



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**SES KIVRIMI (VOKAL KORD) HASARI OLUşTURULMUş
TAVşAN MODELİNDE DEKSPANTENOLÜN ETKİSİ**

Dr. Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ**

**SES KIVRIMI (VOKAL KORD) HASARI OLUşTURULMUş
TAVşAN MODELİNDE DEKSPANTENOLÜN ETKİSİ**

Dr. Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep KAPTAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimizden ilgisini eksik etmeyen, kliniğimizi ve asistanlık eğitimimizi her zaman ön planda düşünen başhekimimiz, sayın hocam Prof. Dr. Rahmi KILIÇ’a,

Asistanlık sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle desteğini her zaman hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanlığımı üstlenen hocam Prof. Dr. Zeynep KAPTAN’a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım, teorik eğitimin yanısıra iyi bir hekim olma yolundaki desteklerinden dolayı Klinik Eğitim Sorumlusu hocam Prof. Dr. Necmi ARSLAN ve Klinik İdari Sorumlusu hocam Prof. Dr. Hatice ÇELİK’e,

Asistan eğitimime olan katkısı için hocam Prof. Dr. Hatice KARADAŞ’a,

Asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Ramazan ÖÇAL, Doç. Dr. Selda KARGIN KAYTEZ, Op. Dr. Akif Sinan BİLGİN, Op. Dr. Sami Engin MUZ ve Op. Dr. Onur ERGÜN’e,

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım, kendimi evimde gibi hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma; KBB servis, ameliyathane hemşire ve yardımcı sağlık personellerine,

Eğitim hayatım boyunca her zaman arkamda duran başta annem ve babam olmak üzere aileme; beni hep destekleyen ve ayrıca tezimdeki katkılarından dolayı ablam Hülya ACABAY HASTAOĞLU ve abim Tolga HASTAOĞLU’na,

Tanıştığımız günden beri hayatıma renk katan, beraber aile olmaktan gurur duyduğum sevgili eşim Dr. Mete KÜÇÜKASLAN’a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN

SİMGE VE KISALTMALAR

ECM: Ekstraselüler matriks

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HA: Hyaluronik asit

N: Nervus

RLS: Rekürren larengeal sinir

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta

H&E: Hematoksilen-Eosin

MT: Masson-Trichrome

AB: Alcian Blue

EVG: Elastin Van-Gieson

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma verilerinin dökümü	37
Tablo 2. Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Kollajen Depolanması Farkı.....	37
Tablo 3. Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Kollajen Depolanması Farkı.....	38
Tablo 4. Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Elastin Depolanması Farkı	38
Tablo 5. Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Elastin Depolanması Farkı	39
Tablo 6. Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Hyaluronik Asit Düzeyi Farkı	39
Tablo 7. Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Hyaluronik Asit Düzeyi Farkı	39
Tablo 8. Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Enflamasyon Farkı	40
Tablo 9. Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Enflamasyon Farkı	40
Tablo 10. Lamina Propria Kalınlığının Gruplara Göre Değerlendirilmesi	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Larenksin genel anatomik görünüşü.....	3
Şekil 2.Larenksin Bölümleri	3
Şekil 3.Larenksin boşlukları ve bölümleri	4
Şekil 4. İnsan larenks endoskopik görüntüsü.....	5
Şekil 5. Larenksin anterior (A) ve posterior (B) görüntüsü.	6
Şekil 6. Larenksin lateral (C) ve içeriden (D) görüntüsü.....	7
Şekil 7. Larenksin intrensik kasları (A, B, C, D).....	10
Şekil 8. Larengeal inervasyon.....	12
Şekil 9. Larenksin mikroskobik görünümü.....	14
Şekil 10. Vokal kord yapısı.....	14
Şekil 11.A. İnsan vokal kord histolojik görünüm B. İnsan vokal kord optik polarizasyon	15
Şekil 12. Makula flava anterior ve posterior.....	17
Şekil 13.Vokal kord skar tipleri	26
Şekil 14.Tavşan vokal kordlarının endoskopik görünümü	29
Şekil 15.Sol vokal korduna hasar verilmiş tavşan vokal kordlarının endoskopik görünümü	29
Şekil 16.Tavşan larenksine yapılan larenjektomi(A) ve larenjektomi materyali(B) .	31
Şekil 17. Normal vokal kord koronal kesit.	32
Şekil 18. Grup 1'deki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit.....	33
Şekil 19. Grup 2'deki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit.....	34
Şekil 20. Grup 3'teki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit.....	35

ÖZET

Amaç: Vokal kord skarları disfonilerin önemli bir nedenidir. Vokal kord skarları etiolojisinde vokal kord cerrahileri, sesin kötü kullanımı, larengeal travmalar, enflamatuar hastalıklar, radyoterapi ve idiyopatik nedenler sayılabilir. Vokal korda uygulanan cerrahi işlemler beraberinde skar ile sonuçlanabilmektedir ve vokal kord cerrahileri vokal kord skarlarının en sık nedenleri arasında sayılmaktadır. Lamina proprianın hasarlanması skar dokusu oluşumuna, vokal kordun viskoelastikiyetinin bozulmasına ve disfoniye neden olur. Çalışmamızda dekspantenolün vokal kord skarlarına antienflamatuar ve antifibrotik etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın ilk gününde çalışmaya dahil edilen 21 Yeni Zelanda tavşanının sol vokal korduna direkt laringoskopik bakı altında hasar verildi. Ardından randomize olarak 3 gruba ayrılıp birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve 14 gün boyunca 2 ml/kg %0.9 izotonik sodyum intraperitoneal verildi. İkinci gruptaki tavşanlara 14 gün boyunca 500 mg/kg dekspantenol intraperitoneal verildi. Üçüncü gruptaki tavşanlara çalışmanın 1. ve 8. gününde 0,1 ml lokal dekspantenol uygulandı. Çalışmanın 42. gününde tavşanlar sakrifiye edilerek larenjektomi yapıldı. Vokal kordlardan kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin, Masson-Trikrom, Alsiyan Mavisi ve Elastin Van-Gieson ile boyama yapıldı. Histopatolojik incelemede kollajen ve elastin depolanması, hyaluronik asit düzeyi, enflamasyon şiddeti ve lamina propria kalınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Dekspantenolün sistemik ve lokal uygulandığı iki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kollajen depolanması, hyaluronik asit düzeyi ve lamina propria kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Elastin depolanması ve enflamasyon şiddeti incelendiğinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Dekspantenolün sistemik ve lokal uygulandığı gruplar kıyaslandığında tüm parametrelerde istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p=1$).

Sonuç: Dekspantenolün vokal kord yara iyileşmesindeki antienflamatuar ve antifibrotik olumlu etkileri görüldü. Bu etkilerin vokal kordların biyomekanik özelliklerini nasıl etkilediğini anlamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dekspantenol, larenks, vokal kord, skar



ABSTRACT

Aim: Vocal cord scars are an important cause of dysphonia. The etiology of vocal cord scars includes vocal cord surgeries, abuse of voice, laryngeal traumas, inflammatory diseases, radiotherapy and idiopathic causes. Surgical procedures applied to the vocal cord may result in scarring, and vocal cord surgeries are among the most common causes of vocal cord scars. Damage to the lamina propria causes scar tissue formation, impaired vocal cord viscoelasticity, and dysphonia. In our study, we aimed to examine the anti-inflammatory and antifibrotic effects of dexpanthenol on vocal cord scars.

Materials and Methods: On the first day of the study, the left vocal cord of 21 New Zealand rabbits included to the study was damaged under direct laryngoscopic examination. Then, they were randomly divided into 3 groups and the first group was determined as the control group, and 2 ml/kg 0.9% isotonic sodium was given intraperitoneally for 14 days. Rabbits in the second group were given 500 mg/kg dexpanthenol intraperitoneally for 14 days. The rabbits in the third group were administered 0.1 ml of local dexpanthenol on the 1st and 8th days of the study. On the 42nd day of the study, the rabbits were sacrificed and laryngectomy was performed. Sections were taken from the vocal cords and stained with Hematoxylin-Eosin, Masson-Trichrome, Alcian Blue and Elastin Van-Gieson. Collagen and elastin deposition, hyaluronic acid level, inflammation severity and lamina propria thickness were evaluated in histopathological examination.

Results: When the two groups in which dexpanthenol applied systemically and locally were compared with the control group, a statistically significant difference was found between collagen deposition, hyaluronic acid level and lamina propria thickness ($p < 0.05$). When elastin deposition and inflammation severity were examined, no significant difference was observed compared to the control group ($p > 0.05$). When the groups in which dexpanthenol was applied systemically and locally were compared, it was observed that they were statistically similar in all parameters ($p = 1$).

Conclusions: Anti-inflammatory and antifibrotic positive effects of dexpanthenol on vocal fold wound healing have been observed. Different studies are needed to understand how these effects affect the biomechanical properties of the vocal folds.

Key words: Dexpanthenol, larynx, vocal fold, scar



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGE VE KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. LARENKS EMBRİYOLOJİSİ	2
2.2. LARENKS ANATOMİSİ	2
2.2.1. Larenksin Bölümleri	3
2.2.2. Larenksin İnternal Anatomisi	4
2.2.3. Larenksin Kıkırdakları	6
2.2.4. Larenksin Eklemleri	8
2.2.5. Larenksin Kasları	9
2.2.6. Larenksin Damarları	10
2.2.7. Larenksin İnervasyonu	11
2.2.8. Larenksin Membranları	12
2.2.9. Larenksin Potansiyel Boşlukları	13
2.3. LARENKS HİSTOLOJİSİ	13
Vokal Kord Histolojisi	14
2.4. LARENKS FONKSİYONLARI	17
2.4.1. Sfinkter Fonksiyonu	17
2.4.2. Solunum Fonksiyonu	18
2.4.3. Yutma Fonksiyonu	18

2.4.4. Fiksatif Fonksiyonu	18
2.4.5. Ekspektoratif Fonksiyonu	18
2.4.6. Emosyonel Fonksiyonu	18
2.4.7. Dolaşıma Yardımcı Fonksiyonu	18
2.4.8. Fonasyon Fonksiyonu	18
2.5. TAVŞAN LARENKS ANATOMİSİ	18
2.5.1. Tiroid Kıkırdak	19
2.5.2. Krikoid Kıkırdak	19
2.5.3. Aritenoid Kıkırdaklar	19
2.5.4. Kuneiform Kıkırdaklar	19
2.5.5. Epiglottik Kıkırdak	19
Vokal Kordlar (Plika Vokalis)	20
2.6. TAVŞAN LARENKS HİSTOLOJİSİ	20
2.7. YARA İYİLEŞMESİ	21
2.7.1. Enflamasyon	21
2.7.2. ECM Depozisyonu ve Epitelizasyon	21
2.7.3. Remodeling (Biçimlendirme)	22
2.8. VOKAL KORD YARA İYİLEŞMESİ	22
Kollajen ve Elastin	23
Fibronektin	23
Dekorin	23
Fibromodulin	23
Hyaluronik asit	24
2.9. VOKAL KORD SKARLARI	25
2.10. DEKSPANTENOL	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1. VOKAL KORD CERRAHİSİ	28
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI	30
3.3. PATOLOJİK İNCELEME.....	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
4.1. Kollajen Depolanması	37
4.2. Elastin Depolanması	38
4.3. Hyaluronik Asit Düzeyi.....	39
4.4. Enflamasyon	40
4.5. Lamina Propria Kalınlığı	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8.ÖZGEÇMİŞ	50
9.EKLER.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vokal kord (ses kıvrımı) cerrahisi sonrası fonksiyonel ses sonuçlarını etkileyen en önemli durum skar oluşumudur [1, 2]. Vokal kord skarı etiyolojisinde stripping, lazer gibi vokal kord cerrahileri, sesin yanlış kullanımı, endotrakeal entübasyona bağlı ya da eksternal larengeal travmalar, enflamatuvar hastalıklar, kimyasal maddelere maruziyet, radyoterapi ve idiyopatik nedenler sayılabilmektedir [2, 3]. En sık nedenler sesin kötü kullanımı ve vokal kord cerrahileridir [3, 4]. Fonocerrahinin gelişmesi vokal kord ile ilgili patolojilerin çoğuna müdahale edilebilmesine olanak sağlamaktadır.

Skar vokal kord lamina propriasında bulunan ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerini etkileyerek disfoniye neden olmaktadır [5]. Ekstraselüler matriksin ana bileşenlerini sentezleyen fibroblast, miyofibroblast ve makrofaj hücreleridir. Kollajen, elastin, glikoprotein, proteoglikan ve glikozaminoglikanlar matriksin ana molekülleri olup dağılım ve organizasyonları vokal kord viskoelastikiyeti için önem taşımaktadır [6]. Bu bileşenlerin dengeli dağılımı ile vokal kord mevcut viskoelastikiyetini idame ettirir. Vokal kordda oluşan skar sonucunda lamina propriadaki sağlıklı dokunun yerini fibröz doku alır. ECM komponentleri organizasyonunun değişmesiyle birlikte vokal kordun mukozal dalga hareketi bozularak disfoni meydana gelir [5].

Vokal kord skarı tedavisinde henüz optimal bir metod bulunmamaktadır. Yara iyileşmesi ve skar oluşum mekanizmalarının daha iyi öğrenilmesi sonucunda vokal kord skarı tedavisinde birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu amaçla in-vivo ya da in-vitro olarak hepatosit büyüme faktörü (HGF) [7], fibroblast büyüme faktörü (FGF) [8], steroid [9], mitomisin-C [10], hyaluronik asit (HA) [11] gibi ajanlar denenerek olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Dekspantenol, vücutta pantotenik aside dönüşen pantotenik asidin alkol derivativesidir [12]. Pantotenik asit; koenzim A yapısına katkıda bulunan, granülositlerden miyeloperoksidaz salgılanmasını azaltarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen, mitotik aktiviteyi arttırarak antienflamatuvar etki gösteren bir moleküldür [13]. Klinik pratikte deksپantenolün antienflamatuvar etkisi göz önüne alındığında yapılmış birçok çalışma mevcuttur [13-15].

Çalışmamızda akut vokal kord hasarı oluşturduğumuz tavşan modelinde deksپantenolün iyileşme üzerindeki etkisini görmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.LARENKS EMBRİYOLOJİSİ

Larenks embriyolojik olarak iki farklı taslaktan gelişmektedir. Bukkofaringeal taslaktan supraglottis, trakeobronşiyal taslaktan ise glottis ve subglottis gelişim gösterir.

Embriyolojik gelişimin 4. haftasında larengotrakeal yarık, farenks lateral duvarından oluşmaya başlar. Oluşan bu yarık derinleşerek kaudalden kraniale doğru uzanan larengotrakeal tüpü oluşturur. Kranial uçtan larenks ve trakea gelişirken, kaudal uçtan bronşlar ile sol ve sağ akciğer lobları gelişir [16].

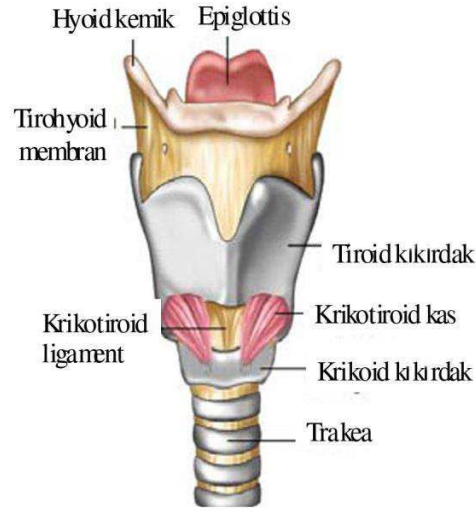
Larenksi döşeyen epitel; endoderm kökenli olup, kıkırdakları ve kasları ise dördüncü ve altıncı farengeal ark mezenkiminden köken alır. Mezenkimin proliferasyonu sonucu, larengeal orifis sagittal bir yarıktan T şeklindeki bir açıklığa dönüşür. Larenks kıkırdakları 4. ve 6. farengeal arkta gelişir. Kıkırdakların oluşumu sırasında, larengeal epitel proliferasyonu nedeniyle ilk başta larengeal lümen ortadan kalkar. Sonrasında 7-10. haftalar arasında rekanalize olur. Rekanalizasyon sırasında, larengeal ventriküller oluşur. Bu girintiler vokal kordları ve vestibüler katlantıları oluşturan müköz membran katlantıları ile sınırlanır. Epiglot; üçüncü ve dördüncü farengeal arkların ventral ucunda mezenkimin çoğalmasıyla oluşur. Bu kabartının rostral kısmı dilin orta üçte birlik kısmı olan farengeal kısmını oluşturur. Larengeal kaslar farengeal arkların dördüncü ve altıncı çiftlerindeki miyoblastlardan geliştiği için, bu arkları destekleyen nervus vagusun larengeal dalları ile inerve edilirler.

Larenks ve epiglotun büyümesi postnatal ilk üç yılda hızlıdır. Bu dönemde epiglot erişkindeki formuna dönüşür. Doğum sonrası dönemde gelişimi devam eden larenksin genellikle ikinci dekatta başlayan kemikleşme süreci altıncı dekatta tamamlanır [17].

2.2.LARENKS ANATOMİSİ

Larenks solunumda, fonasyonda ve aspirasyondan korunmada aktif rol alan kompleks bir organdır. Boynun anteriorunda, orta hatta yerleşmiş kıkırdak iskelet, etrafında ligamentler ve membranlar ile asılı olan larenks, boşlukları mukoza ile kaplı bir anatomik yapıya sahiptir (Şekil 1). Erişkinlerde 3. ve 6. servikal vertebralar seviyesinde bulunan larenks çocuklarda 1. ve 4. servikal vertebra seviyesinde daha

yüksek bir konumdadır [18]. Yaş ilerledikçe aşağıya doğru iner ve adölesan çağda ise yetişkin pozisyonuna gelir [19].

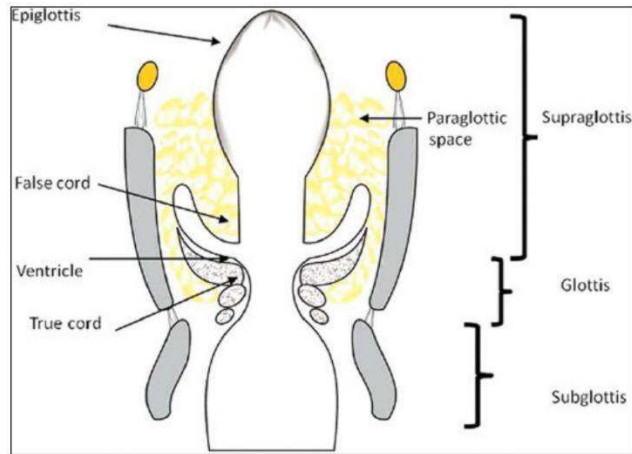


Şekil 1. Larenksin genel anatomik görünüşü

(Netter H. İnsan Anatomisi Atlası, Şekil 73, Nobel Kitapevi Üçüncü Baskı, İstanbul 2005.)

2.2.1. Larenksin Bölümleri

Larenks kavitesi larengeal girişten, krikoid kıkırdak alt kenarına kadar devam eder. Larenks iç mukozası üzerinde sağlı sollu uzanan bir çift plika bulunur. Üstteki plikalar; ventriküler band, alttaki ise vokal kord olarak adlandırılır. Vokal kordlar larenksi supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölgeye ayırırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Larenksin Bölümleri

(Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. Indian J Radiol Imaging. 2012 Jul;22(3):209-26.)

Supraglottik Bölge

Epiglot ucundan ventrikül tabanına kadar uzanan bölge supraglottik bölge olup epiglot, aritenoidler, ariepiglottik plikalar, ventriküler bandlar ve larengeal ventrikülleri içerir.

Glottik Bölge

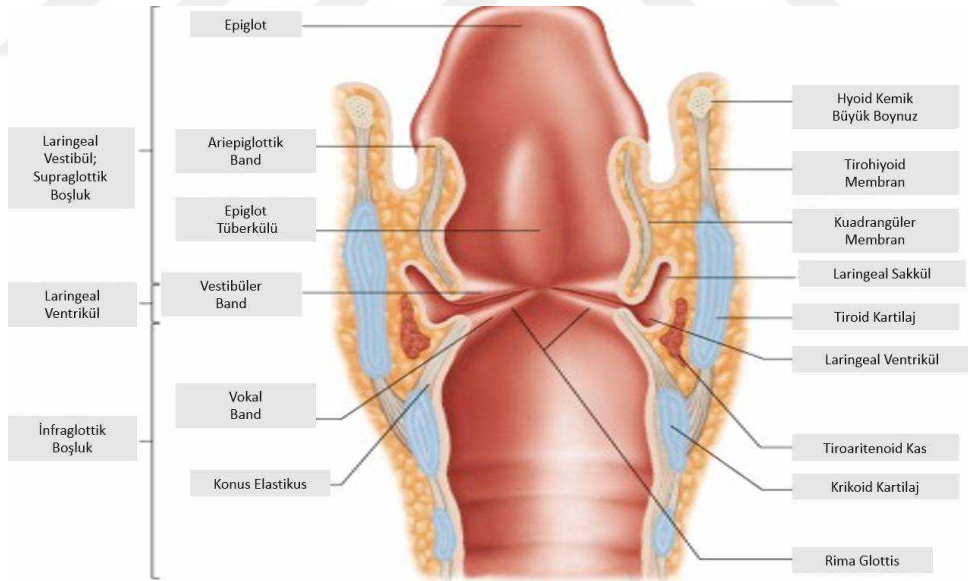
Her iki yanda vokal kordlar, önde ön komissür ve arkada arka komissür tarafından sınırlanan bölgedir. Vokal kordlar arasındaki açıklık rima glottis olarak adlandırılmaktadır. Yetişkinlerde üst solunum yolunun en dar bölümüdür [19].

Subglottik Bölge

Glottik bölgenin alt sınırından krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanan bölgedir. Vokal kordların 0,5-1 cm altı olarak kabul edilmektedir.

2.2.2. Larenksin İnternal Anatomisi

Larenks, içi müköz mebranlarla döşeli önemli anatomik yapılar ve boşluklardan oluşan kompleks bir organdır (Şekil 3).



Şekil 3. Larenksin boşlukları ve bölümleri

(Standring S. Gray's Anatomy. 'Larynx'. 41th Edition. Churchill Livingstone, London/ Elsevier, 2016;35:586-604.)

Vestibül

Anteriorda epiglot posterior yüzü, lateralde ariepiglottik foldların iç yüzü ve yalancı kordların üst sınırı, posteriorda aritenoidler tarafından sınırlanır.

Ventrikül

Ventriküler bandlar ile vokal kordlar arasında kalan alandır. Ventrikülün anteriorunda larengeal sakkül olarak bilinen kese bulunur. Glandlarla örtülü olan bu alandan salgılanan mukus vokal kordların ıslaklığının ve kayganlığının oluşmasını sağlamaktadır.

Rima Glottis

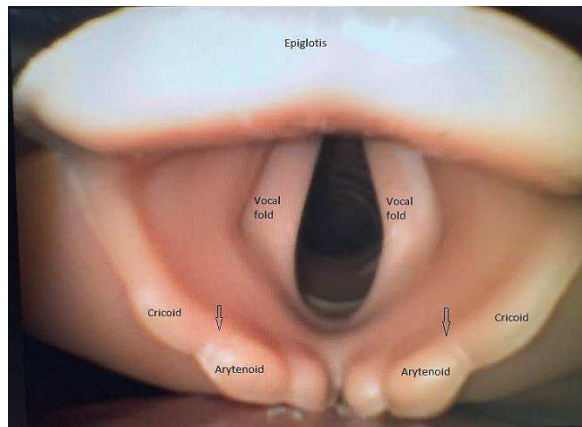
Gerçek vokal kordların serbest kenarları arasında yer alan boşluktur. Vokal kordlar respirasyon sırasında abduksiyondayken triangüler şekildedir. Fonasyonda ise daralarak yarık haline geçer.

Ventriküler Bandlar (Yalancı Kord)

Larengeal kavitede bulunan her iki yatay katlantının üst sınırındır. Tiroid kıkırdaktan ön-arka doğrultuda aritenoid kıkırdağa kadar uzanır. Primitif kasılma işlevine sahiptir.

Gerçek Kordlar (Vokal Kordlar)

Vokal kordlar glottik bölgede yer alır. Lateralde ventrikül tabanına, inferiorda krikoid düzeyine kadar uzanırlar. Vokal kordlar larenks kavitesi orta hattına ventriküler bandlardan daha yakındırlar ve kavite içinde ventriküler bandlardan daha inferiorda yer alırlar. Uzunluğu yaklaşık erkekte 19 mm, kadında 15 mm'dir (Şekil 4).

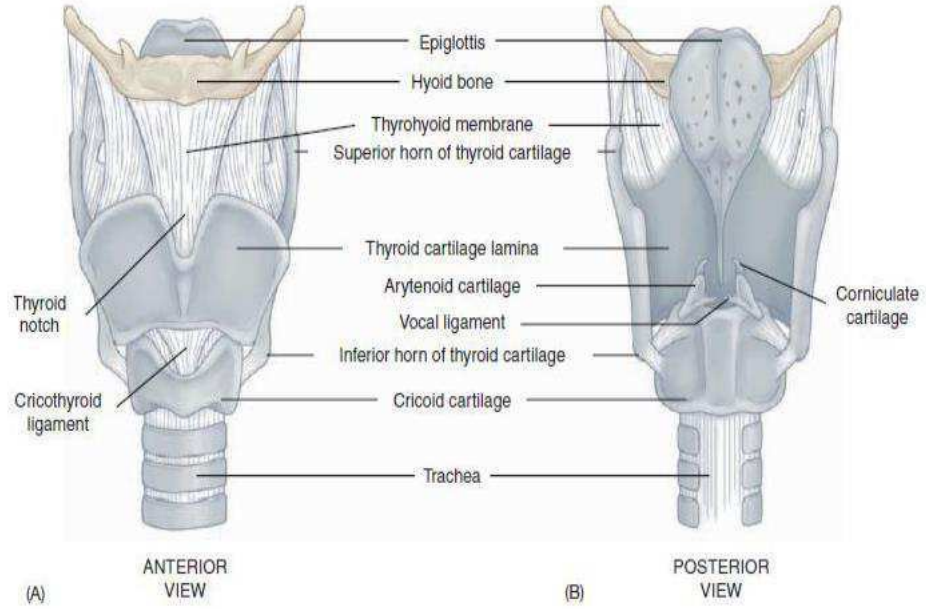


Şekil 4. İnsan larenks endoskopik görüntüsü

Vokal çıkıntının perikondriyuma yapışma yerinde elastik ve kollajen lifler bir ağ oluşturur. Bu bölge makula flava posterior olarak adlandırılır. Kordlar anteriorda membranöz ve posteriorda kartilajinöz olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Vokal kordlar glottisin anterior 2/3 membranöz parçasını oluştururlar; posterior 1/3 kısım ise aritenoid kıkırdağın vokal uzantısı tarafından meydana gelen kartilajinöz glottistir [20, 21]. Anterior membranöz kısım fonasyon, posterior kısım respirasyon açısından önemlidir.

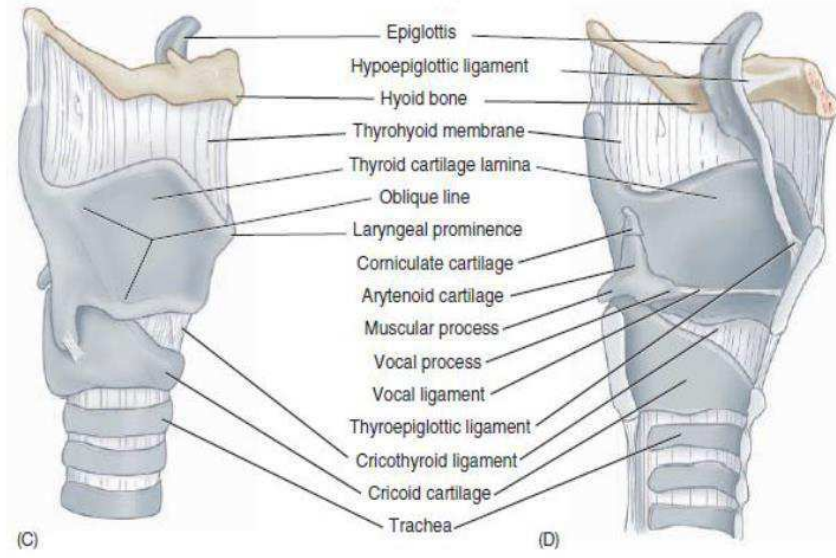
2.2.3. Larenksin Kıkırdakları

Larenks iskeletinin temelini kıkırdaklar oluşturur. Üç adet tek, üç adet çift olmak üzere toplam 6 farklı kıkırdak yapı bulunmaktadır (Şekil 5,6).



Şekil 5. Larenksin anterior (A) ve posterior (B) görüntüsü.

(Seikel JA, King DW, Drumright DG. Anatomy ve Physiology for Speech, Language and Hearing. 4. Baskı)



Şekil 6. Larenksin lateral (C) ve içeriden (D) görüntüsü.

(Seikel JA, King DW, Drumright DG. Anatomy ve Physiology for Speech, Language and Hearing. 4. Baskı)

Tiroid Kıkırdak

Tiroid kıkırdak, larenks kıkırdaklarının en büyüğüdür ve iki laminadan meydana gelmektedir. Orta hatta birleşen laminalar erkeklerde 90°, kadınlarda ise 120-140°'lik bir açı oluştururlar. Her iki laminanın arka sınırında yukarı (superior kornu) ve aşağı (inferior kornu) doğru uzantıları vardır. İnferior kornu, krikoid kıkırdak ile eklem yaparken; superior kornu lateral tirohyoid ligaman aracılığı ile hyoid kemiğe bağlanır. Tiroid kıkırdağın üst kenarına tirohyoid membran, alt kenarına krikotiroid membran ve ligamanlar tutunurlar [19].

Krikoid Kıkırdak

Larenksteki en kalın ve en sağlam kıkırdak olan krikoid kıkırdak, hyalen yapıya sahiptir. Tiroid kıkırdağın altında yer alarak larengeal hava yolunu tam bir halka şeklinde çevreler.

Epiglot

Larenksin superiorunda yer alan, elastik kıkırdak yapısında olan, yaprak şeklinde tek sayıda ince bir kıkırdaktır. Dil kökü ve hyoid korpüsü arkasında bulunur ve larenks girişini oluşturur. Petiolus ile tiroid kıkırdak iç yüzüne tutunur. Hyoepiglottik ligaman ile hyoid kemiğe tutunur. Yutkunma esnasında epiglot yukarı

ve öne doğru hareket ederek larenksin girişini kapatıp, yiyeceklerin alt hava yollarına kaçmasına engel olur [19].

Aritenoid Kıkırdaklar

Çift kıkırdakların en büyükleri olup larenksin fonksiyonunda krikoid ile birlikte en önemli kıkırdak yapıdır. Piramit şeklinde olup krikoid kıkırdağın daha geniş olan posterior kısmı üzerinde bulunurlar. Aritenoid kıkırdağın tabanında iki çıkıntı bulunur, bunlardan anterior çıkıntı, vokal ligaman ve vokal kasın yapışma yeridir. Posteriora bulunan ve laterale doğru uzanan musküler yapıdaki çıkıntıya ise posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, oblik aritenoid ve tiroaritenoid kaslar tutunur [19].

Kornikulat Kıkırdaklar

Santorini kıkırdakları olarak da adlandırılan kıkırdaklar, aritenoid kıkırdakların üst kısmı ile eklem yapar [22].

Kuneiform Kıkırdaklar

Bu kıkırdaklar Wrisberg kıkırdağı olarak da bilinmektedir ve kornikulat kıkırdağın hemen önünde ariepiglottik plika içinde olup pasif destek işlevleri vardır [22].

Hyoid Kemik

Hyoid kemik, preepiglottik boşluğun ön bölümünü oluşturur. Erişkinde hipofarenks ön duvarı ve dil kökünün ön-alt bölümünde tiroid kıkırdağın üzerinde üçüncü servikal vertebra seviyesinde bulunur. Gövdesinin her iki tarafında kornu majus ve minus olarak isimlendirilen çıkıntıları vardır. Vertikal olarak tirohyoid membran ve superior kornu sayesinde tiroid kıkırdağa tutunur. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar arasında asılı durmaktadır [19].

2.2.4. Larenksin Eklemleri

Krikotiroid ve krikoaritenoid eklem olmak üzere 2 adet olan bu eklemler gerçek sinoviyal eklemlerdir.

Krikotiroid eklem

Tiroid kıkırdağın alt bölgesi ile krikoid kıkırdağın arasında yer alır. Fonksiyon olarak transvers bir eksen etrafında krikoid kıkırdak anterior ve posterior rotasyon hareketleri yapar.

Krikoaritenoid eklem

Aritenoid kıkırdak ile krikoid kıkırdak arasındadır. Rotasyon ve kayma hareketi ile ekleme fonksiyon sağlar. Rotasyon ile vokal süreçler içe veya dışa doğru hareket edebilirken, kayma hareketi ile de öne arkaya ya da içe dışa hareketi sağlar [19].

2.2.5. Larenksin Kasları

Larenksin kasları ekstrensik ve intrensik kaslar olarak iki grupta incelenmektedir.

Ekstensik kaslar

Larenksin bütün halinde hareket etmesini ve fiksasyonunu sağlar. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar olarak iki gruba ayrılırlar. Suprahyoid kaslar hyoid ve larenksi anterior ve superiora, infrahyoid kaslar ise inferiora hareket ettirir [22].

Suprahyoid kaslar: Geniohyoid, milohyoid, stilohyoid ve digastrik kaslardır.

İnfrahyoid kaslar: Omohyoid, sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid kaslardır.

İntrensik kaslar

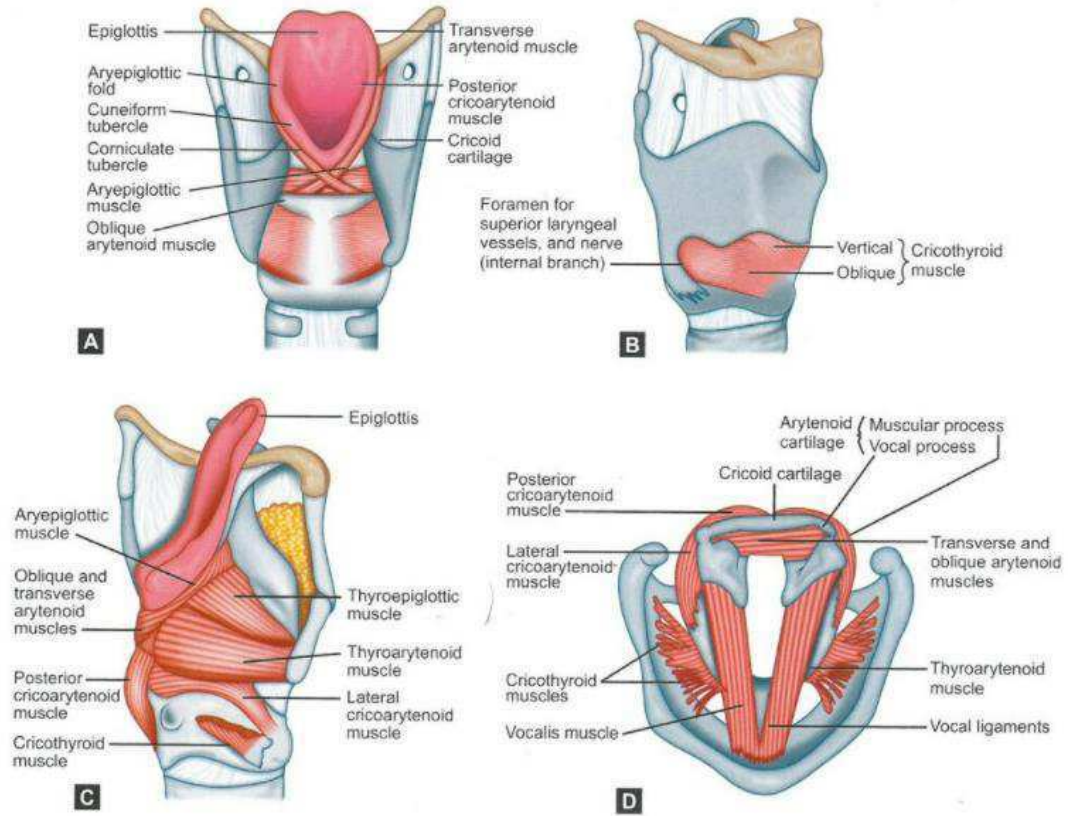
Larenks fonksiyonlarından sorumlu asıl kaslardır (Şekil 7). Larenks kıkırdakları arasında yer alırlar. Bu kaslar, hareketleriyle rima glottisi, plika vokalisleri ve larenks girişini kontrol etmeyi sağlar. Krikotiroid kas dışındaki tüm kaslar X. kranial sinirin rekürren larengeal dalı ile inerve edilir.

Fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılır:

Abduktör kaslar: Vokal kordları birbirinden uzaklaştırır. Vokal kordlar uzar ve gerginleşir. Vokal kordların tek abduktörü posterior krikoaritenoid kastır.

Adduktör kaslar: Vokal kordların birbirine yaklaşmasını sağlar. Lateral krikoaritenoid kas en önemli addüktördür. Tiroaritenoid ve interaritenoid kaslar da addüksiyona katkı sağlar.

Tensor (gerici) kaslar: Krikotiroid kas (eksternal tensör) ve vokalis kası da denin internal tiroaritenoid kas (internal tensör) rol alır [19].



Şekil 7. Larenksin intrinsik kasları (A, B, C, D)

(Sataloff, R.T., Chowdhury, F., Portnoy, J., Hawkshaw, M.J., Joglekar S. Surgical Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery: Laryngeal Surgery.)

2.2.6. Larenksin Damarları

Arterler

Larenksin ana arterleri superior larengeal arter ve inferior larengeal arterdir. Superior tiroid arterden ayrılan superior larengeal arter, tirohyoid membranı delerek larenkse girer. Vokal kordlara kadar larenksi ve piriform sinüsü besler. İnferior larengeal arter, inferior tiroid arterden köken alır. Rekürren larengeal sinirle larenkse giren arter, vokal kordların serbest kenarının altında kalan larenks bölümünü besler [19].

Venler

Larenksin venöz drenajı, arteryal akımla benzer şekildedir. Superior larengeal ven, superior larengeal arteri izleyerek internal juguler vene boşalır. İnferior larengeal ven ise subklavian venin tiroservikal trunkusuna boşalır.

Lenf drenajı

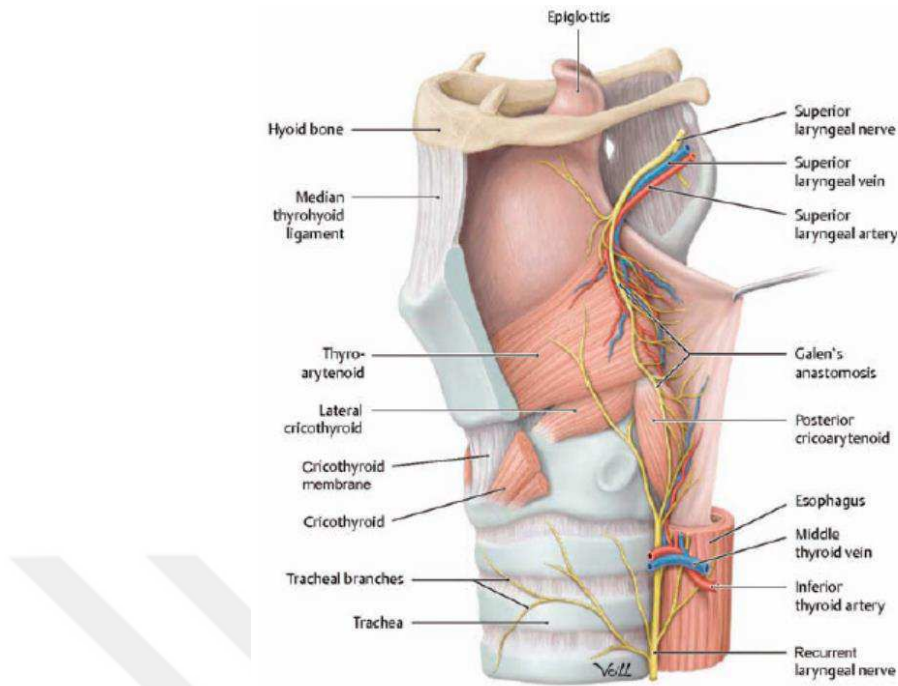
Lenfatik drenaj çift taraflı kan akımına paralellik gösterir. Vokal kordlar lenfatiklerden fakirdir, supraglottik ve infraglottik bölgeler arasında doğal bir bariyer oluşturur. Supraglottik bölge düzeyinde lenfatik akım, superior larengeal damarları takip ederek, tirohyoid membranı geçer. Orta ve üst derin juguler zincire drene olur. Epiglot orta hat yapısı olduğundan, lenfatik akım bilateraldir [19]. Subglottik bölgenin lenfatik drenajı krikotiroid membranı geçerek önce pretrakeal ve prelarengeal (Delphian nodülü) bölgeye, daha sonra ise orta derin servikal zincire doğru olmaktadır.

2.2.7. Larenksin İnervasyonu

Larenks; N.vagus'un dalları olan superior ve inferior larengeal sinirler tarafından inerve edilir (Şekil 8). Superior ve inferior larengeal (rekürren) sinirler aralarındaki Galen anastomozuyla birbirlerine bağlanırlar. Galen anastomozu arkus aortadaki baro ve kemoreseptörlere duyuşal inervasyon sağlarken; trakea ile özefagusa motor inervasyon sağlamaktadır.

Superior larengeal sinir; vagusun inferior ganglionunun distalinde vagustan ayrılır. İnternal karotis arterin arkasında aşağı doğru uzanır, hyoid kemiğin kornu majusu hizasında ikiye ayrılır. İnternal dal, tirohyoid membranı delerek larenks içerisine girer ve supraglottik bölgenin duyuşal inervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise, larenks dışında seyrederek krikotiroid kası inerve eder.

Rekürren larengeal sinir (RLS) boynun laterallerinde farklı seyir izlemektedir. Sağ RLS, sağ subklavian arter altından dönüp arkaya doğru yükselerek trakeoözefagial oluk içinde seyrederek. Sol RLS ise arkus aorta hizasında vagustan ayrılır, arkus aortayı döner ve trakeoözefagial oluğa girer. Sağ RLS daha oblik yerleşimlidir. Her iki RLS, tiroid loblarının arkasında trakeaya paralel olarak ilerler, inferior farengeal konstruktör kasın altından geçer, krikotiroid eklem arkasından larenkse girer [23]. RLS, krikotiroid kas dışındaki larenks kaslarının motor inervasyonuna ek olarak glottik ve subglottik bölgenin duyuşal inervasyonunu da sağlar.



Şekil 8. Larengeal inervasyon

(THIEME Atlas of Anatomy, Neck and Internal Organs, © Thieme 2006. Illustration by Markus Voll.)

2.2.8. Larenksin Membranları

Tirohyoid membran

Tiroid kıkırdağın üst kenarı ile hyoid kemik arasındaki elastik fibröz yapıdır. Preepiglottik boşluğun ön yüzünü oluşturur. Superior larengeal damarlar, superior larengeal sinirin internal dalının lateralinde ve tiroid üst kornusunun yaklaşık 1 cm önünde ve yukarısında yer alır [21].

Konus elastikus (Krikovokal ligaman)

Üstte vokal ligaman ve aritenoidin vokal çıkıntısından başlayıp aşağıya doğru krikoid kıkırdak iç perikondriyumunun ortasında sonlanan fibröz yapıdır. Larenksin alt yüzünü sararak, glottik ve subglottik mesafeyi paraglottik mesafeden ayırır. Serbest kenarları kalınlaşarak vokal ligamanları oluşturur.

Kuadrangüler membran

Epiglottun serbest kenarından başlayarak ve arkaya doğru ariepiglottik kıvrım içinde aşağı inen fibröz yapıdır. Arkada aritenoid kıkırdağın medial yüzüne yapışarak sonlanır ve alt ucu vestibüler ligamanı (band ventrikül) oluşturur. Larenksin üst yüzünü sarar [19].

2.2.9. Larenksin Potansiyel Boşlukları

Reinke boşluğu

Vokal kord yüzey epiteli ile vokal ligaman arasında bulunan ve içinde ekstraselüler matriks barındıran boşluktur. Bu boşluk zayıf lenfatik drenaja sahip olup vokal kord boyunca uzanır.

Preepiglottik boşluk

Üstte hyoepiglottik ligaman ve vallekula mukozası, önde tirohyoid membran ve tiroid lamina iç yüzü, arkada epiglot ve tiroepiglottik ligaman ile sınırlı bir boşluktur. Bu boşluk, areolar yağ dokusu, lenf ve kan damarlarını içerir. Lateralde preepiglottik boşluk paraglottik boşluklara açılmaktadır.

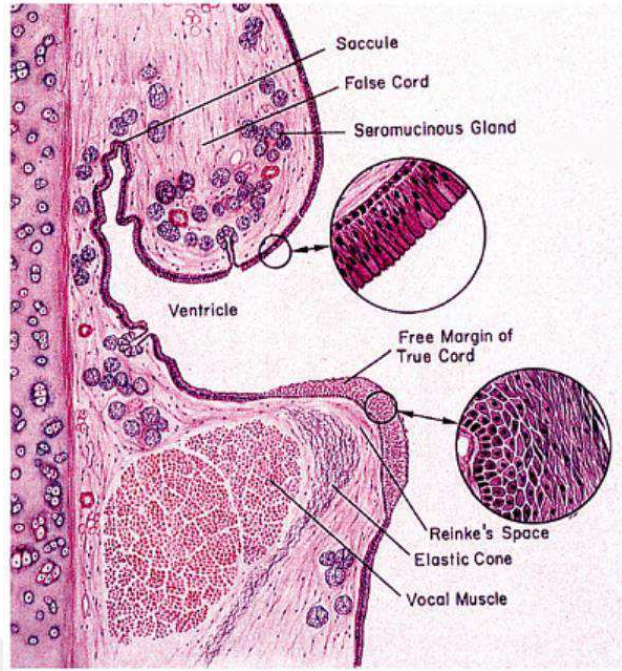
Paraglottik boşluk

Dışta tiroid laminalar, medialde larengeal ventrikül, inferomedialde konus elastikus, superomedialde ise kuadrangüler membran ile sınırlı bir boşluktur. Paraglottik boşluğa yayılan tümörler, üstte tirohyoid membranı, altta ise krikotiroid membranı geçerek larenks dışına çıkabilir. Paraglottik boşluğun arka duvarı sinüs piriformis mukozası ile döşelidir [19].

2.3. LARENKS HİSTOLOJİSİ

Epiglotun lingual ve larengeal yüzü bulunmaktadır. Lingual yüzün tamamı ve larengeal yüzün üst kısmı çok katlı nonkeratinize yassı epitel ile kaplı olup az sayıda tat cisimciği içerir. Larengeal yüzün alt bölümü ise silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ile kaplıdır. Epitelin altında seröz ve müköz yapıda bezler bulunur.

Silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ventriküler bandları, ventrikülü ve subglottisi de kaplamaktadır. Gerçek vokal kordlar nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir (Şekil 9). Diğer larengeal yapılar ve trakea solunum epiteli ile kaplıdır.

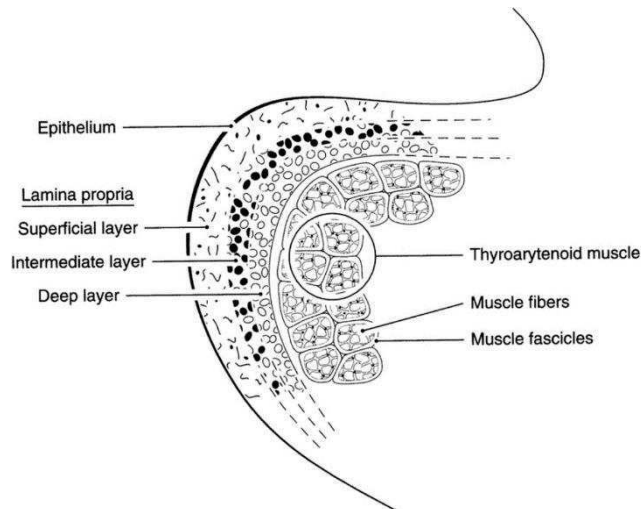


Şekil 9. Larenksin mikroskopik görünümü

(Mills SE, Fechner RE. Pathology of the larynx. Atlas of Head and Neck Pathology Series. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press; 1985.)

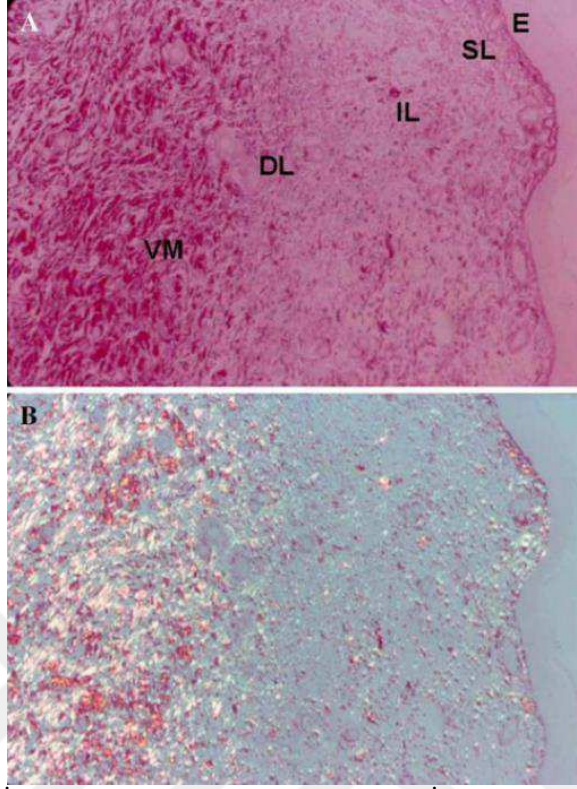
Vokal Kord Histolojisi

Vokal kordlar non keratinize çok katlı yassı epitel, lamina propria ve vokal kastan oluşan üç katmanlı bir yapıya sahiptir. Lamina propria yüzeyel, orta ve derin tabakalardan oluşur (Şekil 10,11).



Şekil 10. Vokal kord yapısı

(Wisweh, Henning, et al. "Optical coherence tomography monitoring of vocal fold femtosecond laser microsurgery." European Conference on Biomedical Optics. Optical Society of America, 2007.)



Şekil 11. A. İnsan vokal kord histolojik görünüm B. İnsan vokal kord optik polarizasyon (Sirius Red ile boyama x10) VM (vokal kas) DL (derin lamina propria tabakası) IL (orta lamina propria tabakası) SL (yüzeyel lamina propria tabakası) [24]

1. Epitel Tabakası

Vokal kordun vibratuar kenarı ve üst yüzeyi keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Vokal kordun kalan kısmı ise psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile kaplıdır. Larenkste solunum epiteli olan kısımlarda yüzeyin nemli ve yumuşak kalmasını sağlayan mukus salgısını üreten goblet hücreleri mevcuttur. Kord yüzeyinin ıslak kalmasını ve hasar görmesini engelleyen seromüköz bezler tipik asini ve duktus yapısına sahiptir. Bu glandlar kordun serbest kenarı dışındaki bölümlerde yer alır [25].

2. Lamina Propria

Lamina propria sesin oluşmasında önemli bir fonksiyona sahip olup ve vokal kordun benign lezyonları genellikle bu alanda oluşur. Epitel ile kas arasında kalan kısımdır ve ortalama kalınlığı yaklaşık 1.05 mm'dir. Lamina propria; yüzeyel, orta ve derin olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır [21].

Yüzeyel Tabaka

Epitelin hemen altında elastik, kollajen lifler ve esas madde içeren etrafı fibröz yapıyla çevrili bir yapıdır. Kalınlığı ortalama 0.3 mm'dir ve kalınlığı ortada en fazla, vokal kordun ön ve arka yapışma yerinde ise en azdır. Kordun serbest kenarından 2 mm uzaklıktadır. Subepitelyal tabakada yer alan bu boşluğun ödemi Reinke ödemi olarak adlandırılır [21].

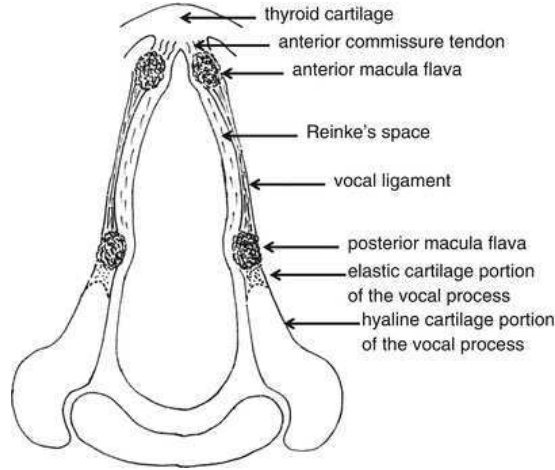
Orta Tabaka

Histolojik olarak elastik lifler içeren orta tabakanın kalınlığı 0.5-1.5 mm'dir. Yüzeyel tabakadan farklı olarak vokal kordun ön ve arka yapışma yerinde en kalın, orta kısımda ise en ince şekildedir. İçeriğindeki elastik lifler ile vibrasyona katkı sağlar ve derin tabakayla birlikte vokal ligamenti oluştururlar [21].

Derin Tabaka

Derin tabaka vokal kasa paralel seyreden kollajen liflerden oluşur. En sert ve en az hareketli tabakadır. Vokal ligaman orta ve derin tabakanın elastik ve kollajen lifleriyle oluşur ve 0,5-1,1 mm (ortalama 0,8 mm) kalınlığındadır [21].

Lamina propria vokal kordun ventriküle bitişik lateral kenarında kalınlaşır. Vokal kordun tiroid kıkırdağın iç yüzeyindeki yapışma yerine anterior makula flava adı verilir. Lamina proprianın vokal çıkıntıda kalınlaştığı noktaya ise posterior makula flava adı verilir (Şekil 12). Vokal ligaman anterior ve posterior makula flava arasında yer almaktadır. Makula flava vokal ligamanın fonksiyonu açısından öneme sahiptir. Yenidoğanda fibroblastlarca zengin olan bu yapı daha sonra çocuğun ses çıkarması ile vokal ligamanın şekillenmesini sağlar [21]. Makula flava kondrosit, fibroblast gibi hücrelerden ve kollajen, elastin gibi ECM bileşenlerinden zengin bir yapıya sahiptir [26].



Şekil 12. Makula flava anterior ve posterior

(Sato, Prof. Dr. Kiminori. "Functional Histoanatomy of the Human Larynx." Springer Singapore 2018.)

İnsanda vokal kordun vibrasyonunda lamina propria yapısı çok önemlidir. Lamina propria; ECM ve bu matriksin bileşenlerini sentezleyen hücrelerden (fibroblast, myofibroblast, makrofaj) meydana gelmektedir [27]. Vokal kord içerisindeki bu bileşenlerin dengeli dağılımı kordun viskoelastikliğini ve sesin ideal özelliklerde oluşmasını sağlar. Glikoproteinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, kollajen ve elastin bu matriksin ana bileşenlerini oluşturur [6, 28].

3. Kas Tabakası

Tiroaritenoid kas tiroid kıkırdığın iç yüzünden başlayarak arkaya uzanır ve aritenoid kıkırdığın anterolateral yüzüne tutunur. Üst lifleri önden arkaya doğru vokal ligamana paralel seyreder. Altındaki lifler ise yukarı ve posterolateral yönde ilerleyip aritenoid kıkırdakta bulunan fovea oblongaya tutunurlar. Tiroaritenoid kasın medial lifleri vokal kası oluştururlar ve ses oluşumunda aktif rol alırlar [21].

Vokal kordun serbest kenarında damarlar uzun eksene paralel seyreder, lamina propriada ise uzun eksene dik durumdadır [21].

2.4.LARENKS FONKSİYONLARI

2.4.1. Sfinkter Fonksiyonu

Yutma sırasında larenksin kapanması, alt solunum yollarının korunmasını sağlayan en önemli larenks fonksiyonlarından biridir. Larenksin kapanması; rima glottisin

kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi ile üç aşamada gerçekleşir. Glottisin refleks olarak yutma esnasında kapanması, sfinkter görevi olarak larenksin esas ve primitif fonksiyonudur.

2.4.2. Solunum Fonksiyonu

Solunum beyin sapında medulla oblongatada düzenlenir. Glottik açılma inspirasyonun başlaması için gereklidir ve n. laringeus inferiorun uyarılması ile gerçekleşir.

2.4.3. Yutma Fonksiyonu

Yutma esnasında larenks yükselir ve girişi kapanır. Yükselince lokmaların epiglotun kenarlarından kayarak hipofarenkse geçmesi sağlanır.

2.4.4. Fiksatif Fonksiyonu

Glottis kapatılarak karın ve göğüs kasları birlikte kasıldığında intratorasik basınç artar. Larenks ortaya çıkan mekanik etki ile öksürme, defekasyon, miksiyon, kusma ve ıkınma gibi fonksiyonlara yardımcı olur.

2.4.5. Ekspektoratif Fonksiyonu

İntratorasik basıncın artmasına bağlı olarak öksürük oluşumuyla alt solunum yollarındaki partiküllerin ve sekresyonların atılması sağlanır.

2.4.6. Emosyonel Fonksiyonu

Heyecanlanma ve üzülmeye gibi psikolojik durum değişikliklerinde ve esneme esnasında larenkste ses değişiklikleri meydana gelir.

2.4.7. Dolaşıma Yardımcı Fonksiyonu

Akciğer parankiminde ve trakeobronşial sistemde basınç değişikliklerinin de yardımıyla kan dolaşımında pompa benzeri etki yapar.

2.4.8. Fonasyon Fonksiyonu

İnspirasyon sonrasında vokal kordlar kapalı konumdayken torasik ve abdominal kasların kasılmasıyla infraglottik hava basıncı artar. Hava kordları basınçla açarken vokal kordlar titreşerek sesi oluşturur. Oluşan ses dudaklar, dil, farenks, dişler ve damak yardımıyla konuşmaya çevrilir (aerodinamik miyoelastik teori).

2.5.TAVŞAN LARENKS ANATOMİSİ

Larenks kıkırdakları larenks iskeletini oluşturur.

2.5.1. Tiroid Kıkırdak

Larenksin en büyük kıkırdağıdır. Sağ ve sol lamina olarak tanımlanan eyer şeklinde bir kıkırdaktır. Her iki taraftaki anterodorsal köşe superior boynuzu oluşturur ve ligamanlar aracılığıyla hyoidin büyük boynuzu ile bağlantı kurar. Diğer taraftaki posterodorsal köşe diğer adıyla inferior boynuz krikoid kartilajın dorsolateral kısmıyla eklem yapar. Anterodorsal kısmın her bir yaprağında superior larengeal sinirin girişi için küçük bir tiroid foramen bulunur. Longitudinal sırtın ventral kısmı sternotiroid, tirohyoid ve tirolaringeal kaslar için yapışma yeri oluşturur [29].

2.5.2. Krikoid Kıkırdak

Krikoid kıkırdak ön ve yan yüzü dar, arka kısmı ise geniş, birinci trakeal halkayı çevreleyen anüler şekilli bir kıkırdaktır. Ventral parçası diğer ismiyle krikoid ark, tiroid kartilajın kaudal kısmının uzağında yerleşmiştir. Krikoid kartilajın ön kısmının büyük çoğunluğuna krikoaritenoid kas oturmaktadır. Lateral kısım anterodorsal kısımdan dorsal kısma doğru uzanmakta ve krikoid lamina olarak isimlendirilmektedir. Krikoid laminalar dorsal kısımda tiroid kartilajın posterodorsal köşesine yaklaşarak ligamentöz bağlantılarla birbirlerine yapışırlar. Krikoid lamina posteriorda kraniale doğru uzayarak larenksin posteriorda en geniş kısmını oluştururken, ön kenar orta hattan her iki tarafta oblik şekilde laterokaudale doğru uzanmaktadır [29].

2.5.3. Aritenoid Kıkırdaklar

Aritenoid kıkırdaklar her iki tarafta krikoid yaprağın anterior uç kısmında oblik olarak uzanmaktadır. Posterior sınırın lateral köşesinden ventrale doğru vokal kordun posteriorda yapışmak için sonlandığı çıkıntıları bulunmaktadır [29].

2.5.4. Kuneiform Kıkırdaklar

Küçük, köşeli ve oldukça elastik kıkırdaklardır ve aritenoid kartilajın apeksine otururlar. Her biri kraniale doğru projekte olur ve dorsalden epiglottik kıkırdağın kenarlarına doğru uzanan ve üzeri müköz membranla örtülü katlantı oluştururlar ve farenks ile larenks girişini birbirinden ayırırlar [29].

2.5.5. Epiglottik Kıkırdak

Epiglot üzeri sadece müköz membran ile örtülü ince, bükülebilir, köşeli elastik bir kartilajdır. Larenksin girişini örtmek üzere yukarıda farenkse doğru projekte olur ve anteroinferiorda tiroid kartilajın iç yüzüne yapışır [29].

Vokal Kordlar (Plika Vokalis)

Tavşan vokal kordu tam olarak gelişmemiştir ve larenksin iç yüzünde vertikal kord olarak uzanırlar. Bu nedenle tiroid kartilaj krikoid kartilaj üzerinde aşağı doğru bükülür. Vokal kordlar önde tiroid kartilaja, arkada aritenoid kartilaja uzanarak arkada larengeal ventrikülü oluştururlar. Her iki larengeal ventrikül öne doğru uzanarak median ventral çöküntüyü oluşturur ve epiglotun hamulusu her iki çöküntü arasında uzanmaktadır [29].

Krikotiroid kasa ek olarak larenks kıkırdakları arasında bağlantı kuran krikoaritenoid posterolateralis, tiroaritenoid ve aritenoid transversus gibi küçük kaslar bulunmaktadır. Tüm bu kaslar birlikte çalışarak larenksin şeklini değiştirerek vokal kordların gerginliğini ayarlarlar [29].

2.6.TAVŞAN LARENKS HİSTOLOJİSİ

Işık mikroskopisi ile larenks incelendiğinde beş tip epitel görülür. Bunlar çok katlı skuamöz epitelyum, tek katlı skuamöz epitelyum, yalancı çok katlı solunum epiteli ve iki farklı tipte çok katlı kübik epitelden oluşmaktadır. Epiglotta, aritenoid seviyesinin üzerinde, lateral ventriküllerin içinde ve dorsal alanda çok katlı skuamöz epitel yer alır. Epiglotun üstünde aralıklı olarak tat tomurcukları bulunur. Vokal kordlar iki hücre tabakası halinde ince bir skuamöz epitel ile döşelidir. Epiglot kaudalının ventrolateral bölgesinde solunum epitelinden oluşan geniş alanlar vardır. Bu alanlar, büyük subepitelyal serömüköz bezlerin duktuslarına açıldığı yeri çevrelemektedir. Solunum epiteli, aritenoid iç yüzeyi ve vokal kordların kaudalinde bulunur. Yalancı çok katlı kübik epitel ise yassı ve solunum epitelinin arasında bir geçiş bölgesinde bulunmaktadır. Epiglot tabanının ventrolateral yüzünde yalancı çok katlı kübik epitel 3-4 hücre tabakası kalınlığında, ventral kese etrafı kaudalinde ve vokal kord yakınında 2-3 hücre tabakası inceliğindedir [30]. Tavşan vokal kord lamina propriası yapısal olarak insan lamina propriasına oldukça benzerlik göstermektedir [31].

2.7.YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi, hücrelerin ve ECM'nin rol aldığı dinamik bir süreçtir. Normal işleyen yara iyileşme kaskadı tipik olarak dört ana fazda düzenlenir: enflamasyon, ECM depozisyonu ve epitelizasyon, remodeling [32, 33].

Yara iyileşmesi sürecinde gelişebilecek patoloji sonucu dokuların yapısı ve fonksiyonunda bozulma görülebilir. Doku hasarını takiben görülen ve sınırlanamayan enflamasyon geniş doku hasarına neden olmaktadır. İnsanlarda görülebilen diyabet, Cushing sendromu, yetersiz beslenme ve sepsis gibi sistemik durumlar da normal yara iyileşme sürecini bozabilir ve iyileşmeyen yaralara ya da fibrozise neden olabilir [32, 33].

2.7.1. Enflamasyon

Yaralanma sonrası erken dönemde kan damarlarının hasarlanması sonucu yaralanan bölgeye kan kaçağı olur. Akut dönemdeki yanıt kanamanın durdurulmasını sağlamaktır. Sonrasında yaralanan bölgeye kaçan kan yara yerindeki doku kaybını doldurmada, geçici bir matriks sağlamada, yara yatağının sterilizasyonunda ve diğer hücrelere ECM yapımı için sinyallerin iletiminde görev alır. Fibrinden zengin bir pıhtı hasarlı damarları tıkar, doku içindeki boşlukları doldurur ve sonraki hücre geçişi için geçici bir matriks olarak yerini alır [33]. Makrofajlar ve nötrofiller başta olmak üzere enflamatuvar hücreler salgıladıkları enzimler ile yara bölgesindeki mikrobiyal ajanları ortadan kaldırarak dezenfeksiyon sağlarlar. Bu hücrelerle reepitelizasyon uyarılır ve ECM replasmanı teşvik edilir.

2.7.2. ECM Depozisyonu ve Eitelizasyon

Enflamasyon azaldıkça fibroblast ve epitel hücre infiltrasyonu başlar ve ECM yeniden yapılandırılır. Fibroblastlar, yaralanmadan 48-72 saat sonra yara bölgesine göç ederler.

Fibroblastlar, yaralanmaya yanıt olarak kollajen ve hyaluronik asit gibi yeni matriks materyallerinin salgılanmasından sorumludurlar. Yara yatağındaki fibroblast aktivitesi, yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra granülasyon dokusu oluşumuna yol açar.

Granülasyon dokusunda hem fibroblast hem de düz kas hücrelerinin özelliklerine sahip bir geçiş hücre tipi olan miyofibroblastlar bulunur. Miyofibroblastlar, yara kasılmasından sorumlu olup doku devamlılığını korumak,

yaranın boyutunu küçültmek ve yara oluşumunu kolaylaştırmak için gerekli olan kasılmayı sağlarlar [34].

Fibroblast aktivitesi ile kollajen, elastin, glikozaminoglikan ve proteoglikanlar üretilerek gerekli ECM matriks ortaya çıkar fakat bu ECM matriks henüz düzenli organize olmuş durumda değildir. Glikozaminoglikanlar, deri ve vokal kordlar dahil birçok organın ECM'sinde bulunan büyük boşluk dolduran moleküllerdir. Glikozaminoglikan ve proteoglikan üretiminden sorumlu spesifik sinyallerin aydınlatılmasıyla tedavi yöntemleri daha da netleşecektir. Yara iyileşmesinin sınırlanamadığı durumlarda hipertrofik skarlar ve keloidler gibi dermal patolojiler gözlenir. Bu durumun temel nedeni artmış fibroblast aktivitesi, artmış enflamatuar yanıt ve aşırı ECM üretimidir.

Yara iyileşmesinin ana hedefi epitelin işlevsel olarak yeniden yapılandırılmasıdır. Klinik olarak, yara yeri su geçirmediğinde reepitelizasyon tamamlanmış olur. Dermal yara iyileşmesi, epitel hücrelerinin büyüme faktörleri tarafından uyarılmasıyla yaralanmadan 24-48 saat sonra başlar [33].

2.7.3. Remodeling (Biçimlendirme)

Yara iyileşmesi fonksiyonel bir epidermal bariyer oluşuktan sonra matriks komponentlerinin depozisyonu ve organizasyonu ile devam eder. Yaralanmadan 1-3 ay sonra erken skar dokusu kalın ve serttir. Aksine, daha olgun skar dokusu tipik olarak daha ince ve esnektir.

Erken ve olgun skar dokusu arasındaki belirgin farklılıkların, kollajen liflerinin yeniden organizasyonu ile proteoglikan içeriğindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir [35].

2.8.VOKAL KORD YARA İYİLEŞMESİ

Vücuttaki çoğu yapının aksine vokal kordlar, fonasyon nedeniyle gün içerisinde büyük oranda mekanik strese maruz kalır. Bu mekanik strese rağmen yapısal ve fizyolojik olarak özelliklerini devam ettirmektedirler. Bunu açıklayan iki hipotez bulunmaktadır; bunlardan ilki vokal kordlarda lamina propria ve epitelin tam bir yara iyileşmesi basamakları olmadan tamir edilmesi, ikincisi lamina proprianın mikrostrüktürel yapısının çok dayanıklı olmasıdır [2].

Vokal kordların yapısal özelliğini sağlayan; ECM bileşenleri olan kollajenin, elastinin, glikoproteinlerin, proteoglikanların ve glikozaminoglikanların dağılım düzeni ve organizasyonudur [36-39].

Kollajen ve Elastin

Kollajen ve elastin lifleri vokal kordun doğrultusuna paralel uzanmaktadır. Hem yeni sentezlenen hem de yara bölgesinde toplanan kollajen skar dokusunun ana bileşeni olarak kabul edilmektedir [35]. Prokollajen, fibrotik dokuda yeni oluşan kollajen üretimi hakkında fikir sağlamaktadır.

Vokal kord yapısında lifli bir protein olan elastin, güç ve esneklikten sorumludur. Elastin kollajene göre daha kısa ve kompakt liflerden oluşur. Olgun skarlarda geç dönemde dağılık bir elastin ağı izlenir [40].

Kollajen prekürsörü prokollajen 1 ve elastin lamina proprianın derin ve yüzeyel tabakasında bulunurlar [1].

Fibronektin

Fibronektin; vokal kord ECM'nin bir bileşeni olup, enflamatuvar hücreler ve fibroblastlar için adezyon, hücrelerin migrasyonu, farklılaşması ve hücresel yapının korunmasında fizyolojik rolü bulunan önemli bir glikoproteindir. Vokal kordların bazal membranı ve lamina proprianın yüzeyel tabakasında bulunmaktadır [39]. Yara iyileşmesi aşamasında vokal kordlarda ECM içerisindeki fibronektinin yüksek düzeyleri fibrozise neden olur [1].

Dekörin

Dekörin, ECM'de bulunan, kollajene bağlanan ve fibril organizasyonunu sürdüren küçük zincirli bir proteoglikan adezyon molekülüdür. Lamina propria yüzeyel tabakasında yer alır ve yara iyileşmesine katkı sağlar. ECM'de kollajen oluşum hızını düzenler ve fibrillerin kalınlığını etkiler [37]. Düşük dekorin seviyeleri, akut dönemdeki vokal kord yara iyileşmesinde düzensiz kollajen fibrillerinin oluşumuna neden olur [1].

Fibromodulin

Fibromodulin, transforme edici büyüme faktörü beta'yı (TGF- β) bağlayarak etkilerini inhibe eden bir ECM proteoglikanıdır. Vokal ligamanının lamina propriasının orta ve derin katmanlarında, fibromodulin, kollajen ve elastin birlikte bulunurlar [37].

Fibromodulin, kollajen sentezini düzenleyen transforme edici büyüme faktörü inhibe eder. Lamina propriadaki azalmış fibromodulin, yara iyileştikçe vokal kordun bu tabakasında artmış kollajen sentezine yol açabilir [1].

Hyaluronik asit

Hyaluronik asit (HA), antijenik yapıda olmayan, ECM'de yer alan glikozaminoglikan polisakkaritidir. Vücutta çoğu dokuda bulunur. Mukozal dalga hareketinin başlatıldığı subglottik bölgede daha yoğun görülmektedir. HA düzeyi azaldığında vokal kordların vizkositesinde artış olmakta ve bunun sonucunda fonasyon etkilenmektedir [41]. Vokal kordlardaki HA seviyeleri cinsiyetler arasında kıyaslandığında, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranda izlenmektedir [42].

Vokal kordlardaki HA düzeyleri, yara iyileşmesi ve skar oluşumu üzerine etkilidir. Fetal yara iyileşmesini inceleyen çalışmalarda yetişkinlere göre HA seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Fetal dokularda yara iyileşme sürecinde skar oluşumu gözlenmemesi nedeninin yüksek düzeyde HA bulunmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir [43].

Endojen HA yarılanma ömrü vokal kordda 12-96 saat arasında değişmektedir. ECM içinden reseptör aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınan HA daha sonra hyaluronidaz enzimi ile metabolize edilmektedir. Yüksek HA düzeyinin hyaluronidaz inhibisyonu yaparak yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı gösterilmektedir [1].

Lamina proprianın ECM bileşenleri arasında kaderin, sindekan-4 ve sindekan-1 gibi diğer adhezyon molekülleri bulunur. Sindekan-4, normal vokal kord epitelinde nadiren bulunmasına rağmen yara iyileşmesinde bazal tabakada postoperatif 2. ay ve 6. aylarda yüksek seviyelerde izlenir. Kaderin ve sindekan-1'in epitelyal hücreler aralığında bulunduğu ancak vokal kord skarı oluşturulduğunda normal seviyeleriyle anlamlı fark saptanmadığı bilinmektedir [44].

Vokal korddaki yara iyileşmesi normal dokularda gelişen yara iyileşmesine benzemektedir. Literatürdeki birçok çalışmada yara iyileşmesinin enflamatuvar ve proliferatif fazında ciltte görülen ile aynı olduğu ancak remodeling fazında değişiklik olduğu görülmektedir. Normalde ciltte kollajen tip III başlangıçta hızla sentezlenir. Kollajen tip I ise hasardan yaklaşık üç gün sonra sentezlenmeye başlar ve yedinci günden başlayarak tip III'ün yerini alır [45]. Akut vokal kord hasarına cevabı inceleyen deneysel çalışmada cilt hasarından farklı olarak kollajen tip I'in beşinci

günden sonra azaldığı fakat kollajen tip III'ün 3-14. günler arasında aynı seviyede kaldığı gösterildi [36]. Bu çalışma vokal korddaki remodeling fazının daha farklı ilerlediğini göstermektedir.

2.9.VOKAL KORD SKARLARI

Vokal kord hasarı sonucu ortaya çıkan skarlar disfoninin önemli bir nedenidir [1]. Skar vokal kordların serbest kenarında deformiteye yol açar. Lamina propria tabakasındaki ECM bileşenleri arasındaki dengenin değişmesiyle vokal kordların viskoelastikiyeti bozulur. Vibrasyon özelliğini normal seviyede devam ettiremeyen vokal kordların yapısında gelişen sertlik glottik yetmezliğe neden olup sesi etkiler. Lamina propria ve ECM bileşenlerinin dengeli dağılımı; vokal kordların biyomekanik özelliklerini belirler. Akut hasar sonucu skar meydana geldiğinde fonasyon sırasındaki mukozal dalga hareketi etkilenir ve disfoniler meydana gelir [5]. Skar etiolojisinde travma, radyasyon, iyatrojenik nedenler, enfeksiyonlar sayılabilir [46].

Arens ve Remacle vokal kord skarlarını 4 tipe ayırmışlardır [4]:

Tip 1: Skar mukoza ve submukozada sınırlı olup orta derecede glottik yetersizlik ve vokal kord vibrasyonunda azalma görülür.

Tip 2: Skar vokal kasa kadar uzanmakta olup ön komissürde glottik yetersizlik bulunmakta ve vokal kord vibrasyonu izlenmemektedir.

Tip 3: Skar kıkırdağa, iç perikondriuma ve supraglottik bölgeye kadar uzanmaktadır. Aritenoidlerde bükülme vardır ve glottik yetersizlik mevcuttur.

Tip 4: Skar ön komissürde yapışıklık oluşturur. Glottik yetersizlik mevcut olup vokal kord vibrasyonu iki taraflı azalmaktadır.

Amerikan Larengoloji Derneği ve Avrupa Larengoloji Derneği tarafından 2019 yılında vokal kord skarlarını tanımlamada ortak bir sınıflandırma önerisi ile dört tip skar tanımlanmıştır [47] (Şekil 13).

Tip 1: Lamina proprianın ve epitelin etkilendiği skar

Tip 1a: unilateral

Tip 1b: bilateral

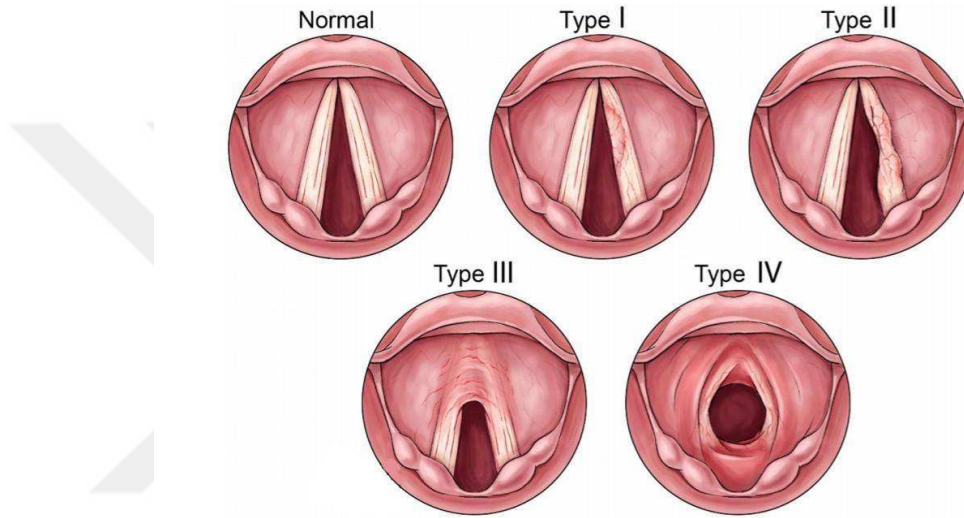
Tip 2: Epitelin, lamina proprianın ve kasın etkilendiği skar

Tip 2a: unilateral

Tip 2b: bilateral

Tip 3: Ön komissürde görülen skar

Tip 4: Hem anteroposterior hem de rostro-kaudal ekseninde genişlemiş skar oluşumunu içerir ve vokal kord kitlesinde kayıp mevcuttur.



Şekil 13. Vokal kord skar tipleri

Hantzakos, A., et al., *Vocal fold scars: a common classification proposal by the American Laryngological Association and European Laryngological Society*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2019. **276**(8): p. 2289-2292.

2.10. DEKSPANTENOL

Dekspantenol, vücutta pantotenik aside dönüşen pantotenik asidin alkol formudur [12]. Dekspantenol, Koenzim A ile enzimatik olarak oksitlenerek esas olarak dokulara dağılan pantotenik aside dönüşür. Suda ve alkolde serbestçe çözünür, yağlarda hemen hemen hiç çözünmez ve sıvılardaki en stabil pantotenik asit formudur [13].

Pantotenik asit ve türevleri, dokuda azalmış olan glutatyon (GSH), koenzim A ve ATP düzeylerini artırarak hücresel düzeyde oksidatif strese karşı savunma ve onarım mekanizmalarında rol alır [48]. Granülositlerden miyeloperoksidaz sekresyonunu azaltarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler. Yapılan araştırmalarda deksantenolün antioksidan, antienflamatuar, hücre onarıcı ve hücreler

üzerinde serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir [15, 49, 50].

Yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle dekspantenol klinik pratikte uzun süredir kullanılmaktadır. Çalışmamızda akut vokal kord hasarı oluşturulan tavşan modelinde dekspantenolün antienflamatuar ve antifibrotik etkilerini gözlemlemek amaçlandı.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan (26.11.2020 tarih, 0641 karar numarası) etik kurul onayı alınarak başlandı. Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Ankara SUAM Deney Hayvanları Laboratuvarı olanakları kullanılarak yürütüldü. Çıkarılan dokular Ankara SUAM Patoloji Kliniği'nde incelendi. Çalışma esnasında 5199 numaralı "Hayvanları Koruma Kanunu" ile Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliğine ve Helsinki Bildirgesi'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

Çalışmada $3\pm0,5$ kg arasında toplam 21 adet erişkin beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışmamızda tavşan seçilmesinin nedeni insanlardaki vokal kordlara uygun bir anatomik model olması, cerrahinin daha rahat uygulanabilmesi ve benzer deneysel çalışmalarda kullanılmış olmasıdır. Tavşan vokal kord lamina propriası, insan vokal kord lamina propriası ile oldukça benzer histolojik yapıya sahiptir [31]. Hyaluronik asit, tavşan ve insan vokal kordlarının orta tabakasında oldukça yoğundur. Ayrıca tavşanlarda insanlardaki gibi Tip 3 kollajen, Tip 1'e göre daha fazla oranda bulunur. Tavşanlar haberleşmelerinde seslerini aktif olarak kullanırlar. Bu neden ile cerrahi uygulanmış tavşan vokal kordları da strese maruz kalmaya devam etmektedir [36]. Uygulayacağımız cerrahi işlemde öncelikli amacımız lamina propriadaki değişiklikleri saptamak olduğu için tavşan modeli en uygun alternatif olmaktadır.

3.1.VOKAL KORD CERRAHİSİ

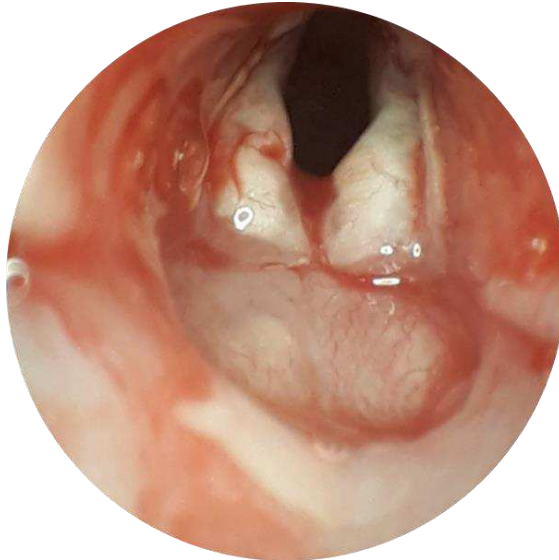
Hayvanlara cerrahi işlem öncesi intramusküler yoldan 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, ABD) ve 5mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun®, Bayer, Mefar İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) verilerek analjezi ve anestezileri sağlandı. Cerrahi işlem esnasında spontan solunum ve kardiyak atımın idame edildiği gözlemlendi. Anestezi sonrası refleksler kontrol edilerek cerrahi işleme geçildi.

Tavşanlara uygun hiperekstansiyon pozisyonu verilerek dilleri laterale çekilip spekulum ile ağız açıklığı sağlanarak cerrahiye geçildi. Cerrahi işlemde vokal kordun

endoskopik görüntülenmesi için 0° 4 mm teleskop (Karlz Storz, Almanya) kullanıldı (Şekil 14). Üç mm mikrocup forseps yardımıyla tüm tavşanların sol vokal kord orta 1/3 kısmına hasar verildi (Şekil 15). Grup 3'teki tavşanların hasar verilen vokal kordlarına eş zamanlı 0,1 ml dekspantenol (Bepanthen®, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., Türkiye) enjekte edildi.



Şekil 14.Tavşan vokal kordlarının endoskopik görünümü



Şekil 15.Sol vokal korduna hasar verilmiş tavşan vokal kordlarının endoskopik görünümü

3.2.ÇALIŞMA GRUPLARI

Toplam 21 adet tavşan her grupta 7 tavşan olacak şekilde randomize 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=7)

Grup 1'deki tavşanların sol vokal kordlarına belirtilen cerrahi işlem uygulandı. Sağ vokal korda herhangi bir işlem yapılmadı. Cerrahi işlemi takiben 14 gün boyunca intraperitoneal 2 ml/kg %0,9 izotonik sodyum klorür verildi.

Grup 2 (n=7)

Grup 2'deki tavşanların sol vokal kordlarına belirtilen cerrahi işlem uygulandı. Sağ vokal korda herhangi bir işlem yapılmadı. Cerrahi işlemi takiben 14 gün boyunca intraperitoneal 500 mg/kg dekspantenol (Bepanthen®, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., Türkiye) verildi.

Grup 3 (n=7)

Grup 3'teki tavşanların sol vokal kordlarına belirtilen cerrahi işlem uygulandı. Sağ vokal korda herhangi bir işlem yapılmadı. Çalışmanın 1. günü ve 8. günü sol vokal korda 0,1ml dekspantenol (Bepanthen®, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., Türkiye) enjeksiyonu yapıldı.

Tüm tavşanlarda postoperatif herhangi bir yan etki görülmedi. Tavşanlar %45-60 nem ve 21-24 °C sıcaklıkta 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunda ad libitum yem ve su ile beslendi. Her gün yem ve su takip edilerek yaşam fonksiyonlarının devamı için uygun ortam sağlandı.

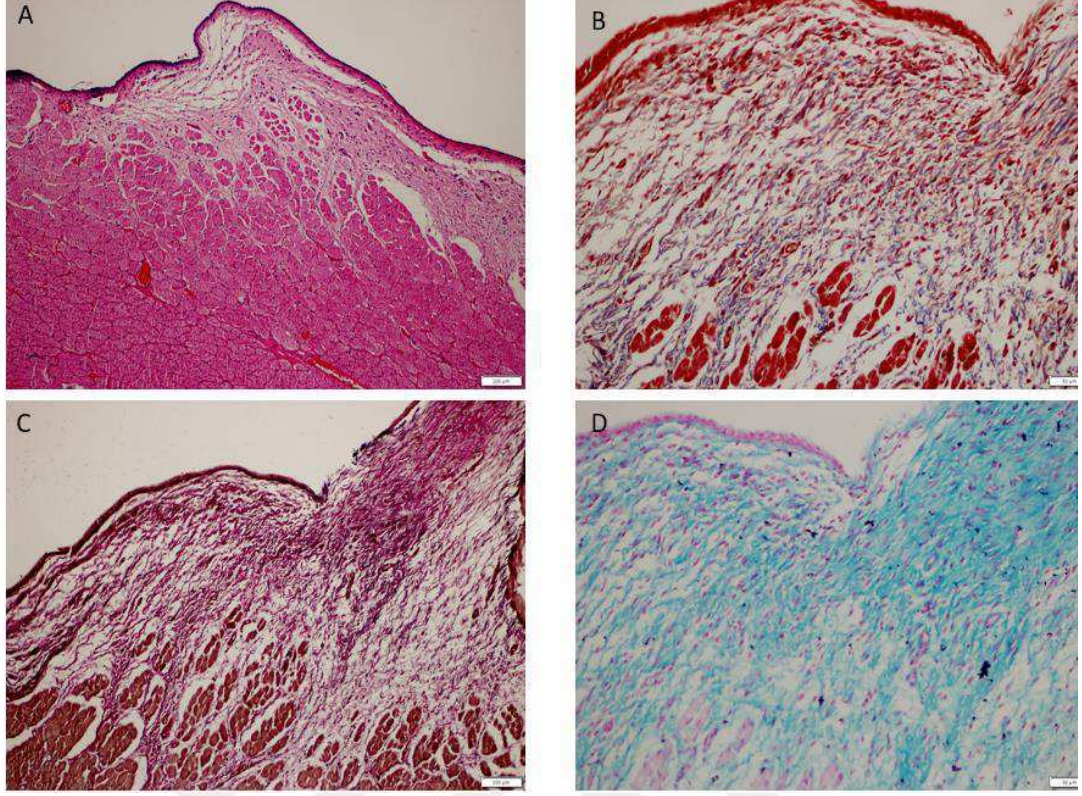
Tüm tavşanlar postoperatif 42. günde yüksek doz ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, ABD) ile sakrifiye edildi. Sonrasında larenjektomi yapılarak patolojik inceleme için vokal kordlar diseke edildi (Şekil 16).



Şekil 16.Tavşan larenksine yapılan larenjektomi(A) ve larenjektomi materyali(B)

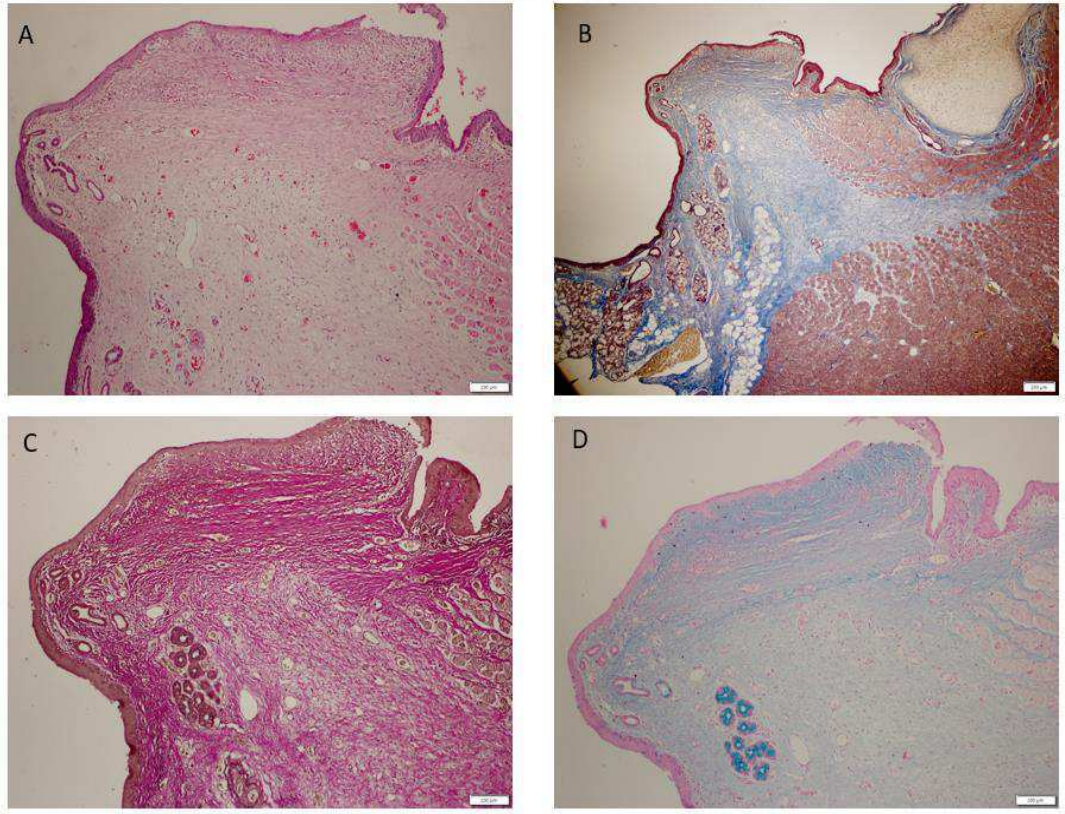
3.3.PATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için, total larenjektomi yapılan dokular %10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Vokal korda ait örneklerin tümü doku takip cihazında rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom ile her doku örneği için 4 µm'lik seri kesitler hazırlanarak Hematoksilen-Eozin (H&E), Masson-Trikrom (MT), Alcian Blue (AB) ve Elastin Van-Gieson (EVG) boyaları ile boyandı. Çalışma aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden kör olarak değerlendirildi. Hazırlanan preparatlar OLYMPUS marka BX51TF model ışık mikroskobu ile histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Lamina propriada kollajen MT ile boyalı kesitlerde, hyaluronik asit AB ile boyalı kesitlerde, elastik lifler EVG boyalı kesitlerde değerlendirildi (Şekil 17,18,19,20).



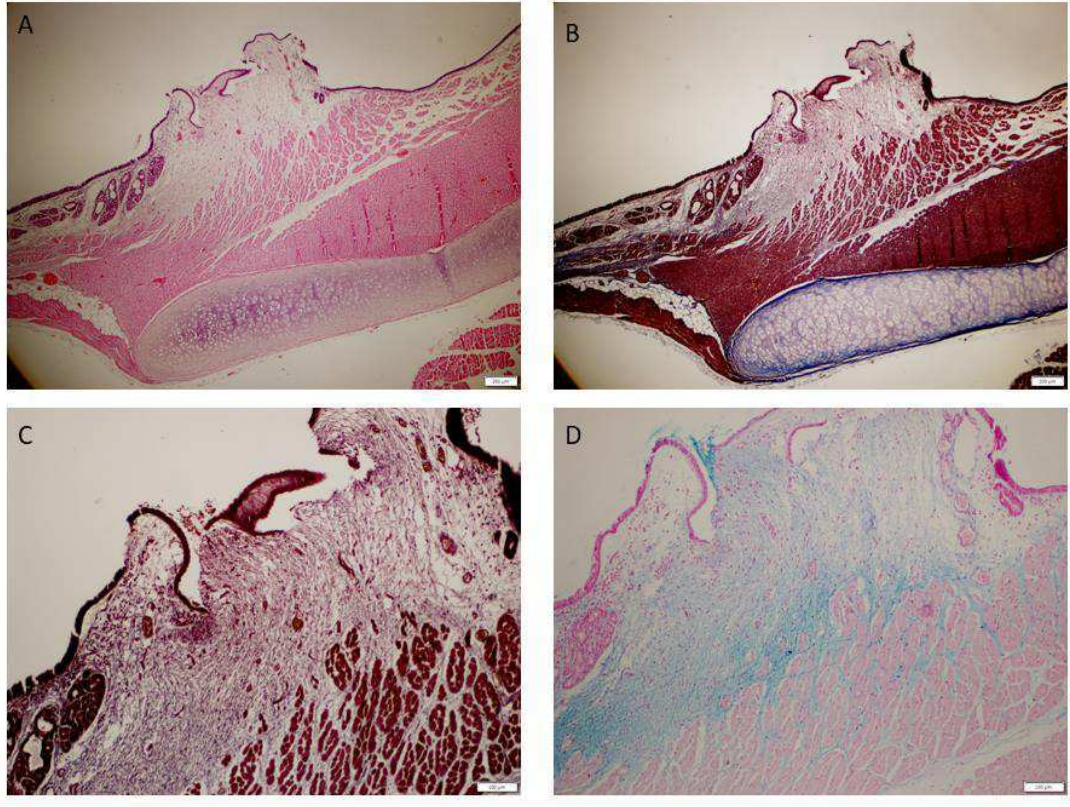
Şekil 17. Normal vokal kord koronal kesit.

A. Vokal kordlar 2 hücre tabakası kalınlığında ince bir skuamöz epitel ile örtülü izlenmektedir. (H&E, x200) **B.** Kollajen lifler lamina propriada gevşek bir şekilde düzenli olarak izlenmektedir. (MT, x200) **C.** Elastik lifler lamina propria derin tabakasında izlenmektedir. (EVG, x200) **D.** Hyaluronik asit tüm tabakalarda izlenmektedir. (AB, x200)



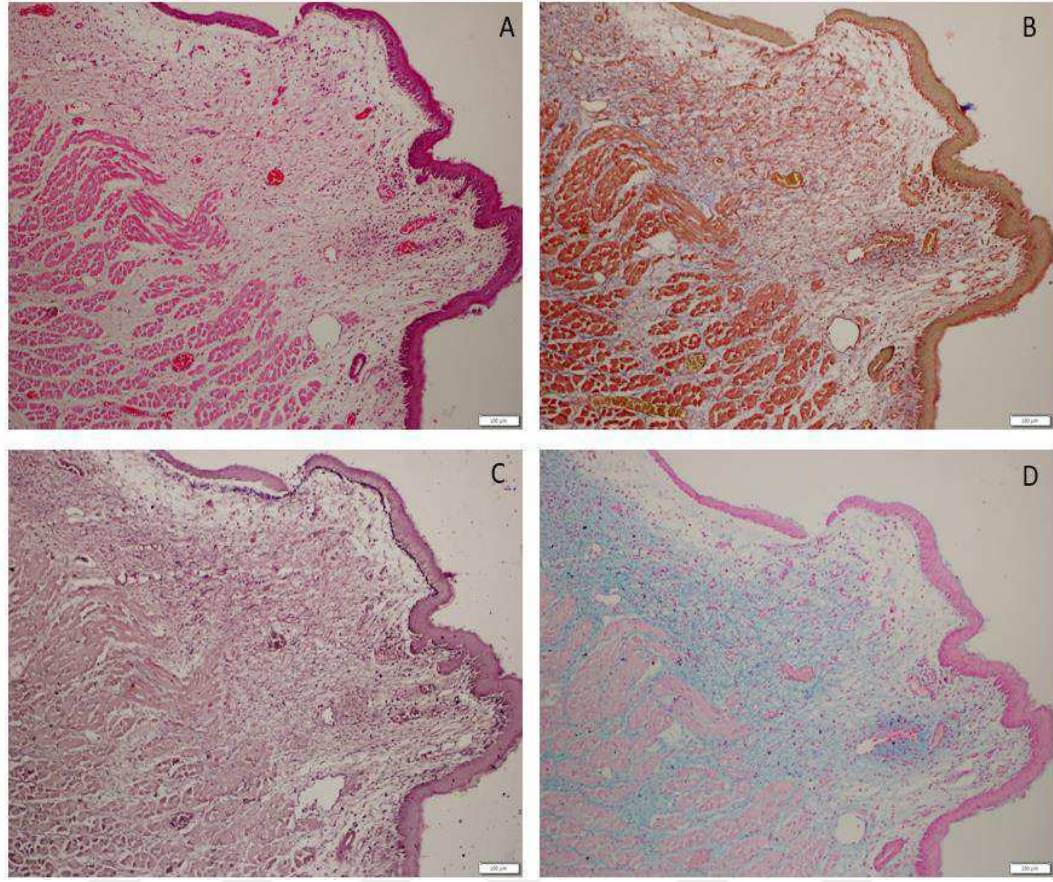
Şekil 18. Grup 1'deki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit.

A. Vokal kordlar deforme ve düzensiz görünümde kalınlaşmış epitel ile örtülü olarak izlenmektedir. (H&E, x100) **B.** Kollajen lifler kontrol grubuna göre artış göstermekte ve mukozanın tüm tabakasında yaygın olarak izlenmektedir. (MT, x40) **C.** Elastik lifler tüm tabakalarda fragmente ve disorganize olarak gözlenmektedir. (EVG, x100) **D.** Hyaluronik asit kontrol grubuna göre azalmış görünümde izlenmektedir. (AB, x100)



Şekil 19. Grup 2'deki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit

A. Vokal kordlar ince düz skuamöz epitel ile örtülü olarak izlenmektedir. (H&E, x100) **B.** Kollajen lifler hasarlı vokal kordlara göre mukozanın tüm tabakasında azalmış olarak izlenmektedir. (MT, x40) **C.** Elastik lifler kontrol grubuna benzer şekilde derin tabakada gözlenmektedir. (EVG, x400) **D.** Hyaluronik asit kontrol grubuna benzer şekilde tüm tabakalarda izlenmektedir. (AB, x100)



Şekil 20. Grup 3'teki tavşanlardan sol(hasarlı) vokal korda ait koronal kesit.

A.Vokal kordlar ince düz skuamöz epitel ile örtülü olarak izlenmektedir. (H&E, x100) **B.** Kollajen lifler hasarlı vokal kordlara göre mukozanın tüm tabakasında azalmış olarak izlenmektedir. (MT, x40) **C.** Elastik lifler kontrol grubuna benzer şekilde derin tabakada gözlenmektedir. (EVG, x400) **D.** Hyaluronik asit kontrol grubuna benzer şekilde tüm tabakalarda izlenmektedir. (AB, x100)

Kollajen depolanması; 1:yok, 2: hafif, 3:şiddetli şeklinde değerlendirildi.

Elastin depolanması; 1:yok, 2: var, organize değil, 3: var, organize şeklinde değerlendirildi.

Hyaluronik asit düzeyi 1:azalmış, 2: normal, 3: artmış şeklinde değerlendirildi. Hyaluronik asit düzeyi değerlendirilmesinde karşı vokal kord ile karşılaştırılarak normal düzey belirlendi.

Epitel ve lamina propriada gözlenen enflamasyon şiddeti skorlaması 0-3 puan arasında olacak şekilde belirlendi. Skorlama 0: enflamasyon yok, 1: hafif şiddetli enflamasyon, 2: orta şiddetli enflamasyon, 3: ağır şiddetli enflamasyon şeklinde değerlendirildi.

Lamina propria kalınlıkları ölçülerek μm cinsinden yazılarak veriler oluşturuldu.

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin kullanıldığı tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan en yüksek ve en düşük değerleri elde edildi. Bağımsız grupların analizinde bağımsız örneklem T testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare, Fisher Exact test kullanıldı. Lamina propria değişkeninin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızdaki tüm veriler Tablo 1’de gösterilmiştir. Sol (hasarlı) vokal kordların karşılaştırılması yapıldı. Vokal kordlardan herhangi bir işlem yapılmayan kordlar normal olarak kabul edildi.

Tablo 1.Çalışma verilerinin dökümü

Grup	Sayı	Kollajen Depolanması	Elastin Depolanması	Hyaluronik Asit Düzeyi	İnflamasyon Şiddeti	Lamina Propria Kalınlığı (µm)
Grup 1	1	3	2	1	2	854
	2	3	1	1	2	1410
	3	3	2	1	2	1216
	4	2	2	1	3	986
	5	3	2	1	2	875
	6	2	2	1	1	1009
	7	3	1	1	2	1260
Grup 2	1	2	3	2	2	442
	2	1	2	3	2	543
	3	1	2	3	1	530
	4	2	2	3	2	480
	5	2	2	2	2	675
	6	1	3	3	1	562
	7	1	2	2	1	498
Grup 3	1	2	2	3	2	376
	2	1	2	3	2	443
	3	2	3	2	1	561
	4	2	2	3	2	670
	5	2	2	3	2	456
	6	1	3	3	1	374
	7	1	2	2	2	623

4.1. Kollajen Depolanması

Tablo 2.Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Kollajen Depolanması Farkı

	Kollajen Depolanması			
	Yok	Hafif	Şiddetli	Toplam
Grup 1	0	2	5	7
Grup 2	4	3	0	7
Toplam	4	5	5	14

Grup 1 ve 2 arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulandı ve Fisher Exact testi ile p değerleri kontrol edildi. İki grubun kollajen depolanması açısından anlamlılık düzeyi $p=0,015$ olup istatistiksel olarak iki grup arasında kollajen depolanması açısından anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 3.Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Kollajen Depolanması Farkı

	Kollajen Depolanması			
	Yok	Hafif	Şiddetli	Toplam
Grup 1	0	2	5	7
Grup 3	3	4	0	7
Toplam	3	6	5	14

Grup 1 ve 3 arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulandı, Fisher Exact testi ile p değerleri kontrol edildi. İki grubun kollajen depolanması açısından anlamlılık düzeyi $p=0,013$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan kollajen depolanması açısından anlamlı bir farklılık bulunduğu görüldü ($p<0,05$).

Grup 2 ve 3 aynı şekilde karşılaştırıldı ve $p=1$ ($p>0,05$) olduğundan iki grubun istatistiksel olarak benzer olduğu ve farklılık oluşmadığı görüldü.

4.2. Elastin Depolanması

Tablo 4.Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Elastin Depolanması Farkı

	Elastin Depolanması			
	Yok	Var, Organize Değil	Var, Organize	Toplam
Grup 1	2	5	0	7
Grup 2	0	5	2	7
Toplam	2	10	2	14

Elastin depolanması açısından 1. ve 2. grup arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulanmış olup, Fisher Exact p değerleri kontrol edildi. Anlamlılık düzeyi $p=0,217$ bulundu, istatistiksel olarak 2 grup arasında elastin depolanması açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 5.Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Elastin Depolanması Farkı

	Elastin Depolanması			
	Yok	Var Organize Değil	Var Organize	Toplam
Grup 1	2	5	0	7
Grup 3	0	5	2	7
Toplam	2	10	2	14

Grup 1 ve 3 arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulandı ve Fisher Exact p değerleri kontrol edildi. Elastin depolanması açısından iki grup arasındaki anlamlılık düzeyi $p=0,217$ bulundu. İstatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Elastin depolanması kollajen depolanmasında olduğu gibi 2. ve 3. gruplar için istatistiksel olarak benzer olduğu ve farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

4.3. Hyaluronik Asit Düzeyi

Tablo 6.Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Hyaluronik Asit Düzeyi Farkı

	Hyaluronik Asit Düzeyi			
	Azalmış	Normal	Artmış	Toplam
Grup 1	7	0	0	7
Grup 2	0	3	4	7
Toplam	7	3	4	14

Grup 1 ve 2 arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulandı ve Fisher Exact p değerleri kontrol edildi. Her iki grubun hyaluronik asit düzeyi açısından anlamlılık düzeyi $p=0,001$ bulundu ve istatistiksel olarak 2 grup arasında hyaluronik asit düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo 7.Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Hyaluronik Asit Düzeyi Farkı

	Hyaluronik Asit Düzeyi			
	Azalmış	Normal	Artmış	Toplam
Grup 1	7	0	0	7
Grup 3	0	2	5	7
Toplam	7	2	5	14

Grup 1 ve 3 arasındaki fark testi için Ki Kare testi uygulandı ve Fisher Exact p değerleri kontrol edildi. İki grupta hyaluronik asit düzeyi için anlamlılık düzeyi $p=0,001$ bulundu ve anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

Grup 2 ve 3 arasındaki hyaluronik asit düzeyi farkı için yapılan Ki Kare testi ile elde edilen $p=1$ anlamlılık düzeyine göre farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

4.4. Enflamasyon

Tablo 8.Grup 1 ile Grup 2 Arasındaki Enflamasyon Farkı

	Enflamasyon			
	Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Grup 1	1	5	1	7
Grup 2	3	4	0	7
Toplam	4	9	1	14

Grup 1 ve 2 arasında enflamasyon şiddeti açısından farka bakmak için Ki Kare testi uygulandı ve Fisher Exact p değerleri elde edildi. İki grubun enflamasyon şiddeti açısından anlamlılık düzeyi $p=0,559$ bulundu, istatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9.Grup 1 ile Grup 3 Arasındaki Enflamasyon Farkı

	Enflamasyon			
	Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Grup 1	1	5	1	7
Grup 3	2	5	0	7
Toplam	3	10	1	14

Enflamasyon şiddeti için 1. ve 3. grup arasındaki fark testi Ki Kare testinde Fisher Exact p değerleri $p=1$ olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak 2 grup arasında enflamasyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 2 ve 3 arasındaki enflamasyon şiddeti farkı için yapılan Ki kare testi ile elde edilen $p=1$ anlamlılık düzeyine göre farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

4.5. Lamina Propria Kalınlığı

Tablo 10.Lamina Propria Kalınlığının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

	Lamina Propria Kalınlığı(μm)				
	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma
Grup 1	7	854	1410	1087,14	210,72
Grup 2	7	442	675	532,86	74,672
Grup 3	7	374	670	500,43	118,452
Toplam	21	374	1410	706,81	308,753

(Std. Sapma: standart sapma)

Tüm gruplar için bakıldığında lamina propria kalınlıklarının minimum değeri 374 μm, maksimum değeri 1410 μm dir. Grupların bakılan lamina propria kalınlıkları ortalaması $706,81 \pm 308,753$ μm olarak bulundu. Bu değer grup 1 için $1087,14 \pm 210,72$ μm, grup 2 için $532,86 \pm 74,672$ μm grup 3 için ise $500,43 \pm 118,452$ μm dir.

Lamina propria kalınlıklarının gruplar arasındaki farkı için yapılan değerlendirmede grup 1 ve grup 2 arasında uygulanan Kolmogorov-Smirnov testine göre $p>0,05$ olduğundan serinin normal dağıldığı görüldü. Daha sonra uygulanan Bağımsız örneklem T Testi ile iki grubun lamina propria kalınlıkları açısından anlamlılık düzeyi $p=0,005$ bulundu ve istatistiksel olarak 2 grup arasında lamina propria kalınlıkları açısından anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Grup 1 ile grup 3 arasında ise normal dağılımın olmadığı yapılan Kolmogorov-Smirnov testine göre $p<0,05$ sonucu saptandı. Yapılan Mann Whitney-U testi ile iki grubun lamina propria kalınlıkları açısından anlamlılık düzeyi $p=0,001$ olarak belirlendi. İstatistiksel olarak iki grup arasında lamina propria kalınlıkları açısından anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Grup 2 ile grup 3 arasında uygulanan normallik testinde $p>0,05$ olduğundan serinin normal dağıldığı görüldü. Daha sonra uygulanan bağımsız örneklem T Testi ile iki grubun lamina propria kalınlıkları açısından anlamlılık düzeyi $p=0,081$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak 2 grup arasında lamina propria kalınlıkları açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Vokal kord patolojileri; gelişen larengeal mikrocerrahinin olanaklarıyla daha kolay müdahale edilebilen hastalıklar arasındadır. Vokal korda müdahale sonrası skar meydana gelebilmektedir. Vokal kord skarları fonksiyonel ses sonuçlarını etkilemekte ve tedavilerinde kullanılan standart bir yöntem bulunmamaktadır. Vokal kord skarlarında lamina proprianın yapısının bozulmasıyla vokal kordun biyomekanik özellikleri eski fonksiyonunu devam ettiremez ve disfoni görülür. Vibrasyon özelliğinin bozulmasıyla birlikte stroboskopide asimetric vokal kord hareketi, değişken dalga hareketi, glottal kapanmanın tam olmaması, titreşmeyen segmentler gibi anormal bulgular izlenebilir [2].

Fonocerrahide geliştirilen lazer ya da mikroflep gibi cerrahi yöntemler skar oluşumunu azaltmaya çalışsa da yara iyileşmesinin olağan sonucu olarak skarlar hala büyük bir sorun teşkil etmektedir. Skar oluşumunu azaltmak ve önlemek adına kesinleşmiş bir tedavi yönteminin bulunmaması nedeniyle steroid, hyaluronik asit, kollajen, hepatosit ve fibroblast büyüme faktörü, mitomisin-C ve embriyonik kök hücre üzerinde çalışmalar devam etmektedir [7-11, 51].

Literatürdeki vokal kord skarlarıyla ilgili yapılan klinik çalışmalara bakıldığında daha çok olgunlaşmış skar dokusu ile ilgili olduğunu görmekteyiz. Erken dönemde yapılacak müdahalelerle skar oluşumunun önüne geçebilmek için deneysel hayvan çalışmaları önem arz etmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında kullanmak amacıyla insan larenksine benzerliği, yapılacak cerrahi işlemde manipülasyon kolaylığı ve düşük maliyet oranları nedeniyle tavşan tercih edilmektedir [52]. Bu nedenle bu çalışmayı uzun süredir kullanımda olan dekspantenolün vokal kord skarlarındaki etkinliğini görmek amacıyla planladık.

Vokal kord hasarlanmasından sonra fibroblastlar ve enflamatuvar hücrelerin ECM komponentlerini üretmeye başladığı 2-3. gün yara iyileşmesi ve skar oluşumu açısından çok önemlidir [33, 36]. Tateya ve ark.[36] ratlarda yaptıkları akut vokal kord hasarını inceleyen çalışma sonucunda erken dönemde kollajen, hyaluronik asit ve fibronektin gibi ECM bileşenlerinin arttığını ve 3-5. günlerde düzeylerinin pik yaptığını bildirdiler. Branski ve ark.[33] yaptığı çalışmada tavşan vokal kordunda yara iyileşmesindeki akut dönem histolojik olarak incelenerek 3. günde hücresel infiltrasyon ve 7. günde matür kollajen liflerin oluştuğu gösterildi. Vokal kordda yara

iyileşmesini inceleyen bu iki çalışmada yara iyileşme sürecinin erken döneminde yapılacak müdahalelerin ne kadar önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Vokal kord hasarını takiben başlayan yara iyileşmesinde kollajen, skar dokusunun ana bileşeni olarak kabul edilmektedir [35]. Lamina propriada gevşek ve düzenli bir yapıda olan kollajen lifler hasar sonrası artış göstermektedir. Çalışmamızda hasarlı vokal kordlardaki kollajen depolanmasının hem intraperitoneal hem de lokal dekspantenol verilen iki grupta da kontrol grubuna göre düşük olduğu istatistiksel analizle ortaya konuldu.

Kollajen depolanmasının uzun dönemde skar oluşumunda önemli bir yapıtaşı olduğu bilinse de kollajen enjeksiyonunu içeren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kriesel ve ark. [53] yaptığı deneysel tavşan çalışmasında homolog kollajen matriks enjeksiyonu yapılarak vokal korddaki skar dokusunun iyileştirilmesi amaçlanmış olup başarılı bir sonuç ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. İnsanda yapılan çalışmalarda ise skarın neden olduğu glottik kapanma yetersizliği gibi durumları yenmek için kollajen enjeksiyonu kullanılmaktadır. Histolojik incelemede kollajen liflerinin tüm katmanlarda yaygın olduğu görülmekte ve ECM düzenlenmesinin uygun olmadığı düşünülmektedir. Björk ve ark. [54] yaptığı çalışmada 4 insanda skatrize olmuş vokal korda kollajen (Zyplast) enjeksiyonu yapıp hastalar 6-17 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde glottik kapanmada fayda sağladığı fakat akustik analizde beklenen etkiye ulaşamadığı bildirilmektedir. Bu çalışmalar kollajenin skar dokusunda uzun dönemde histopatolojik olarak az olması gerekliliğini göstermektedir.

Elastik lifler olgun skarlarda dağınık ve disorganize şekilde izlenir [40]. Normal vokal kordda elastin fibriller dokunun elastikiyetinin sağlanmasında önemlidir. Skatrize dokularda elastinin azaldığı görülmektedir [5]. Çalışmamızda kontrol grubuna göre elastin depolanması her iki grupta daha fazla ya da daha organize olmuş şekilde görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mau ve ark. [52] yaptığı çalışmada tavşan vokal kordlarına farklı derinliklerde verilen lazer sonrası kollajen, elastin lifler ve hyaluronik asit düzeyleri değerlendirilmiş, histolojik olarak tip 1 kollajen ve elastin liflerin hasarlı dokuda arttığı ortaya konulmuştur. Vokal korda yönelik cerrahiler sonrası kollajen depolanması, elastik fibrillerin disorganize yaygın şekilde birikimi disfonilerin önemli sebeplerindendir.

Hyaluronik asit, lamina propriada bulunan bir glikozaminoglikandır. Vokal kordun viskoelastikiyetinin devam ettirilmesinde önemli rol alan HA'nın fetal dokularda skarsız yara iyileşmesi sürecinde yüksek izlendiği bilinmektedir [55]. HA yara iyileşmesinin erken evresinde matrikse destek sağlayarak fibroblast migrasyonunu düzenler, akut dönemdeki enflamatuvar cevabı baskılayarak skar formasyonunu azaltmaya öncülük eder [52]. Mau ve ark. [52] yaptığı deneysel çalışmada hasar verilen vokal kordlarda HA seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Rousseau ve ark. [56] yaptığı deneysel çalışmada antihyalurodinaz enzimi ile hasar verildikten sonra tedavi verilen grupta HA seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirildi. Hertegard ve ark. [55] yaptığı çalışmada glottik kapanmada yetersizliği olan 70 hastada HA ve kollajen enjeksiyonunun etkinliği karşılaştırıldığında her iki grupta da glottik yetersizliği düzeltilmesinin yanı sıra HA enjekte edilen grupta rezorbsiyonun daha geç olduğu belirtildi. Hirano ve ark. [2] yaptığı deneysel tavşan çalışmasında vokal kord lamina propriasında 3, 5, 10, 15. günlerde HA seviyelerine bakıldığı ve 15. güne kadar azaldığı ortaya konmaktadır. Erken dönemde (2-4. günler) artan HA seviyelerinin ilerleyen günlerde düştüğü görülür. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HA seviyeleri intraperitoneal ve lokal olarak dekspantenol verdiğimiz iki grupta da kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Dekspantenolün hyaluronik asit artışı sağlaması vokal kord hasarları için yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Lamina propria kalınlığı, hasar sonucu oluşan enflamasyon, fibrozis ve skar dokusuna bağlı olarak yapılan çalışmalarda artış göstermektedir [57, 58]. Svensson ve ark. [57] yaptığı deneysel hayvan çalışmasında 12 tavşanın vokal kordlarına hasar verilmiş ve sonrasında insan mezenkimal kök hücre uygulanmıştır. Lamina propria kalınlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda intraperitoneal ve lokal uygulama yapılan iki grupta da lamina propria kalınlığının anlamlı olarak azaldığını görmekteyiz. Vokal kord skarlarında en fazla etkilenen bölgenin lamina propria olması ve bu alandaki bileşenlerin değişimi düşünüldüğünde kalınlıktaki anlamlı azalma çalışmamızı desteklemektedir.

Dekspantenol serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önleyerek antienflamatuvar etki gösterir [13, 48]. Hosemann ve ark. [59] yaptığı çalışmada paranazal sinüs cerrahisi yapılan örneklemde dekspantenolün yara iyileşmesi üzerine

etkisi incelenerek antienflamatuar ve yara iyileşmesi üzerine olan pozitif etkisi histopatolojik olarak ortaya konuldu. Ceylan ve ark. [50] yaptığı çalışmada kostik özefagus yaralanması yapılan ratlarda dekspantenolün etkisi değerlendirilmiştir. Kollajen depolanmasının kontrol grubuna göre azaldığı, yara iyileşmesinin daha iyi olduğu bildirilmektedir. Karakan ve ark. [60] yaptığı hipospadias modeli oluşturulan 18 tavşanı içeren çalışmada dekspantenolün antienflamatuar etkisi incelenerek dekspantenol verilen grupta enflamasyonun kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde düşük olduğu gösterildi. Dekspantenol ile ilgili yapılan çalışmalar göz önüne alınarak çalışmamızda enflamasyon şiddeti de değerlendirildi. İntraperitoneal ve lokal enjeksiyon yapılan iki grupta da enflamasyonun sayısal olarak daha az olduğu görüldü. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde vokal kord skar tedavisinde hepatosit büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve adipöz mezenkimal kök hücre gibi maddelerin denendiği görülmektedir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) [7] ile yapılan tavşan çalışmasında HGF verilen grupta kontrol grubuna oranla daha az kollajen birikimi ve daha organize fibriller geliştiği rapor edilmektedir. Ayrıca mukozal vibrasyon, fonasyon ve glottik kapanmada kontrol grubuna göre daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ban ve ark. [8] yaptığı çalışmada vokal kord skarlarında fibroblast büyüme faktörü (FGF) etkinliği araştırılarak FGF verilen tavşan grubunda kontrol grubuna oranla kollajen birikiminde azalma olduğu bildirilmektedir. HA miktarının kontrol grubuna oranla arttığı görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Adipöz mezenkimal kök hücre ile hyaluronik asit enjeksiyonunun vokal kord skarlarına etkisine bakılan çalışmada [58] enjeksiyon yapılan iki grupta da lamina propria kalınlığı kontrol grubuna göre daha düşük bulunup, ayrıca adipöz mezenkimal kök hücre enjekte edilen grupta kollajen ve elastin depolanması ile hyaluronik asit miktarı normal vokal korda yakın olduğu belirtilmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda literatür bilgileri gözden geçirilerek dekspantenolün vokal kord skarı üzerindeki etkileri incelendi. Dekspantenol lokal ve sistemik uygulamada hasarlı kordlarda kollajen depolanması, hyaluronik asit düzeyi ve lamina propria kalınlığına etkisi sayesinde yara iyileşmesine olumlu katkı sağlamaktadır.

Sistemik uygulama ve lokal enjeksiyon yapılan gruplar kıyaslandığında tüm verilerde istatistiksel olarak benzerlik olduğu görüldü. Her iki uygulama yöntemi beraber değerlendirildiğinde ilacın sistemik yan etkilerinden de korunmak amacıyla öncelikle lokal enjeksiyon olarak tercih edilebilir olabileceği öngörülmektedir.

Dekspantenol kolaylıkla ulaşılabilen, günümüze kadar birçok endikasyonda kullanılmış, yan etki profili düşük bir ilaçtır. Kullanılan diğer maddeler ile benzer etkiler ortaya koyması ve uygun maliyeti nedeniyle pratik kullanımda ön plana çıkacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda dekspantenolün antienflamatuar ve antifibrotik etkilerinin literatür bilgileri ile uyumlu olduğu gözlenmiş olup doz ayarlaması, ilacın nasıl daha etkili kullanılabileceği ve vokal kordların biyomekanik özelliklerini nasıl etkilediğini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Hansen, J.K. and S.L. Thibeault, Current understanding and review of the literature: vocal fold scarring. *J Voice*, 2006. 20(1): p. 110-20.
2. Hirano, S., Current treatment of vocal fold scarring. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 13(3): p. 143-7.
3. Woo, P., et al., Diagnosis and treatment of persistent dysphonia after laryngeal surgery: a retrospective analysis of 62 patients. *Laryngoscope*, 1994. 104(9): p. 1084-91.
4. Arens, C. and M. Remacle, Scarred Larynx, in *Surgery of the Larynx and Trachea*, M. Remacle and H.E. Eckel, Editors. 2010, Springer: Berlin Verlag. p. 171-176.
5. Thibeault, S.L., et al., Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *J Voice*, 2002. 16(1): p. 96-104.
6. Gray, S.D., et al., Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000. 109(1): p. 77-85.
7. Hirano, S., et al., Prevention of vocal fold scarring by topical injection of hepatocyte growth factor in a rabbit model. *Laryngoscope*, 2004. 114(3): p. 548-56.
8. Ban, M.J., et al., The Efficacy of Fibroblast Growth Factor for the Treatment of Chronic Vocal Fold Scarring: From Animal Model to Clinical Application. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2017. 10(4): p. 349-356.
9. Mortensen, M., Laryngeal steroid injection for vocal fold scar. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010. 18(6): p. 487-91.
10. Li, N.Y., et al., Dose-dependent effect of mitomycin C on human vocal fold fibroblasts. *Head Neck*, 2014. 36(3): p. 401-10.
11. Chhetri, D.K. and A.H. Mendelsohn, Hyaluronic acid for the treatment of vocal fold scars. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010. 18(6): p. 498-502.
12. Ebner, F., et al., Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American journal of clinical dermatology*, 2002. 3(6): p. 427-433.
13. Proksch, E., et al., Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat*, 2017. 28(8): p. 766-773.
14. Proksch, E. and H.P. Nissen, Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat*, 2002. 13(4): p. 173-8.
15. Karadag, A., et al., Protective effects of dexpanthenol in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 2015. 50(7): p. 1119-24.
16. Scott-Brown, e.W.G., e.A.G. Kerr, and e.J.B. Booth, *Otology ; Scott-Brown's otolaryngology*, v.3. 1997: London : Butterworth Heinemann.
17. Meller, S.M., Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am*, 1984. 17(1): p. 3-12.
18. Hızalan, İ., Larenks Kanseri. *Anatomik özellikler ve klinik gidiş. Baş-Boyun Kanseri*, ed. Engin K and Erişen L. 2003, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
19. Koç, C., Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2nd ed. 2013. 1105-1185.
20. Janfaza, P., *Surgical Anatomy of The Head and Neck*, ed. F.L. Galla JR, Montgomery WW. 2011, England: Harvard University Press.
21. Kaya, S., Larenks Hastalıkları. 2002, İzmir: Bilimsel Tıp Yayınevi.
22. Sancak, B., Fonksiyonel Anatomi. Baş-Boyun ve İç Organlar. Vol. 7th ed. 2013.
23. Flint, P.W., et al., *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
24. Prades, J.M., et al., Lamina propria of the human vocal fold: histomorphometric study of collagen fibers. *Surg Radiol Anat*, 2010. 32(4): p. 377-82.
25. Petcu LG, S.C., *Diseases of the Nose, Throat, and Ear*. 14 ed, ed. W.L.B. John Jacob Ballenger. 1991: Lea & Febiger, 1909. 478-497.
26. Sato, K. and M. Hirano, Histologic investigation of the macula flava of the human newborn vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995. 104(7): p. 556-62.
27. Catten, M., et al., Analysis of cellular location and concentration in vocal fold lamina propria. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 118(5): p. 663-7.
28. Gray, S.D., et al., Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *Laryngoscope*, 1999. 109(6): p. 845-54.

29. Bensley, B.A. and E.H. Craigie, *Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit: An Elementary Laboratory Text-book in Mammalian Anatomy*. 1946: Blakiston.
30. Harkness, J. and J. Wagner. *Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. 1983.
31. Maytag, A.L., et al., Use of the rabbit larynx in an excised larynx setup. *J Voice*, 2013. 27(1): p. 24-8.
32. Clark, R., *Wound repair. Overview and general considerations. The molecular and cellular biology of wound repair*, 1994.
33. Branski, R.C., et al., Vocal fold wound healing: a review for clinicians. *J Voice*, 2006. 20(3): p. 432-42.
34. Gabbiani, G., The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2003. 200(4): p. 500-503.
35. Ehrlich, H.P., Collagen considerations in scarring and regenerative repair. *Basic and Clinical Dermatology*, 2000. 19: p. 99-114.
36. Tateya, T., et al., Histological study of acute vocal fold injury in a rat model. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2006. 115(4): p. 285-292.
37. Gray, S.D., et al., Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *The Laryngoscope*, 1999. 109(6): p. 845-854.
38. Gray, S.D., et al., Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2000. 109(1): p. 77-85.
39. Hirano, S., et al., Fibronectin and adhesion molecules on canine scarred vocal folds. *The Laryngoscope*, 2003. 113(6): p. 966-972.
40. Tsuji, T. and M. Sawabe, Elastic fibers in scar tissue: scanning and transmission electron microscopic studies. *Journal of cutaneous pathology*, 1987. 14(2): p. 106-113.
41. THIBEAULT, S.L., Hyaluronan biology in vocal fold morphology and biomechanics, in *Chemistry and Biology of Hyaluronan*. 2004, Elsevier. p. 339-350.
42. Butler, J.E., T.H. Hammond, and S.D. Gray, Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *The Laryngoscope*, 2001. 111(5): p. 907-911.
43. Estes, J.M., et al., Hyaluronate metabolism undergoes and ontogenic transition during fetal development: implications for scar-free wound healing. *Journal of pediatric surgery*, 1993. 28(10): p. 1227-1231.
44. Hirano, S., et al., Effect of growth factors on hyaluronan production by canine vocal fold fibroblasts. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2003. 112(7): p. 617-624.
45. Stephens, P. and D.W. Thomas, The cellular proliferative phase of the wound repair process. *Journal of wound care*, 2002. 11(7): p. 253-261.
46. Benninger, M.S., et al., Vocal fold scarring: current concepts and management. *Otolaryngology—head and neck surgery*, 1996. 115(5): p. 474-482.
47. Hantzakos, A., et al., Vocal fold scars: a common classification proposal by the American Laryngological Association and European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2019. 276(8): p. 2289-2292.
48. Slyshenkov, V.S., D. Dymkowska, and L. Wojtczak, Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS letters*, 2004. 569(1-3): p. 169-172.
49. Wojtczak, L. and V.S. Slyshenkov, Protection by pantothenic acid against apoptosis and cell damage by oxygen free radicals-The role of glutathione. *Biofactors*, 2003. 17(1-4): p. 61-73.
50. Ceylan, H., et al., Protective effects of dexpantenol and γ -27632 on stricture formation in a rat model of caustic esophageal injury. *Journal of Surgical Research*, 2011. 171(2): p. 517-523.
51. Cedervall, J., et al., Injection of embryonic stem cells into scarred rabbit vocal folds enhances healing and improves viscoelasticity: short-term results. *Laryngoscope*, 2007. 117(11): p. 2075-81.
52. Mau, T., M. Du, and C.C. Xu, A rabbit vocal fold laser scarring model for testing lamina propria tissue-engineering therapies. *The Laryngoscope*, 2014. 124(10): p. 2321-2326.
53. Kriesel, K.J., et al., Treatment of vocal fold scarring: rheological and histological measures of homologous collagen matrix. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002. 111(10): p. 884-9.
54. Björck, G., L. D'Agata, and S. Hertegard, Vibratory capacity and voice outcome in patients with scarred vocal folds treated with collagen injections--case studies. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, 2002. 27(1): p. 4-11.

55. Hertegard, S., A. Dahlqvist, and E. Goodyer, Viscoelastic measurements after vocal fold scarring in rabbits—short-term results after hyaluronan injection. *Acta oto-laryngologica*, 2006. 126(7): p. 758-763.
56. Rousseau, B., et al., Functional outcomes of reduced hyaluronan in acute vocal fold scar. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 2004. 113(10): p. 767-776.
57. Svensson, B., et al., Injection of human mesenchymal stem cells improves healing of vocal folds after scar excision—a xenograft analysis. *The Laryngoscope*, 2011. 121(10): p. 2185-2190.
58. Angelou, V., et al., Corrigendum to “Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Regeneration of Vocal Folds: A Study on a Chronic Vocal Fold Scar”. *Stem cells international*, 2016. 2016.
59. Hosemann, W., et al., Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1991. 248(7): p. 390-394.
60. Karakan, T., et al., The effect of intraurethral dexpanthenol in hypospadias repair: experimental rabbit study. *Journal of pediatric urology*, 2019. 15(4): p. 375. e1-375. e5.



8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Mart 2017-Halen Ankara SUAM KBB Kliniği

2010-2016 Turgut Özal Tıp Fakültesi

2006-2010 Şehzade Mehmet Anadolu Lisesi

1998-2006 Akşemseddin İlköğretim ve Ortaokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

Mart 2017-Halen Ankara SUAM KBB Kliniği / Asistan Doktor

Eylül 2016-Şubat 2017 Ordu Aybastı TSM / Pratisyen Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

9.EKLER

EK 1.TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN
Uzmanlık Dalı:	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	08.03.2017
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	08.03.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Necmi ARSLAN
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Zeynep KAPTAN
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Vokal kord (ses kıvrımı) hasarı oluşturulmuş tavşan modelinde dekspantenolün etkisi	
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Ses kıvrımı hasarlarında; dekspantenol epitelizan ve antiinflamatuvar etkisi ile kullanılabilir mi?	
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Ses kıvrımı hasarları; ses kısıklığının önemli bir nedenidir. Lamina proprianın hasarlanması sonucu ortaya çıkan fibrotik değişiklikler ve epitel yapısının bozulmasına neden olur. Tedavide ilk seçenek olarak medikal tedavi ve ses terapisi kullanılsa da kesin tedavi yöntemi yoktur. Doku mühendisliği ve yenileyici tıp alanında da yeni çalışmalar yapılmaktadır. Dekspantenol, pantotenik asidin bir alkol türevi, B kompleks vitaminlerinin bileşenidir. Fibroblast proliferasyonu ve yara iyileşmesinde hızlandırılmış epitelizasyon etkisi vardır. Literatürde dekspantenolün yara iyileşmesini üzerindeki etkilerini gösteren birçok alanda çalışma yapılmıştır. Ses kıvrımı hasarları; özellikle larengeal cerrahiler sonrası sık görülebilecek bir durumdur. Ses kalitesi üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. Literatürde dekspantenolün ses kıvrımı hasarları üzerinde etkisini araştıran herhangi bir çalışma görülmemiştir. Bu nedenle bu çalışmayla ses kıvrımı hasarı oluşturularak dekspantenolün yara iyileşmesine katkısı araştırılacaktır.	
3-Araştırma amacı (Objectives) Dekspantenolün ses kıvrımı hasarı oluşturulan hayvan modelinde yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini histopatolojik olarak tanımlamak	
4-Hipotez (Hypothesis)	

Dekspantenol, ses kıvrımı hasarı oluşturulmuş tavşan modelinde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilidir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Deneysel Hayvan Çalışması
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Laboratuvar Çalışması / S.B.Ü.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Grup 1: Kontrol grubu (salin) Grup 2: Dekspantenol (intraperitoneal) Grup 3: Dekspantenol (topikal enjeksiyon) Her grupta 7’şer tavşan, toplamda 21 tavşan kullanılacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Ses kıvrımı hasarı, histopatolojik değişiklikler
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Çalışmanın 1. gününde; 3 gruptaki tavşanların vokal korduna hasar verilecektir. 14 gün boyunca Grup 1’deki tavşanlara intraperitoneal salin, Grup 2’deki tavşanlara intraperitoneal 500mg/kg dekspantenol verilecektir. Grup 3’teki tavşanların vokal korduna çalışmanın 1. ve 8. gününde dekspantenol 1ml şeklinde enjeksiyon yapılacaktır. Çalışmanın 42. gününde hayvanlar sakrifiye edilerek vokal kordlar histopatolojik olarak değerlendirilecektir. Preperatlar Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom ile boyanarak hazırlanacaktır. Işık mikroskopisi ile değerlendirilecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Gruplardan herhangi ikisi arasında lamina propria kalınlığı ortalamaları yönünden en az %20’lik bir farkın, %80 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her birine en az 7’şer denegin alınması öngörülmüştür. Hesaplamalar 0.80’lik bir etki büyüklüğü ile tek-yönlü varyans analizi kullanılarak yapılmıştır. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power.3.1.9.4 (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edilecektir. Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler ve sıralanabilir değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelenecektir. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hocTukey HSD veya Conover’in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edilecektir.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılacaktır. 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Hayvan Çalışmaları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınacaktır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Ses kıvrımı skarlari, dekspantenol, vokal kord, larenks



EK 2.TEZ KONUSU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/07/2020-E.21168



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı
Koordinasyon Birimi



Sayı : 86241737-302.14.01
Konu : Dr. Fatmanur ACABAY
KÜÇÜKASLAN'ın tez konusu onayı

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 01/07/2020 tarihli Dr. Fatmanur ACABAY KÜÇÜKASLAN'ın tez konusu onayı
konulu ve 20658 sayılı yazı,

Hastaneniz Kulak Burun Boğaz Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr. Fatmanur ACABAY
KÜÇÜKASLAN'ın tez konusu onay formu ilgi yazınız ile alınmış olup, söz konusu tez çalışması
Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks0 312 304 61 90
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Dilek KILIÇ
Unvanı: Memur

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 3. ETİK KURUL ONAYI



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0063

26.11.2020

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Ses kıvrımı hasarı oluşturulmuş tavşan modelinde deksipantenolün etkisi.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Doç.Dr.Zeynep KAPTAN, Tıpta Uzmanlık Tezi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği
(Dr.Fatmanur Acabay Küçükaslan, Doç.Dr.Zeynep Kaptan, Dr.Sami Engin Muz, Doç.Dr.Hatice Karadağ, Dr.Pınar Celepli, Prof.Dr.Sema Hücümenoğlu, Prof.Dr.Rahmi Kılıç)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

641.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Doç.Dr.Gökhan KOÇA
(Raportör)

Doç.Dr.Nezih SUNGUR

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Karar Sekreteri)

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

