρολίδια, αμινογλυκοσίδες), χημειοθεραπευτικά, αντιόξινα, συμπαθητικομιμητικά, οπιούχα, L-dopa,

αντιθυρεοειδικές ουσίες, μπορεί προσωρινά ή μόνιμα να βλάψουν την όσφρηση. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο αυτές οι ασθένειες, οι χημικές ουσίες και τα φάρμακα οδηγούν σε οσφρητικές αλλοιώσεις είναι ακόμα άγνωστος. (60)

Η συχνότητα των αιτίων της οσφρητικής δυσλειτουργίας αλλάζει με την ηλικία. Για παράδειγμα η συχνότητα της οσφρητικής δυσλειτουργίας λόγω ΚΕΚ μειώνεται με την ηλικία, ενώ η συχνότητα άλλων αιτίων, όπως η λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ή τα ιδιοπαθή αίτια, αυξάνεται με την ηλικία (101).

Στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, ιδιαίτερο ρόλο παίζουν η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων, ο αυτισμός ή οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, καθώς τα παιδιά που πάσχουν από αυτές τις διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο συνοδού οσφρητικής δυσλειτουργίας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται οι διαταραχές αυτές δεν είναι πάντα γνωστός. Αναγνωρίζεται ότι το οίδημα του ρινικού βλενογόννου λόγω ρινίτιδας ή ρινοκολπίτιδας εμποδίζει τη ροή του αέρα εντός της ρινικής κοιλότητας και προκαλεί απώλεια οσφρητικής ικανότητας λόγω **αγωγιμότητας**, καθώς ελαττώνεται η ροή οσμηγόνων ουσιών προς το οσφρητικό επιθήλιο (102-104).

Ωστόσο, ιστοπαθολογικές μελέτες αποκάλυψαν βλάβη στο οσφρητικό επιθήλιο σε φλεγμονώδεις ασθένειες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί επίσης να αναπτυχθεί **νευροαισθητήρια βλάβη**, για παράδειγμα σε αυτοάνοσες ασθένειες όπως η σαρκοείδωση (105), η κοκκιωμάτωση Wegener (106, 107), το σύνδρομο Sjogren (108-110), αλλά και σε ιογενείς λοιμώξεις (111).

Χειρουργική επέμβαση της ρινός, των ιγμορείων, του εγκεφάλου ή των αεραγωγών (λαρυγγεκτομή) και τραύμα όπως κατάγματα βάσης κρανίου(112, 113), μπορεί να

μειώσουν την όσφρηση είτε εμποδίζοντας τη φυσιολογική ροή του αέρα είτε λόγω διαχωρισμού των οσφρητικών ινιδίων (**μικτή διαταραχή νευροαισθητήρια και αγωγιμότητας**).

Συγγενείς διαταραχές, όπως η στένωση της χοάνης ή οι ρινικές κύστες μπορούν να εμποδίσουν τη ροή του ρινικού αέρα και σύνδρομα όπως το σύνδρομο Kallmann, η αγενεσία του οσφρητικού βολβού ή το BBS (σύνδρομο Bardet-Biedl)(114-116) οδηγεί σε ανοσμία λόγω απουσίας ανατομικών δομών.

Η συγγενής ανοσμία παρουσιάζεται σε ποσοστό 3-5%. Αυτή μπορεί να εκδηλώνεται ως μεμονωμένη συγγενή ανοσμία ή σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα, αποτελώντας τη συνδρομική συγγενή ανοσμία(79, 117). Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα συγγενούς ανοσμίας σε συνδυασμό με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό αποτελεί το σύνδρομο Kallmann. Η μεμονωμένη συγγενής ανοσμία είναι μια πολύ σπάνια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία ικανότητας όσφρησης από τη γέννηση, σε κατά τα άλλα φυσιολογικά άτομα. Για παράδειγμα πλήρης αγενεσία των οσφρητικών βολβών σε ενήλικες χωρίς άλλα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα και με φυσιολογικά χαρακτηριστικά του φύλου. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μοριακοί έλεγχοι μπορούν να αποκαλύψουν συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις(118, 119).

4. Όσφρηση και λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση

Η όσφρηση δεν έχει λάβει ακόμη την κατάλληλη προσοχή από τους ωτορινολαρυγγολόγους. Η πρόσφατη συσχέτιση μεταξύ ΛΦΠ και χρόνιας ιγμορίτιδας καθώς και οι ρινικές συνέπειες της ΛΦΠ έχουν προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον (120-122). Η ΛΦΠ έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη ρινική φυσιολογία και αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ άμεσων επιδράσεων της παλινδρόμησης και παθολογικών καταστάσεων της ρινός, χωρίς ωστόσο να εξετάζεται η επίδραση της ΛΦΠ στην οσφρητική λειτουργία.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση πιστεύεται ότι επηρεάζει την οσφρητική λειτουργία με δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός υποστηρίζεται από μελέτες που δείχνουν ότι οι αυξημένες εκκρίσεις πεψίνης στη ρινική κοιλότητα, ειδικά σε ασθενείς με χρόνια ρινική φλεγμονή, έχουν άμεση τοξική επίδραση στον οσφρητικό βλεννογόνο (2, 14, 123, 124). Επιπλέον το ένα τρίτο των ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι παρουσιάζουν ρινοφαρυγγική παλινδρόμηση (124).

Σύμφωνα με τον δεύτερο μηχανισμό, η παλινδρόμηση διεγείρει το πνευμονογαστρικό νεύρο και μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε οσφρητική δυσλειτουργία τύπου αγωγιμότητα, λόγω σοβαρού οιδήματος ρινικού βλεννογόνου και χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Χρόνια φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών καταγράφεται σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (125), υποδηλώνοντας σημαντική δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από αδρενεργική υπολειτουργία σε άτομα με ΓΟΠ. Επιπλέον, οι ασθενείς με τεκμηριωμένη εξωοισοφαγική παλινδρόμηση παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειοκινητικής ρινίτιδας (126).

Όμοια με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά με πιο αραιωμένες συγκεντρώσεις οξέος και σπανιότερα επεισόδια παλινδρόμησης, η ΛΦΠ προκαλεί ταχεία και έντονη εκφύλιση στον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα και οι γευστικοί κάλυκες τραυματίζονται. Επιπλέον, μπορεί να αναπτυχθεί κακοσμία στη στοματική κοιλότητα και επιδείνωση της στοματικής υγιεινής (127).

Έχει η ΛΦΠ ως αποτέλεσμα την αλλοίωση της αίσθησης της όσφρησης; Επί του παρόντος, υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με αυτό το θέμα. Ωστόσο, δεδομένου ότι η οσφρητική δυσλειτουργία προκαλεί σημαντικά πρακτικά προβλήματα αλλά και επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής, δεν πρέπει να παραβλέπεται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Τύπος μελέτης

1.1 Σκοπός και σχεδίαση της έρευνας

Σκοπός της μελέτης είναι: 1) η εκτίμηση της επίδρασης της ΛΦΠ στη ρινική συμφόρηση και στην οσφρητική λειτουργία 2) η αξιολόγηση της απάντησης αυτών των δύο λειτουργιών στην αντιπαλινδρομική θεραπεία.

Υποθέσεις που ελέγχθηκαν:

- i) Η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση επηρεάζει τη ρινική αντίσταση/συμφόρηση (αυξημένη ρινική αντίσταση) και την οσφρητική λειτουργία (ελαττωμένη οσφρητική ικανότητα).
- ii) Η λήψη από του στόματος φαρμακευτικής αντιπαλινδρομικής αγωγής βελτιώνει τη ρινική συμφόρηση και την οσφρητική λειτουργία.

1.2 Επιλογή ερευνητικού δείγματος

Πρόκειται για μία μελέτη κοόρτης (cohort study) ασθενών-μαρτύρων η οποία πραγματοποιήθηκε στην ΩΡΛ κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς - Άγιος Δημήτριος» και αφορά ασθενείς των ΩΡΛ εξωτερικών ιατρείων με ή χωρίς λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση καθώς και ασθενείς του γαστρεντερολογικού ιατρείου με διαγνωσμένη παλινδρόμηση.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πλήρη ωτορινολαρυγγολογικό έλεγχο.

Εφαρμόστηκαν τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

- οξεία ή χρόνια ρινοκολπίτιδα

- αλλεργική ρινίτιδα
- ρινικοί πολύποδες
- σοβαρού βαθμού σκολίωση ρινικού διαφράγματος που αποφράσσει τον ρώθωνα
- παρούσα χρήση ρινικών στεροειδών, αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών, αναστολέων αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστών υποδοχέων H₂ ισταμίνης

2. Ερευνητικό πρωτόκολλο

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού, οι παραμείνοντες στη μελέτη εξετάστηκαν με ενδοσκόπηση ρινός, ενδοσκόπηση λάρυγγα και συμπληρώθηκαν τα ερωτηματολόγια RFS (από το γιατρό) και RSI (από τον ασθενή).

Απαραίτητο για την ένταξη των ασθενών στην ομάδα μελέτης ήταν η πιστοποίηση ότι πάσχουν από παλινδρόμηση. Αυτό κατέστη εφικτό με τη χρησιμοποίηση των δεικτών RFS (Reflux Finding Score) και RSI (Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης) του Belafsky(128, 129). Εφόσον οι τιμές $RFS > 7$ και $RSI > 13$, σύμφωνα με τα κριτήρια του Belafsky μπορούμε να δεχτούμε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση.

Η ομάδα ελέγχου συγκροτήθηκε από υγιείς εθελοντές των τακτικών ιατρικών χωρίς συμπτώματα παλινδρόμησης ($RFS \leq 7$ και $RSI \leq 13$) και χωρίς ιστορικό ρινικής νόσου.

Σε κάθε ασθενή ή εθελοντή που συμμετείχε στη μελέτη περιγράφηκε ο στόχος και λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- Για τον προσδιορισμό της ρινικής βατότητας πραγματοποιήθηκε πρόσθια ενεργός ρινομανομετρία και υπολογίστηκε η ολική ρινική αντίσταση κατά την εισπνοή (Total nasal resistance-TNR).
- Η μέτρηση οσφρητικής λειτουργίας έγινε με Sniffin Sticks tests, όπου αξιολογήθηκε ο ουδός (Threshold -T), η διάκριση (Discrimination-D) και η αναγνώριση των οσμών (identification- I) και υπολογίστηκε ο δείκτης TDI.
- Επιπλέον συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς τα ερωτηματολόγια SNOT-22 και NOSE για αξιολόγηση των ρινικών συμπτωμάτων και κλίμακα οπτικού αναλόγου για την αυτοαξιολόγηση της γεύσης taste-VAS (visual analogue scale).

Η ομάδα μελέτης έλαβε αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για 12 εβδομάδες (λανσοπραζόλη 30mg).

Μετά το πέρας της παρέμβασης έγινε επανεξέταση της ομάδας μελέτης, όπου επαναλήφθηκαν τόσο η κλινική ΩΡΛ εξέταση-λαρυγγοσκόπηση όσο και τα οσφρητικά τεστς, η ρινομανομετρία και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

2.1 Ανάλυση εννοιών που αφορούν στην υπόθεση

Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση ορίζεται ως εκδήλωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης εκτός του οισοφάγου. Αρχικά είχε περιγραφεί από τους Cherry και Margulies το 1968 (130) ως έλκη και κοκκιώματα του λάρυγγα.

Η Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (ΛΦΠ) θεωρείται δυνητικός παράγοντας επιδείνωσης παθήσεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού(131).

Η παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου είναι σοβαρή αιτία εμφάνισης παθολογίας στο λάρυγγα. Η παθοφυσιολογία και ο συνδυασμός συμπτωμάτων διαφέρει ανάμεσα στη λαρυγγοφαρυγγική και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η παθολογία στο λάρυγγα είναι αποτέλεσμα μικροαναγωγών που συμβαίνουν σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της ημέρας και προκαλούν βλάβη στο βλεννογόνο του λάρυγγα, παράγοντας τοπικά συμπτώματα. Η ΛΦΠ συνήθως δεν σχετίζεται με οισοφαγίτιδα, οπισθοστερνικό καύσος ή παράπονα αναγωγών. Δεν υπάρχει παθογνωμονικό σύμπτωμα ή εύρημα, αλλά η διάγνωση τίθεται με βάση χαρακτηριστικά συμπτώματα και ενδοσκοπικά ευρήματα με τη βοήθεια σταθμισμένων αξιόπιστων εργαλείων όπως τα RSI και RFS (the Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score)(132).

Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν τη ΛΦΠ με εξάρσεις των παθήσεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Ωστόσο παραμένει άγνωστο αν υπάρχει σχέση ανάμεσα στην παλινδρόμηση και τις διαταραχές της λειτουργίας της ρινός.

2.2 Σκοπιμότητα

Σκοπός της μελέτης είναι: 1) η εκτίμηση της επίδρασης της ΛΦΠ στη ρινική συμφόρηση και στην οσφρητική λειτουργία 2) η αξιολόγηση της απάντησης αυτών των δύο λειτουργιών στην αντιπαλινδρομική θεραπεία.

Έχουν δημοσιευτεί πολύ λίγες μελέτες που εξετάζουν την οσφρητική λειτουργία σε ασθενείς με ΛΦΠ, συγκρίνοντάς την με ομάδα ελέγχου υγείων ατόμων (133-135).

Η επίδραση της αντιπαλινδρομικής αγωγής στη ρινική συμφόρηση έχει ελάχιστα μελετηθεί. Φαίνεται ότι αγωγή με PPI για 12 εβδομάδες βελτιώνει τη ρινική συμφόρηση. Οι Dagli και συνεργάτες (131) αναφέρουν την εμπειρία τους σχετικά με

την επίδραση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων στη ρινική συμφόρηση ασθενών που έπασχαν από λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση.

Ωστόσο δεν ανευρίσκονται μελέτες που να ελέγχουν την ανταπόκριση της οσφρητικής λειτουργίας στην παραπάνω αγωγή.

Η υπόθεση της ερευνητικής αυτής εργασίας είναι ότι η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση επηρεάζει τη ρινική αναπνοή και την οσφρητική λειτουργία, έτσι ώστε με θεραπευτική αγωγή μόνο για την παλινδρόμηση, δύνανται να βελτιωθούν τόσο η ρινική απόφραξη όσο και οι οσφρητικές διαταραχές(136).

3. Επιτροπή βιοηθικής

Το ερευνητικό πρωτόκολλο, η φόρμα έγγραφης συγκατάθεσης ασθενούς καθώς και η λεπτομερής διαδικασία της παρέμβασης, κατατέθηκαν στην επιτροπή βιοηθικής απ' όπου εγκρίθηκε η εφαρμογή του πρωτοκόλλου. Επιπλέον έγκριση λήφθηκε από την Επιστημονικό συμβούλιο του ΓΝΘ Γ Γεννηματάς καθώς και από την 3^η ΥΠΕ.

4.Περιγραφή της παρέμβασης

Σε κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη, περιγράφηκε ο στόχος και λήφθηκε συγκατάθεση συμμετοχής. Η ομάδα μελέτης έλαβε αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για 12 εβδομάδες.

4.1 Περιγραφή των μετρούμενων παραμέτρων

Αρχικά διενεργήθηκε ΩΡΛ κλινική εξέταση, ενδοσκόπηση ρινός και λαρυγγοσκόπηση. Υπολογίστηκαν οι δείκτες RSI (Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης) και RFS (Reflux Finding Score) για την αξιολόγηση της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης ($RFS > 7$ και $RSI > 13$).

Ακολούθησε ρινομανομετρία και οσφρητικά tests. Επιπλέον συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς τα ερωτηματολόγια SNOT-22 και NOSE για την αυτοαξιολόγηση των ρινικών συμπτωμάτων, καθώς και η κλίμακα οπτικού αναλόγου αυτοαξιολόγησης της γεύσης taste-VAS.

Μετά το πέρας της παρέμβασης έγινε επανεξέταση, όπου επαναλήφθηκαν τόσο η κλινική ΩΡΛ εξέταση-λαρυγγοσκόπηση όσο και τα οσφρητικά τεστ, η ρινομανομετρία και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

Παράλληλα εξετάστηκε ομάδα ελέγχου υγείων εθελοντών που ακολούθησαν την ίδια διαδικασία χωρίς την παρέμβαση, προς σύγκριση με την ομάδα ασθενών.

4.2 Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης

Η ύπαρξη λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης έγινε με χρησιμοποίηση των δεικτών RFS (Reflux Finding Score) και FSI (Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης) (128, 129), όπου αν $RFS > 7$ και $RSI > 13$, τότε οι ασθενείς παρουσιάζουν λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση ($RFS > 7$ και $RSI > 13$ είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για τη συμμετοχή στην ερευνητική ομάδα).

Για τον προσδιορισμό της ρινικής βατότητας υπολογίστηκε η ολική ρινική αντίσταση (total nasal resistance - R_{tot}) με πραγματοποίηση πρόσθιας ρινομανομετρίας με μηχανήμα Rhinomanometer Atmos 300.

Η μέτρηση οσφρητικής λειτουργίας έγινε με Sniffin stick tests, όπου αξιολογήθηκαν τρεις παράμετροι της οσφρητικής λειτουργίας:

- ο ουδός (Threshold -TH),
- η διακριτική ικανότητα οσμών (Discrimination-DIS) και
- η αναγνώριση οσμών (identification- ID)

και υπολογίστηκε ο συνολικός δείκτης οσφρητικής ικανότητας TDI score.

4.3 Αποτελέσματα έκβασης

- Υπολογισμός της επίδρασης της Λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης, με υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους, στη ρινική συμφόρηση και στην όσφρηση - σύγκριση με ομάδα ελέγχου υγείων ατόμων.
- Υπολογισμός της απάντησης των ρινικών συμπτωμάτων ασθενών με ΛΦΠ, στην αγωγή με PPIs. Υπολογισμός R_{tot} (total nasal resistance) με ρινομανομετρία, συμπλήρωση των NOSE και SNOT-22 καθώς και υπολογισμός TDI score για την όσφρηση, πριν και μετά από 12 εβδομάδες αγωγής με PPIs.

4.4 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Διεξήχθη έρευνα της βιβλιογραφίας ως προς συναφείς μελέτες. Σε μελέτη των Dagli et al (131) οι συγγραφείς κατέδειξαν ότι η ΛΦΠ είχε αρνητική επίδραση στη ρινική αντίσταση και ρινική συμφόρηση, με μεγάλη διαφορά προ και μετά παρέμβασης με PPI και δείκτη μεγέθους $d > 1$, που τους επέτρεψε να βρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές με δείκτη μεγέθους $N=50$ άτομα για την ερευνητική ομάδα και την ομάδα ελέγχου.

Εφόσον ζητούνται οι διαφορές ανάμεσα σε δύο διακριτές παραμέτρους (όσφρηση / ρινική συμφόρηση) θα επιλέξουμε ως effect size ένα δείκτη μεγέθους $d = 0,8$ (large effect size), όπου σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ και δείκτη ισχύος $\beta = 0,8$ το προβλεπόμενο μέγεθος δείγματος ανά κοόρτη θα είναι $N=26$ άτομα, σύμφωνα με τον Cohen (137). Με αυτόν τον δείκτη μεγέθους θα έχουμε πιθανότητα λάθους Τύπου I 5% και Τύπου II 20%, με συντηρητική εκτίμηση της σημαντικότητας της παρέμβασης στην επίλυση προβλημάτων όσφρησης και ρινικής συμφόρησης (δείκτης μεγέθους 0,5)(137).

Τελικά η ομάδα ελέγχου περιέλαβε 30 συμμετέχοντες από τους οποίους 24 ήταν γυναίκες (80%) με μέση ηλικία 45,91 έτη (τυπική απόκλιση S.D.= 11,52 έτη) (ελάχιστη ηλικία 22 έτη και μέγιστη ηλικία 63 έτη) και 6 ήταν άνδρες (20%) με μέση ηλικία 44,33 έτη (S.D. = 9,61 έτη) (ελάχιστη ηλικία 28 έτη και μέγιστη ηλικία 56 έτη).

Η ομάδα μελέτης περιέλαβε επίσης 30 ασθενείς από τους οποίους 24 ήταν γυναίκες (80%) με μέση ηλικία 50,5 έτη (τυπική απόκλιση S.D. = 13,01 έτη) (ελάχιστη ηλικία 25 έτη και μέγιστη ηλικία 66 έτη) και 6 ήταν άνδρες (20%) με μέση ηλικία 50,67 έτη (S.D. = 6,92 έτη) (ελάχιστη ηλικία 40 έτη και μέγιστη ηλικία 60 έτη).

5. Διαδικασία κλινικής εξέτασης

5.1 Ενδοσκόπηση ρινός

Κατά την εξέταση, με τους ασθενείς σε καθιστή θέση, ελέγχθηκε ενδοσκοπικά η ρινική κοιλότητα με χρήση άκαμπτου ενδοσκοπίου 0⁰ διαμέτρου 2,8mm προς αποκλεισμό παθολογίας όπως ενεργός λοίμωξη, χρόνια φλεγμονή, αλλεργική ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες, όγκοι ρινός. Οι παραπάνω παθήσεις εντάσσονται στα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.

5.2 Λαρυγγοσκόπηση

Στη συνέχεια με χρήση άκαμπτου ενδοσκοπίου λάρυγγα 70⁰ ελέγχθηκε ο λάρυγγας των ασθενών. Ανάλογα με την ενδοσκοπική εικόνα συμπληρώθηκε από τον ερευνητή το RFS - Reflux Finding Score.

5.3 RFS

Το **RFS - Reflux Finding Score** είναι μια κλίμακα 8 στοιχείων που επιχειρεί να τεκμηριώσει την κλινική σοβαρότητα της ΛΦΠ. Συμπληρώνεται εύκολα, χρειάζεται λιγότερο από 1 λεπτό για να ολοκληρωθεί και εκδηλώνει εξαιρετική αναπαραγωγιμότητα μεταξύ επαναλήψεων από τον ίδιο εξεταστή είτε μεταξύ διαφορετικών εξεταστών(128). Στον πίνακα 9 που ακολουθεί, αναπτύσσονται τα 8

κλινικά σημεία που ελέγχονται κατά την λαρυγγοσκόπηση, καθώς και η βαθμολόγησή τους.

Πίνακας 9 Κλινικά ευρήματα λαρυγγοσκόπησης: RFS - Reflux Finding Score

Κλινικά ευρήματα λαρυγγοσκόπησης: RFS - Reflux Finding Score	
1. Υπογλωττιδικό οίδημα	0= απουσία
	2= παρουσία
2. Οίδημα λαρυγγικής κοιλίας	2= μερικό
	4= γενικευμένο
3. Ερυθρότητα/υπεραιμία	2= μόνο αρυταινοειδείς
	4= διάχυτη
4. Οίδημα φωνητικών χορδών	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= πολυποειδής εκφύλιση
5. Διάχυτο οίδημα λάρυγγα	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= αποφρακτικό
6. Υπερτροφία posterior commissure	1= ήπιο
	2= μεσαίο
	3= σοβαρό
	4= αποφρακτικό
7. Κοκκίωμα/κοκκιωματώδης ιστός	0= απουσία
	2= παρουσία
8. Παχύρρευστη ενδολαρυγγική βλέννη	0= απουσία
	2= παρουσία
RFS (Αθροισμα)	

Τα κανονιστικά δεδομένα (normative data) **RFS** υποδηλώνουν ότι τα ήπια ευρήματα της ΛΦΠ είναι παρόντα στα περισσότερα άτομα. Ωστόσο στατιστικά, μπορούμε να είμαστε 95% σίγουροι ότι ένα άτομο με $RFS > 7$ έχει ΛΦΠ.

6. Αυτοαξιολόγηση-Ερωτηματολόγια

Οι ασθενείς με $RFS > 7$ κλήθηκαν να απαντήσουν σε μια σειρά ερωτηματολογίων κλίμακας με σκοπό την αυτοαξιολόγηση συμπτωμάτων παλινδρόμησης και ρινικής λειτουργίας. Παρατίθενται αναλυτικά τα ερωτηματολόγια κλίμακας **RSI (Reflux Symptoms Index)**, **NOSE**, **SNOT-22**, **Taste VAS**:

6.1 RSI

Ο δείκτης RSI προκύπτει από ερωτηματολόγιο κλίμακας 9 στοιχείων για την αυτοαξιολόγηση των συμπτωμάτων ασθενών με ΛΦΠ. Το ερωτηματολόγιο αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε από τον Belafsky και τους συνεργάτες του και μπορεί να συμπληρωθεί σε ένα μόλις λεπτό. Η κλίμακα για κάθε μεμονωμένο στοιχείο-σύμπτωμα κυμαίνεται από 0 (κανένα πρόβλημα) έως 5 (σοβαρό πρόβλημα), με μέγιστη συνολική βαθμολογία το 45 (129). Απάντηση $RSI > 13$ θεωρείται ενδεικτική παλινδρόμησης.

Παρατίθεται η κλίμακα RSI με τη μορφή που δόθηκε στους ασθενείς. Απάντηση $RSI > 13$ σε συνδυασμό με $RFS > 7$ αποτέλεσε προαπαιτούμενο για την εισαγωγή στην ομάδα μελέτης (πίνακας 10):

Πίνακας 10 RSI (Reflux Symptoms Index)

Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης - RSI (Reflux Symptoms Index)

Μέσα στον προηγούμενο **ένα μήνα**, πόσο μεγάλο πρόβλημα αποτέλεσαν για εσάς οι παρακάτω καταστάσεις;

0=καθόλου πρόβλημα, 5= πολύ σοβαρό πρόβλημα

1	Βραχνάδα ή πρόβλημα με τη φωνή σας	0	1	2	3	4	5
2	Καθαρισμός του λαιμού						
3	Εκκρίσεις στο λαιμό ή εκκρίσεις στο λαιμό από τη μύτη						
4	Δυσκολία να καταπιείτε τροφή, υγρά ή χάπια						
5	Βήχας μετά το φαγητό, ή αφού ξαπλώσετε						
6	Δυσκολίες στην αναπνοή ή επεισόδια πνιγμονής						
7	Επίμονος, ενοχλητικός βήχας						
8	Κόμπος στο λαιμό						
9	Καούρες, πόνος πίσω από το στέρνο, δυσπεψία, επιστροφές από το στομάχι						
Σύνολο							

6.2 NOSE

Η κλίμακα αξιολόγησης συμπτωμάτων ρινικής απόφραξης (NOSE) σχεδιάστηκε από τους Stewart et al το 2004 (138) και υπάρχει ήδη προσαρμοσμένη και επικυρωμένη στα γαλλικά(139),πορτογαλικά(140) και ιταλικά(141). Είναι μια σύντομη και εύκολη στη συμπλήρωση κλίμακα ειδικά σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της ρινικής απόφραξης, που απαιτεί ελάχιστη επιβάρυνση του υποκειμένου. Η αρχική μελέτη στην κλίμακα NOSE ανέφερε καλή εσωτερική συνοχή (internal consistency) και επαρκή αξιοπιστία, γεγονός που σημαίνει ότι θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση της επίδραση της ρινικής απόφραξης στην ποιότητα ζωής του ασθενούς καθώς και στην έρευνα αποτελεσμάτων στη ρινολογία.

Δομικά αποτελείται από 5 στοιχεία αυτοαξιολόγησης της ρινικής απόφραξης με κλίμακα από 0 έως 4, όπου 0= Καθόλου Πρόβλημα και 4= Σοβαρό Πρόβλημα. Ο ασθενής συμπληρώνει τα στοιχεία ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που

έχει βιώσει τον τελευταίο μήνα. Στη συνέχεια γίνεται αναγωγή του αποτελέσματος σε εκατοστιαία κλίμακα, πολλαπλασιάζοντας επί 5. Υψηλότερες βαθμολογίες σημαίνουν μεγαλύτερη ρινική απόφραξη.

Η κλίμακα αξιολόγησης NOSE στην ελληνική γλώσσα σταθμίστηκε και επικυρώθηκε από την ΩΡΛ κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (142). Ο πίνακας 11 που ακολουθεί αποτελεί τη μορφή του NOSE που δόθηκε στους ασθενείς.

Πίνακας 11 Αξιολόγηση Συμπτωμάτων Ρινικής Απόφραξης – NOSE

Ερωτηματολόγιο

Αξιολόγησης Συμπτωμάτων Ρινικής Απόφραξης – NOSE

Κατά τον τελευταίο ΕΝΑ μήνα, πόσο μεγάλο πρόβλημα αποτέλεσαν για εσάς οι παρακάτω καταστάσεις;						
Σας παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τη σωστότερη δυνατή απάντηση.						
		Καθόλου Πρόβλημα	Πολύ ήπιο Πρόβλημα	Μέτριο Πρόβλημα	Μεγάλο Πρόβλημα	Σοβαρό πρόβλημα
1.	Ρινική συμφόρηση ή μπούκωμα	0	1	2	3	4
2.	Ρινική απόφραξη	0	1	2	3	4
3.	Δυσκολία αναπνοής από τη μύτη	0	1	2	3	4
4.	Δυσκολία στον ύπνο	0	1	2	3	4
5.	Αδυναμία αναπνοής από τη μύτη κατά τη σωματική δραστηριότητα	0	1	2	3	4

6.3 SNOT-22

Το ερωτηματολόγιο SNOT-22 (sino-nasal outcome test) αποτελείται από επικυρωμένες απαντήσεις ασθενών που αναφέρονται στη σοβαρότητα των ρινικών συμπτωμάτων

και στην ποιότητα της καθημερινότητά τους, η οποία σχετίζεται με ρινική - ρινικολπική νόσο (143, 144). Το SNOT-22 είναι μια τροποποιημένη έκδοση του SNOT-20 και του Rhinosinusitis Outcome Measure 31 (RSOM31). Περιλαμβάνει 22 ερωτήματα, από τα οποία δύο στοιχεία έχουν προστεθεί στην έκδοση 20: ένα στοιχείο αναφέρεται στη ρινική απόφραξη και ένα στις αισθήσεις της γεύσης και της όσφρησης (145, 146).

Το SNOT εξετάζει ένα ευρύ πεδίο προβλημάτων υγείας με επίπτωση στην ποιότητας ζωής, όπως σωματικά προβλήματα, λειτουργικούς και ψυχολογικούς περιορισμούς. Οι Browne et al (147) έδειξαν ότι το SNOT καλύπτει τέσσερα διαφορετικά κλινικά πεδία:

1. ριнологικά συμπτώματα (στοιχεία 1–5, 7 και 8),
2. συμπτώματα από τα αυτιά και το πρόσωπο (στοιχεία 9–12),
3. λειτουργία ύπνου (στοιχεία 13–15)
4. ψυχολογικά ζητήματα (στοιχεία 17–22).

Ο Lange και οι συνεργάτες του (146) υποδιαίρεσαν το SNOT-22 σε δύο υποκλίμακες που καλύπτουν 2 ευρύτερα πεδία: 1) σωματικά συμπτώματα (στοιχεία 1–12) και 2) παραμέτρους της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία (στοιχεία 13–22).

Η στάθμιση και η επικύρωση της ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου έγινε από την ΩΡΛ κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη με τη μορφή που παρατίθεται στον πίνακα 12 (148).

Πίνακας 12 SNOT-22, sino-nasal outcome test

Όνομα: _____ **Ημ. Εξέτασης:** _____

Ηλικία: _____ **Φύλο:** _____

SNOT 22

Προσπαθήστε να απαντήσετε όσο το δυνατόν καλύτερα στις παρακάτω ερωτήσεις. Θυμηθείτε ότι δεν υπάρχουν σωστές ή λάθος απαντήσεις και μόνο εσείς μπορείτε να μας δώσετε αυτές τις πληροφορίες. Σας ευχαριστούμε για την συμμετοχή. Αναλόγως της βαρύτητας και της συχνότητας του προβλήματός σας κατά τον τελευταίο ΕΝΑ μήνα, βαθμολογήστε πόσο « άσχημη » είναι η κάθε εκδήλωση σημειώνοντας τον αντίστοιχο αριθμό της παρακάτω κλίμακας:

		Κανένα πρόβλημα	Πολύ ήπιο πρόβλημα	Ήπιο πρόβλημα	Μέτριο πρόβλημα	Σοβαρό πρόβλημα	Πάρα πολύ σοβαρό πρόβλημα
1.	Ανάγκη να φυσήξω τη μύτη	0	1	2	3	4	5
2.	Φτάρνισμα	0	1	2	3	4	5
3.	Καταρροή (τρέχει η μύτη)	0	1	2	3	4	5
4.	Αποφραγμένη (μπουκωμένη) μύτη	0	1	2	3	4	5
5.	Απώλεια όσφρησης ή γεύσης	0	1	2	3	4	5
6.	Βήχας	0	1	2	3	4	5
7.	Οπισθορινική έκκριση (βλέννη στο πίσω μέρος της μύτης)	0	1	2	3	4	5
8.	Παχύρρευστες ρινικές εκκρίσεις	0	1	2	3	4	5
9.	Αισθάνομαι το αυτί “γεμάτο/ βαρύ”	0	1	2	3	4	5
10.	Ζάλη	0	1	2	3	4	5
11.	Πόνος στο αυτί	0	1	2	3	4	5

12.	Πόνος/πίεση στο πρόσωπο	0	1	2	3	4	5
13.	Δυσκολεύομαι να κοιμηθώ	0	1	2	3	4	5
14.	Ξυπνάω την νύχτα	0	1	2	3	4	5
15.	Έλλειψη « καλού » ύπνου	0	1	2	3	4	5
16.	Ξυπνώ κουρασμένος	0	1	2	3	4	5
17.	Κούραση	0	1	2	3	4	5
18.	Ελαττωμένη παραγωγικότητα	0	1	2	3	4	5
19.	Ελαττωμένη συγκέντρωση	0	1	2	3	4	5
20.	Απογοήτευση/ανησυχία/νευρική κατάσταση	0	1	2	3	4	5
21.	Λύπη	0	1	2	3	4	5
22.	Ντροπή	0	1	2	3	4	5

Τα συμπτώματα ρινοκολπίτιδας που ελέγχονται με το SNOT-22 (149) αξιολογούνται ως:

Ήπια συμπτώματα, για βαθμολογία μεταξύ 8 και 20

Μέτρια συμπτώματα , για βαθμολογία >20 ως και 50

Σοβαρά συμπτώματα, για βαθμολογία >50

6.4 Taste VAS

Η τελευταία δοκιμασία αυτοαξιολόγησης για τα υποκείμενα της μελέτης αφορά την αίσθηση της γεύσης, η οποία συχνά αλλοιώνεται όταν υπάρχει απώλεια όσφρησης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε αριθμητική κλίμακα αυτοαξιολόγησης οπτικού αναλόγου(VAS).

Μια κλίμακα οπτικού αναλόγου(VAS) είναι ένα εργαλείο μέτρησης που χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση μιας υποκειμενικής εμπειρίας. Η κλίμακα αποτελείται από μια γραμμή, συνήθως οριζόντια, μήκους 100 mm και μπορεί να ορίζεται από λέξεις που περιγράφουν τα άκρα(150). Στην περίπτωση οριζόντιας κλίμακας, η βαθμολογία VAS υπολογίζεται μετρώντας την απόσταση από το αριστερό άκρο της γραμμής έως το σημείο κατά μήκος της κλίμακας που σημειώνει ο εξεταζόμενος(151). Μια αριθμητική κλίμακα αποτελεί παραλλαγή οπτικού αναλόγου και χρησιμοποιεί διαστήματα που επιλέγει ο εξεταζόμενος. Η VAS εισήχθη για πρώτη φορά από τους Hayes και Patterson το 1921 ως γραφηματική μέθοδος αξιολόγησης(150). Αργότερα, ο Freyd (152) τεκμηρίωσε τα πολλά πλεονεκτήματα της μεθόδου όσον αφορά τη μέτρηση των υποκειμενικών εμπειριών, συμπεριλαμβανομένων της απλότητάς της, της ταχύτητας με την οποία μπορεί να συμπληρωθεί η κλίμακα και της ευκολίας βαθμολόγησης(153).

Στην περίπτωση της μελέτης οι εξεταζόμενοι καλούνται να βαθμολογήσουν τη γεύση τους επιλέγοντας από μια κλίμακα 0 έως 10, όπου 0=καθόλου γεύση και 10=άριστη γεύση (πίνακας 13):

Πίνακας 13 VAS taste

Βαθμολογείστε τη γεύση σας με άριστα το 10 στην παρακάτω κλίμακα:

0 1 3 4 5 6 7 8 9 10

0= Καθόλου καλή γεύση

10= Άριστη γεύση

7. Μεθοδολογία μετρήσεων

7.1 Κλινικές δοκιμασίες όσφρησης

Η όσφρηση των συμμετεχόντων ελέγχθηκε με τη χρήση του διευρυμένου Burghart Sniffin' Sticks test, που ελέγχει τον ουδό της οσφρητικής ικανότητας, την ικανότητα διάκρισης και αναγνώρισης οσμών και αποτελείται συνολικά από 112 sticks.

Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται ποικίλες Ψυχοφυσιολογικές Δοκιμασίες Όσφρησης για την ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση της όσφρησης και αναφέρονται στον πίνακα 7 του Γενικού μέρους.

Το διευρυμένο Sniffin' Sticks test είναι ένα εργαλείο εξέτασης της χημειοαισθητηριακής λειτουργία της ρινός, δηλαδή της όσφρησης, και βασίζεται σε συσκευές διανομής οσμών που μοιάζουν με μαρκαδόρους (154). Περιλαμβάνουν τρεις δοκιμές οσφρητικής λειτουργίας:

- δοκιμή για το όριο-ουδό όσφρησης (n-βουτανόλη, δοκιμή μέσω μιας μόνο σκάλας)
- δοκιμή για τη διάκριση οσμών (16 ζεύγη οσμών, τριπλή αναγκαστική επιλογή)
- δοκιμή για την αναγνώριση οσμών (16 κοινές οσμές, πολλαπλή αναγκαστική επιλογή από τέσσερα λεκτικά στοιχεία ανά οσμή δοκιμής).(155)

Παρατίθενται οι πίνακες συμπλήρωσης των απαντήσεων των οσφρητικών τεστ:

7.1.1 Οσφρητικός Ουδός - THRESHOLD

Αμφοτερόπλευρη εξέταση

Πίνακας 14 Οσφρητικός Ουδός – THRESHOLD

	x: σωστή αναγνώριση -: μη αναγνώριση							
	1							
B	2							
H	3							
M	4							
A	5							
	6							
Δ	7							
I	8							
A	9							
Λ	10							
Υ	11							
Σ	12							
H	13							
Σ	14							
	15							
	16							

Κατά την εξέταση του ουδού , ο ασθενής καλείται να ανιχνεύσει τη ζητούμενη οσμή από 3 επιλογές, όπου οι δύο είναι placebo. Επιπλέον η πυκνότητα της ζητούμενης οσμής διαφέρει και ελαττώνεται κλιμακωτά και αντίστροφα.

Αποτέλεσμα: μέσος όρος των **τεσσάρων** τελευταίων turning points από σύνολο **7**.

$$T = \frac{\chi^4 + \chi^5 + \chi^6 + \chi^7}{4} =$$

7.1.2 Αξιολόγηση Διακριτικής Ικανότητας – Discrimination (DIS)

Πίνακας 15. Αξιολόγηση Διακριτικής Ικανότητας - Discrimination

Αμφοτερόπλευρη εξέταση

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Κόκκινο																
Μαύρο*																
Μπλέ																

Αποτέλεσμα: άθροισμα των σωστών απαντήσεων (*)

D=

Στο τεστ διακριτικής ικανότητας αναγνωρίζεται η διαφορετική οσμή μετά από έκθεση σε 3 επιλογές, απ' τις οποίες οι δύο είναι όμοιες.

7.1.3 Διάκριση οσμών-Identification test (ID)

Το τελευταίο σκέλος της εξέτασης αφορά την αναγνώριση των οσμών. Ο εξεταζόμενος εκτίθεται σε 16 κοινές οσμές και προβαίνει σε αναγκαστική επιλογή από τέσσερα λεκτικά στοιχεία ανά οσμή δοκιμής.

Πίνακας 16 Τεστ Αναγνώρισης οσμών - IDENTIFICATION

Τεστ Αναγνώρισης οσμών - IDENTIFICATION				
1.	ΠΟΡΤΟΚΑΛΙ	ΒΑΤΟΜΟΥΡΟ	ΦΡΑΟΥΛΑ	ΑΝΑΝΑΣ
2.	ΚΑΠΝΟΣ	ΚΟΛΛΑ	ΔΕΡΜΑ ΠΑΠΟΥΤΣΙΩΝ	ΓΡΑΣΙΔΙ
3.	ΤΥΡΙ	ΒΑΝΙΛΙΑ	ΣΟΚΟΛΑΤΑ	ΚΑΝΕΛΑ
4.	ΠΡΑΣΟ	ΕΛΑΤΟ	ΜΕΝΤΑ	ΚΡΕΜΜΥΔΙ
5.	ΚΑΡΥΔΑ	ΜΠΑΝΑΝΑ	ΚΑΡΥΔΙ	ΚΕΡΑΣΙ
6.	ΡΟΔΑΚΙΝΟ	ΚΡΕΜΜΥΔΙ	ΛΕΜΟΝΙ	ΜΕΝΤΑ
7.	ΓΡΑΠΑ	ΚΕΡΑΣΙ	ΔΥΟΣΜΟΣ	ΜΠΙΣΚΟΤΟ
8.	ΜΟΥΣΤΑΡΔΑ	ΜΕΝΤΑ	ΚΕΡΑΣΙ	ΛΑΔΟΜΠΟΓΙΑ
9.	ΚΡΕΜΜΥΔΙ	ΣΚΟΡΔΟ	ΞΙΝΟΛΑΧΑΝΟ	ΚΑΡΟΤΟ
10.	ΤΣΙΓΑΡΟ	ΚΑΦΕΣ	ΚΡΑΣΙ	ΚΑΠΝΟΣ
11.	ΠΕΠΟΝΙ	ΨΑΡΙ	ΤΥΡΙ	ΜΗΛΟ
12.	ΓΑΡΥΦΑΛΛΟ	ΠΙΠΕΡΙ	ΚΑΝΕΛΑ	ΜΟΥΣΤΑΡΔΑ
13.	ΑΧΛΑΔΙ	ΔΑΜΑΣΚΗΝΟ	ΡΟΔΑΚΙΝΟ	ΑΝΑΝΑΣ
14.	ΧΑΜΟΜΗΛΙ	ΣΜΕΟΥΡΟ	ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟ	ΚΕΡΑΣΙ
15.	ΟΥΖΟ (ΓΡΑΠΑ)	ΜΕΛΙ	ΡΟΥΜΙ	ΕΛΑΤΟ
16.	ΨΩΜΙ	ΨΑΡΙ	ΤΥΡΙ	ΖΑΜΠΟΝ

Αποτέλεσμα: αριθμός σωστών απαντήσεων

I=

7.1.4 TDI score

Συνολικά υπολογίζεται ο συνολικός δείκτης οσφρητικής ικανότητας TDI score, αθροίζοντας τα παραπάνω στοιχεία TH+DIS+ID

Πίνακας 17 Συνολικό σκορ TDI

Test	Score
Identification	
Discrimination	
Threshold	
TDI	

Η ερμηνεία για TDI-score ≤ 16.5 είναι **ανοσμία**, για TDI-score > 30.5 είναι **κανονική όσφρηση (Normosmia)**. Κάθε ενδιάμεσο αποτέλεσμα θεωρείται **υποσμία**.

7.2 Ρινομανομετρία

7.2.1 Ρινική αντίσταση

Η αεροδυναμική της ρινικής κοιλότητας καθορίζεται από δύο συνιστώσες, μία στατική και μία αποτελούμενη από μεταβλητούς παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος της ρινικής κοιλότητας. Το στατικό στοιχείο περιλαμβάνει το σκελετό, οστικό και χόνδρινο πλαίσιο, της ρινικής κοιλότητας. Οι μεταβλητοί παράγοντες μεταβάλλουν την κατάσταση του ρινικού βλεννογόνου και καθορίζονται από τη σωματική δραστηριότητα, τα ενδοκρινικά ερεθίσματα, τη θερμοκρασία του αέρα, την υγρασία, την πίεση O₂ και CO₂ στο αίμα και τον ρινικό κύκλο.

Η μύτη αποτελεί το κύριο κανάλι εισόδου του αέρα στο αναπνευστικό σύστημα, αλλά ταυτόχρονα ασκεί αντίσταση στη ροή του εισπνεόμενου αέρα.

Ρινική αντίσταση (nasal resistance) είναι η αντίσταση που ασκείται από τη ρινική κοιλότητα στον εισπνεόμενο αέρα και συγκαταλέγεται στις λειτουργίες της ρινός, μαζί με την όσφρηση και τον καθαρισμό του αέρα.

Η συνολική ρινική αντίσταση (Total Nasal Resistance - R_{tot}) , αριστερού και δεξιού ρώθωνα, δίνει ένα μέτρο της ρινικής λειτουργικότητας και αντικατοπτρίζει το βαθμό της ρινικής απόφραξης κατά την αναπνοή. Αυτή η αντίσταση της ρινικής ροής του αέρα αποτελεί το μισό έως τα 2/3 της συνολικής αντίστασης των αεραγωγών(156). Οι αλλαγές στη ρινική αντίσταση επηρεάζουν τη συνολική αναπνευστική λειτουργία, καθώς , όπως αναφέρθηκε, η ρινική αντίσταση αποτελεί τουλάχιστον το 50% της συνολικής αντίστασης των αεροφόρων οδών(157).

7.2.2 Ρινικός κύκλος

Ο ρινικός κύκλος είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο κατά το οποίο παρουσιάζεται εναλλαγή συμφόρησης και αποσυμφόρησης μεταξύ των ρινικών θαλαμών. Ιδανικά η δεξιά και η αριστερή πλευρά σε κάθε κύκλο θα έχουν παρόμοια ροή αέρα, αντίσταση, εύρος και μεταβολές όγκου με συμπληρωματικό τρόπο. Ο ρινικός κύκλος διαρκεί συνήθως από 4 έως 6 ώρες. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να συμβούν διακυμάνσεις στη ρινική βατότητα με ελάχιστη διάρκεια όσο τα 10 λεπτά ή αντίθετα με διάρκεια ακόμα και αρκετές ημέρες. Τα περισσότερα φυσιολογικά άτομα δεν συνειδητοποιούν συνειδητά ότι η μία ή η άλλη πλευρά είναι εναλλάξ συμφορημένη. Παρατηρούν μια διαφορά συνειδητά μόνο εάν υπάρχει εμπόδιο στη μία ή και στις δύο πλευρές. Αντικειμενικές μετρήσεις μπορούν να ληφθούν από κάθε πλευρά χωριστά ή και από τις δύο μαζί, ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται (158).

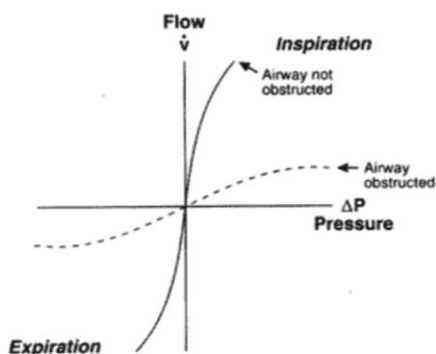
7.2.3 Ρινομανομετρία

Η ρινομανομετρία είναι ένα δυναμικό διαγνωστικό εργαλείο για τον υπολογισμό της αντίστασης των ρινικών αεραγωγών κατά τη διάρκεια της ρινικής εισπνοής, που μετρά την ενδορρινική πίεση και τον όγκο της ροής αέρα.

Η μελέτη για τη μέτρηση της ρινικής ροής αέρα έγινε για πρώτη φορά από τον Kayser το 1895 (159). Στη συνέχεια έγιναν διάφορες τροποποιήσεις τόσο σε σχέση με τα όργανα όσο και σε σχέση με την τεχνική που χρησιμοποιείται. Η τελική έκθεση εγκρίθηκε το 1984 από την Ευρωπαϊκή Ριнологική Εταιρεία (ERS).

Η ενεργός πρόσθια ρινομανομετρία θεωρείται ο χρυσός κανόνας (Gold Standard) για την αξιολόγηση της αντικειμενικής εκτίμησης της συνολικής αντίστασης στη ρινική ροή του αέρα(160, 161).

Οι ρινικές πιέσεις μετρώνται συνήθως σε Pascal (Pa). Το Pascal είναι πρότυπη διεθνής μονάδα πίεσης. Μια πίεση 100 Pa ισούται με την πίεση που δημιουργείται από μια στήλη νερού ύψους 1 cm. Η ρινική ροή αέρα μετράται συνήθως σε μονάδες κυβικών εκατοστών ανά δευτερόλεπτο (cm^3/sec). Οι μονάδες ρινικής αντίστασης εκφράζονται ως συνδυασμός πίεσης και ροής και εκφράζονται ως Pascal ανά κυβικό εκατοστό ανά δευτερόλεπτο ($\text{Pa}/\text{cm}^3/\text{sec}$). Η σχέση μεταξύ ρινικής πίεσης και ρινικής ροής αέρα απεικονίζεται σε γράφημα στην οθόνη ενός υπολογιστή κατά την εξέταση ρινομανομετρίας (εικόνα 5 διάγραμμα ροής πίεσης)



Εικόνα 5 διάγραμμα πίεσης και ροής αέρα κατά τη ρινική αναπνοή

Κατά τη διάρκεια της ήσυχης αναπνοής σε χαμηλές πιέσεις και ροές, η σχέση μεταξύ πίεσης και ροής είναι σχεδόν μια ευθεία γραμμή. Ωστόσο σε υψηλές πιέσεις και ροές η σχέση γίνεται πιο καμπύλη. Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση μεταξύ πίεσης και ροής δεν είναι γραμμική, αλλά διαφέρει ανάλογα με το σημείο της καμπύλης ροής-πίεσης, όπου μετράται η αντίσταση. Με μια καμπυλόγραμμη σχέση ρινικής πίεσης και ροής αέρα είναι σημαντικό να τυποποιηθεί το σημείο στη γραμμή στο οποίο υπολογίζεται η αντίσταση, έτσι ώστε οι μετρήσεις αντίστασης να μπορούν να τυποποιηθούν μεταξύ ερευνητικών κέντρων (Clement 1984; Clement et al 2005)(160).

Η σχέση μεταξύ ρινικής πίεσης και ροής διαταράσσεται σε υψηλότερες πιέσεις και ροές, επειδή η ροή του αέρα γίνεται στροβιλώδης. Η μύτη είναι ένας περίπλοκος αεραγωγός με φαινόμενα αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής και αλλαγές στην κατεύθυνση της ροής του αέρα, γεγονός που προκαλεί τη στροβιλώδη ροή του. Η στροβιλώδης ροή του αέρα είναι ωφέλιμη ως προς για την ανακατανομή του κατά την εισπνοή, γεγονός που εξασφαλίζει το μέγιστο αποτέλεσμα σχετικά με τη θέρμανση και την υγρασία του αέρα καθώς περνά από τη μύτη στους πνεύμονες.

Η ρινομανομετρία μετρά τη διαφορά πίεσης (ΔP) και τη ροή αέρα (V°) μεταξύ του οπίσθιου και του πρόσθιου τμήματος της μύτης κατά τη διάρκεια της εισπνοής και της εκπνοής. Η ρινική αντίσταση υπολογίζεται σύμφωνα με το νόμο του Ohm ($R = \Delta P / V^\circ$) και αναφέρεται σε δεδομένο σημείο της καμπύλης πίεσης-ροής. Σύμφωνα με το ISCR (International Standardization Committee on Rhinomanometry)(160) η αντίσταση πρέπει να δίνεται σε σταθερή πίεση 150 Pa (R_{150}).

Το πρόβλημα είναι ότι η ρινομανομετρική καμπύλη πίεσης-ροής μπορεί να μην φτάσει τα 150 Pa (Kern 1981; Sipilä et al 1992). Ωστόσο, σχεδόν κάθε καμπύλη θα φτάσει σε έναν κύκλο με ακτίνα "2" (200 Pa and 200 cm³ /sec) (Broms et al 1982b).

Αντίσταση ρινικών αεραγωγών = πίεση κατά μήκος της μύτης / ρινική ροή αέρα

$$R = \Delta P / V^\circ$$

Σε μια φυσιολογική μύτη και με την αντίσταση υπολογισμένη στα 150 Pa σύμφωνα με το ISCR, η μέση τιμή για τη μονόπλευρη εισπνευστική ρινική αντίσταση στη μη αποσυμφορημένη μύτη είναι 0.36 Pa/(cm³ /sec) (εύρος 0.34-0.40), και για την αποσυμφορημένη μύτη κατά την εισπνοή 0,26 Pa/(cm³/sec) (εύρος 0,25-0,30). Η συνολική ρινική αντίσταση μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με τον τύπο:

$$R_{tot} = R_l \times R_r / R_l + R_r$$

7.2.4 Ενδείξεις ρινομανομετρίας

Η ρινομανομετρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση της αιτίας της ρινικής απόφραξης. Αν η απόφραξη οφείλεται σε οίδημα του βλεννογόνου διενεργείται η εξέταση πριν και μετά από εφαρμογή τοπικής αποσυμφόρησης.

Ο αντικειμενικός έλεγχος είναι χρήσιμος στην ποσοτική εκτίμηση του οφέλους της φαρμακευτικής και της χειρουργικής θεραπείας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διαφραγματοπλαστικής ή/και της κογχοπλαστικής στην ανακούφιση της ρινικής απόφραξης.

Στην έρευνα της φυσιολογίας της ρινός παρέχει ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση του ρινικού βλεννογόνου σε ενδορρινικές προκλήσεις με αλλεργιογόνα και άλλα είδη φυσικών και χημικών ερεθισμάτων (162).

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της απόφραξης της ρινικής κοιλότητας προ και μετά τη χορήγηση αντιπαλινδρομικής αγωγής σε ασθενείς με ΛΦΠ, καθώς και στον πληθυσμό ελέγχου.

7.2.5 Μεθοδολογία εξέτασης με ρινομανομετρία

Ο ερευνητικός πληθυσμός καθώς και ο πληθυσμός ελέγχου υποβλήθηκαν σε πρόσθια ενεργητική ρινομανομετρία για τη μέτρηση της συνολικής ρινικής αντίστασης κατά την εισπνοή (R_{tot}).

Χρησιμοποιήθηκε η συσκευή πρόσθιας ενεργητικής ρινομανομετρίας Rhinomanometer 300 Atmos με διαρρινική πίεση αναφοράς τα 150 Pa. Προηγήθηκε βαθμονόμηση της συσκευής μέτρησης της ρινικής βατότητας, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Αρχικά ο εξεταζόμενος εισέρχεται και παραμένει στον χώρο της εξέτασης για 15-20 λεπτά, ώστε να προσαρμοστεί η ρινική λειτουργία στο περιβάλλον του εξεταστικού χώρου. Στο χώρο αυτό αποφεύγονται έντονες και ερεθιστικές οσμές ώστε να είναι κατά το δυνατόν ουδέτερος.

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε καθιστή θέση. Ακολουθεί εφαρμογή σωλήνων πίεσης με αισθητήρες στους ρώθωνες με τρόπο τέτοιο ώστε να μην υπάρχει παραμόρφωση του σχήματος του προδόμου. Με τον τρόπο αυτό αποκλείεται η διαφυγή αέρα κατά τη διάρκεια της εξέτασης και εξασφαλίζεται η ακρίβεια των μετρήσεων. Ακολουθώντας ο σωλήνας πίεσης συνδέεται στον ένα ρώθωνα, ενώ η ροή του αέρα και η ρινική αντίσταση υπολογίζονται στον άλλο ρώθωνα, όπου συνδέεται ο αισθητήρας. Ο εξεταζόμενος καλείται να αναπνέει ήσυχα με κλειστό στόμα σε καθιστή θέση.

Για κάθε ρουθούνι, η εισπνευστική ρινική αντίσταση υπολογίστηκε σε τρεις εισπνευστικούς – εκπνευστικούς κύκλους σε σταθερή πίεση 150 Pascal. Καταγράφηκαν η δεξιά, η αριστερή και η ολική ρινική αντίσταση σε $\text{Pa}/\text{cm}^3/\text{s}$ και η ρινική ροή αέρα σε cm^3/s .

Η μετρούμενη πίεση μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα με τη χρήση ενός μετατροπέα. Ένα ηλεκτρικό κύκλωμα που συνδέεται με τα παραπάνω, στην ουσία μετατρέπει τη διαφορά πίεσης σε μετρήσιμη διαφορά τάσης. Ακολουθεί καταγραφή της τάσης αυτής από μία συσκευή καταγραφής (ηλεκτρονικός υπολογιστής). Έτσι, οι καταγραφές της πίεσης και της ροής μετατρέπονται σε αριθμητικά δεδομένα και συλλέγονται από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή για επεξεργασία-ανάλυση και απεικόνιση των πληροφοριών και των αποτελεσμάτων σε γραφήματα και πίνακες. Η καμπύλη συσχέτισης πίεσης – ροής που προκύπτει, απεικονίζεται σε ένα σύστημα αξόνων x και y , όπου στον άξονα

x καταγράφεται η πίεση και στον y η ροή. Από τις καταγεγραμμένες τιμές υπολογίζεται η ρινική αντίσταση. Στη συνέχεια ακολουθεί η αντιστροφή των αισθητήρων στους ρώθωνες για τη μέτρηση της ρινικής αντίστασης στην αντίθετη πλευρά.

Η συνολική ρινική αντίσταση (R_{tot}) κατά την εισπνοή υπολογίστηκε με τον τύπο

$$R_{tot} = (\text{right NR} \cdot \text{left NR}) / (\text{right NR} + \text{left NR})$$

8. Αποτελέσματα

8.1 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20 για Windows (163). Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν ανάλογα με την επιδιωκόμενη σύγκριση ήταν οι παρακάτω:

Οι στατιστικές συγκρίσεις στις κλινικές παραμέτρους, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας μελέτης προ της θεραπείας, καθώς και της ομάδας μελέτης προ και μετά της θεραπευτικής αγωγής, αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση t-test κατά ζεύγος (paired samples t-test), Wilcoxon signed-ranks test και Mann-Whitney. Εξετάστηκε η προϋπόθεση της ομαλής κατανομής των διαφορών μεταξύ των δύο μετρήσεων ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη δοκιμασία. Στην περίπτωση που η κατανομή ήταν κανονική χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση t-test κατά ζεύγος ενώ στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test και Mann-

Whitney. Ομαδική σύγκριση ανάμεσα σε ονομαστικές μεταβλητές και ποσοστά διεξήχθη με τη δοκιμή Chi-square του Pearson.

8.1.1 Μετρήσεις ομάδας ελέγχου

Πίνακας 18. Μετρήσεις ομάδας ελέγχου

	M.O	T.A	Τυπικό λάθος M.O
RFS	3,10	,413	2,264
RSI	2,47	,459	2,515
Rtot	194,732	4,7	25,745
NOSE	9,67	1,932	10,581
SNOT	7,87	,965	5,283
ID	14,80	,162	,887
TH	11,066	,486	2,663
DISC	13,25	,384	2,104
TDI	39,116	,507	2,780
Taste VAS	9,00	,173	,947

8.1.2 Εκτίμηση κανονικότητας κατανομής μεταβλητών

Αρχικά εκτιμήθηκε με τη βοήθεια της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov (με διόρθωση του επιπέδου σημαντικότητας κατά Lilliefors) το κατά πόσο οι συνεχείς μεταβλητές της έρευνας ακολουθούσαν τη κανονική κατανομή ούτως ώστε να γίνει η επιλογή των κατάλληλων στατιστικών δοκιμασιών για τις μεταξύ τους συγκρίσεις (164). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 19α για την ερευνητική ομάδα και 19β για την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 19α. Αποτελέσματα διεξαγωγής της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov στις κλινικές μεταβλητές κατά την πρώτη και δεύτερη μέτρηση

Μεταβλητή	Πρώτη μέτρηση			Δεύτερη μέτρηση		
	Τιμή	β.ε	P	Τιμή	β.ε	p
RFS	,158	30	,054	,102	30	,200
RSI	,152	30	,075	,160	30	,107
Rtot	,102	30	,200	,155	30	,065
NOSE %	,081	30	,200	,152	30	,077
SNOT-22	,101	30	,200	,156	30	,061
ID	,191	30	,007	,287	30	,000
TH	,069	30	,200	,122	30	,200
DISC	,156	30	,060	,156	30	,059
TDI	,107	30	,200	,091	30	,200
Taste VAS 10	,198	25	,013	,287	30	,000

β.ε: βαθμοί ελευθερίας

Πίνακας 19β. Αποτελέσματα διεξαγωγής της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov στις κλινικές μεταβλητές της ομάδας ελέγχου

Μεταβλητή	Πρώτη μέτρηση		
	Τιμή	β.ε	p
RFS	,153	30	,071
RSI	,174	30	,022
Rtot	,133	30	,188
NOSE %	,204	30	,003
SNOT-22	,157	30	,058
ID	,289	30	<,001
TH	,078	30	,200
DISC	,253	30	<,001
TDI	,08	30	,200
Taste VAS 10	,3	30	<,001

βε: βαθμοί ελευθερίας

Οι μεταβλητές με στατιστικά σημαντική τιμή p δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή οπότε και στις μεταξύ τους συγκρίσεις χρησιμοποιούνται μη παραμετρικές στατιστικές μέθοδοι.

Για την εφαρμογή της δοκιμασίας paired samples t-test ερευνήθηκε η κανονικότητα της κατανομής των διαφορών μεταξύ των δύο σετ μετρήσεων.

Πίνακας 20. Αποτελέσματα διεξαγωγής της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov για τις απόλυτες τιμές διαφοράς προ και μετά στην ερευνητική ομάδα.

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Τιμή	β.ε	P
RFS_diff	,153	30	,070
RSI_diff	,134	30	,176
Rtot_diff	,137	30	,156
NOSE_diff	,129	30	,200
SNOT_diff	,170	30	,027
ID_diff	,167	30	,033
TH_diff	,152	30	,076
DISC_diff	,143	30	,121
TDI_diff	,121	30	,200
VAS_diff	,210	25	,006

βε: βαθμοί ελευθερίας

Βρέθηκε ότι οι διαφορές μεταξύ των δύο μετρήσεων των μεταβλητών SNOT και VAS δεν κατανέμονται κανονικά και στις συγκρίσεις τους χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test.

8.1.3 Σύγκριση αρχικών μετρήσεων ομάδας ασθενών και μετρήσεων ομάδας ελέγχου

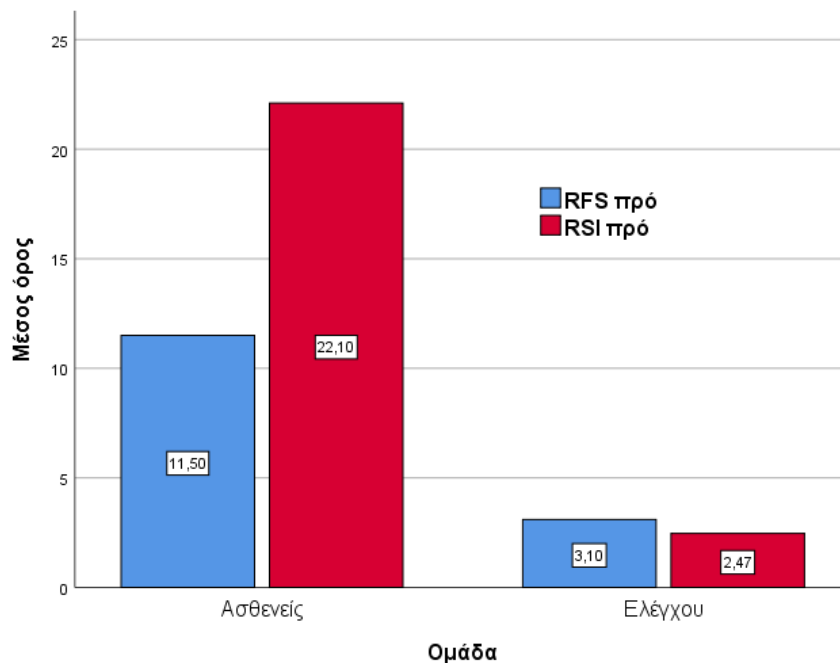
Πίνακας 21α. Σύγκριση τιμών μετρήσεων ομάδας ασθενών και ομάδας ελέγχου με τη δοκιμασία *t-test*

	t	β.ε	p	M.O διαφοράς
RFS	11,213	58	<0,001	8,400
Rtot	1,329	58	0,189	8,972
SNOT	6,654	32,347	<0,001	27,433
TH	-6,206	58	<0,001	-4,533
TDI	-6,543	43,539	<0,001	-7,216

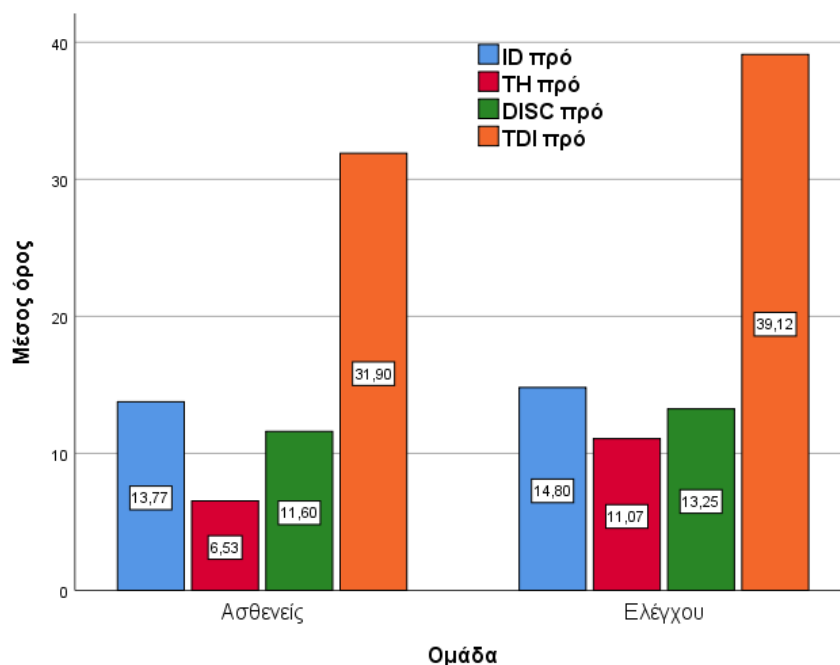
Πίνακας 21β. Σύγκριση τιμών μετρήσεων ομάδας ασθενών και ομάδας ελέγχου με τη δοκιμασία *Mann-Whitney*

	Z	p
RSI	-6,672	<0,001
NOSE	-4,69	<0,001
ID	-2,754	0,006
DISC	-2,499	0,012
Taste VAS	-2,923	0,003

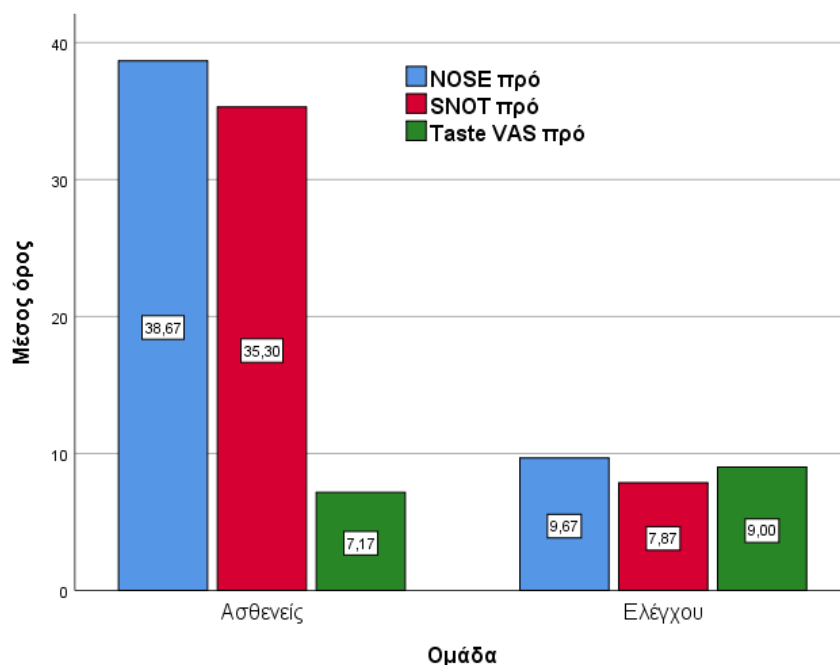
Στα γραφήματα 1α, 1β, 1γ απεικονίζονται οι τιμές μετρήσεων της ομάδας ασθενών προ της παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.



Γράφημα 1α. Τιμές δεικτών παλινδρόμησης RFS/RSI ασθενών προ θεραπείας και ομάδας ελέγχου



Γράφημα 1β. Τιμές αξιολόγησης όσφρησης στην ομάδα ασθενών προ θεραπείας για παλινδρόμηση και στην ομάδα ελέγχου.



Γράφημα 1γ. Αυτοαξιολόγηση ρινικών συμπτωμάτων (χρήση NOSE και SNOT 22) και αυτοαξιολόγηση γεύσης με κλίμακα οπτικού αναλόγου (VAS taste) στην ομάδα ασθενών προ θεραπείας για παλινδρόμηση και στην ομάδα ελέγχου.

Οι συγκρίσεις των μεταβλητών της ομάδας ελέγχου και της ομάδας ασθενών προ της παρέμβασης φανερώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις μετρούμενες μεταβλητές, πλην της συνολικής ρινικής αντίστασης (R_{tot}). Οι σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις των δεικτών RFS και RSI φανερώνουν επιπλέον τη σωστή επιλογή των ομάδων. Όλες οι παράμετροι αξιολόγησης της όσφρησης με προεξάρχοντα τον ουδό όσφρησης, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.

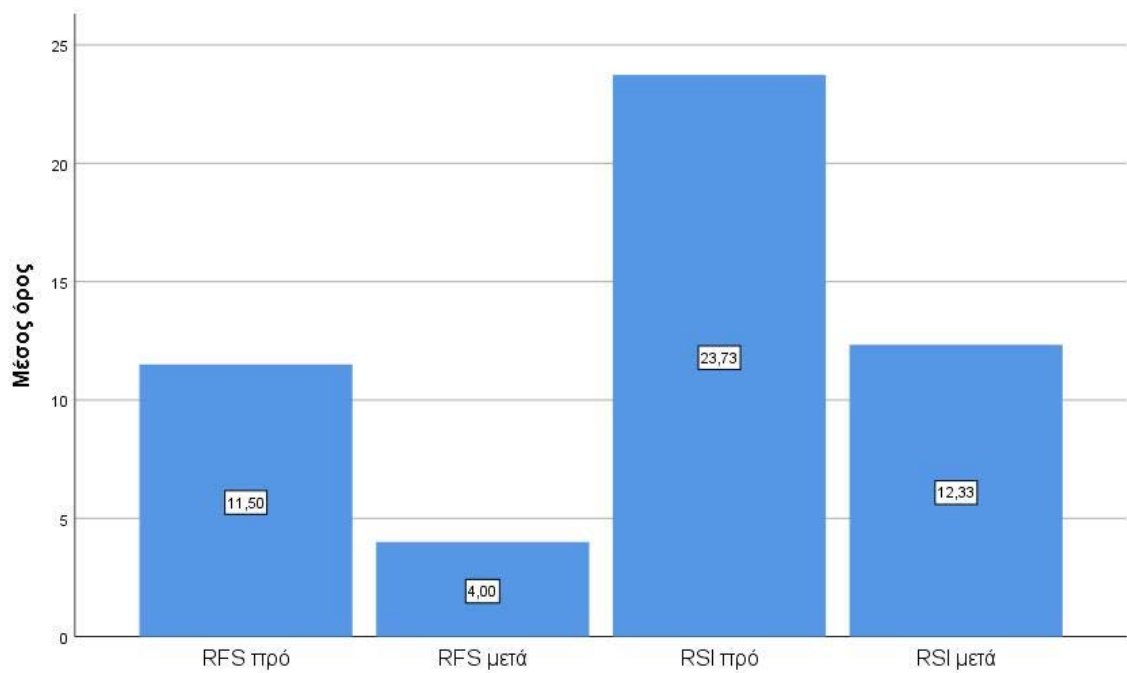
8.1.4 Σύγκριση μετρήσεων προ και μετά τη χορήγηση αγωγής στην ομάδα ασθενών

8.1.4.1 Σύγκριση μετρήσεων RFS, RSI

Παρατίθενται οι τιμές προ και μετά τη χορήγηση αγωγής στον πίνακα 22 και στο γράφημα 2.

Πίνακας 22. Τιμές RFS/RSI προ και μετά τη χορήγηση αγωγής

		M.O	N	T.A	Τυπικό λάθος M.O
Τιμές RFS	RFS πρό	11,5	30	3,42	0,62
	RFS μετά	4	30	2,35	0,42
Τιμές RSI	RSI πρό	22,1	30	7,93	1,44
	RSI μετά	11,33	30	9,06	1,65



Γράφημα 2. Σύγκριση μετρήσεων RFS/RSI προ και μετά τη χορήγησης αγωγής

Η σύγκριση των τιμών προ και μετά τη χορήγηση αγωγής έγινε με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών.

Πίνακας 23. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών RFS/RSI προ και μετά της χορήγησης αγωγής με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών

Ζεύγος τιμών	Μέσος όρος διαφοράς	T.A	t	P
RFS	7,5	3,73	11,013	<0,001
RSI	10,76	9,14	6,451	<0,001

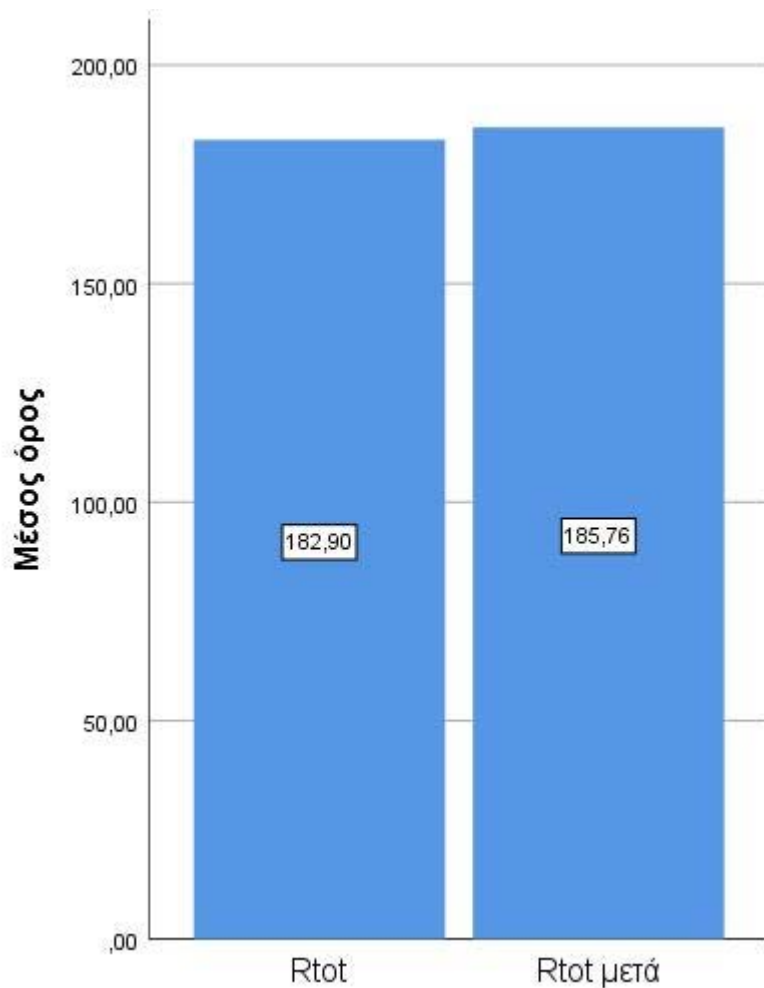
8.1.4.2 Σύγκριση μετρήσεων ρινικής βατότητας

Παρατίθενται οι τιμές προ και μετά χορήγηση αγωγής στον πίνακα 24 και στο γράφημα

3.

Πίνακας 24. Τιμές R_{tot} προ και μετά τη χορήγηση αγωγής

		M.O	N	T.A	Τυπικό λάθος M.O
Τιμές	R_{tot} πρό	182.8957	30	24.92737	4.55109
R_{tot}	R_{tot} μετά	185.7603	30	26.54644	4.84669



Γράφημα 3. Σύγκριση μετρήσεων Rtot προ και μετά της χορήγησης αγωγής

Η σύγκριση των τιμών προ και μετά τη χορήγηση αγωγής έγινε με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών.

Πίνακας 25. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών Rtot προ και μετά της χορήγησης αγωγής με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών

Ζεύγος τιμών	Μέσος όρος διαφοράς	T.A	t	P
Rtot	2.86	37,29	0,421	0,677

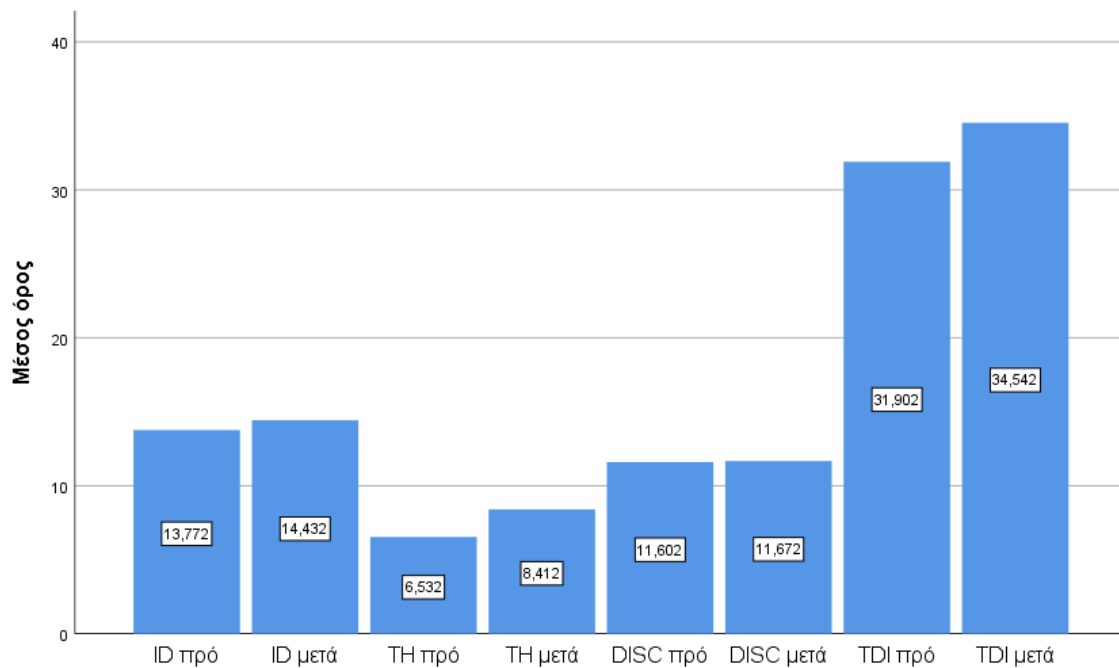
8.1.4.3 Σύγκριση μετρήσεων παραμέτρων Sniffin sticks' test

Παρατίθενται οι τιμές προ και μετά χορήγηση αγωγής στο πίνακα 26 και στο γράφημα

4.

Πίνακας 26. Τιμές μετρήσεων Sniffin tests προ και μετά τη χορήγηση αγωγής

Μεταβλητές		M.O	N	T.A	Τυπικό λάθος M.O
Τιμές ID	πρό	13,77	30	1,61	0,29
	μετά	14,433	30	0,97	0,17
Τιμές TH	πρό	6,53	30	2,98	0,54
	μετά	8,41	30	2,73	0,49
Τιμές DISC	πρό	11,60	30	2,83	0,52
	μετά	11,66	30	2,35	0,43
Τιμές TDI	πρό	31,9	30	5,36	0,98
	μετά	34,54	30	4,68	0,85



Γράφημα 4. Σύγκριση μετρήσεων Sniffin sticks tests προ και μετά της χορήγησης αγωγής

Η σύγκριση των τιμών προ και μετά τη χορήγηση αγωγής έγινε με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών και αναγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 27.

Πίνακας 27. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών μετρήσεων Sniffin tests προ και μετά της χορήγησης αγωγής με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών

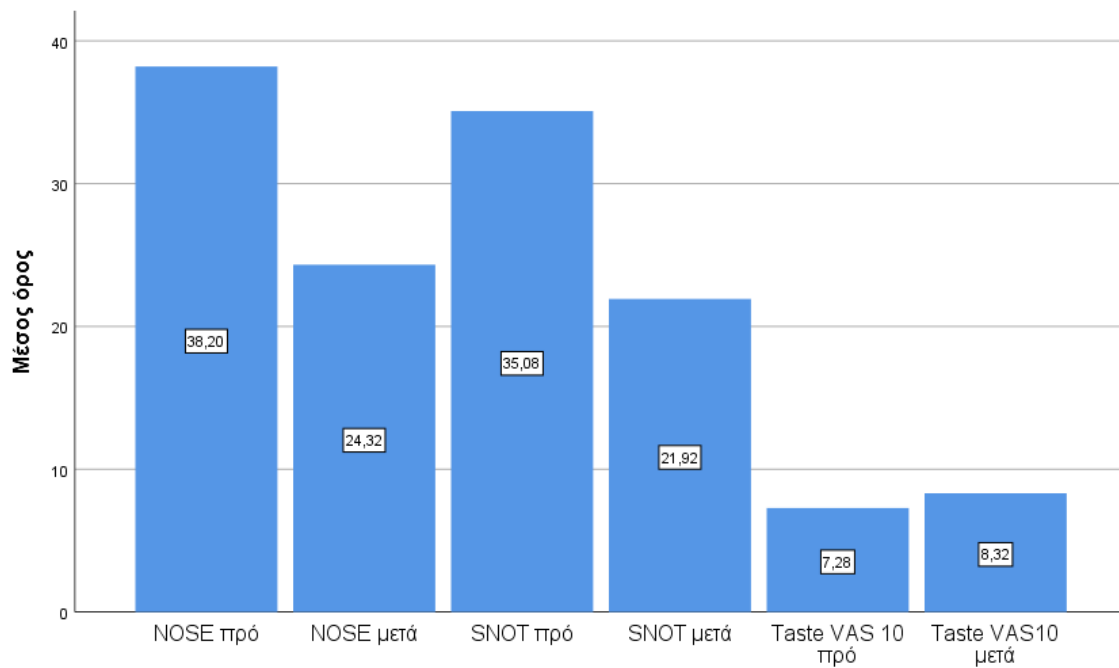
Ζεύγος τιμών	Μέσος όρος διαφοράς	T.A	t	P
ID	-0,67	1,98	-1,83	0,077
TH	-1,87	3,3	-3,11	0,004
DISC	-0,06	2,95	-0,12	0,903
TDI	-2,61	5,26	-2,75	0,01

8.1.4.4 Σύγκριση μετρήσεων αυτοαξιολόγησης ρινικών συμπτωμάτων και γεύσης

Παρατίθενται οι τιμές προ και μετά τη χορήγηση αγωγής στον πίνακα 28 και στο γράφημα 5.

Πίνακας 28. Τιμές μετρήσεων αυτοαξιολόγησης ρινικών συμπτωμάτων και γεύσης προ και μετά τη χορήγηση αγωγής

Μεταβλητές		M.O	N	T.A	Τυπικό λάθος M.O
Τιμές NOSE	πρό	38,67	30	24,63	4,49
	μετά	26,1	30	24,02	4,38
Τιμές SNOT	πρό	35,3	30	21,95	4,01
	μετά	25,8	30	21,28	3,88
Τιμές Taste VAS	πρό	7,28	25	2,98	0,59
	μετά	8,32	25	1,67	0,33



Γράφημα 5. Σύγκριση μετρήσεων αυτοαξιολόγησης ρινικών συμπτωμάτων και γεύσης προ και μετά της χορήγησης αγωγής

Η σύγκριση των τιμών προ και μετά τη χορήγηση αγωγής για την μεταβλητή NOSE έγινε με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών (Πίνακας 29α). Για τις υπόλοιπες τιμές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test (Πίνακας 29β).

Πίνακας 29α. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών NOSE προ και μετά της χορήγησης αγωγής με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών

Ζεύγος τιμών	Μέσος όρος διαφοράς	T.A	t	p
NOSE	12,56	24,5	2,81	0,009

Πίνακας 29β. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών SNOT-22 και taste-VAS προ και μετά τη χορήγηση αγωγής με τη δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test

	SNOT μετά - SNOT πρό	Taste VAS μετά - Taste VAS πρό
Z	-2,152	-1,913
p	0,031	0,056

Συνοπτικά, στατιστικά σημαντικές ήταν οι διαφορές μεταξύ των μεταβλητών δεικτών RFS (Reflux Finding Score) και RSI (Δείκτης Συμπτωμάτων Παλινδρόμησης) όπως και αναμενόταν, προ και μετά τη χορήγηση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται ως επιτυχία της θεραπείας.

Επίσης στατιστικά σημαντικές βρέθηκαν οι διαφορές των μεταβλητών TH & TDI των Sniffin sticks tests, καθώς και των μεταβλητών αυτοαξιολόγησης ρινικών συμπτωμάτων NOSE, SNOT-22. Η μεταβλητή αυτοαξιολόγησης της γεύσης προσέγγισε το όριο στατιστικής σημαντικότητας. Η μεταβλητή ρινικής βατότητας (συνολική ρινική αντίσταση - Rtot) δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση.

9. Συζήτηση

Η παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου εκτός του οισοφάγου επηρεάζει διάφορα όργανα, όπως το λάρυγγα, τα αυτιά, τους πνεύμονες προκαλώντας διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Οι πιο συχνές από αυτές είναι η βραχνάδα, η μέση ωτίτιδα, η χρόνια βρογχίτιδα, ο χρόνιος βήχας, το άσθμα, η υποτροπιάζουσα πνευμονία, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση. Ακόμη και το σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (SIDS) (165) έχει κατά καιρούς αποδοθεί στους άμεσους (εισρρόφηση) ή έμμεσους (ερεθισμός πνευμονογαστρικού) μηχανισμούς επίδρασης του υλικού παλινδρόμησης σε ανατομικές δομές εκτός του πεπτικού συστήματος. Τα εξωοισοφαγικά συμπτώματα συχνά προκαλούν καταστάσεις που συντηρούν την αρχική αιτία ή και την ενισχύουν. Ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί ο χρόνιος βήχας που σχετίζεται με παλινδρόμηση και συνδέεται με χρόνιες μεταβολές πίεσης μεταξύ της κοιλιακής και θωρακικής κοιλότητας, οι οποίες οδηγούν σε έναν φαύλο κύκλο μεταξύ παλινδρόμησης και βήχα, προσθέτοντας επιβάρυνση στις δομές του λάρυγγα(4, 165).

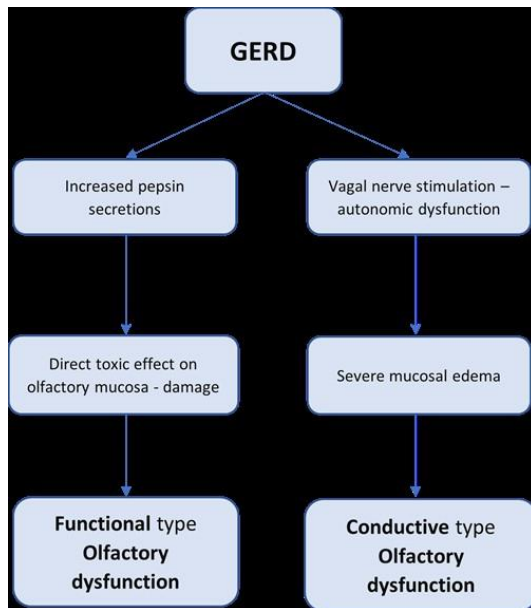
9.1 Όσφρηση και λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση

Η φυσιολογική όσφρηση εξαρτάται από περίπλοκες αλληλεπιδρώσες λειτουργίες και φυσιολογικές διεργασίες. Κρίσιμο ρόλο έχει η ανατομία του οσφρητικού επιθηλίου και η ακεραιότητά του. Το επιθήλιο βρίσκεται κατά μήκος της οσφρητικής σχισμής, του οπίσθιου ανώτερου διαφράγματος και του πλάγιου ρινικού τοιχώματος στο επίπεδο των μεσαίων και ανώ κογχών (166). Στην περιοχή αυτή συμβαίνουν πολύπλοκες και εν μέρει άγνωστες διαδικασίες ερεθισμού των νευρικών υποδοχέων, που έχουν ως

αποτέλεσμα την αντίληψη της όσφρησης και οποιεσδήποτε διαταραχές ή τραύμα σε αυτές τις περιοχές μπορούν δυνητικά να βλάψουν την οσφρητική λειτουργία (167). Συνήθως, η οσφρητική δυσλειτουργία συμβαίνει μετά την εφαρμογή ενός τοπικού παθολογικού παράγοντα που οδηγεί σε διαταραχή της ανατομίας και φυσιολογίας της περιοχής. Κατά συνέπεια, η παρεμπόδιση των οσμηρών ενώσεων να φτάσουν στην οσφρητική περιοχή και να διεγείρουν τους οσφρητικούς υποδοχείς, μειώνει την αίσθηση της όσφρησης (168).

Πρόσφατα, η σχέση μεταξύ ΛΦΠ και χρόνιας ιγμορίτιδας, καθώς και οι ρινικές συνέπειες της ΛΦΠ, έχουν προσελκύσει σημαντική προσοχή (122). Η ΛΦΠ έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει άμεσα τη φυσιολογία και τις λειτουργίες της ρινός καθώς αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ παλινδρόμησης και ρινικής παθολογίας, χωρίς ωστόσο να εξετάσουν την οσφρητική λειτουργία.

Η οσφρητική λειτουργία φαίνεται να επηρεάζεται με δύο διαδικασίες. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, η χρόνια ρινική φλεγμονή οφείλεται σε άμεση τοξική επίδραση του υλικού της παλινδρόμησης στον οσφρητικό βλεννογόνο. Υπάρχουν ενδείξεις ρινοφαρυγγικής παλινδρόμησης στο ένα τρίτο των ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καθώς έχουν βρεθεί αυξημένες εκκρίσεις ρινικής πεψίνης (2, 14, 124). Ο δεύτερος μηχανισμός, υποστηρίζει ότι η παλινδρόμηση διεγείρει το πνευμονογαστρικό νεύρο και μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε οσφρητική δυσλειτουργία τύπου αγωγιμότητας, πιθανώς λόγω σοβαρού οιδήματος του ρινικού βλεννογόνου και χρόνιας ρινοκολπίτιδας (εικόνα 6).



Εικόνα 6 Δυναμικοί μηχανισμοί επίδρασης παλινδρόμησης στην όσφρηση.(169)

Ο Holmes και οι συνεργάτες υποστήριξαν ότι οι ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και χρόνια φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών παρουσιάζουν σημαντική δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αδρενεργική υπολειτουργία(125). Επιπλέον, ασθενείς με γνωστή εξωοισοφαγική παλινδρόμηση παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό αγγειοκινητικής ρινίτιδας (126). Ο ρόλος των χρόνιων αλλεργικών καταστάσεων στην ενεργοποίηση τόσο της ΓΟΠ/ΛΦΠ όσο και της ρινίτιδας, που επηρεάζουν την όσφρηση, αναλύεται σε μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση από τους Berghi et al (170). Αυτό θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός περιοριστικός παράγων σε μελέτες που προσπαθούν να συνδέσουν την ΛΦΠ με τις οσφρητικές αλλαγές.

Παρόμοια με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά με λιγότερα επεισόδια παλινδρόμησης και εξασθενημένες συγκεντρώσεις οξέος, η ΛΦΠ προκαλεί γρήγορη και σοβαρή βλάβη του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα. Οι

γευστικοί κάλυκες μπορούν να τραυματιστούν με αποτέλεσμα δυσάρεστη αίσθηση γεύσης και οσμής και γενική επιδείνωση της στοματικής υγιεινής(127).

Η έκθεση του βλεννογόνου σε ουσίες παλινδρόμησης όπως η πεψίνη, τα χολικά άλατα και τα παγκρεατικά ένζυμα έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή τόσο στη ΛΦΠ όσο και στη ΓΟΠ. Πρόσθετα στοιχεία δείχνουν ότι η πεψίνη μπορεί να προκαλέσει ενδοκυτταρική βλάβη επειδή τα κυτταρικά στοιχεία, όπως το σύμπλεγμα Golgi και τα λυσοσώματα, έχουν χαμηλό pH (5,0 και 4,0 αντίστοιχα) που επιτρέπει την ενεργοποίησή της. Παρόμοιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στον οσφρητικό βλεννογόνο λόγω παλινδρόμησης θα μπορούσαν να εξηγήσουν την επίδραση στον οσφρητικό ουδό (TH) και τη βαθμολογία TDI, που αποτυπώθηκε στην παρούσα μελέτη.

Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι διαφορετικές αιτίες της υποσμίας προκαλούν διαφορετικά μοτίβα απώλειας όσφρησης, τα οποία αποτυπώνονται ως διαφορετική κλινική απάντηση στις οσφρητικές δοκιμασίες Ουδού, Διάκρισης και Αναγνώρισης οσμών. Οι Whitcroft et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με νόσο του Parkinson είχαν σχετικά καλή επίδοση στη δοκιμή Ουδού, αλλά φτωχή επίδοση στην Αναγνώριση και τη Διάκριση οσμών, σε σύγκριση με άλλες ομάδες που διαφέρουν στην αιτιολογία διαταραχής όσφρησης.

Οι ασθενείς με μεταλοιμώδη και μετατραυματική υποσμία είχαν σχετικά καλή επίδοση τόσο στη δοκιμασία Ουδού (TH) όσο και στη Διάκριση (DIS), αλλά κακή στην Αναγνώριση (ID). Οι ασθενείς με μετατραυματική υποσμία είχαν γενικά μειωμένες βαθμολογίες σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Η διαταραχή Αναγνώρισης οσμής πιστεύεται ότι αντανακλά βλάβη στις περιοχές του εγκεφάλου που δέχονται νευρωνικές ίνες άμεσα ή έμμεσα από τον οσφρητικό βολβό, συμπεριλαμβανομένου του απιοειδούς φλοιού, της αμυγδαλής, του υπόκαμπου, του ενδορρινικού φλοιού και του

κογχομετωπιαίου φλοιού (τμήμα του προμετωπιαίου λοβού). Μάλιστα η έκπτωση στη δοκιμασία Αναγνώρισης οσμών φαίνεται ότι προβλέπει τη γνωστική εξασθένηση σε αυτούς τους ασθενείς (171).

Αντίθετα, οι ασθενείς με νόσο των παραρρινίων κόλπων είχαν καλές επιδόσεις στην Αναγνώριση και τη Διάκριση οσμών, αλλά έλαβαν τις χαμηλότερες βαθμολογίες στον προσδιορισμό του Ουδού όσφρησης (172). Η νόσος των παραρρινίων, η μόλυνση και η φλεγμονή, μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη καθώς και τοξική βλάβη του βλεννογόνου επηρεάζοντας τον οσφρητικό ουδό. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγήσει την επίδραση του περιεχομένου της παλινδρόμησης συνολικά στο ρινικό βλεννογόνο αλλά και ειδικά στον οσφρητικό βλεννογόνο.

Σε προηγούμενη μελέτη ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα μας για να εκτιμηθούν τα επίκαιρα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της παλινδρόμησης στην όσφρηση, ανιχνεύτηκαν επτά μελέτες (169).

Ο βαθμός σοβαρότητας της ΛΦΠ αξιολογήθηκε συνδυάζοντας τα κλινικά ευρήματα (δείκτης RFS) και την κλίμακα συμπτωμάτων (RSI) στο πλαίσιο των κριτηρίων ένταξης, σε τρεις από τις μελέτες. Ο EmreDinc και οι συνεργάτες χρησιμοποίησαν επιπλέον την 24ωρη pHμετρία με διπλό καθετήρα και ο Gunbey και οι συνεργάτες όρισαν μια προηγηθείσα 6μηνη περίοδο συνεχών παραπόνων, ως προαπαιτούμενη για τη διάγνωση της ΛΦΠ(134, 173). Ο Bezgin και οι συνεργάτες έκαναν την υπόθεση ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να φτάσει στη ρινική κοιλότητα μέσω της στοματορρινικής οδού ή μέσω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και χρησιμοποίησαν γαστρικές βιοψίες για να εντοπίσουν τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (174).

Το 2016 τρεις συγγραφείς (133, 134, 173) διεξήγαγαν προοπτικές κλινικές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων. Ο Altundag και οι συνεργάτες του (133) εξέτασαν τις επιδράσεις της ΛΦΠ στη γεύση και την όσφρηση. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες Ουδού όσφρησης μεταξύ των ομάδων ασθενών - μαρτύρων ($P < .001$), ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ των βαθμολογιών Αναγνώρισης και Διάκρισης οσμών. Μια συνολικά σημαντική διαφορά καταγράφηκε στη συνολική βαθμολογία TDI μεταξύ των ομάδων.

Στη μελέτη του EmreDinc η οσφρητική λειτουργία μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη δοκιμασία Sniffin' Sticks (SST; Burghart Medical Technology, Wedel, Germany). Όλες οι οσφρητικές παράμετροι ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα ΛΦΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$).

Στη μελέτη του Emre Gunbey (134) τον Οκτώβριο του 2015 όλες οι οσφρητικές δοκιμασίες στην ομάδα παλινδρόμησης, δηλαδή ο οσφρητικός ουδός (10,1; 9,5, $p = 0,016$), η αναγνώριση οσμών (9,6; 8,1, $p < 0,001$) και η διάκριση οσμών (10,7; 8,9, $p < 0,001$), ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Το 2018 ο Kumbul (175) χρησιμοποίησε την τροποποιημένη οσφρητική δοκιμασία CCCRC, όπου εφαρμόστηκε η δοκιμή αναγνώρισης οσμών χρησιμοποιώντας την ουσία αραχιδέλαιου αντί για φυστικοβούτυρο. Η δοκιμή χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της όσφρησης σε ασθενείς που θεωρήθηκαν ασθενείς με ΛΦΠ, αφού πέτυχαν βαθμολογία >13 και >7 στις δοκιμές RSI και RFS, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες οσφρητικές και γευστικές βαθμολογίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Το συμπέρασμα ότι παρουσιάζονται διαταραχές στη γεύση και στην όσφρηση σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αποτυπώνεται επίσης στη μελέτη του Kabadi το 2017, όπου χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Taste Smell Survey- TSS (135).

Το 2019 ο Kumral μελέτησε την επίδραση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στις ρινικές λειτουργίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες των οσφρητικών δοκιμών μεταξύ των εξεταζόμενων κατηγοριών. Οι κατηγορίες ορίστηκαν, ανάλογα με το βαθμό αποικισμού του επιθηλίου του στομαχικού άντρου με *H pylori*. Η "μικρού αποικισμού" ομάδα εμφάνισε σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες σε σύγκριση με τη "σημαντικού αποικισμού" ομάδα, πράγμα που σημαίνει ότι τα αποτελέσματα των οσφρητικών δοκιμασιών επιδεινώθηκαν, καθώς ο αποικισμός του *H pylori* αυξήθηκε ($P < .05$)(176, 177).

Στις παραπάνω μελέτες, δεν αναφέρθηκε ανάλυση ισχύος, ώστε να εκτιμηθεί ο αριθμός των περιπτώσεων που απαιτούνται, για ένα έγκυρο συμπέρασμα. Οι περισσότεροι από τους συγγραφείς δεν ανέφεραν περιορισμούς. Εξαίρεση αποτέλεσε η μελέτη του Gunbey (134), που έθεσε περιορισμούς σχετικά με τις κλινικές και τεχνικές μεθόδους στη διάγνωση της ρινοκολπίτιδας.

Το γεγονός ότι δεν υπάρχει εξέταση εκλογής για τη διάγνωση ΛΦΠ, καθώς και η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη διαχείριση / θεραπεία της ΛΦΠ, οδηγεί σε ποικιλομορφία στις διαγνωστικές μεθόδους και επηρεάζει την ποιότητα των μελετών που διεξάγονται.

Στην παρούσα μελέτη η δημιουργία της ομάδας των ασθενών με Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση στηρίχθηκε στους δείκτες RFS και RSI. Μάλιστα υπήρξε ομάδα

ελέγχου υγιών μαρτύρων και από τη σύγκριση των δεικτών RFS/RSI με την ομάδα ασθενών επιβεβαιώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$ για RSI και $p < 0,001$ για RFS).

Πριν και μετά την 3μηνη αγωγή με PPIs ήταν εμφανής και στατιστικά σημαντική η βελτίωση των δεικτών αυτών (RFS $p < 0,001$ και RSI $p < 0,001$), δηλαδή υπήρξε βελτίωση όσον αφορά τη συμπτωματολογία και τα ευρήματα της παλινδρόμησης, δηλώνοντας την επιτυχία της θεραπείας.

Επιπλέον η σύγκριση ομάδας υγιών ατόμων (ομάδα ελέγχου) με την ομάδα ασθενών φανέρωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην όσφρηση, τη γεύση καθώς και τα υποκειμενικά ρινικά συμπτώματα, πλην της ρινικής αντίστασης.

Οι ίδιοι οι ασθενείς βαθμολόγησαν τα ρινικά τους συμπτώματα πριν και μετά την αγωγή. Οι μεταβλητές αυτοαξιολόγησης των ρινικών συμπτωμάτων NOSE (πίνακας 8α) και SNOT-22 (πίνακας 8β) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές προ και μετά αγωγή με PPIs.

Η μεταβλητή NOSE εξετάστηκε τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών προ και μετά της χορήγησης αγωγής ($p = 0,009$) και η μεταβλητή SNOT-22 εξετάστηκε με τη δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test ($p = 0,031$).

Η μεταβλητή αυτοαξιολόγησης οπτικού αναλόγου για τη γεύση (Taste VAS) εξετάστηκε με τη δοκιμασία Wilcoxon signed-ranks test και πλησίασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,056$).

Τα παραπάνω αποτελέσματα αποτυπώνουν την κλινική βελτίωση που παρουσιάζουν οι ασθενείς σε σχέση με τη ρινική συμπτωματολογία, ακολουθώντας την ενδεδειγμένη

θεραπεία για την αντιμετώπιση του «αιτίου-παλινδρόμησης». Η υποκειμενική αντίληψη κλινικής βελτίωσης επιδρά στην καθημερινότητα των εξεταζομένων επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής τους.

Βέβαια η σύγκριση της ρινικής βατότητας προ και μετά την αγωγή στη μελέτη μας, με τη χρήση πρόσθιας ρινομανομετρίας, δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, παρότι αναφέρεται βιβλιογραφικά σε προηγούμενη μελέτη των Dagli και συνεργατών (131). Η θεραπεία, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, φαίνεται να σχετίζεται με βελτιωμένα μόνο τα υποκειμενικά συμπτώματα ρινικής απόφραξης-συμφόρησης, αλλά όχι τα αντικειμενικά ευρήματα ρινικής βατότητας.

Σχετικά με την αξιολόγηση της οσφρητικής λειτουργίας, η σύγκριση των τιμών προ και μετά τη χορήγηση αγωγής έγινε με τη δοκιμασία t-test για ζεύγη μεταβλητών (πίνακας 27). Οι δοκιμασίες ουδού της όσφρησης TH (Threshold) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,004$). Επίσης ο συνολικός δείκτης TDI score που αξιολογεί τη συνολική οσφρητική λειτουργία παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p < 0,01$).

Το γεγονός της βελτίωσης του οσφρητικού ουδού καθώς και του συνολικού δείκτη οσφρητικής λειτουργίας TDI μετά τη λήψη αντιπαλινδρομικής αγωγής καταγράφεται για πρώτη φορά στα βιβλιογραφικά δεδομένα. Έχει καταγραφεί στο παρελθόν, όπως και στην παρούσα μελέτη, η στατιστικά σημαντική διαφορά στις οσφρητικές δοκιμασίες μεταξύ υγείων μαρτύρων και ατόμων με Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση. Ωστόσο είναι η πρώτη φορά που εξετάζεται και τεκμηριώνεται η βελτίωση της οσφρητικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΛΦΠ, μετά από μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ΛΦΠ με αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

10. Βιβλιογραφία

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
2. Katle EJ, Hatlebakk JG, Steinsvag S. Gastroesophageal reflux and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):218-23.
3. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2001;22(4):447-50.
4. Madanick RD. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):105-20.
5. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):160-7.
6. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung*. 2008;186 Suppl 1:S29-34.
7. Blondeau K, Sifrim D, Dupont L, Tack J. Reflux cough. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3):235-9.
8. Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D. Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):135-8.
9. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*. 2003;123(3):679-84.
10. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology*. 1990;99(1):71-3.

11. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(5):333-44.
12. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4a:112S-9S.
13. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(1):71-91.
14. 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(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.
15. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *The Laryngoscope*. 2012;122(6):1317-25.
16. Boom L, Edens M, Rinia B. Reflux finding score and reflux symptom index as potential predictors for proton pump inhibitor response in globus pharyngeus patients: A prospective study. *Auris, nasus, larynx*. 2020;47(4):609-15.
17. Kuo C-L. Laryngopharyngeal Reflux: An Update. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2019;3(1):1.
18. Yoon YH, Park KW, Lee SH, Park HS, Chang JW, Koo BS. Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease; a prospective randomized double-blind study. 2019;44(4):612-8.
19. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2021;46(1):189-95.

20. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. 2017;71(6):7-13.
21. Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2011;120(5):281-7.
22. Rinaldi A. The scent of life. *EMBO reports*. 2007;8(7):629-33.
23. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):417-21.
24. OTOLARYNGOLOGY EKPbdi. Anatomy of the olfactory system 2020. Available from: https://entokey.com/anatomy-of-the-olfactory-system/#c004_r11.
25. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handbook of clinical neurology*. 2019;164:17-28.
26. Katoh H, Shibata S, Fukuda K, Sato M, Satoh E, Nagoshi N, et al. The dual origin of the peripheral olfactory system: placode and neural crest. *Molecular brain*. 2011;4:34.
27. Mackay-Sim A, St John JA. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries. *Experimental neurology*. 2011;229(1):174-80.
28. Bhatnagar KP, Kallen FC. Quantitative observations on the nasal epithelia and olfactory innervation in bats. Suggested design mechanisms for the olfactory bulb. *Acta anatomica*. 1975;91(2):272-82.
29. Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *The Anatomical record*. 1987;218(1):73-87.
30. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*. 2014;5:20.
31. Kalmey JK, Thewissen JG, Dluzen DE. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *The Anatomical record*. 1998;251(3):326-9.

32. Sama ul H, Tahir M, Lone KP. Age and gender-related differences in mitral cells of olfactory bulb. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2008;18(11):669-73.
33. Linda Wilson-Pauwels EJA, Patricia A Stewart, Sian D Spacey. *Cranial Nerves in health and disease*. London: BC Decker Inc; 2002.
34. Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *The Medical clinics of North America*. 1999;83(1):57-74.
35. Estrem SA, Renner G. Disorders of smell and taste. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1987;20(1):133-47.
36. Georgios P. *The cocentration of calcium ions in the nasal mucous and its role to olfactory dysfunction*. Patra: University of Patra; 2006.
37. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chemical senses*. 2004;29(5):365-79.
38. Konstantinidis I. *Alterations of nasal mucosa due to nasal function disorders*. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki; 2005-2006.
39. Lapid H, Shushan S, Plotkin A, Voet H, Roth Y, Hummel T, et al. Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. *Nature neuroscience*. 2011;14(11):1455-61.
40. Khan RM, Luk CH, Flinker A, Aggarwal A, Lapid H, Haddad R, et al. Predicting odor pleasantness from odorant structure: pleasantness as a reflection of the physical world. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(37):10015-23.
41. Rolls BJ, McDermott TM. Effects of age on sensory-specific satiety. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(6):988-96.
42. Engen T. *Odor Sensation and Memory*. New York: Praeger Publishers; 1991.

43. Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Joussain P, Le Goff G, Ziessel A, et al. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Scientific reports*. 2011;1:206.
44. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chemical senses*. 2014;39(3):185-94.
45. Croy I, Hoffmann H, Philpott C, Rombaux P, Welge-Luessen A, Vodicka J, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2014;271(5):1087-95.
46. Burdach KJ, Doty RL. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiology & Behavior*. 1987;41(4):353-6.
47. Vernet-Maury E, Alaoui-Ismaïli O, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. *Journal of the autonomic nervous system*. 1999;75(2-3):176-83.
48. S N. Sensory perception of food and ageing. MM Raats WvS, L de Groot, editor. Cambridge: Woodhead Publishing; 2009
49. Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet*. 2002;30(2):175-9.
50. Horth L. Sensory genes and mate choice: evidence that duplications, mutations, and adaptive evolution alter variation in mating cue genes and their receptors. *Genomics*. 2007;90(2):159-75.
51. Jacob S, Garcia S, Hayreh D, McClintock MK. Psychological effects of musky compounds: comparison of androstadienone with androstenol and muscone. *Horm Behav*. 2002;42(3):274-83.
52. Wyart C, Webster WW, Chen JH, Wilson SR, McClary A, Khan RM, et al. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *J Neurosci*. 2007;27(6):1261-5.

53. Doucet S, Soussignan R, Sagot P, Schaal B. The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates. *PLoS One*. 2009;4(10):e7579.
54. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*. 2001;107(6):E88.
55. Welge-Lussen A. Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT*. 2009;5 Suppl 13:129-32.
56. Murphy C. Symposium overview: Chemical senses and longevity. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:680-1.
57. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses*. 2010;35(1):3-20.
58. Hinds JW, Hinds PL, McNelly NA. An autoradiographic study of the mouse olfactory epithelium: evidence for long-lived receptors. *The Anatomical record*. 1984;210(2):375-83.
59. Mackay-Sim A, Kittel PW. On the Life Span of Olfactory Receptor Neurons. *The European journal of neuroscience*. 1991;3(3):209-15.
60. Pinto JM. Olfaction. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(1):46-52.
61. Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Huttenbrink KB, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(1):157-64.
62. Schäfer L, Schriever VA, Croy I. Human olfactory dysfunction: causes and consequences. *Cell and tissue research*. 2021;383(1):569-79.
63. Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chemical senses*. 2002;27(7):611-5.
64. Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, et al. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2004;261(7):411-5.

65. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(11):977-81.
66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement*. 2017;54(26):1-30.
67. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*. 2008;255(8):1121-6.
68. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope*. 2004;114(4):733-7.
69. Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*. 2021;35(2):195-205.
70. Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 1995;50(4):P187-92.
71. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama*. 2002;288(18):2307-12.
72. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PloS one*. 2012;7(3):e33365.
73. Bojanowski V, Hummel T, Croy I. [Isolated congenital anosmia--clinical and daily life aspects of a life without a sense of smell]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2013;92(1):30-3.
74. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1764-9.
75. Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M. Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology*. 2007;45(1):50-3.

76. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2001;113(1-2):52-7.
77. Faulcon P, Portier F, Biacabe B, Bonfils P. [Anosmia secondary to acute rhinitis: clinical signs and course in a series of 118 patients]. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris*. 1999;116(6):351-7.
78. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*. 2016;6(3):299-307.
79. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(6):635-41.
80. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(1):10-5.
81. Walker A, Pottinger G, Scott A, Hopkins C. Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m2808.
82. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC ear, nose, and throat disorders*. 2013;13(1):8.
83. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609-22.
84. Franks KH, Chuah MI, King AE, Vickers JC. Connectivity of Pathology: The Olfactory System as a Model for Network-Driven Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015;7:234.

85. Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(1):11-24.
86. Silva MdME, Mercer PBS, Witt MCZ, Pessoa RR. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(2):123-32.
87. Zou Y-M, Lu D, Liu L-P, Zhang H-H, Zhou Y-Y. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:869-75.
88. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):527-52.
89. Kim YH, Lussier S, Rane A, Choi SW, Andersen JK. Inducible dopaminergic glutathione depletion in an α -synuclein transgenic mouse model results in age-related olfactory dysfunction. *Neuroscience*. 2011;172:379-86.
90. Kang P, Kloke J, Jain S. Olfactory dysfunction and parasympathetic dysautonomia in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2012;22(4):161-6.
91. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:450939.
92. Cameron EL. Pregnancy and olfaction: a review. *Front Psychol*. 2014;5:67.
93. Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. Olfactory Function in Chronic Renal Failure. *American Journal of Rhinology*. 2002;16(5):275-9.
94. Koseoglu S, Derin S, Huddam B, Sahan M. The effect of non-diabetic chronic renal failure on olfactory function. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2017;134(3):161-4.
95. Nigwekar SU, Weiser JM, Kalim S, Xu D, Wibecan JL, Dougherty SM, et al. Characterization and Correction of Olfactory Deficits in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3395-403.
96. Ahman M, Holmstrom M, Cynkier I, Soderman E. Work related impairment of nasal function in Swedish woodwork teachers. *Occup Environ Med*. 1996;53(2):112-7.

97. Temmel AF, Pabinger S, Quint C, Munda P, Ferenci P, Hummel T. Dysfunction of the liver affects the sense of smell. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117(1-2):26-30.
98. Heiser C, Haller B, Sohn M, Hofauer B, Knopf A, Muhling T, et al. Olfactory Function is Affected in Patients with Cirrhosis Depending on the Severity of Hepatic Encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):822-9.
99. Werner S, Nies E. Olfactory dysfunction revisited: a reappraisal of work-related olfactory dysfunction caused by chemicals. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2018;13(1):28.
100. Imamura F, Hasegawa-Ishii S. Environmental Toxicants-Induced Immune Responses in the Olfactory Mucosa. 2016;7(475).
101. Schriever VA, Hummel T. Etiologies of olfactory dysfunction in a pediatric population: based on a retrospective analysis of data from an outpatient clinic. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020;277(11):3213-6.
102. Raviv JR, Kern RC. Chronic sinusitis and olfactory dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1143-57, v-vi.
103. Gudis DA, Soler ZM. Chronic Rhinosinusitis-Related Smell Loss: Medical And Surgical Treatment Efficacy. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016;4(2):142-7.
104. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*. 2014;4(12):986-94.
105. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and Its Neurological Manifestations. *Archives of Neurology*. 1985;42(9):909-17.
106. Fasunla JA, Hundt W, Lutz J, Förger F, Thürmel K, Steinbach S. Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(1):179-86.

107. Proft F, Steinbach S, Dechant C, Witt M, Reindl C, Schulz S, et al. Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;43(6):512-8.
108. Takano K-i, Yamamoto M, Kondo A, Takahashi H, Himi T. A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(3):347-51.
109. HENKIN RI, TALAL N, LARSON AL, MATTERN CFT. Abnormalities of Taste and Smell in Sjogren's Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1972;76(3):375-83.
110. Kamel UF, Maddison P, Whitaker R. Impact of primary Sjögren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. *Rheumatology*. 2009;48(12):1512-4.
111. Perricone C, Shoenfeld N, Agmon-Levin N, de Carolis C, Perricone R, Shoenfeld Y. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):87-96.
112. Martin GE, Junque C, Juncadella M, Gabarros A, de Miquel MA, Rubio F. Olfactory dysfunction after subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(5):958-62.
113. Bratt M, Skandsen T, Hummel T, Moen KG, Vik A, Nordgard S, et al. Frequency and prognostic factors of olfactory dysfunction after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(8):1021-7.
114. Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, et al. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet*. 2004;36(9):994-8.
115. Iannaccone A, Mykytyn K, Persico AM, Searby CC, Baldi A, Jablonski MM, et al. Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(4):343-6.

116. Braun JJ, Noblet V, Durand M, Scheidecker S, Zinetti-Bertschy A, Foucher J, et al. Olfaction evaluation and correlation with brain atrophy in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet*. 2014;86(6):521-9.
117. Karstensen HG, Tommerup N. Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clinical genetics*. 2012;81(3):210-5.
118. Costa I, Rodrigues B, Dias L, Sr. Congenital Agenesis of the Olfactory Bulbs: What to Suspect? *Cureus*. 2021;13(1):e12659.
119. Deller M, Gellrich J, Lohrer EC, Schriever VA. Genetics of congenital olfactory dysfunction: a systematic review of the literature. *Chem Senses*. 2022;47.
120. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope*. 2004;114(9):1582-5.
121. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(6):946-57.
122. Lupa M, DelGaudio JM. Evidence-Based Practice Reflux in Sinusitis. *Otolaryng Clin N Am*. 2012;45(5):983-+.
123. Loehrl TA. Sinonasal problems and reflux. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(1):83-6.
124. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(7):831-6.
125. Holmes TH. The nose. An experimental study of reactions within the nose in human subjects during varying life experiences. 1950;60(5):516-.
126. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(1):27-38.

127. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Cayonu S, et al. The evaluation of olfactory function in individuals with chronic halitosis. *Chem Senses*. 2015;40(1):47-51.
128. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111(8):1313-7.
129. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*. 2002;16(2):274-7.
130. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968;78(11):1937-40.
131. Dagli E, Yuksel A, Kaya M, Ugur KS, Turkay FC. Association of Oral Antireflux Medication With Laryngopharyngeal Reflux and Nasal Resistance. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2017;143(5):478-83.
132. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *Jama*. 2005;294(12):1534-40.
133. Altundag A, Cayonu M, Salihoglu M, Yazici H, Kurt O, Yalcinkaya E, et al. Laryngopharyngeal Reflux Has Negative Effects on Taste and Smell Functions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(1):117-21.
134. Gunbey E, Goren I, Unal R, Yilmaz M. An evaluation of olfactory function in adults with gastro-esophageal reflux disease. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(2):214-8.
135. Kabadi A, Saadi M, Schey R, Parkman HP. Taste and Smell Disturbances in Patients with Gastroparesis and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):370-7.
136. Gray ST, Sedaghat AR. Treatment of Laryngopharyngeal Reflux May Decrease Subjective Symptoms of Nasal Congestion and Objective Measures of Nasal Resistance. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2017;143(5):483-4.

137. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
138. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):157-63.
139. Marro M, Mondina M, Stoll D, de Gabory L. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(6):988-93.
140. Bezerra TF, Padua FG, Pilan RR, Stewart MG, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology.* 2011;49(2):227-31.
141. Mozzanica F, Urbani E, Atac M, Scotta G, Luciano K, Bulgheroni C, et al. Reliability and validity of the Italian nose obstruction symptom evaluation (I-NOSE) scale. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2013;270(12):3087-94.
142. Lachanas VA, Tsiouvaka S, Tsea M, Hajjiioannou JK, Skoulakis CE. Validation of the nasal obstruction symptom evaluation (NOSE) scale for Greek patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(5):819-23.
143. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(1):41-7.
144. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(6):702-7.
145. Vaitkus S, Padervinskis E, Balsevicius T, Siupsinskiene N, Staikuniene J, Ryskiene S, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the sino-nasal outcome test

- (SNOT)-22 for Lithuanian patients. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2013;270(6):1843-8.
146. Lange B, Thilsing T, Al-kalemji A, Baelum J, Martinussen T, Kjeldsen A. The Sino-Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. Danish medical bulletin. 2011;58(2):A4235.
147. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Cano SJ. The Sino-Nasal Outcome Test (SNOT): can we make it more clinically meaningful? Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136(5):736-41.
148. Lachanas VA, Tsea M, Tsiouvaka S, Hajioannou JK, Skoulakis CE, Bizakis JG. The sino-nasal outcome test (SNOT)-22: validation for Greek patients. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2014;271(10):2723-8.
149. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. 2016;54(2):129-33.
150. Hayes MH PD. Experimental development of the graphic rating method. Psychol Bull. 1921(18):98-9.
151. Gould D, Kelly D, Goldstone L, Gammon J. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. Journal of clinical nursing. 2001;10(5):697-706.
152. Freyd M. The Graphic Rating Scale. Journal of Educational Psychology. 1923;2(14):83-102.
153. Zdilla MJ, Starkey LD, Saling JR. A Taste-intensity Visual Analog Scale: An Improved Zinc Taste-test Protocol. Integrative medicine (Encinitas, Calif). 2015;14(2):34-8.

154. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2016;133(3):203-6.
155. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
156. Nasal resistance: Its importance and measurement [Internet]. [Internet]. 2012 Aug 14. Available from: Available from: <https://entscholar.wordpress.com/article/nasal-resistance/>.
157. B B. Nasal function and evaluation, nasal obstruction. ed. N, editor. New York, NY: Lippincott-Raven; 1998. 380-90 p.
158. Chaaban M, Corey JP. Assessing nasal air flow: options and utility. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(1):70-8.
159. R K. Die exacte Messung der Luftdurchgangigkeit der Nase. *Archiv fur Laryngologie and Rhinologie*. 1895(3):101–20.
160. Clement PA, Gordts F, Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway IRS, Ers. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*. 2005;43(3):169-79.
161. Gupta S, Bansal A, Ramnani S, Kumar S, Goyal NK. Assessment of nasal airflow resistance in the healthy population of chattisgarh by active anterior rhinomanometry. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*. 2012;64(4):338-40.
162. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology*. 2000;38(1):1-6.
163. Nie N, Hull C, Bent D. IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20). Computer Software Chicago, IL: SPSS. 2011.

164. Morgan G. SPSS for introductory statistics: Use and interpretation: Lawrence Erlbaum Associates; 2004.
165. Vaezi MF. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: how do we establish a causal link? *Chest*. 2013;143(3):587-9.
166. Menini A, Lagostena L, Boccaccio A. Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci*. 2004;19:101-4.
167. Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2001;111(3):409-23.
168. Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*. 2001;413(6852):211-8.
169. Florou V, Karkos PD, Marini K, Lechien JR, Paikos D, Skoulakis C, et al. Laryngopharyngeal Reflux and Olfaction Disorders. Is There Any Connection? A Scoping Review. *Maedica*. 2022;17(2):471-80.
170. Berghi ON, Vranceanu D, Cergan R, Dumitru M, Costache A. Solanum melongena allergy (A comprehensive review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;22(4):1061.
171. Devanand DP. Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2016;24(12):1151-7.
172. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*. 2017;127(2):291-5.
173. Emre Dinc M, Dalgic A, Avincsal MO, Ulusoy S, Celik A, Develioglu ON. An assessment of olfactory function in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(1):71-7.
174. Üstün Bezgin S, Çakabay T, Irak K, Koçyiğit M, Serin Keskinеğе B, Cevizci R, et al. Association of Helicobacter pylori infection with olfactory function using smell identification screening test. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European*

Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2017;274(9):3403-5.

175. Kumbul Y IH, Dinç A , Erdem D , Şevik Eliçora S Evaluation of olfactory functions in patients with laryngopharyngeal reflux. . ENT Updates 2017(3):5.

176. Price AB. The Sydney System: histological division. J Gastroenterol Hepatol. 1991;6(3):209-22.

177. Kumral TL, Gokden Y, Salturk Z, Berkiten G, Yildirim G, Atac E, et al. The Effect of Gastric Helicobacter pylori Colonization on Nasal Functions. Ear Nose Throat J. 2019;98(6):346-50.