

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

**MALİGN VE BENİGN LARİNGEAL PATOLOJİLERDE
DOKU TOTAL SAFRA ASİDİ DÜZEYİ VE MALİGN
ETİYOLOJİDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN TUTAR

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AHMET KÖYBAŞIOĞLU**

ANKARA-2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr Erdoğan İnal'a, Prof. Dr Fikret İleri'ye, Prof. Dr Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr Sabri Uslu'ya, Doç. Dr Kemal Uygur'a, Doç. Dr Yıldırım Bayazit'e, Doç. Dr Metin Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr Alper Ceylan'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar çalışması kısmında büyük yardımları olan Biyokimya Anabilim Dalında görevli Dr. Hüsamettin Erdamar'a ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| I-GİRİŞ | 1 |
| II - GENEL BİLGİLER | 3 |
| 1. LARENKS KANSERİ | 3 |
| A-Larenks Klinik Anatomisi ve Larenks Kanseri | 3 |
| B-Larenksin Lenfatikleri ve Larenks Kanseri Yayılım Özellikleri | 7 |
| C-Etyoloji | 13 |
| D-Semptomlar ve Tanı | 16 |
| E-Histopatoloji | 19 |
| F-Larenks Kanseri Evrelemesi | 24 |
| 2. LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ | 27 |
| A-Tanım | 27 |
| B-Tarihçe..... | 27 |
| C-Yutma Fizyolojisi | 29 |
| D-Anti-Reflü Bariyerler..... | 31 |
| E-Patofizyolojisi | 40 |
| F-Larengofaringeal Reflü Semptomları | 46 |
| G-Fizik Muayene Bulguları ve Patolojik Bulgular..... | 50 |
| F-Larengo-faringeal Reflüde Tanı Yöntemleri | 55 |
| G-Larengofaringeal Reflü Tedavisi | 59 |
| 3. SAFRA ASİTLERİ | 62 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| III-GEREÇ ve YÖNTEM..... | 64 |
| IV-BULGULAR..... | 70 |
| V-TARTIŞMA VE SONUÇ | 78 |
| VI- ÖZET..... | 89 |
| VII-KAYNAKLAR | 90 |

I-GİRİŞ

Larenks kanseri (LK) Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yeni tanı alan kanserlerin %'ini ve kanser ölümlerinin % 0.75'ini oluşturur.⁵⁹ Ayrıca bütün baş boyun kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır.⁵⁹ ABD'de her yıl yaklaşık 10,000 yeni larenks kanserinin tanı aldığı bildirilmektedir.⁵⁹ Sıklıkla 50 yaş üzerinde erkeklerde görülür.¹⁸⁴ Larenksin kanseri etyolosinde sigara ve alkol başta olmak üzere çevresel karsinojenler, radyasyon, sosyoekonomik statü, beslenme alışkanlıkları ve genetik yatkınlık gibi pek çok faktörün rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁸⁵

Gastroözefagial reflü (GÖR) ve Laringofaringeal reflü (LFR) özellikle sigara alkol kullanmayan kişilerde LK gelişimde en çok sorumlu tutulan klinik durumdur. Aynı zamanda sigara ve alkol kullanan kişilerde karsinogenezde yardımcı faktör olarak rol aldığı düşünülmektedir. Fakat reflü materyalindeki hangi yapıların hangi mekanizmalar ile LK oluşumuna katkıda buldukları tam olarak ortaya konmamıştır. En çok ilgi çeken teori pepsinin asit varlığında yoğun inflamasyona yol açarak kronik değişiklikler zemininde LK oluşumuna katkıda bulunduğu^{133, 108, 109, 110}

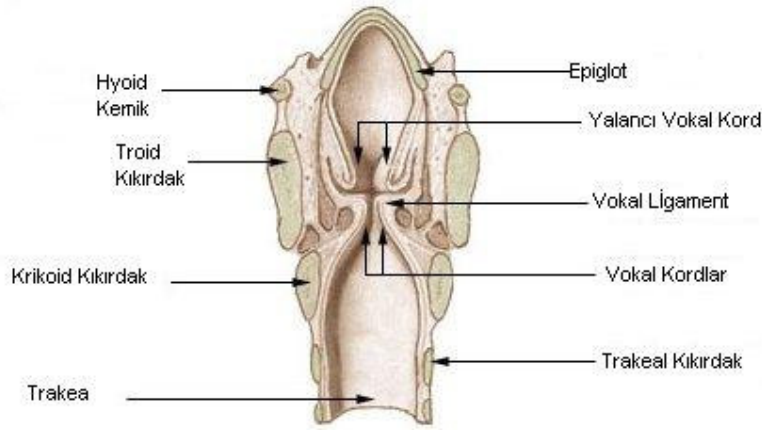
Alkalen reflü ve safra asitlerinin özefagus mukozası üzerine olan etkileri yoğun araştırma konusu olmuştur. Özefagus mukozasındaki reflü özefajit, Barret özefagusu, adenokanser ve yassı hücreli kanser gelişimindeki rolü birçok araştırmayla ortaya konmuştur.^{265,83,150} Son dönemde asit supresyon tedavisine dirençli LFR hastalarında alkalen reflü ve safra asitlerinin rolü ilgi çeken konu haline gelmiştir. Çeşitli çalışmalarla safra asitlerinin de asidik ortamda pepsin kadar etkili inflamasyona neden oldukları gösterilmiştir.^{74, 73, 239 35, 224}

Biz de çalışmamızda larenks yassı hücreli karsinom hastalarının doku total safra asidi düzeyi ile benign laringeal patolojisi olan kontrol grubunun doku total safra asidi düzeyini karşılaştırdık. Amacımız safra asitlerinin LK etiyolojisinde rolü olup olmadığını ve bu etkilerini hangi yol veya yollarla gerçekleştiğini tartışmaktır.

II - GENEL BİLGİLER

A-Larenks Klinik Anatomisi ve Larenks Kanseri

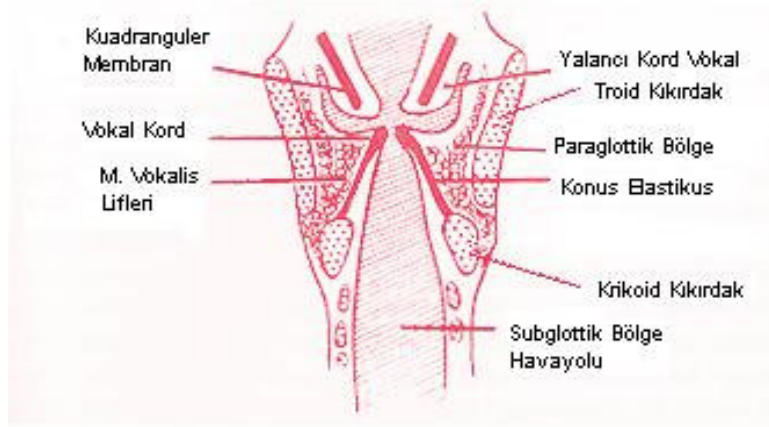
Larenks supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere 3 anatomik bölgeye ayrılır. Supraglottik bölgede ventriküler bandlar, aritenoid kıkırdaklar, epiglot ve ariepiglottik kıvrımlar bulunur. Larengeal ventrikülün apeksinden geçen horizontal hat supraglottik ve glottik bölgeleri birbirinden ayırır. Glottisin alt sınırı ise vokal kordların serbest kenarlarının 1 cm altından geçen horizontal hattır. Buna karşılık birçok araştırmacının düşüncesine göre larenksin skuamöz epiteli ile alt solunum yollarının respiratuar epitelinin histolojik kesişim noktası, vokal kordların serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottik bölge ise vokal kord serbest kenarının 1 cm altından geçen horizontal hat ile krikoid kıkırdağın alt sınırı arasında kalır(Şekil 1). The American Joint Committee glottis - subglottis sınırını ventrikül tabanından itibaren 1 cm aşağısı olarak kabul eder.²²⁷



Şekil 1: Larenksin anatomik bölümleri

Larenksi çevreleyen kompartımanların iyi bilinmesi larengeal kanserin yayılım paternlerinin anlaşılmasını sağlar. Bu kompartımanları kuadrangüler membranı ve konus elastikusu (trianguler membran) örten mukoza oluşturur. Kuadrangüler membran epiglotun

lateral kenarından aritenoide uzanır. Arieplottik foldları ve band ventrikülün yapısına katılan ventriküler ligamenti oluşturur.(Şekil 2) Konus elastikus ile arasında ventrikül vardır.

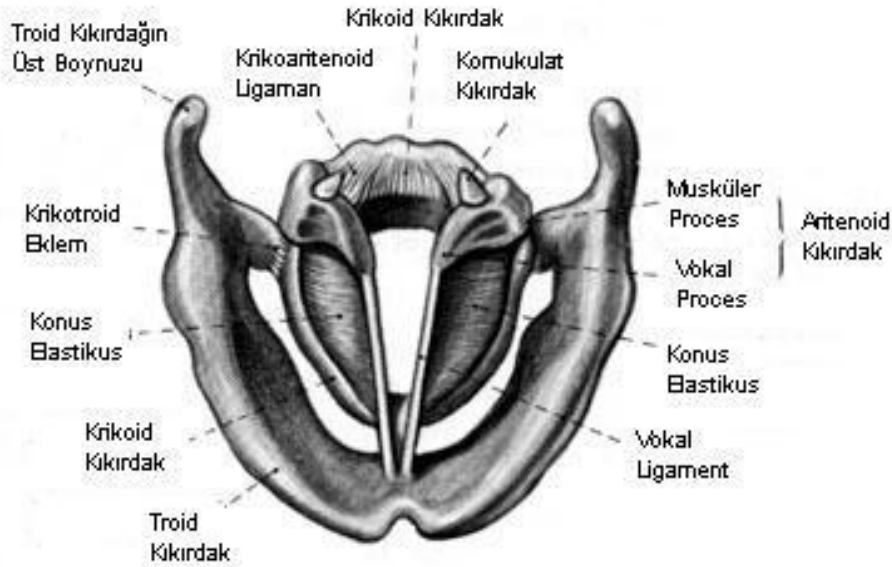


Şekil 2: Paraglottik bölge ve Kuadranguler membran

Konus elastikus krikoid kıkırdak üst kenarından önde troid kıkırdak, arkada ise aritenoid kıkırdakın vokal çıkıntısına uzanır. İçte ve ortada bulunan serbest kenarı daha kalındır. Bu kısım vocal ligamenti oluşturur.¹⁰⁴ (Şekil 3) Thyrohyoid membran; tiroid kartilajın üst kenarından, hyoid kemiğin iç yüzünün üst kenarına tutunur. Orta hatta ve kenarlarda kalınlaşarak median ve lateral thyrohyoid ligamentleri oluşturur. Thyrohyoid membran preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur. Preepiglottik boşluğu tutan larinks kanseri bu membranı da aşarsa boyun yumuşak dokularına ya da dil kökü kaslarına yayılabilir. Cricothyroid Membran; tiroid kartilajının alt kenarından krikoid kartilajın üst kenarına uzanır. Larinks mukozası bu bölgede membranla direk temas halindedir. Subglottik tümörler bu membranı aşarak boşun yumuşak dokusuna yayılabilirler. Anterior komissür tendonu (Broyles tendonu) her iki vocal ligament önde birleştikten sonra tiroid kartilaja tutunur (conus elasticusun üst kenarının önde tiroid kartilaja tutunduğu bölge). Bu bölgede tiroid kartilajın iç perikondriumu yoktur. Bu durum anterior komissür lezyonlarının kolayca

tiroid kartilaja invazyon yapmasını sağlar. Anterior komissür tendonu, glottik ve orta hatta yerleşmiş supraglottik tümörler için bir geçiş yoludur.

Reinke boşluğu vocal ligamentlerin üzerini örten mukoza çok gevşek olduğundan burada potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşluk kord vocal boyunca uzanır. Bu bölgenin lenfatik drenajının çok az olması erken glottik kanserlerinin düşük lenf nodu metastazını açıklar. Preepiglottik boşluk, yukarıda hiyoepiglottik ligaman ve valleküler mukoza, anterior- da tirohiyoid membran ve tiroid kıkırdak, posterior- da ise epiglottik ve tiroepiglottik ligaman ile sınırlıdır. Paraglottik boşluk ise larenks girişinin dışında lokalizedir ve tiroid ala, konus elastikus ve kuadrangüler membrandan oluşur. Posterior- da paraglottik boşluğun sınırı sinüs piriformisi örten mukozadır(Şekil 3). Anatomik olarak paraglottik boşluk inferoanterior- da tiroid ve krikoid kıkırdakların arasında bulunan boşluk ile devamlılık halindedir ve tümörün larenks dışına taşmasına olanak sağlar.¹⁴¹



Şekil 3: Larenksin üstten görünüşü ve konus elastikus

Larinks kanserleri (LK) erkeklerde malign tümörlerin %2,2'sini, kadınlarda ise %0,4'ünü oluşturan, nadir görülen bir hastalıktır. Baş-boyun bölgesinde görülen kanserlerin yaklaşık %25'i larinks karsinomlarıdır. Epidermoid karsinom tüm malign laringeal neoplazmların %95-98'ini oluşturur.¹³ Genellikle 6 veya 7. dekatta görülür. Erkek ve kadınlarda laringeal karsinom görülme insidansı son yıllarda artarak erkeklerde 100.000'de 5,6'dan 9'a, kadınlarda ise 100.000'de 0,5'ten 1,5'e ulaşmıştır. Erkek/kadın oranının azalması, larinks karsinomu insidansının kadınlarda rölatif olarak arttığını göstermektedir.^{51, 184}

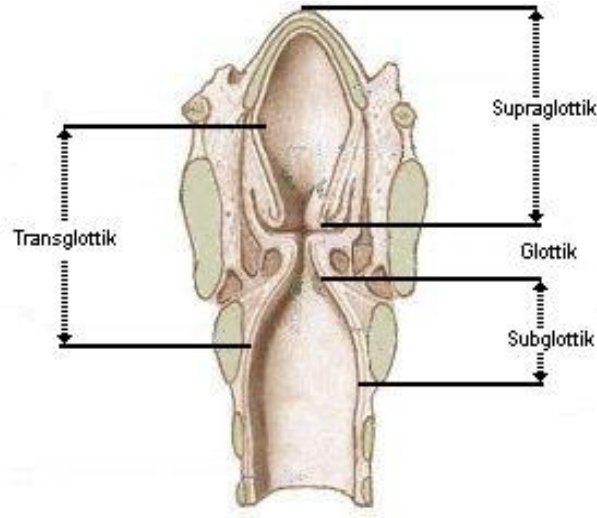
Larenks kanseri üç grupta incelenir.(Şekil 4)

Supraglottik tümörler; ventrikül tavanı, ventrikül band, ariepiglotik plika, aritenoid kıkırdakların laringeal yüzeyleri ve epiglotta yer alır. supraglottik tümörler tüm olguların %30-35'ini oluştururlar.²⁰⁰

Glottik tümörler; ön, arka komisür ve vokal kordlarda lokalize olurlar. Glottik tümörler tüm olguların %60-65'ini oluşturur.²⁰⁰

Subglottik tümörler; Subglottik bölge ise vokal kord serbest kenarının 1 cm altından geçen horizontal hat ile krikoid kıkırdağın alt sınırı arasında kalır Subglottik tümörler tüm olguların %5'inden azını oluştururlar.²⁰⁰

Transglottik lezyonlar; iki veya daha fazla bölgeyi tutarlar. Kıkırdak invazyonu ve paraglottik bölgeye yayılım yaparlar.



Şekil 4: Larenks kanseri, supraglottik, glottik, subglottik veya transglottik gelişir

B-Larenksin Lenfatikleri ve Larenks Kanseri Yayılım Özellikleri

Larenksin lenfatik drenajı, kanserlerde en uygun tedavinin planlanması için önemlidir. Larenks kanserinde servikal metastazların sıklığı primer tümörün çapı, lokalizasyonu ve hücre tipine bağlıdır. Supraglottik ve glottik bölgeler juguler boyunca yer alan üst, orta ve derin servikal nodlara, subglottik lenfatikleri ise, orta ve alt servikal nodlara drene olurlar.

Larenkste lenfatik kanallar yüzeysel veya derin olarak seyrederek. Yüzeysel (intramukozal) sistem, larenksin sağ ve sol yarısı arasında bağlantı yapmazlar. Derin lenfatik sistem (Submukozal), kanserlerde daha önemlidir. Larenksin supraglottik, glottik ve subglottik bölgeleri submukozal bağ dokuda yer alan bariyerlerle birbirinden ayrılmışlardır. Bu durum larenksin embriyonik gelişiminden kaynaklanır. Supraglottik bölge 3 ve 4. brankial arktan (bukkofaringeal), glottis ve subglottik bölge ise 5 ve 6. brankial arktan (trakeabronşial) gelişir.

Supraglottik bölge lenfatikleri tirohiyoid membranı geçerek superior larengeal arter ve ven ile birlikte larenksten çıkarlar. Bu grup esas olarak üst derin juguler, subdiyastrik lenf nodlarına drene olur. Bifurkasyon hizasındaki derin juguler lenf nodlarına giderler. Bir kısmı

alt servikal ve %2 oranında spinal aksesuar nodlara drene olurlar. Yapılan boya deneyleri sonucunda supraglottik bölge tümörlerinin yayılımının yalancı vokal kordların alt yüzeyinde sonlandığı, burada ventrikül tarafından oluşturulan anatomik bariyeri aşmadıkları izlenmiştir. Tucker ve Smith, bu durumun larenksin içerdiği elastik doku bariyerlerine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.¹ Som²¹⁷ yaptığı çalışmalar sonucunda supraglottik larenjektomiler sonrasında nükslerin genellikle dil kökünde izlendiğini, glottiste görülmediğini saptamıştır. Ayrıca, 2-3 mm'lik sağlam cerrahi sınır bırakmanın yeterli olduğunu söylemiştir. Bu çalışmalar parsiyel kanser cerrahisinin ve boyun disseksiyonu endikasyonlarının temelini oluşturmaktadır.

Supraglottik kanserler preepiglotik bölgeye yayılmaya meyillidirler. Yağ ve konnektif doku içeren bu boşluk, elastik kartilajdan oluşan epiglotun anatomik perforasyonlar içermesi nedeniyle genellikle tümör tarafından kolaylıkla invaze olmaktadır. Bu boşluk tutulduğu zaman bilateral lenfatik yayılım beklenmelidir. Ancak bu bölgenin invazyonu sonrasında dahi hyoid kemik tutulumu nadiren izlenmektedir. Dolayısıyla, supraglottik larenjektomilerde hyoid kemiği çıkartmak gerekmemektedir ve bunun yutmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Kirchner,¹²² incelediği 112 larenjektomi materyelinin sadece 2'sinde hyoid kemik invazyonu saptamıştır. Arieepiglotik kıvrım, ventriküler bandların ön kısmı ve epiglotun larengeal yüzünden gelişen kanserler preepiglotik bölgeye geçerler. Bu aralık lenfatik kanallardan çok zengindir. Preepiglotik bölge, epiglot önünde yer alıp hiyoepiglotik membranla dil kökünden ayrılır. İnfrahyoid supraglottik tümörlerin yaklaşık % 50'si pre-epiglottik bölge invazyonu yapmaktadır ki, bu da onların bir üst evreye atlamalarına sebep olmaktadır. Klinik olarak tutulum yapmadığı düşünülen tümörlerin gerçek durumunu pre-operatif BT veya MRG ile değerlendirerek gerçek evrelerini anlamak mümkündür.

Ariepiglottik plika ile hipofarenks yan ve arka duvarları arasında zengin lenfatik akım vardır. Hyoid kemik üstünde kalan epiglot ile ariepiglottik foldlar marjinal zon olarak adlandırılır. Supraglottik bölgenin infrahyoid tümörlerinde preepiglottik bölge tutulumu sık görülürken, marjinal tümörlerinde yayılımı tahmin etmek daha zordur. Kuadriangüler membranın pek fazla direnç oluşturmadığı bu bölgede piriform sinüs medial duvarının, dil kökünün ve vallekulanın invazyonu sık olarak izlenmektedir. Supraglottik marginal kanserlerin lenfatik yayılma şansları fazladır.

Paraglottik boşluklar laterallerde, piriform sinüs mukozası altında yer almaktadır. Teorik olarak bu boşluk pre-epiglottik boşluk ile ilişkilidir ancak, bu yolla yayılım nadirdir. Kas veya ventrikül invazyonu sonucunda supraglottik veya glottik tümörlerde kord fiksasyonu bulunması parsiyel cerrahi olasılığını belirgin olarak azaltmaktadır. Kordların fikse olması paraglottik boşluk invazyonuna da işaret edebilmektedir. Paraglottik boşluk, ventrikül düzeyini serbestçe geçtiği için, böyle bir durumda daha geniş rezeksiyonlar yapılması gerekmektedir. Paraglottik invazyon tümörün evresinin yükselmesine neden olsa da halen geniş cerrahi ile başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür.⁷

Anatomik ve embriyolojik çalışmalar sonucunda, uzun süre supraglottik tümörlerin ventrikülü aşp kordlara yayılmadığı düşünülmüşse de, paraglottik bölge invazyonu olması durumunda, ventrikül invazyonundan bağımsız olarak transglottik tümör gelişimi olduğu gözlenmiştir. Ancak yine de, pek çok supraglottik tümör için ventriküller bariyer görevi görmekte ve oldukça büyük tümörler vokal kordlara yayılım yapmak yerine yukarı doğru büyümektedir. Posterior servikal lenf nodları az etkilenir. Submental ve submandibuler nodlara bazen metastaz olur.¹

Glottis ve subglottik bölgede submukozal lenfatikler azdır. Vokal kord membranöz parçasının serbest kenarındaki tümörler başlangıçta kord boyunca yayılırlar. Kordun

membranöz parçası lenfatikten fakir olduğundan metastaz seyrek olur. Reinke aralığına invaze olduklarında lenfatik sisteme girmiş olur. Vokal kordtan ön komisura, vokal çıkıntıya, subglotik bölge ve ventriküle uzanan kanserlerde lenfatik yayılım şansı fazlalaşır.

Subglotik bölge lenfatikleri orta hatta çapraz yaparlar. Diffüz kapiller ağı vardır. Subglotik bölgenin lenfatiklerinin iki drenaj yolu vardır. Krikotiroid membrandan geçerek trakea önünde prelarengeal (Delphian lenf nodu) pretrakeal ve oradan orta derin juguler nodlara gider. Alt grup ise inferior tiroid arter yakınındaki lenf noduna geçerek paratrakeal, trakeözofageal nodlara gider. Krikoid ve krikotiroid membrandaki subglotik lenfatikler boyunda iki tarafa drene olurlar. Kontralateral yayılım sık görülür.

Glottik kanserlerde lenfatik ağın çok fakir olması nedeniyle doğal bariyerler mevcuttur. Hastalık daha uzun süre lokalize kaldığı için tedavi de daha başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür. Derin invazyon yapan glottik tümörlerin % 20'sinde subglottik uzanım bildirilmektedir.¹ Kıkırdaklar, neoplazma karşı yumuşak bir histolojik bariyer meydana getirmekte, ayrıca aktif metabolik substrat olarak herhangi bir şey sunmamaktadır. Bu durumun istisnası anterior kommissür tendonunun (Broyles Tendonu) kıkırdağa yapıştığı bölge olup buradan larenks dışına penetrasyon mümkün olmaktadır. Anterior kommissürde tümörün davranışı konusunda henüz tartışmalar devam etmektedir. Perikondriumun tümöre karşı dirençli bir bariyer meydana getirdiği bilinmektedir ve anterior kommissürde tendonun yapışma bölgesinde perikondrium bulunmaması sublinik invazyon olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Anterior orta hat tiroid kartilaj invazyonunun en sık görüldüğü bölgedir(175). Tümör dokusu tarafından aktive edilen osteoklastlar invazyona yol hazırlar. Ayrıca, krikoid ve tiroid kartilajların ossifiye olan bölgelerinde daha sık invazyon tespit edilmektedir. Bunun sebebi büyük olasılıkla, kıkırdağa göre vaskülaritenin artmış olmasıdır. Yeager ve Archer'ın²⁶² çalışmalarında, tümör hücrelerinin tendonun kollajen ağını takip ederek kıkırdağa ulaştıkları

gösterilmiştir. Ancak Kirchner, sadece glottik bölgeyi tutan tümörlerde bu tip yayılımı gösterememiştir.¹²² Kirchner serilerinde sadece epiglottun tabanını tutan tümörlerde troid kıkırdak invazyonu olduğunu belirtmiştir.¹²³ Sonuçta, anterior kommissürün erken evreli tümörlerde iyi bir bariyer olabileceği, ancak bariyerin bir kez kırılması durumunda kartilaj invazyonunu tahmin etmenin zor olduğu, dolayısıyla bu bölge tümörlerinde çok dikkatli davranmak gerektiği düşünülebilir.

Supraglottik ve glottik bölgeler arasında bariyer varlığı klinik ve laboratuvar gözlemlerle desteklenmesine karşın tüm organ larenks kesitlerinde anatomik olarak varlığı gösterilememiştir. Makroskopik incelemede supraglottik larenkse sınırlı görünen lezyonlarda mikroskopik olarak da ventrikül tutulumu gözlenmemektedir. Bocca bu durumu iki bölgenin embriyolojik kökenlerinin farklı olmasına bağlamaktadır.¹⁷ Bocca yaptığı 150 supraglottik larenks kanseri analizi sonucunda supraglottik kanserlerin glottise yayılmadığını bildirmektedir.^{17,18} Bocca'ya göre larenksin supraglottik bölgesinin embriyolojik ve anatomik özelliği, bu bölgeden köken alan karsinomun uzun süre bu bölge içerisinde kalmasını sağlar. Ayrıca supraglottik kanserlerin öne preepiglottik boşluğa, yukarı marjinal bölgeye doğru yayıldıkları, aşağı doğru yayılımının olmadığı gösterilmiştir.^{17, 18, 58,124} Weinstein ve ark.²⁴⁵ göre ise gerçekte supraglottik kanserlerin önemli bir kısmı glottise yayılmaktadır. Weinstein ve ark.²⁴⁵ yaptıkları çalışmaları sonucunda ventrikülün gerçek bir bariyer olmaktan çok supraglottik kanserlerin glottik bölgeye yayılımını geciktiren bir darboğaz olduğunu bildirmektedir. Ferlito ve ark.⁶⁵ supraglottis ve glottisin embriyolojik olarak farklı bölgelerden gelişmelerine rağmen embriyolojik olarak kesin bir demarkasyon hattının bulunmadığını, iki bölge arasında anatomik olarak belirgin bir bariyer bulunmadığını bildirmektedir.

Transglottik tümörler ise kordlardan veya supraglottik tümörlerin paraglottik boşluk invazyonu yaparak direkt mukozal yayılımı sonucunda gelişmektedir. Transglottik tümörler derin juguler lenf nodlarının üst ve orta bölgelerine yayılım yapmaktadır.

Larenksin primer kanserinden boyuna metastaz paternlerinin anlaşılması, tedavinin planlanmasında büyük öneme sahiptir.²²⁸ Pek çok araştırmacı boyun evresinin, prognozu, larenksteki primer tümörden çok daha fazla etkilediğini saptamıştır.^{20,166,188,228} Supraglottik kanserler tüm yerleşim bölgeleri içinde en çok okült ve klinik metastaz yapma olasılığı olan bölgedir ve tüm evreler düşünüldüğünde metastaz için % 30–75 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir. Metastaz oranı (okült ve klinik) T1 tümörler için % 6–25, T2 tümörler için % 30–70, T3 ve T4 tümörler için % 65–80 arasında değişmektedir.^{61,75,96,105,181,194} Primer olarak tutulan lenf nodu grupları üst, orta ve alt juguler lenf nodlarıdır. Shah²¹⁰ 1119 hastadan oluşan baş boyun kanserli hasta serisinde %33 okült metastaz saptamıştır. Supraglottik larenks kanserli değişik serilerde %18-%40 arasında occult metastaz saptanmıştır.^{61,75,96,105,181,194} Occült metastaz olasılığı tümörün histopatolojik evresi artıkça artmaktadır.^{61,181} Supraglottik kanserlerde zon I ve zon V seviyesindeki lenf nodlarında sırasıyla %2–5 ve %4–9 metastaz saptanmıştır.^{96,105,194}

Ayrıca, marjinal supraglottik tümörlerde tanı anında % 40 oranında hasta klinik olarak pozitif lenf nodu ile başvurmakta iken, infrahyoid tümörlerde bu oran %25, sadece yalancı kordları tutan tümörler için ise % 15'tir. Marks ve arkadaşlarının¹⁵³ çalışmasında N0 boyunlu hastalarda, marjinal zon tümörlerinde okült metastaz oranı %38, santral tümörlerde %16 olarak saptanmıştır.

Glottik tümörlerde servikal metastaz oranı ise daha önce üzerinde durulan lenfatik yollar ve kompartmanlar nedeniyle çok azdır. T1 tümörlerde %5'den az metastaz izlenirken, T2 tümörlerde bu oran %5–10, T3 tümörlerde %10–20, T4 tümörlerde ise %25-40'tır.^{157,194,210}

Supraglottik kanserler gibi II, III. ve IV. seviyeler en çok tutulan bölgelerdir. Komşu tiroid kıkırdak tutulumu yapan veya yaygın supraglottik, subglottik tutulumu olan tümörler dışında kontralateral veya bilateral yayılım çok nadirdir. Böyle yayılmış bir tümör varlığında Delphian nodun tutulumunu görmek mümkündür.

Tiroaritenoid kasın doğrudan invazyonu vokal kord fiksasyonunun en sık nedenidir.¹ Buna ek olarak, glottik tümörlerde vokal kord fiksasyonunun diğer nedenleri arasında posterior krikoaritenoid kas, krikoaritenoid eklem, paraglottik boşluk ve rekürren larengeal sinir tutulumları sayılabilir.¹

Subglottik tümörlerin yayılımı hakkında daha az çalışma mevcuttur. Ancak, Harrison, % 65 oranında paratrakeal lenf nodu tutulumu bildirmektedir.⁹¹ Bu bölgede mukoza ile alttaki kıkırdak tabaka arasında herhangi bir kas yapısı bulunmadığından, krikoid kıkırdak ya da krikotiroid membran invazyonu sık gözlenir. Rekürren larengeal sinir tutulumuna ya da vokal kordun derin kas invazyonuna bağlı olarak erken dönemde kord fiksasyonu yapılabilir.²⁶¹

C-Etyoloji

Tütünün, özellikle sigara halinde kullanımı en önemli etyolojik faktördür. İçilen sigara miktarıyla larenks yassı hücreli karsinomu (YHK) gelişimi arasında lineer bir bağlantı mevcuttur. Tütündeki kanserojen maddenin nikotin değil, polisiklik aromatik hidrokarbonları içeren rezidü katran olduğu belirtilmektedir. Alkol kullanımı, kullanmayanlara göre kanser gelişim riskini 2,2 kat artırmaktadır. Alkolün özellikle supraglottik kanser gelişimine olan etkisi gösterilmiştir.^{252,213} Sigara ve alkolün beraber kullanımı, risk birlikteliğini hesaplanan miktarın 1,5 kat üzerinde artırmaktadır. Bu durum sigara ve alkolün larenks YHK gelişiminde sinerjistik etkisi olabileceğini göstermektedir.

Mesleki ve yaşamsal çevreye ait radyasyon, asbestos, odun talaşı, mustard gazı ve petrol ürünleri gazları gibi çeşitli faktörlere maruziyetin karsinojenik etkisi gösterilmiştir.²² Boyacılık, metal ve plastik işçiliği, inşaat işçiliği ve petrokimya işçiliği gibi mesleklerde larenks kanseri gelişim riski artmaktadır^{22,67} Asbestosis akciğer kanseri gelişiminde olduğu kadar etkili olmamakla birlikte larenks kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Radyoterapi gören kişilerde risk daha fazladır.²⁵²

Mukoza ve deride yaygın olarak bulunan bir DNA virüsü olan Human Papilloma Virüsü (HPV) bazı larenks kanseri vakalarında tespit edilmiştir. HPV tip 6 ve HPV tip 11'in larenks papillomunda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu papillomların daha sonra radyasyon ve tütün gibi etkenlere maruz kalması ile malign değişiklikler oluşabilir.^{98,115} Kanser oluşmasında Tip 16 ve 18 de yüksek risk vardır. Tip 6 ve 11 ise düşük risk taşırlar. Tip 16'mn invaziv kansere dönüşme özelliği fazladır. HPV tip 16,18 ve 33 nolu suşlarının laboratuvar araştırmalarda larenks YHK gelişiminde etyolojik rol oynayabileceği gösterilmiştir.⁴²

Larenks kanseri için predispozisyon yarattığı düşünülen diğer bir virus Herpes Simpleks virüsüdür (HSV). Bu virüse sahip hastaların hücrel immün supresyona uğradığı ve bunun da kanser oluşumuna yol açacağı konusunda destekleyici görüşler vardır.¹¹⁵ Bu görüşün tersi olarak HSV enfeksiyonunda gözlenen larinks kanser insidansındaki artış bu hastalarda bağışıklığın baskılanmasına bağlayan yayınlarda vardır.^{191,251}

Kronik larenjit ve larenks keratozunun malignite riski olduğu düşünülür.¹¹⁵ Larenks keratozunun invaziv kansere dönüşme insidansının %3–4 oranında olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada 98 hafif displazili hastanın 2'sinde, 24 orta derecedi displazili hastanın 3'ünde invaziv kanser geliştiği belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada 30 larenks keratozu vakasının 11'inde ilerde invazif kanser geliştiği ortaya konulmuştur.^{115, 174, 196}

LFR'nin LK gelişmesindeki rolü tam olarak anlaşılmasa da bu konu hakkında özellikle son 30 yıl içinde önemli verilere ulaşılmıştır. Larenks kanserli hastalarda %58–88 oranında LFR bildirilmektedir. Koufman ve arkadaşları¹³⁵ laringeal veya ses bozukluğu şikâyeti bulunan hastaların %50'sinde pH monitorizasyonla LFR saptamışlardır. LFR'nün en fazla LK ile birlikteliğini göstermişlerdir. Sigara ve alkol kullanımı alt özefagiel sfinkter tonusunu azaltmakta, ayrıca alkol özefagiel motilite bozukluğuna yol açmakta, gastrik hipersekresyona neden olmaktadır. Böylece karsinojen olduğu bilinen sigara ve alkol aynı zamanda LFR gelişimine de yatkınlık oluşturmaktadır.^{73,241} LFR, larenks kanserinin etyolojisinde ko-faktör olarak düşünülmele birlikte özellikle sigara ve alkol kullanmayan hastalarda karsinogenezden primer olarak sorumlu tutulmaktadır.^{4,5,69}

LFR içeriğindeki HCl, pepsin, safra asitleri larenkste kronik irritasyon ve sonrasında inflamasyona neden olur. İyileşmesi engellenen ya da tekrarlayan irritasyona maruz kalan herhangi bir lezyon, yassı hücreli karsinom için potansiyel alan oluşturmaktadır. Kronik inflamasyon, karsinogenezisin gelişiminde ilk aşama olarak kabul edilmektedir. Kronik inflamasyon kendi başına bir mutojenik faktör olmakla birlikte, hiperrejeneratif faz ve kontakt inhibisyonun bozulması da neoplastik oluşum için başlangıç oluşturabilir.

A ve C avitaminozu yassı epitel kanserlerinde hazırlayıcı rol oynar. Vitamin A ve beta karoten hücre diferansiyasyonunu kontrol ederek epitelyal tümörlerin gelişmesine inhibitör etki yapar. Larenks lökoplakileri, retinoik asit ile tedavi edilmeye çalışılmıştır.^{43,205} Sekonder tümör oluşmasının retinoik asit tedavisi ile azalabileceği ileri sürülmüştür. Vitamin A yetmezliğinde epitelde hiperkeratoz, mukozada skuamoz metaplazi oluşur. Baş boyun kanserlerinde vitamin A ve karoten düzeyi düşük bulunmuştur.¹¹⁶ Hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlara karşı betakaroten koruyucudur. Meyva ve sebzeler yüksek oranda vitamin içerdiklerinden A ve C vitamini gibi koruyucu özellikleri vardır. Fakat Khuri ve

arkadaşlarının¹²¹ 2006 yılında yaptığı 1190 baş boyun kanserli hastaya verilen oral vitamin A tedavisinin hastalarda ikincil primer görülmesinde ve sağ kalımda anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Tuzlanmış et ürünleri ve yüksek oranda diyetsel yağ tüketiminin larenks kanseri gelişimini artırdığı düşünülmektedir.¹¹²

Larenks kanserli hastaların ortalama %50'sinde ailevi predispozisyon bulunmuştur. Kanser hastalarının birinci derecede yakınlarında kanser görülme riski daha yüksektir.²⁴² Larenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %7-15'inde diğer aile bireylerinde tümör saptanmıştır.¹¹⁵ Japonya'da larenks kanserli hastaların %56'sını akrabalarında mide, akciğer veya larenks kanseri tespit edilmiştir. Bu genetik predispozisyonların varlığına rağmen henüz bir genetik marker saptanamamıştır.¹¹⁵ Karsinogeneze yatkınlıktaki bireysel farklılıklar, çeşitli genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim ile belirlenir. Bu yatkınlık multifaktöryeldir. Genetik heterojenite, tedaviye cevap ve prognozdeki farklılıklara yol açar. Tümör supresör genleri, hücre siklusu düzenlenmesi, sinyal iletimi düzenlemesi, DNA tamirinde rol oynarlar. Tümör supresör genlerini inaktive eden mutasyonlar normal hücre büyümesi ve diferansiyasyonunu bozar. Tümör supresör genler ve protoonkogenlerdeki genetik değişikliklerin tümör oluşumunda rolü olduğu ileri sürülmüştür.³⁴

D-Semptomlar ve Tanı

Larenks kanserinin semptomları lezyonun lokalizasyonuna göre değişir. Ses kısıklığı, boğaz ağrısı, yutma zorluğu, kulağa vuran ağrı, hemoptizi, stridor, solunum güçlüğü, boyunda kitle, boğazda yabancı cisim hissi, takılma gibi belirtilerin biri veya birkaçı birlikte görülür. Vokal kord üzerinde gelişen kanserin ilk belirtisi ses kısıklığı olurken ventriküler bandlarda lokalize ise ses kısıklığı daha sonraki devrelerde ortaya çıkar. Supraglotik bölgede ve hi-

pofarenkse yerleşmiş kanserde ise otalji, gıcıklanma, takılma, rahatsızlık hissi, boğazda yumru hissi, yabancı cisim varmış gibi bir his ve daha sonra ağrılı yutma görülür.¹⁵⁹ Supraglottik gelişen kanserde kulağa vuran ağrılar önemlidir. Bu bölgedeki lezyonların erken belirtilerinin hafif oluşu tanının gecikmesine neden olur. Boğazda yabancı cisim duyusu, bazen globus histerikus zannedilebilir. Hastalarda ağız kokusu, kilo kaybı olur. Lezyon çevresinde enfeksiyon gelişirse palpasyonda hassasiyet vardır. Apse oluşursa troid kıkırdak nekroze olarak cilde açılabilir. Bazı hastalar boyunda lenf nodu kitlesi ile başvururlar. Larenks lezyonu ancak rutin muayene ile anlaşılır.

Larenks kanseri tanısında hikâye, fizik muayene, radyolojik incelemeler ve endoskopi tanının temelini oluşturur.

Hikâyede semptomların süresi ve progresyonuyla birlikte sigara ve alkol kullanımı ve diğer karsinojenlere maruziyet sorgulanmalıdır. Pulmoner ve kardiyovasküler komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar not edilmelidir. Detaylı baş ve boyun muayenesiyle birlikte indirekt veya fiberoptik larengoskopi yapılarak lezyonun yerleşimi, yayılımı ve kord hareketleri değerlendirilmelidir. Larenks palpasyonda genişlemiş görülürse hastalık ekstralarengeal ilerlemiştir. Bunlarda aynı zamanda larenks krepitasyonu alınmaz.¹¹⁹ Dikkatli bir boyun palpasyonu hem tümörün ekstralarengeal yayılımı, larenksin fikse olup olmadığı değerlendirilmeli, hem de boyunda lenfadenopati (LAP) varlığı, boyutu ve mobilitesi değerlendirilmelidir.

Supraglottik kanserlerde belirti ve bulgular erken evrede non-spesifiktir ve supraglottik kanserlerin üçte ikisi ileri evrelere kadar tanı almaz. Başlangıçta genellikle boğazda gıcıklanma ve takılma hissi, ağrı ve disfaji görülür. Sonraları tümörün kitlesine veya transglottik yayılımına bağlı olarak ses kısıklığı, dispne ve stridor olabilir. Hastalar doğrudan tümör yayılımı veya metastaza bağlı olarak boyunda kitleyle de başvurabilirler. Odinofaji ve

tek taraflı otalji daha ileri evrelerde görülür. İleri evrelerde yetersiz supraglottik valf mekanizmasına bağlı olarak aspirasyon gelişimi de sıktır.

Glottik kanserler hastalığın erken evrelerinde tutulan korda kitle etkisi ve vibrasyon bozulmasına bağlı olarak ses kısıklığı oluşur. Havayolu obstrüksiyonu ve dispne ileri evrede görülür. Erken subglottik karsinom belli belirsiz boğaz yakınmaları yaratabileceği gibi asemptomatik de olabilir. Ses kısıklığı vokal korda yayılımı veya rekürren sinire invazyonu düşündürür. Hastalar genellikle dispne ve hemoptizi şikâyetiyle hastaneye başvururlar.

Bütün hastalara primer kanserin lokalizasyonu ve yayılımını belirlemek, senkron ikinci primer kanser varlığını ekarte etmek ve biyopsi almak amaçlı panendoskopi yapılmalıdır.¹⁴⁰ Patolojik değerlendirme için lezyonun nekrotik olmayan bir alanından biyopsi alınmalıdır. Eğer radyoterapi sonrası tümör varlığından şüphe ediliyorsa, vokal kord hareketleri iyi değerlendirilemeyen hastalarda panendoskopi ile vokalis kası ve paraglottik bölge tutulumu ile krikoaritenoid eklem yada rekürren sinir invazyonu ayırıcı tanısı gerekebilir. Yine gizli kanser odağı olabilecek ventriküller, subglottis, postkrikoid bölge, valleküla ve piriform fossa panendoskopi ile net bir şekilde değerlendirilmelidir.¹⁵²

Pulmoner metastaz varlığı, akciğer hastalığı veya senkron primer akciğer kanseri varlığını ekarte etmek amacıyla bütün hastalardan rutin posteroanterior akciğer grafisi edinilmelidir. Şüphelenilen vakalarda toraks BT ayırıcı tanıda ve küçük lezyonları tespit etmede yararlıdır.¹⁵²

Larenksin BT veya MRG ile görüntülenmesi, preoperatif olarak tümörün boyutu, kartilaj invazyonu, subglottik yayılım, pre-epiglottik ve paraglottik yayılım ve hipofarenks yayılımını göstermede oldukça etkilidir.^{81,168,169} Dil kökü yayılımı, postkrikoid yayılım, ekstralarengeal yayılım ve lenf nodu metastazı varlığı BT ve MRI ile aynı keskinlikte görüntülenebilmekle beraber, MRI kartilaj invazyonunu göstermede BT'ye nazaran daha

hassastır.⁸¹ Thabet ve arkadaşları²²⁶ CT ve klinik değerlendirmenin beraber yapıldığı LK olgularda preoperatif %84 doğrulukla evrelemenin yapıldığını, özellikle transglottik tümörlerde CT ile tek başına %88 doğrulukta evreleme yapılabildiğini fakat glottik tümörlerde bu oranın %46'lara düştüğünü belirtmişlerdir. Munoz ve arkadaşları¹⁶⁸ CT'nin tek başına kartilaj invazyonunu %46 oranında doğrulukla götorebildiğini belirtmişlerdir. Nakayama ve Brandenburg¹⁶⁹ klinik ve radyolojik olarak T3 olarak kabul edilen hastaların %50'sinde daha çok troid notch da olmak üzere troid kartilaj invazyonu olduğunu göstermişlerdir.

E-Histopatoloji

Larenks kanserleri histolojik yapısına göre epitelial ve mezenkimal olmak üzere başlıca iki sınıfa ayrılabilir (Tablo 1). Bu iki grubun dışında nadiren rastlanan larenksin karsinoid tümörü ve larenksin paraganglionoması da vardır.

Tablo 1: Larenks Kanseri Histopatolojik Sınıflaması

| <u>EPİTELYAL TÜMÖRLER</u> | <u>MEZANKİMAL TÜMÖRLER</u> |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Yassı Hücreli Tümör | Kemik Kaynaklı Tümörler |
| Verrüköz Karsinom | Kıkırdak Kaynaklı Tümörler |
| Küçük Hücreli Karsinom | Bağ dokusu Kaynaklı Tümörler |
| Bazaloid Skuamoz Karsinom | Kas kaynaklı Tümörler |
| Karsinosarkom(Pseudosarkom) | Vasküler Kaynaklı Tümörler |
| Adenokarsinom | Yağ Dokusu Kaynaklı Tümörler |
| Glandüler Karsinom | |

1- Epitelyal Malign Tümörler

a-Yassı Hücreli Tümör

Histopatolojik olarak larenks kanserlerinin %90'ından fazlası epidermoid kanserdir.^{3,70,125,117,199} Kanser hücreleri orjinini aldığı örtücü epitel özelliğindedir. Larenks epitelinde invaziv kanser aşamasına gelene kadar belli bir sırada gelişen atipik değişiklikler vardır. Bu değişiklikler:

Keratozis, larenks epitelinin anormal keratin tabakası içermesidir. Aynı anlama gelen hiperkeratoz, pakidermi ve lökoplaki deyimleri de kullanılır. Bu aşamadaki bir larenks epitelinin ilerde invazif kanser oluşturma oranı yaklaşık olarak %2–5 arasındadır.^{125,199}

Atipi gösteren keratozis, epitelin bazal membranı düzgündür. Submukozada mononükleer inflamatuvar hücreler bulunur. Bunlarda kanser gelişme riski atipi göstermeyen keratozis vakalarına göre daha yüksektir.^{125,199}

Karsinoma insitu, intraepitelyal kanserdir. Displazik gelişim ve polarite kaybı tüm epitelyumin kalınlığında bulunur. Bazal tabaka hizasında tek hücre keratinizasyonu ve diskeratoz bulunur. Yüzey tabaka epitelinde ve sekretuar epitelde mitoz görülür. Atipik hücre bazal membranı aşmamıştır.^{125,199}

Mikroinvazyon gösteren karsinoma insitu, karsinoma insitu özelliği taşıyan epitelde bazal membranın tutulması söz konusudur. Bazal membranda şişme vardır ve epitelin kalınlığı artmıştır.^{125,199}

İnvaziv kanser, histopatolojik olarak orjinini aldığı örtücü epitel özelliğindedir. Tümörün normal skuamöz hücrelere benzeme derecesine differansiasyon denir. Larenks invaziv kanserleri differansiasyon derecelerine göre iyi, orta ve kötü differansiye olarak ayrılırlar.^{37,125,186,221} İyi differansiye tümörlerde keratin yapma özelliği devam eder, spinal

hücreler arasındaki bağlantı kaybolmamıştır ve polarite kaybı belirgin değildir. İyi differansiye tümörlerde keratin incisi (glob korne) oluşumu belirgindir.^{125,199} Orta derecede differansiye tümörlerde hiperkromasi, çekirdek değişikliği, çap ve biçim farkı gibi atipi kriterleri belirginleşmiştir.^{125,199} Kötü differansiye tümörlerde anaplazi en belirgin unsur olup yassı epitele benzer alanlar oldukça azalmıştır. Ayrıca kötü differansiye tümörlerde mitoz oldukça artmıştır.^{125,199}

Epitelial tümörlerin differansiasyon derecesi prognoz yönünden önemli bir faktör olarak tanımlanmaktadır.^{221,186} İyi differansiye tümörlerin genelde diploid kromozom özelliği gösterdiği ve prognozunun iyi olduğu, kötü differansiye tümörlerin aneuploid kromozom özelliği gösterdiği ve kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir.³⁷ Glottik bölge tümöleri genelde iyi veya orta derecede diferansiye olma eğiliminde iken supraglottik ve subglottik bölge tümöleri orta ve kötü differansiye olma eğilimindedir.¹⁹⁹

1972'de Jacopson'un başlattığı bir sistemle tümör hücre popülasyonu ve onun komşu dokularla bağlantısını içeren 8 ayrı histolojik parametre kullanılmış daha sonra Holm tarafından modifiye edilerek 6 parametreye indirilmiştir.^{41,221} Bu parametreler; differansiasyon derecesi, nükleer polimorfizm, mitoz sayısı, invazyon şekli, invazyon evresi ve hücresel yanıt olarak sıralanmaktadır. İlk 3 parametre tümöre ait özelliklere dayanan parametredir. Diğer 3 parametrede konak hücrelerine dayanan parametrelerdir. Bu 6 parametreye 1'den 4'e kadar puan verilmiş toplam skoru düşük olan tümörler iyi prognozlu, toplam skoru yüksek olanlar kötü prognozlu olarak değerlendirilmiştir.^{221,41}

b-Verrüköz Karsinom

Polipoid görünümlü ve oldukça iyi differansiasyon özelliği gösteren, epidermoid kanserin nadir görülen bir varyantı olarak kabul edilen bu tümör tüm epitelial tümörlerin %1-2'sini kapsar. Bu tümörler yavaş büyürler, lokal invazyon gösterirler fakat uzak metastaz

yapmazlar. Prognozu oldukça iyi olan bu tümörlerin etyolojisinde human papilloma virüs (HPV) 'ün rol oynayabileceği belirtilmektedir.^{128,199,223} Radyoterapiye duyarlı değildir.²²³

c-Küçük Hücreli Karsinom

Larenks mukozasındaki nöroendokrin Kulchitsky (argyrophilic) hücrelerden kaynaklanır.¹⁰² Ultrastrüktürel incelemelerde koyu sekretuar granüller içerir ve nöral markerlarla immün reaktivite gösterirler. Bu tümörlerde servikal ve uzak metastaz sıktır ve prognozları kötüdür.^{84,102,218}

d-Bazalooid Skuamoz Karsinom

İlk kez 1986 yılında Wain ve arkadaşları²⁴³ üst solunum yolu tümörlerinde tanımladılar. Bu tümörler hiperkromatik nükleus, dar stoplazma, küçük kistik alanlar, nekroz ve belirgin hyalinizasyon özelliğine sahiptirler. Oldukça agresif bir özelliğe sahip bu tümörler larenks dışında dilde, farenkste ve özefagusta da bulunabilir. Tanı konulduğunda genelde ileri evrede ve boyun metastazları vardır. Prognozları oldukça kötüdür. Bu tümör adenokistik karsinom ve mukoepidermoid kanser ile karışabilir.^{10,202}

e-Karsinosarkom (Pseudosarkom)

Skuamöz kanser özellikleri ile sarkom özelliklerini birlikte bulunduran bu tümörlerde fuziform hücrelerden oluşan bir stroma vardır. Bu nedenle bu tümörlere fuziform hücreli kanser adı da verilir. Mikroskopik olarak epidermoid karsinom ve pleomorfik sarkom benzeri komponentlere sahiptir. Bu tümörler sıklıkla polipoid yapıdadırlar ve poliplerle karışırlar. Çoğu supraglottik yerleşimli bu tümörlerin prognozları kötüdür.^{160,199}

Larenksin diğer epitelyal tümörleri oldukça nadirdir. Literatürde olgu sunumları şeklinde yayınlar mevcuttur. Larenksteki en sık tükrük bezi tümörü pleomorfik ademondur ve daha çok supraglottik yerleşir.

Tümörün histolojisinin hastalığın tedavisi ve tedavi sonucu üzerine etkisi bulunmaktadır. Tümör histolojisi ile beş yıl sağkalım oranları tablo 2’de verilmiştir.¹⁸⁵

Tablo 2: Histolojik tipin sağkalım üzerine etkisi¹⁸⁵

| Histolojik tip | 5 yıl sağkalım oranları (%) |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Verrüköz YHK | 95 |
| Kondrosarkom | 90 |
| Mukoepidermoid Karsinom | 80 |
| YHK | 68 |
| İğsi Hücreli Karsinom | 8 |
| Atipik Karsinoid | 48 |
| Melanom | 20 |
| Bazoloid YHK | 17,5 |
| Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom | 5 |

2. Mezankimal Malign Tümörler

Larenksteki mezankimal doku oldukça zengindir. Bu dokulardan gelişen tümörlerin çoğu sarkomlardır. Kondrosarkom en sık görünen sarkomdur.¹ Onu fibrosarkomlar izler. Diğer mezankimal doku tümörleri literatürde olgu sunumu şeklinde sunulmuştur. Bu nedenle tedavileri konusunda yeterli bilgi yoktur.

Kıkırdak kökenli tümörler larenks yapısındaki hyalen kıkırdaklardan köken alır. Bunla ilgili en geniş seri Lewis ve arkadaşlarına¹⁴² ait olup inceledikleri 47 laringeal kıkırdak tümörünün 44 tanesi low grade malignansidir. 3’ü benignidir. Nicolai ve arkadaşları¹⁷² gibi

Lewisin serisinde %70 krikoid kıkırdak tutulumu, %20 troid kıkırdak ve %10 aritenoid tutulumu vardır. Sadece 1 hastada epiglot kökenli tümör izlenmiştir. Larenks yapısındaki elastik kıkırdak kökenli tümör gelişimi tartışmalıdır. Çünkü birçok otör elastik kıkırdağı metaplastik kıkırdak olarak yorumlar.¹

Bu tümörlerin tedavisinde öncelikle cerrahi tercih edilmelidir. External parsiyel larenjektomiler veya endoskopik rezeksiyonlar ilk önce düşünülmelidir. Total larenjektomi agresif tümörlerde veya nüks olgularında planlanmalıdır. Boyna metastazlar %5–8 arasında olmakla beraber ölümlerin çoğu ileri lokal hastalık nedeniyledir. Boyna olan metastazların tedavisi ile survay arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından klinik boyun metastazlarının konservatif boyun diseksiyonu önerilir.^{64,142,172}

Kaposi sarkomu ise çok nadir görülen bir hastalık olmakla beraber AIDS ile beraber yaygınlığı artmaktadır. Daha çok glottik, supraglottik aritenoidler üzerinde pembemsi, polipoid lezyonlar olarak ortaya çıkar. Ülserasyon nadirdir ve lezyon kistik olabilir. Normalde bir yassı hücreli karsinomdan kolaylıkla ayırt edilir. Fungal bir süper enfeksiyon tanı zorluğuna yol açabilir. Kaposi sarkomunun altta yatan immunsupresyonun tedavisi ile kaybolması bu hastalığın bir reaktif fenomen olduğunu düşünenlerde vardır. Tedavisinde radyoterapi ile %90 lezyonda küçülme, %20 lezyonun tam kaybolması gözlenmiştir.

Larenkse en sık metastaz böbreklerden kaynaklanan renal hücreli kanserden gelir. Ayrıca meme, over, akciğer, nazofarenks, kolon, prostat kanseri ve melanom metastazlarda larenkste görülebilmektedir.

F-Larenks Kanseri Evrelemesi

Larenks kanseri primer tümörün lokalizasyonu ve lokal yayılımı (T evresi), servikal lenf nodu metastazı varlığı ve boyutu (N evresi) ve uzak metastaz varlığı durumuna (M

evresi) evrelendirilmektedir. 1987'den önce Avrupa ve ABD' de iki farklı sistem kullanılırken bu iki sistem birleştirilerek en son kullanılan AJCC-UICC sistemi oluşturulmuştur (Tablo 3)

Tablo 3: Larenks Kanserinde UICC-AJCC TNM Evrelemesi (2002)

| TÜMÖR BOYUTU (T) | |
|------------------------------|--|
| T_x | Primer tümör tanımlanamıyor |
| T₀ | Primer tümöre ait kanıt yok |
| T_{is} | Karsinoma insitu |
| Supraglottik Kanseler | |
| T₁ | Tümör supraglottik bir anatomik bölgede sınırlı ve vokal kord hareketleri normal |
| T₂ | Tümör supraglottik birden çok anatomik bölgeye yayılmış veya glottik bölgeye yayılmış ancak vokal kord hareketleri normal |
| T₃ | Vokal kord fiksasyonu olmakla birlikte tümör larenkste sınırlı ve/veya postkrikoid bölge, pre-epiglottik bölge veya paraglottik bölge tutulumu ve/veya minör troid kartilaj erozyonu (iç korteks) var |
| T₄ | T_{4a} Troid kartilaj tutulumu ve/veya larenks dışı yayılım (Trakea, boyun derin dokuları, dilin derin ekstrinsik kasları, strep kaslar, troid bez, özefagus) T_{4b} prevertebral alan tutulumu, karotis tutulumu, mediastinal tutulum |
| Glottik Kanseler | |
| T₁ | Tümör vokal kordlarda sınırlı (ön veya arka komissür invazyonu bulunabilir) ve kord hareketleri normal |
| T_{1a} | Tümör tek bir vokal korda sınırlı |
| T_{1b} | Tümör her iki vokal kordu tutmuş |
| T₂ | Normal yada azalmış vokal kord hareketliliği ile tümörün supraglottik ya da subglottik uzanımı var |
| T₃ | Tümör larenkste lokalize ve vokal kord fikedir ve/veya paraglottik bölge tutulumu ve/veya minör troid kartilaj erozyonu (iç korteks) var |
| T₄ | T_{4a} Troid kartilaj tutulumu ve/veya larenks dışı yayılım (Trakea, boyun derin dokuları, dilin derin ekstrinsik kasları, strep kaslar, troid bez, özefagus) T_{4b} prevertebral alan tutulumu, karotis tutulumu, mediastinal tutulum |
| Subglottik Kanseler | |
| T₁ | Tümör subglottik bölgede sınırlı |
| T₂ | Tümör vokal kordlara yayılmış, vokal kord hareketleri normal veya kısıtlı |
| T₃ | Vokal kord fiksasyonu olmakla birlikte tümör larenkste sınırlı |
| T₄ | T_{4a} Krikoid veya troid kartilaj tutulumu var ve/veya larenks dışı yayılım (Trakea, boyun derin dokuları, dilin derin ekstrinsik kasları, strep kaslar, troid bez, özefagus) T_{4b} prevertebral alan tutulumu, karotis tutulumu, mediastinal tutulum |

Tablo 3 (Devamı): Larenks Kanserinde UICC-AJCC TNM Evrelemesi (2002)

| NODAL TUTULUM (N) | |
|--------------------------|---|
| Nx | Lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor |
| N0 | Lenf nodu metastazı yok |
| N1 | İpsilateral, tek, en geniş çapı 3 cm'den daha küçük bir lenf nodu tutulumu |
| N2 | İpsilateral, tek, en geniş çapı 3–6 cm arasında bir lenf nodu tutulumu veya ipsilateral, hiçbiri 6cm'den büyük olmayan birden çok lenf nodu tutulumu veya hiçbiri 6 cm'den büyük olmayan bilateral veya kontrlateral lenf nodu tutulumu |
| N2a | İpsilateral, tek, en geniş çapı 3–6 cm arasında bir lenf nodu tutulumu |
| N2b | İpsilateral, hiçbiri 6cm'den büyük olmayan birden çok lenf nodu tutulumu |
| N2c | Hiçbiri 6 cm'den büyük olmayan bilateral veya kontrlateral lenf nodu tutulumu |
| N3 | Çapı 6 cm'den büyük herhangi bir lenf nodu tutulumu |
| UZAK METASTAZ (M) | |
| Mx | Uzak metastaz değerlendirilemiyor |
| M0 | Uzak metastaz yok (bilinen) |
| M1 | Uzak metastaz var |

| | |
|---------------|--|
| EVRE 0 | Tis, N0, M0 |
| EVRE 1 | T1, N0, M0 |
| EVRE 2 | T2, N0, M0 |
| EVRE 3 | T3, N0, M0 T1/T2/T3, N1, M0 |
| EVRE 4 | T4, N0 veya N1, M0 Herhangi bir T, N2 veya N3, M0 Herhangi bir T, herhangi bir N, M1 |

LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ

A-Tamm

“Reflü” latince geri kaçış anlamına gelir. Mideden özofagusa doğru olan kaçak, sadece özofagusun alt kısmında olduğunda buna "gastroözofagial reflü (GÖR)", üst özofagial sfinkteri geçerek larinks ve farinkse geri akımı olduğunda da buna "laringofarengal reflü (LFR)" adı verilir.

Tüm bireylerde, belirti ve komplikasyon olmaksızın bir dereceye kadar reflü olabilir ki bu, fizyolojik reflü olarak bilinir.¹⁵⁵ ve daha çok yemeklerden sonra görülür. Bunlar, çoğu kez günde 60 dakikayı bulan, kısa süreli asit reflüleridir.⁸ Fizyolojik ve patolojik gastroözofagial reflü arasındaki farkı semptom ve komplikasyonları belirler. GÖR'de mide içeriği öğürme ve kusma olmaksızın özofagusa geri kaçır,⁸ LFR de ise bu geri kaçış üst özofagial sfinkterin de üzerine erişecek şiddettedir.²³⁵ LFR ile aynı anlamalı literatürde atipik reflü, ektaözofagial reflü, gastrofaringeal reflü, laringeal reflü, faringoözofagial reflü, supraözofagial reflü ve reflü larenjit gibi terimler şimdiye kadar kullanılmıştır.

B-Tarihçe

Gastroözofagial reflü hastalığı, antik çağlarda tanımlandığına benzer bir tanımlamaya sahiptir. 1618'de Fabricus, gastroözofagial birleşim yerine, kalp ile benzer semptomların oluşmasına neden olduğunu ifade etmiş olan Galen' e atfen kardia ismini koydu.⁹⁵ 1880'de Jackson, özofagaskopu uyguladı ve özofagolojinin modern devri başladı.⁹⁵ Dokuz yıl sonra Meltzer, kaba monometrik sistemi kullanarak özofagial peristaltizmi tanımladı. Bununla beraber, Tileston (1906), Mosher (1921) ve Jackson (1922) özofagus peptik ülserinin ve striktürünün, anatomik, endoskopik ve patolojik bulgularını yayınladılar. Ancak onlar, mide içeriği reflüsünün bunlara neden olduğunu düşünmediler.

Winkelstein 1935’de, yeni bir klinik durum olan peptik özofajiti tanımladı. Onun döneminde geçerli olan inanışa göre özofajitin sebepleri: irritatif (mekanik, termal, kimyasal), spesifik (sifiliz, tbc, aktinomikoz), kardiospazm, divertikül veya neoplazma sekonder gelişirdi.

1940–1950 yılları boyunca hiatal hemi, gastroözofagial reflü hastalığı ile eşit hale geldi ve semptomatik sliding tipi hiatal hemilerin düzeltilmesi, tedavinin temel prensibi haline geldi. Fyke ve İngelfinger’in modem manometriyi uygulamaya başlamasıyla yutma ve GÖR hastalığının patogenezi ile ilgili kompleks nörofizyolojik olaylar çözülmeye başladı. Alt özofagus sfinkteri ilginin odağı olarak kaldı. 1940’lı yıllarda, reflüye hiatal herninin neden olduğu tahmin edilirken, 1950’li yıllarda, alt özofagial sfinkter yetersizliğine bağlı olduğu ortaya kondu. Son olarak, gastroözofagial reflü hastalığının patogenezinde multifaktöryel modelin geçerli olduğu kabul edildi.¹³³

Bernstein ve Baker, 1958 yılında reflü özofajitin tanısı için kontrastlı radiografiden daha sensitif olan asit perfüzyon testini tanımladı.¹⁴ 1967 yılında uzun süreli pH monitorizasyonu klinik uygulamaya girdi.^{94,118} (Millier ve arkadaşları 1964, Spencer 1969) Geçen 30 yıllık sürede bu test, GÖR hastalığının tanısında, patofizyolojisinin ortaya konmasında önemli bir rol almıştır

Cherry^{31,44} 1968 yılında LFR ile vokal kord kontakt ülseri ve granülomu gelişimi arasındaki ilişkiye ait ilk raporları yayınlamasıyla otorinolaringoloji literatürü bu hastalıkla tanışmıştır. Bu tarihten sonra LFR'nin fonksiyonel disfoni, laringospazm, subglottik stenoz, pakidermi, lökoplaki ve vokal kord karsinoması gibi çeşitli laringeal hastalıkların etyolojisinde yer aldığına dair raporlar sunuldu.⁸ 1980’lerde ses kısıklığı ve diğer boğaz şikâyeti olan hastalarda 24 saat pH monitörizasyonu ile ilgili raporlar yayınlanmaya başlandı.²⁴⁹ 1987’de Wiener ve arkadaşları²⁴⁸ farinksin ve distal özofagusun aynı anda

görüntülediği çift problu bir pH monitörn çalışmasını yayınladılar. Bu diagnostik teknik kullanılarak hipofarinksin arkasına, laringeal girişe bir pH probu yerleştirildi ve gerçek LFR varlığı tesbit edildi.

C-Yutma Fizyolojisi

Yutma 3 evreden oluşur (Tablo 4)

Tablo 4: Normal yutma mekanizmasının evreleri ve bileşenleri

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Oral evre<ol style="list-style-type: none">a. Hazırlama evresi<ol style="list-style-type: none">i. Çiğnemeii. Tükürük salgılamaiii. Bolus oluşturmab. Yutma refleksinin başlaması<ol style="list-style-type: none">i. Merkezi ayarlama (Beyin sapı)ii. Bolus uyarımı ile (Dilin itmesiyle)2. Faringeal evre<ol style="list-style-type: none">a. Solunumun refleks inhibisyonub. Velofarengal kapanmac. Larenksin kapanması ve yükselmesid. Faringeal kontraksiyon (peristaltizm)e. Krikofaringeus kasının gevşemesi ve üst özofagial sfinkterin açılması3. Özofagial evre<ol style="list-style-type: none">a. Primer peristaltizmb. Alt özofagial sfinkterin gevşemesi ve açılmasıc. Sekonder peristaltizm |
|--|

Oral Evre: Gıda bolusunun oluşması ve farenkse transportu ile sona erer. Tükürükle karıştırılır, tadına bakılır ve çiğnenir. Ayrıca periferik ve santral uyarılarla yutma refleksi başlatılır. Dilin gıda bolusunu damak ve palatafaringeal plikadan geriye doğru itmesi ile oluşur üç farklı mekanizma gıdaların trakeaya geçmesini önler.

1. Epiglotisin hareketi
2. Larengal vestibülün kapanması
3. Rimma glottis

Farengal Evre: Bolusun ağzın arka kısmına hareketi farengal evreyi başlatır. Yutma başladıktan sonra tamamen bir reflekstir. Dilin arkaya doğru hareketi ile yumuşak damak kalkar, bu orofarenkste oluşan basıncın burundan dağılmasını önler. Yutma sırasında epiglotun arkaya eğilmesi larenksi kapar, aspirasyonu önler ve larenks yukarı doğru yer değiştirir. Hipofarenks basıncı ile atmosfer basıncından düşük olan orta özofagus (intratorasik basınçlar) arasında büyük basınç farkı oluşur. Bu fark gıdanın hareketini hızlandırır. Lokma arka farengal konstriktorların peristaltik kasılması ile itilir. Krikofaringeus kası gevşeyip üst özofagial sfinkter açılarak bolus özofagusa emilir

Özofagial Evre: Bolusun mideye ulaşmasını sağlar. Bu transport çizgili ve düz kasların kranikaudal yönde primer peristaltizm oluşturacak şekilde hareketleri ile sağlanır. Alt özofagial sfinkter gevşer. Bu evrede dil istirahat pozisyonuna döner. Levator ve farinks konstriktörleri gevşer. Üst sfinkter kasılı haline geri döner. Geride kalan kırıntılar ikincil bir dalga ile özofagusdan aşağı itilir

Yutmanın Sinirsel Kontrolü

Ağız, farenks ve özofagusdaki reseptörler 5–9–10. kafa çiftleri yoluyla 4.ventrikül tabanındaki nucleus trigemini solitariye iletilir. Burada bazı nöronlar vagusun dorsal motor çekirdeğine yayılır, diğerleride medulladaki formasyo retikularise gönderiler. Bu alanda

yutma merkezi bulunmaktadır. Merkezi düzenleme ve iletim görevi yapar. Affarent uyarıları sırasıyla vagusun dorsal motor çekirdeğine, nükleus ambiguus ve nükleus hipoglossus iletilir. Yutma refleksinin evrelerinde görevli kasları aktive ederler. Kortikal motor merkez (larinks-farinks için) precentral gyrusun en alt bölümünde yerleşmişlerdir. Bazı kortikal hücrelerin aksonları buradan nuc. ambiguus iletilir. Dokuz ve onuncu kafa çiftleri farinks konstriktör kaslarını kuşatarak bir faringeal pleksus oluştururlar. Bu sebeple, yutma merkezi serebral korteks uyarısı ile (volunter yutkunma) veya nükleus solitarius tarafından aktive edilebilir (refleks yutkunma).

D-Anti-Reflü Bariyerler:

Organizmayı mide içeriğinin irritatif etkisinden korumak için dört ana bölümden oluşan anti-reflü bariyer mevcuttur (Tablo 5 ve 6). Tükürük salgısı ve gastroödoanal fonksiyonlarda bu bariyere direkt katkı sağlarlar. Normalde anti-reflü bariyerlerin koruyucu etkisi ile reflü içeriğinin irritatif etkisi denge halindedir. Bu dengenin irritan maddelerin lehine bozulması sonucu GÖR hastalığı ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5: Anti-reflü bariyerler

| | |
|----|--------------------------------------|
| 1. | Alt özofajial sfinkter tonusu |
| 2. | Özofajial asit klirensi |
| 3. | Özofagus epitelyum direnci |
| 4. | Üst özofajial sfinkter tonusu |

Tablo 6: Özofagial anti reflü bariyerler¹⁰⁸

| Ektrinsik bariyerler | İntrinsik bariyerler |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Alt özofagial sfinkter 2. Özofagial asit klirensi 3. Peristaltizm 4. Salgılanan bikarbonat 5. Salgılanan mukus 6. Salgılanan epitelyal büyüme faktörü | <ol style="list-style-type: none"> 1. Hücreler arası bikarbonat 2. Epitelyal ve glandüler bez bikarbonatı 3. Hücre adezyon molekülleri ve bağlantıları 4. Epitelyal altı kan akımı 5. Özofagial submukozal bezler tarafından üretilen epitelyal büyüme faktörü 6. İyon exchange mekanizmaları <ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ bağlı Na⁺/H⁺ iyon exchange • Na⁺ bağlı Cl⁻/HCO₃⁻ iyon exchange 7. Hücre yüzeyini saran glukokalix tabakası 8. Stres proteinleri 9. Epitelyal proliferasyon ve maturasyon |

1. Alt Özofagial Sfinkter (AÖS)

Anatomik olarak ayırt edilememesine rağmen AÖS radyolojik olarak ve monometrik çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁴ Mide ile özofagus arasındaki en önemli bariyerdir. AÖS'in iki önemli görevi vardır. Birincisi yutma sırasında normal tonik durumdan gevşeyerek yutulan bolusun özofagustan mideye geçişine izin vermek. İkincisi ise etkili bir yüksek basınç bölgesi oluşturarak mide içeriğinin özofagusa geri kaçışını engellemektir.²⁶ AÖS basıncı ve kompetansı anatomik, nöral, hormonal ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler etkilerler.

Özofago-gastrik bileşke AÖS ve diyafram kuruşlarından oluşmaktadır.¹⁶⁴ İntرالuminal özofagial basınç her iki bileşenin ortak etkisi ile oluşmaktadır. Diyafram ve özofagus arasındaki ilişki değişkenlik göstermekle birlikte özofogogastrik bileşkenin yapısına katılan ve diafragmatik hiatusun oluşumuna katkıda bulunan temel yapı, sağ diyafragmatik

kurustur.¹⁶⁴ Solunum sırasında meydana gelen kontraksiyonlar özofagokardiyak bileşkenin basıncını etkilemektedir. İspirasyon sırasında kontraksiyonun şiddetiyle orantılı olarak bu basıçta da artış olmaktadır.¹⁶¹ Kas kuvvetini zayıflatan ya da ortadan kaldıran ilaçlar, diyafram kuruşlarının oluşturduğu basıncı da ortadan kaldırmaktadır.

Radmark ve Patterson¹⁹³ yaptıkları hayvan deneyinde köpek diyaframın yarısını çıkarttıklarında AÖS basıncının 20 mmH₂O'dan 15 mmH₂O'ya düştüğünü göstermişlerdir. Preoperatif dönemde spontan reflü oluşabilmesi için gastrik volumün 3200 cc'ye ulaşması gerekirken diyafram çıkarıldığında spontan reflünün oluşması için 1400'lik gastrik volümün yeterli olduğunu görmüşlerdir.

Kardiyak aç (His açısı, özofagusun mideye girdiği yerde, mide özofagus arasındaki açıdır). AÖS basıncının yeterliliği için önemli bir faktör olduğu düşünülür. Özofagusun ani açılarak mideye girmesi daha etkili bir valve etkisini oluşturduğu düşünülür. Bir valve fonksiyonu gören bu aç normal popülasyonda 7–60 derece arasında olup ortalama 21 derecedir.¹³³

Diğer bir anatomik faktör özofagus intraabdominal segmentinin uzunluğudur. Özofagus bu segmenti abdominal kaviteyle aynı basınca maruz kalmaktadır. Böylece artmış intra abdominal basınç mide ve özofagusa eşit etki ederek özofagusun kapalı kalmasını sağlamaktadır.^{130,154} Bonavina ve arkadaşları¹⁹ intra abdominal özofagus segmentinin uzunluğu arttıkça AÖS basıncının arttığını ve daha etkili bariyer görevi gördüğünü göstermişlerdir. Marshall ve arkadaşları¹⁵⁴ 1108 özofagial patolojisi bulunan hastaların özofagus uzunluklarını ve intra abdominal özofagus segment uzunluklarını incelemişlerdir. Özofagus uzunluğu en fazla akalazia hasta grubunda en kısa GÖR hasta grubunda bulmuşlardır. AÖS basıncını incelediklerinde yine en düşük değer GÖR hasta grubunda

görülmüştür. İntra abdominal segment uzunluklarına bakıldığında yine akalazy grubunun en uzun GÖR hastalığı olanların ise en kısa segmente sahip olduklarını gözlemlemiştir. Bunu AÖS'nin diyaframa göre akalazy da aşağıya, GÖR hastalığında ise yukarı doğru yer değiştirmesine bağlamışlardır.

Frenözofagial ligament defeklerinin hiatal herniye yol açarak GÖR hastalığına neden olduğu düşünülse de AÖS basıncı üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.¹³⁰

AÖS'in nörojenik kontrolü vagal sinir tarafından sağlanmaktadır. Yutma sırasında özellikle dorsal vagal nükleusun santral sitomulusları ile AÖS'de gevşeme olur. Efferent uyarılar ise vagal sinir ve myenterik plaksus tarafından sağlanır. Presinaptik nörotransmitter asetil kolin iken postsinaptik mediatör nitrik oksittir.²⁶⁰

Hiatus yapısına katılan ana yapı sağ diyafragmatik kuru olmasına rağmen, innervasyonu her iki frenik sinir tarafından sağlanmaktadır. Spontan respiratuar aktivite beyin sapındaki merkezler tarafından düzenlenirken, istemli diyafram hareketleri kortikal nöronlar tarafından sağlanır.^{40,201}

Özofagustaki duyuşal mekanizmalar diyafram kuruşlarının relaksasyonuna yol açmaktadır. Özofagial distansiyon ve yutma, AÖS relaksasyonu ile birlikte diyafram kuruşlarının selektif inhibasyonuna neden olmaktadır. GÖR'nün gelişiminde primer olarak sorumlu tutulan geçici AÖS relaksasyonu sırasında da sfinkter ile birlikte diafragmatik kuruşların inhibasyonu görülür.

1970 yılında Castell ve Haris²⁵ gastrinin, AÖS basıncını arttırdığını bildirmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda gastrine ek olarak pitressin, angiotensin II ve motilin AÖS tonusunu arttırırken sekretin, kolesistokinin, glukagon ve VIP azaltmaktadır.¹⁹⁵

2.Özofagial Asit Klirensi

Özofagial klirens, gastrik içeriği özofagus mukozasından uzaklaştırılarak intraluminal pH'nın 4'ün üzerine çıkarılmasında önemli bir faktördür. Fizyolojik reflüde yutkunma ile oluşan primer peristaltizm, özofagustaki gastrik içeriği temizlemekte, sonrasında tükürük bikarbonatı ile intraluminal pH nötralize edilmektedir.

Helm ve arkadaşları⁹³ 15 ml asit içeriğini bolus şeklinde distal özofagusa verdiklerinde tek bir peristaltik dalga ile tüm içeriğin temizlendiğini göstermişlerdir. Ayrıca asit bolus uygulamasından sonra her 30–60 sn'de yutkunma meydana gelmektedir.

Tükürük, intraluminal pH'nın nötralizasyonunda önemli bir faktördür. Özofagusa verilen asit içerik tükürük salgısındaki artış ile birlikte bikarbonat konsantrasyonunu da arttırmaktadır.

Özofagusun primer ve sekonder peristaltizmi ile tükürük bikarbonatı, özofagial asit klirensini sağlayan esas mekanizmalardır. Johnson¹⁰⁶ spontan (fizyolojik) reflüyü takiben tek bir peristaltik dalga özofagustaki asit volumunu temizlediği ve tükürükle beraber 5 dakikadan kısa zamanda intraluminal pH'ın 4 ve üstüne çıktığı pH monitörizasyon yapılan normal hastalarda göstermiştir. Nöromusküler hastalıklarda, total larenjektomiden sonra gelişen özofagial motilite bozukluklarında ve tükürük bikarbonatının azaldığı durumlarda reflü ve semptomları ortaya çıkabilir.^{85,133}

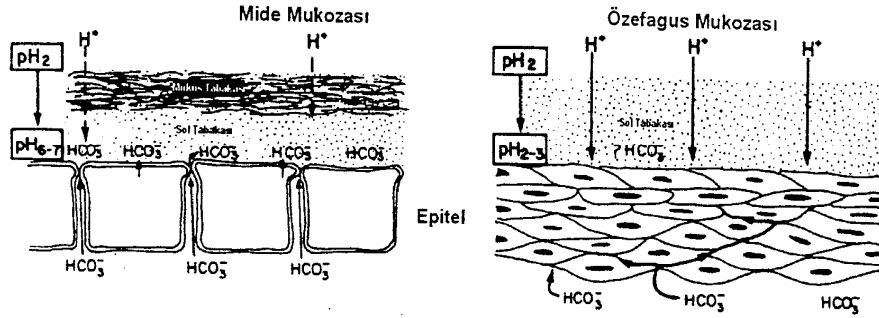
3.Özofagus epitel direnci

GÖR'de mukoza hasarından primer olarak sorumlu olan maddeler pepsin, hidroklorik asit ve safra tuzlarıdır. Bu maddelerin irritatif etkilerine karşı epitelial rezistansı sağlayan üç majör mekanizma vardır.^{179,133} (Tablo 7)

Tablo 7: Özofagus epitel direnci

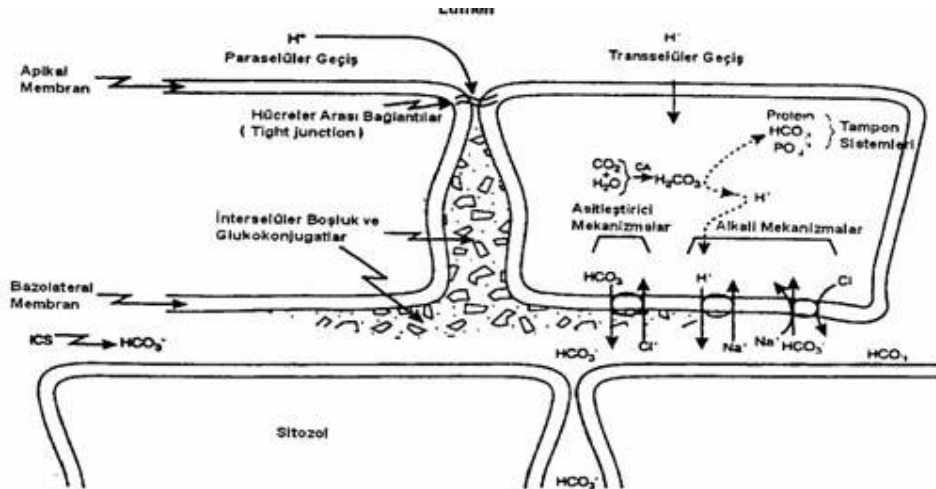
| |
|--|
| <p>Pre-epitelyal Bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Mukus tabakası✓ Sol tabakası✓ Yüzey bikarbonatı <p>Epitelyal Bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Apikal hücre membranı✓ Epitelyal hücreler arasındaki bağlantılar <p>Post-epitelyal bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Metabolik tamponlama sistemleri |
|--|

Mukoza üzerindeki mukus ve onun hemen altındaki sol tabakası pre-epitelyal bariyerleri oluşturmaktadır. Mukus, visko-elastik jel özelliği sayesinde pepsin gibi büyük moleküller için mükemmel bir bariyerdir. Hidrojen iyonları ise mukus tabakasından kolayca penetre olabilmektedir. Mukus tabakasının altındaki sol tabakası bikarbonat iyonlarından daha zengindir ve epitel yüzeyinde alkali bir zemin oluşturarak hidrojen iyonlarının nötralizasyonunu sağlar.^{133,179} Mide ve özofagus pre-epitelyal bariyerleri şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: Mide ve özofagus mukozasına ait pre-epitelyal bariyerler gösterilmiştir. Mide mukozasında çok sayıda mukus salgılayan salgı bezleri olması, mide mukozasının asit-pepsin karışımından korunmasında pre-epitelyal bariyerlerin daha etkili olmasını sağlamaktadır.¹³³

Epitelyal bariyerleri apikal hücre membranı, hücreler arasındaki sıkı bileşkeler ve interselüler proteinler oluşturmaktadır. Epitelyal bariyerler Resim 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Epitelyal anti-reflü bariyerler, hücreler arasındaki sıkı bileşkeler ve interselüler proteinler gösterilmiştir.¹³³

Post-epitelyal reflü bariyerlerini; infamasyon sırasında bölgesel kan akımının artmasıyla ve karbonik anhidraz enziminden elde edilen bikarbonat iyonlarının tamponlayıcı etkisi oluşturmaktadır.¹⁷⁹ İntralüminal asit artışı sonucunda pre-epitelyal bariyerleri geçen irritan maddeler ortamdaki uzaklaştırılmadığı durumda paraselüler alana geçer ve interselüler alanda dilatasyona neden olurlar.^{177,178} Bu evre endoskopik olarak non-eroziv özefajit ile uyumludur. İnterselüler alana giren hidrojen iyonları, bu kısımda bulunan sinir liflerini uyararak pirozis semptomuna neden olur.¹⁹⁷ İnterselüler alandaki hidrojen iyonu konsantrasyonunun artması, hidrojen iyonlarının bazolateral membranlardan hücre içine girişine neden olmaktadır.¹²⁰ Hücre içinde hidrojen iyonlarının artışı Na-K ATP'ase enzimini inhibe eder ve hücrenin osmoregülasyonunu bozarak hücre ölümüne neden olur. Bu aşamadan sonra epitel hasarına yol açan diğer bir mekanizma hasar görmüş epitelden salgılanan inflamatuvar mediatörlerdir.^{170,246}

4.Üst özofagial sfinkter tonusu

Üst özofagial sfinkter (ÜÖS), farengoözofagial bileşkenin kapalı kalmasını sağlayan, yutma ve kusma sırasında fizyolojik olarak açılan segment olarak tanımlanır.¹³⁹ Anatomik olarak krikofarengal ve tirofarengal kas ile servikal özefagustan oluşmaktadır. Anatomik olarak üç farklı yapının bir araya gelmesinden oluşsada fonksiyonel yapısını primer olarak krikofarengal kas oluşturur.¹³⁹ Krikofarengal kasın ÜÖS'in yapısına katılan diğer bileşenlerden en önemli farkı, sürekli bir bazal tonus sağlaması ve yutma sırasında gevşemesidir.

Krikofarengal kasın anatomik ve biyomekanik yapısı diğer çizgili kaslardan farklılık gösterir. Krikofarengal kas anatomik olarak horizontal (pars fundiformis) ve oblik (pars oblique) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Oblik kısmın bağlandığı bir

raphesi yoktur.¹³⁹ Bu iki bölüm arası zayıf bölgedir ve anatomik olarak Killian bölgesi olarak tanımlanır. Zenker divertikülünün oluştuğu bölge olduğu kabul edilir.¹³³ Kas içinde %40 oranında endomiyozal bağ dokusu vardır ve bu doku içindeki kas fibrilleri musküler bir ağ oluşturmaktadır. Krikofarengial kas yapısındaki Tip I ve Tip II fibrillerden oluşmaktadır. Bu fibrillerin biyomekanik özellikleri sayesinde sürekli bir bazal tonus sağlanırken, yutma, kusma gibi refleks mekanizmalar sırasında hızlı gevşeme ve kasılma özelliklerine sahiptirler.²¹

Krikofarengial kasın innervasyonu vagusun farengoözofagial, superior larengeal ve rekürren larengeal sinir, glossofarengus ve servikal sempatik sinirler tarafından sağlanmaktadır. Dinlenme durumunda krikofaringeus kası tonik kontraksiyon fazındadır. Vagus uyarımı ile relaksasyon meydana gelir.

Gerhardt ve arkadaşları⁷⁶ intraözofagial 0.1 N HCl infüzyonunun ÜÖS basıncında artışa neden olduğunu göstermiştir. İnfüzyon hacminde ve derişiminde artış ve pH'ında azalmanın ÜÖS basıncında artışa neden olduğunu bildirmiştir.

Vakil ve arkadaşları²⁴⁰ ise özefajit ve gönüllüler ile yaptıkları çalışmada her iki grubun ÜÖS basınçları arasında bir fark bulamamışlardır. Ayrıca bu iki grubun ÜÖS basınçlarını spontan reflü sırasında ölçmüşler yine anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu iki gruba 0.1 N HCl infüzyonu yaptıklarında yine ÜÖS basınçlarında bir değişiklik olmadığını saptamışlardır.

AÖS gibi ÜÖS'inde diüurnal ritmi vardır. Uyku halinde krikofaringeus kası istirahat basıncı düşer. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ÜÖS istirahat basıncının uyanıkken 40 ± 17 mm Hg, hafif uykuda 20 ± 17 mm Hg derin uykuda ise 8 ± 3 mm Hg olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada uykuda ve uyanıkken ÜÖS basıncının inspriumla arttığı, yemek öncesi ve sonrasında basınçta herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.¹¹³

Sonuç olarak ÜÖS'in iki majör fonksiyonu vardır.

- ✓ Solunum sırasında aerofaji olmasını engellemek
- ✓ Proksimal özofagial segmentte bir reflü bariyeri gibi görev yaparak mide içeriğinin larengofarengeal seviyeye geçişine engel olmaktır.

E-Gastroözofagial reflü ve Laringofaringeal reflü patofizyolojisi:

GÖR hastalığının etyolojisi multifaktoriyeldir. Reflü gelişiminde etkili olan mekanizmalar Tablo 8'da sınıflandırılmıştır. Bu mekanizmaların bir kısmı tek başlarına patolojik düzeyde reflü meydana gelmesi için yeterli olsa da genellikle birkaç faktör bir arada bulunmaktadır.

. Tablo 8: GÖR ve LFR patogenezinde rol alan mekanizmalar

1. Azalmış alt özefageal sfinkter basıncı
2. Özefageal asit klirensinin bozulması ve motilite bozukluğu
3. Epitelial rezistans azalması
4. Azalmış üst özefageal sfinkter basıncı
5. Mide boşalmasında gecikme
6. Artmış intraabdominal basınç
7. Mide salgısında artış

1. Azalmış alt özofagial sfinkter basıncı

Uzun yıllar GÖR hastalığında AÖS basıncının, mide içeriğinin özefagusa kaçışına engel alamayacak kadar düşük olduğu varsayılmıştır. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda GÖR hastalığı olanların büyük çoğunluğunda AÖS basıncı normal sınırlarda bildirilmiştir. AÖS

basıncı, sadece ileri derecede özefajiti olan hastalarda kontrol grubundan daha düşüktür^{48,50,118,163} Bu nedenle AÖS basıncı tek başına GÖR hastalığının fizyopatolojisini açıklayamamaktadır.

Yutma sırasında normal peristaltik dalga ile eş zamanlı oluşan AÖS gevşemesi reflü ataklarının sadece %5-10'undan sorumludur. Yutma sonrasındaki AÖS gevşekliği yaklaşık 6-8 sn sürmektedir. Ayrıca bu süre içerisinde özefagusa reflü geçişi olsa bile, özefageal peristaltik hareket ile temizlenmektedir. Bu sırada meydana gelen reflü atakları özefagustaki motilite bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir.^{100,101}

GÖR'ün nöral kontrolü mezensefalon tarafından sağlanan ve yutkunmadan bağımsız olarak ortaya çıkan "geçici AÖS relaksasyonları" (GAÖSR) nedeniyle geliştiği fikri ortaya atılmıştır.^{50,56} Reflü ataklarının %63-74'ü GAÖSR sırasında meydana gelmektedir.^{48,162} GAÖSR yutma ile eş zamanlı oluşan AÖS gevşemesinden daha uzun sürelidir. Bazal AÖS basıncı ile GAÖSR arasında bir ilişki yoktur. Ancak vücut postürü, gastrik distansiyon ve farengeal aktivite GAÖSR frekansını artırmaktadır.^{48,162}

Uzun yıllar hiatus hemisi, GÖR'nün en önemli nedeni olarak düşünülmüştür. Günümüzde hiatal herni ile GÖR ve LFR birlikteliğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Wright ve Rhodes²⁵⁷ 2003 yılında 145 hiatal hemili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada GÖR ve LFR semptomlarının operasyon sonrası anlamlı derecede düzeldiğini bulmuşlardır. Aynı yıl Fass⁶² yaptığı bir çalışmada semptomatik GÖRH olan hastaları eroziv GÖRH olanlarla karşılaştırdığında çoğunun düşük kilolu, genç ve bayan olduklarını ve daha az olasılıkla hiatal herniye sahip olduklarını gösterdi. Hiatal herninin olması GÖR hastalığı tanısını koydurmamakla beraber hiatal herninin gösterilemeyişi de GÖR hastalığı tanısını ekarte ettirmez.

Birçok ilaç ve maddeler, hormonlar sfinkter basıncını düşürmekte ve reflüye neden olabilmektedir.¹³³ Bunlar tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9: AÖS basıncını etkileyen etkenler

| | Gıdalar | İlaçlar ve maddeler | Hormonlar |
|--------------------|-----------------------------------|--|--|
| Azaltanlar | Yağ, alkol, çikolata, kola, nane, | Kafein, sigara, teofilin, nitratlar, antikolinergikler, dopamin, morfin, meperidin, lidokain, diazepam, OK*, β -adrenerjik ve α -blokerler, nitroprussid, Ca-kanal blokerleri | Sekretin, VIP**, GİP***, glukagon, nörotensin, T3,4 \uparrow Progesteron, Kolesistokinin |
| Arttıranlar | Protein | Kolinerjik ajanlar, metoklopramid, sisaprid, antikolinesterazlar, indometazin, histamin, antasitler | Gastrin, pitressin, bombesin, motilin, angiotensin, sub-P |

* Oral Kontraseptifler ** Vazoaktif İntestinal Peptid *** Gastrik İnhibitör Peptid

AÖS basıncını etkileyen diğer bir faktör diyetdir. Gielkens ve arkadaşları⁷⁹ aminoasit solüsyonlarının AÖS basıncı üzerine etkilerini araştırdıklarında kontrol grubu ile anlamlı farklılıklar tespit etmediler. Holloway ve ark.⁹⁹ ise yağlı yiyeceklerin GÖR semptomlarını arttırdığını belirtmişler ve hatta reflü hastalığı olanlarda duodenum içine direkt yağ instilasyonunun da geçici AÖS relaksasyonlarının eşlik ettiği, reflüyü arttırdığını belirlemişlerdir. Yüksek kalori içeren öğünler, çikolatalı ve karbonatlı besinlerde AÖS basıncını düşürerek reflüyü arttırmaktadır. Aşırı yemek gastrik distansiyonu artırarak AÖS'in basıncının azalmasına neden olmaktadır.³⁸

2. Özefageal asit klirensinin bozulması ve motilite bozukluğu.

Primer ve sekonder peristaltik dalgalar reflü içeriğini özefagustan temizlerken, tükürük salgısı içindeki bikarbonat iyonları, özefagus lümenindeki hidrojen iyonlarını nötralize etmektedir. Özefagusun motilite bozuklukları veya tükürük sekresyonunu bozan hastalıklarda özefageal klirens bozularak GÖR semptomatik hale gelebilir.

Tipik GÖR hastalarında özefagus asit klirensi değerleri uzamışken, LFR hastalarında normal olduğu öne sürülmüş ve bu verilere dayanılarak iki hasta grubunda reflü oluşumundan farklı mekanizmaların sorumlu olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.²¹¹ Bu görüşün geçerli olmadığını savunan çalışmalarda vardır.⁵⁴

Knight ve arkadaşları¹²⁷ LFR'sü olan hastaların %75'inde motilite bozukluğu saptamışlardır. Di Baise ve arkadaşları⁵⁴ ise GÖR, LFR ve her iki klinik semptomları içeren gruplar arasında özefageal motor fonksiyonlar açısından fark saptayamamışlardır. Diğer bir çalışmada Ulualp ve arkadaşları²³⁶ posterior larenjitli hastaların primer ve sekonder peristaltizmlerini normal olarak değerlendirmişlerdir. Bu nedenle peristaltizm bozukluğunun LFR'ye neden olan primer mekanizma olduğunu söylemek mümkün değildir.

3. Epitelial rezistansı

Pre-epitelyal bariyerler mide ve duadenum mukozasının sit-pepsin karışımına karşı korunmasında son derece etkilidir. Ancak, özofagus ve larenks mukozasında primer olarak bikarbonat ve mukus salgılayan bezler yoktur. Bu nedenle, pre-epitelyal bariyerlerin larenks ve özefagus mukozasının, reflünün irritan etkisinden korunmasındaki etkisi sınırlıdır.⁹¹

Epitelyal bariyerleri meydana getiren apikal hücre membranı ve interselüler hücre bağlantılarının hasara uğraması GÖR'e ait semptom ve komplikasyonlara yol açmaktadır.

Karbonik anhidraz (KA) enzimi vucutta çeşitli dokularda intraselüler, mitokondrial veya transmembran proteini olarak bulunur. Esas görevi $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ tepkimesini katalizleyerek vücut sıvılarının tamponlanmasından sorumlu enzimdir. Vucutta çeşitli dokularda 14 ayrı izoenzimi mevcuttur. Johnson ve arkadaşları¹⁰⁸ GÖR ve LFR'sü olan hastaların özofagial ve laringeal dokularda KA enzimi çalıştıklarında özofagusta tip I-IV KA enziminin yoğun olarak bulunduğu özellikle GÖR hastalarında tip III KA izoenziminin yoğun olarak bulunduğunu saptamışlardır. LFR'sü olan hastaların glottik bölge larenks dokusunda tip III izoenziminin hiç bulunmadığını, interaritenoid bölge biyopsilerinin bir kısmında tip III KA izoenziminin bulunduğunu fakat bu düzeyin özofagial dokular düzeyinde olmadığını saptamışlardır. Ayrıca LFR olan hastaların %37'sinde bir hücreler arası adezyon molekülü olan ve neoplastik oluşumda anahtar molekülü olduğu düşünülen E-cadherin'e rastlamamışlardır. Johnson ve arkadaşları¹⁰⁸ GÖR semptomları veya hastalığı olmadan LFR semptom ve bulgularının görülmesinin nedeni olarak larengial bariyerler olarak yorumlamışlardır.

Larenks epitelinde pepsin varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{80,110,126} ayrıca pepsinin olması tek başına asit ile olan inflamatuvar cevaba göre çok daha fazla doku hasarı yaptığı bilinmektedir.^{109,110,126} Bu çalışmaların ortak görüşü LFR hastalığının temelinde zayıf olan larengial bariyerlerin asit ve pepsinle karşılaşması sonucu KA tip III izoenziminde azalma, E-cadherinde kaybolmasıyla hücreler arası bağlantıların bozulması, Sep70, Sep53 ve Hsp70 gibi hücre stres proteinlerinin artmasına bağlanmaktadır. Ayrıca laringeal karsinogeneizde bu mekanizmaların birer etken olabileceğini belirtmektedirler. Ayrıca

bunların LFR tespitinde birer diagnostik marker olarak kullanılabileceğini belirtmektedirler.^{80,109,110,126}

4.Üst özefageal sfinkter disfonksiyonu

ÜÖS'in fonksiyonları çeşitli refleks mekanizmalar ile düzenlenmektedir. ÜÖS'in vücuttaki diğer sfinkterlerde olduğu gibi sabit bir tonusu yoktur. ÜÖS tonusu uyku ve anestezi sırasında azalırken postür değişiklikleri, özefageal ve farengeal uyarılar ile artış göstermektedir. ÜÖS basıncında değişikliklerin özellikle LFR hastalığı ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcutken^{133,136} Ulualp ve arkadaşları²³² posterior larenjitli hastalar ile asemptomatik normal kişiler arasında üst özefageal sfinkter istirahat basıncı değerlerinde fark gösterememişlerdir. Ayrıca Çelik ve arkadaşlarının²⁷ LFR hastalığı olan kişilerin krikofaringeus kası elektromyografik çalışmasında anlamlı bir relaksasyon saptayamamışlardır. Bu nedenle LFR fizyopatolojisini açıklamada sadece üst özefageal sfinkter basıncı değişiklikleri yeterli değildir.

5. Mide boşalmasında gecikme

Öğünlerde yüksek hacimli ve yağlı gıda alımı, alkol ve tütün kullanımı, mide çıkışında duodenal ülser, neoplazi veya nörojenik nedenlere bağlı obstrüksiyon mide boşalmasında gecikmeye ve reflüye neden olabilir.¹⁴⁵

6. Artmış intra-abdominal basınç

Intra-gastrik basınç ya direk olarak gastrik distansiyona bağlı olarak ya da intra-abdominal basınç artışına bağlı olarak artar. Valsalva manevrası, sıkı giyinme, tek öğünde

fazla yemek yeme, karbonlu yiyeceklerin fazla tüketilmesi, fiziki zorlama gerektiren egzersizler, obesite ve gebelik intra-gastrik basıncı arttırarak reflüye neden olabilir.¹³³

7. Mide salgısında artış

Stres, sigara, alkol alımı çeşitli gastrik patolojiler mideden gastrin salınımını arttırarak, mideden asit ve pepsin sekresyonunu artırır ve reflünün olumsuz etkilerini artırıcı rol oynayabilmektedir.

F-Larengofaringeal Reflü Semptomları

Larengofaringeal reflü ile ilişkili semptomlara sahip hastalarda GÖR'e neden olabilecek faktörlerden tütün ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, meslek ve sürekli kullanılan ilaçlar ile tipik GÖR semptomları olan retrosternal yanma (pirozis) ve regürjitasyonun varlığı dikkatle sorgulanmalıdır (Tablo 10). Ancak unutulmamalıdır ki, LFR hastalarında tipik reflü semptomlarının bulunma olasılığı değişik çalışmalarda % 20 ile % 40 arasında bulunmuştur.^{133,229} LFR ile beraber özafajit bulunması ise çeşitli çalışmalarda yaklaşık %25 olarak saptanmıştır.^{134, 249} LFR hastalarında sık rastlanan semptomlar ve klinik durumlar tablo 8'de özetlenmiştir. Bu LFR ile GÖR arasındaki farklı patofizyolojik mekanizmalara ve reflü paternine bağlanmaktadır. LFR hastalarının büyük kısmında primer semptom retrosternal yanma ve regürtasyon değildir.¹³⁶ LFR hastalarında daha çok gün içi ayakta iken reflü meydana gelirken, GÖR hastalarında reflü daha çok yatar pozisyonda (noktürnal) oluşmaktadır. GÖR hastalarında asitle uzamış maruziyet söz konusu iken LFR hastalarında semptomlar için buna gerek yoktur. Deneysel olarak haftada 3 kez olan az miktarda LFR'nün ciddi larengial hasara yol açtığı gösterilmiştir.¹³³ Aksine GÖR hastalarında

double prob pH monitorizasyonda günde 50 defaya kadar olan ve pH'ın 4 ve altına düştüğü, fizyolojik reflüler saptanır ve bunlar normal olarak kabul edilir.¹³⁴

Tablo 10: LFR ile ilgili semptomlar ve klinik bulgular

| SEMPTOMLAR | KLİNİK DURUMLAR |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Kronik disfoni | Reflü larenjit |
| İntermitan disfoni | Subglottik stenoz |
| Ses yorgunluğu | Larenks karsinomu |
| Ses kısıklığı | Endotrakeal entübasyon yaralanması |
| Kronik boğaz temizleme | Kontak ülser ve granülomlar |
| Boğazda fazla mukus birikmesi | Posterior glottik stenoz |
| Postnazal akıntı | Aritenoid fiksasyon |
| Kronik öksürük | Poroksismal laringospazm |
| Disfaji | Paradoks vokal fold hareketleri |
| Globus | Globus faringeus |
| İntermitan hava yolu obstrüksiyonu | Vokal nodül |
| Kronik hava yolu obstrüksiyonu | Polipoid dejenerasyon |
| Wheezing | Laryngomalazi |
| | Pakidermi |
| | Rekürren lökoplaki |
| | Ani bebek ölümü sendromu |
| | Sinüzit |
| | Otitis media |
| | Sleep apne |
| | Astım alevlenmesi |

Koufman ve arkadaşlarının¹³² yaptığı bir çalışmada LFR hastalığı olanların en sık semptom kronik disfoni (%40), bunu sırasıyla kronik öksürük, globus, intermitan disfoni ve

regürgitasyon takip etmekte. Bu hastaların %68'inde pirozis ve regürgitasyon gibi gastrointestinal semptomlar bulunmamaktadır.

Ses kısıklığı LFR hastalığında en sık görülen semptomlardan birisidir.^{131,233,234,249} Ses kısıklığının şiddeti ve süresi LFR'nin vokal fold mukozasında neden olduğu histopatolojik değişikliklerin derecesine bağlıdır. LFR'ye bağlı ses kısıklığı oluşmadan önce, özellikle yüksek ses perdesinde kırılmalar ve ses yorgunluğu görülür. Koufman ve arkadaşlarının¹³¹ yaptığı prospektif bir çalışmada 113 laringeal veya ses bozukluğu şikâyeti ile gelen hastaların 78'de (%70) LFR semptom veya fizik muayene bulgusu saptanmıştır. Bu hastalara double prop pH testi uygulanan 78 hastanın 57'sinde anormal bulgulara rastlanmıştır. Kulak burun boğaz hekimlerine laringeal veya ses bozukluğu şikâyeti ile gelen hastaların %50'sinde (57/113) dökümante edilen LFR hastalığı saptanmıştır. Bu hasta grupları içinde en yüksek LFR insidansı vokal kord neoplastik lezyonu (88%) veya disfonisi (70%) olan hasta grubunda saptanmıştır.

LFR, kronik persistan öksürüğün astım ve postnazal akıntıdan sonra en sık görülen nedenidir.^{86,87,176} Öksürük refleksinde larenks, trakea ve özefagusta bulunan afferent reseptörler, kimyasal ve mekanik uyarıları medulla oblongatada bulunan öksürük merkezine iletir. Daha sonra solunum kaslarının efferent nöronları uyarılarak refleks arkı periferik organlarda tamamlanır.^{88,100}

GÖR'ye bağlı öksürük patogenezinde üç farklı mekanizma vardır.^{88,100}

1. Belirgin aspirasyon: reflünün büyük miktarlarda aspire edilmesi sonucunda oluşur. Bu hastalarda genellikle alt özefageal sfinkterin bazal tonusu azalmıştır ve endoskopik olarak şiddetli özefajit görülmektedir.

2. Mikroaspirasyon: Belirgin aspirasyondan daha az ciddi komplikasyonlara neden olur ancak öksürük belirgindir. Hastalarda LFR'ye bağlı larenks mukozasında gelişen inflamasyon nedeniyle sıklıkla ses kısıklığı görülür.
3. Vagal stimülasyon: Özefago-trakeo-bronşial refleks mekanizması, astım hastalarında olduğu gibi persistan öksürüğü olan hastalarda da önemli rol oynamaktadır. Distal özefageal segmentte bulunan reseptörlerin gastrik asit ile uyarılması, LFR veya mikroaspirasyon olmadan da öksürüğe neden olmaktadır.

Postnazal akıntı ve sekresyon birikme hissi. LFR, içerdiği iritan maddeler ile üst solunum ve sindirim yollarının epitel fonksiyonlarını bozarak hastaların semptomatik hale gelmesine neden olmaktadır.^{87,133} İlk oluşan semptomlar, silyalı üst solunum yolları epitelinde mukosilier klirensin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Hastalar, bu durumu postnazal akıntı olarak tarif etmektedir. Fizik muayenede genellikle bir akıntı görülmez ve boğazın gerisinde sürekli hissedilen bu sekresyon hissi, muhtemelen posterior larenks mukozasının silier fonksiyonunun bozulması sonucunda oluşmaktadır.

Laringospazm az görülen bir semptom olmasına rağmen hayatı tehdit eden bir durumdur. Genellikle paroksizmal olarak ortaya çıkar ve tetikleyici bir faktör yoktur. Loughlin ve arkadaşları¹⁴⁹ köpek larenksine pH'ı 2.5 ve altında olan solusyonlar sürüldüklerinde laringospazm geliştiğini göstermişlerdir. Loughlin ve Koufman¹⁴⁸ laringospazmı olan 12 hastanın 11'inde LFR tespit etmişlerdir ve bu hastaların hepsi anti-reflü tedavisinden fayda görmüştür.

Globus farengeus, boğazda çıkarılmak istenen yabancı bir madde varmış hissi şeklinde tanımlanır. Uzun yıllar boyunca globusun etyolojisinde psikosomatik bozuklukların rol oynadığı varsayılarak bu semptom "globus histerikus" olarak isimlendirilmiştir.

24-saatlik pH monitörizasyonundan önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda globus semptomu olan hastalarda LFR tanısı koymak için genellikle özgün ve hassas bir yöntem olmayan baryumlu özefagus grafisinin kullanılmış olması, GÖR ve LFR ile globus arasındaki ilişkinin yeterince açıklanamamasına neden olmuştur. Ayrıca bu tanı yöntemi ile LFR değerlendirilmesi de çoğunlukla mümkün değildir. Çift kanallı katater ile yapılan 24-saatlik özefageal pH monitörizasyonu çalışmalarında da LFR insidansı %10 ile %60 arasında değişiklik göstermektedir.^{180,215}

Globus ile reflü arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı iki mekanizma öne sürülmüştür. Birinci mekanizma, LFR'nin üst solunum yolunda doğrudan irritasyon ve inflamasyona yol açması; ikinci mekanizma ise, özefagustaki reseptörler aracılığıyla gerçekleşen vagal refleks sonucunda semptomların oluşmasıdır.¹³³

G-Larengofaringeal reflü ile ilişkili fizik muayene bulguları ve patolojik bulgular

Larengofarengal reflü şüphesi uyanan hastalarda larenksin ve hipofarenksin muayenesi indirekt larengoskopi, fiberoptik laringoskopi, rigid larengoskopi, veya videostroboskopi ile yapılabilir. Klasik larenks aynası ile yapılan indirek larengoskopide hasta, sadece muayeneyi yapan hekim tarafından değerlendirilirken, fiberoptik veya rijit endoskoplara yapılan videoendoskopik incelemeler daha detaylı bir değerlendirmeye, aynı zamanda bulguların analizinde farklı hekimlerin katılımına imkân sağlamaktadır. Videostroboskopi ile vokal foldların vibrasyonları da ayrıntılı olarak değerlendirilebilir.

Reflü Larenjit



Resim 7: Reflü Larenjit

İlk olarak 1972 yılında Delahunty tarafından tanımlanmıştır.⁴⁵ Posterior larenjiti olan hastaların % 18-75'inde reflü bildirilmiştir.^{101,133,233,254} Reflü larenjitte mide içeriği larenks seviyesine kadar ulaşarak, direkt kontakt etki ile özellikle larenksin posterior kısmında (aritenoid ve posterior kommissürde) ödem ve eriteme neden olur. Eritem genellikle

vokal fold, bantventrikül ve subglottik bölgeye uzanır. Reflü larenjitin ileri evresinde izlenen posterior kommissürdeki ödem ve epiteliyal hiperplazi, pakidermi olarak tanımlanır. Reflü larenjit genellikle kronik veya intermitan ses kısıklığı ile birlikte dir.

Reinke Ödemi



Resim 8: Reinke ödemi

Uzun süre kronik irritasyona bağlı olarak gelişen ve tedavi edilmeyen vokal fold nodüllerinin polipoid dejenerasyonu sonucu oluşmaktadır. Reinke ödemi özellikle yaşlı ve sigara içen bayan hastalarda rastlanmakla birlikte, sigara içmeyen hastalarda da patolojik LFR atakları tesbit edilmesi dikkat çekicidir

Kontakt Ülser ve Larengeal Granülom



Resim 9: Larengeal granülom

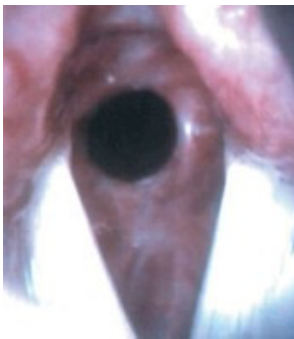
İlk olarak 1968 yılında Cherry ve Margulies³¹ tarafından bildirilmiştir. Aynı yıl Delahunty ve Cheery⁴⁴ yaptıkları hayvan deneyinde; mide içeriği sürdükleri köpek larenksinde 6 haftanın sonunda granulom geliştiğini, kontrol grubunda ise larenks muayenesinin normal olduğunu göstermişlerdir.

Kontakt ülser ve granülom genellikle vokal foldun posterior kısmında ve aritenoid kıkırdak üzerinde gelişir.

Bilateral olabilir veya bir aritenoid kıkırdakta granülom varken diğerinde ülser görülebilir. Bu lezyonlar ağrı, globus farengeus, ses kısıklığı ve disfaji oluşturabilir. Morfolojisi larenks tüberkülozuna veya larenks kanserine benzeyebilir ve histolojik olarak fibroblast, kollejen ile prolifer olmuş kapiller damarlardan oluşmaktadır.²⁰⁷

Genellikle entübasyon travmasına bağlı olarak gelişir. Entübasyon ve larengeal travma olmayan öyküsü olmayan genç hastalarda en önemli neden LFR'dir. LFR mevcut lezyonun ilerlemesine de neden olmaktadır.

Subglottik Stenoz



Resim 10: Subglottik stenoz

Subglottik stenoz yaşamı tehdit eden ve tedavisi zor olan bir reflü komplikasyonudur. Donnley,⁵⁷ 12–48 saat süren endotrakeal entübasyon sonunda vokal proses ve subglottik bölgede ülserlerin geliştiğini, entübasyon süresinin uzaması ile bu

lezyonların derinleştiğini bildirmiştir. Koufman¹³³ subglottik bölgeye uygulanan asit-pepsin karışımının özellikle mukozal hasar varsa subglottik stenoza daha kolay neden olduğunu göstermiştir. 1985 yılında Little ve arkadaşları¹⁴⁶ rekürren granülasyon oluşan subglottik stenozlu bir hastada anti-reflü tedavisi ile granülasyon gelişimini engellemişlerdir. Subglottik stenoz LFR ilişkisine ilk defa değinmişlerdir. Sonraki çalışmalarda subglottik stenozlu hastalarda %66–71 oranında LFR bildirilmiştir.²³⁰ Larengotrakeal rekonstrüksiyonunda reflü tedavisinin cerrahi sonuçlarına etkisi hakkında çelişkili veriler bulunmaktadır. Yellon ve arkadaşları,²⁶³ antireflü tedavinin larengotrakeal rekonstrüksiyon sonuçlarını olumlu etkilediğini bildirmiş, Zalzal ve arkadaşları²⁶⁴ ise tedavinin belirgin bir faydası olmadığını belirtmişlerdir.

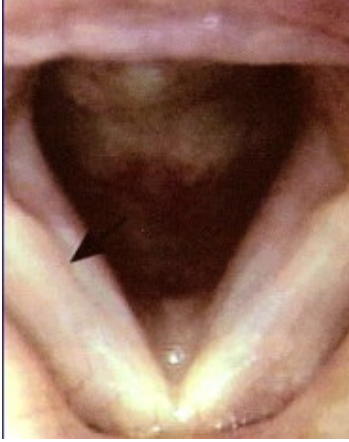
Kord Vokal Nodül



Resim 11: Bil. Kord Vokal nodül

Vokal kord nodülü olan hastalarda LFR'nin prevalansı, kontrol grubundaki hastalardan daha yüksek bulunmuştur.¹³⁷ LFR'nin vokal fold nodülü gelişiminden ne kadar sorumlu olduğu açıklık kazanmamıştır. Ancak beraberindeki fonksiyonel bozuklar ile birlikte nodül gelişimine katkıda bulunabilir. Özellikle ses terapisine dirençli olan vokal nodüllerin tedavisinde anti-reflü tedavisi de gerekmektedir.

Pseudosulkus



Resim 12: Pseudosulkus

İlk olarak Koufman tarafından tanımlanmıştır. Pseudosulkus LFR'nin neden olduğu irritasyon ve inflamasyon subglottis mukozasında oluşan ödemin sulkus şeklinde görülmesidir.^{12,97} Pseudosulkus, vokal kordun serbest kenarına yerleşmez ve vokal proseste sonlanmaz; böylece sulkus vokalisten ayrılabilir. Refleks mekanizmalar veya direk irritasyon sonucunda gelişen öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı larenks mukozasındaki inflamasyonu arttıracak için

pseudosulkus gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Hickson ve arkadaşları⁹⁷ pseudosulkus tespit ettikleri 20 hastanın 18'inde double prob pH moniterizasyonla LFR tespit etmişlerdir. Pseudosulkusun LFR tanısı için daha objektif bir bulgu olduğu ileri sürülmektedir; Belafsky ve Koufman¹² kendi serilerinde muayenede psuedosulkusa saptamanın LFR açısından sensitivitesinin %70 spesivitesinin ise %77 olduğunu bildirmişlerdir.

Kronik Rhinosinüzit

Kronik rhinosinüzit (KRS) LFR ilişkisinde iki temel mekanizma üzerinde durulmaktadır.¹⁸⁷ Birincisi; LFR'nin nazal kavite içine kadar ilerlemesi ve mukozal ödeme bağlı olarak sinüs ostiumlarının tıkanması, ikincisi ise mukozal irritasyona bağlı vazomotor rinitteki gibi otonomik sinir sistemi hiperaktivitesine bağlı nazal ödeme ve ostiumlarda obstrüksiyona yol açmasıdır.

DelGaudio⁴⁶ daha önce KRS nedeniyle en az bir kez endoskopik sinüs cerrahisi operasyonu geçiren ve 1 yıllık takiplerinde semptomatik ve endoskopik muayene olarak iyileşmeyen hasta grubunu oluşturmuş. Oluşturduğu iki kontrol grubundan birincisi, daha önce KRS nedeniyle opere olmuş ve 1 yıllık takibinde semptomatik ve endoskopik muayene olarak herhangi bir şikâyeti olmayan hastalar diğer grup ise KRS hikâyesi ve operasyon hikâyesi olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturmuş. Tüm hastalara triple-prob pH monitorizasyon uygulamış. KRS grubunda %37 hastada pH<4 olan reflü atakları saptamış, %76 hastada pH<5 olan reflü atakları saptamış. Bu değerler her iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulmuş. Wong ve arkadaşları²⁵⁶ ise KRS'ü olan hastalara dört prob pH monitorizasyon uygulamışlar. %33 hastada LFR saptamışlar ve total reflü epizotlarının sadece 2'si (%0.2) nazofarenkse kadar çıktığını saptamışlar. KRS ile LFR ilişkisinde direk asit temasından başka mekanizmalar olduğunu düşünmekte.

Pincus ve arkadaşları¹⁸⁹ medikal ve cerrahi tedaviye dirençli 30 KRS hastasına double-prob pH monitorizasyonla 25 hastada LFR saptamışlardır. Bu hastalara uyguladıkları medikal tedaviyle 7 hastada tam 8 hastada kısmi iyileşme saptamışlardır. Literatürde özellikle medikal ve cerrahi tedaviye dirençli KRS hastalarında LFR'nün mutlaka akla getirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.^{46,55,237}

Sekretuar Otitis Media ve Östaki Tüp Disfonksiyonu

Çocuklarda sekretuar otitis media (SOM) ile GÖR ilişkisi sıkça araştırılmıştır. White ve arkadaşları²⁴⁷ 20 rat üzerinde yaptıkları bir çalışmada gastrik içefiğe maruz kalan nazofarenkste tubal disfonksiyon meydana geldiğini, mukosilier klirensin bozulduğunu ve nazofarengal reflünün, tubal disfonksiyon ve otitis media gelişiminde rol oynadığını

belirttiler. Poelmans ve arkadaşları¹⁹⁰ kronik dirençli EOM olan 5 erişkin hasta ile 16 tubal disfonksiyonun eşlik ettiği kronik dirençli orta kulak basınç azalması olan hastaya 24 saatlik pH metre uyguladılar. Kronik refrakter SOM'sı olan hastaların tümü, tubal disfonksiyonu olan hastaların 12 sinde GÖR saptadılar. Tasker ve arkadaşları²²⁵ ise orta kulak efüzyonlarında yüksek pepsin içeriğini göstererek, SOM tedavisinde antireflü tedavinin gerekliliğini vurguladılar.

F-Larengo-faringeal Reflüde Tanı Yöntemleri

KBB hekimlerine başvuran ve LFR düşünülen hastalarda, non-spesifik semptom ve fizik muayene bulguları ile kesin tanıya ulaşılması her zaman mümkün olmamaktadır. Larengoskopik muayenesi normal sınırlarda olan, dolayısıyla reflü şüphesi uyandırmayan hastalarda da LFR atağı olabilmektedir. Bu nedenle sadece fizik muayene bulguları dikkate alınarak tanı konulduğunda yanılırlara neden olabilmektedir.²⁴⁸

Bu testler arasındaki baryum kontrastlı özefagografi, asit perfüzyon testi, özefagoskopi ve özefagus mukoza biyopsisi doğrudan reflüyü tespit etmeye veya ölçmeye yönelik değil, GÖR'ün neden olduğu sekonder özefajiti tespit etmeye yöneliktir. LFR'si olan hastaların yaklaşık %65'inde özefajit ile ilgili tipik reflü semptomları olmaz^{133,248} ve %50'sinde de alt uçta özefajit yoktur.²³² Bu nedenle, doğrudan LFR'ü tespiti yönelik olmayan bu yöntemlerin tanıda değeri düşüktür.

Baryum kontrastlı özefagografi GÖR'e bağlı gelişen peptik strüktür ve web gibi komplikasyonların saptaması ve takibinde kullanılabilir.

Özefagoskopi özefagustaki mukozal anomalileri değerlendirmede ve özefajit düşünülen hastalarda iyi bir tanı seçeneğidir. Pirozis ve regürjitasyon şikâyetleri olan hastalar

prospektif olarak değerlendirildiğinde %45–60 arasında eroziv özefajit saptanmıştır.²⁵⁵ Koufman¹³³ atipik gastroözofeal hastalığı tanısı olup 128 olguda hastaların sadece %18'inde özefajit saptamıştır. Wiener ve arkadaşları²⁴⁹ primer semptomu ses kısıklığı olan hastalarda 24 saat pH monitorizasyon ile %78 oranında patolojik reflü tesbit etmiş ve bu hastaların yapılan özefagoskopilerinin %72 oranında normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Özefagoskopi primer olarak eroziv özefajiti olan hastalarda prognozu belirlemede ve medikal tedavinin sonuçlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

24-saatlik pH Monitorizasyonu

Miller ve ark.¹⁵⁸ ve Spencer²²⁰ tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. Uzun süreli pH monitörizasyonunun diğer bütün tanı testlerine karşı üstünlüğü, reflüyü kantitatif olarak ölçmesidir. 24 saatlik pH monitorizasyonunda amaç, hastanın normal yaşam koşullarındaki reflü prevelansını saptamaktır. Bu nedenle özefagusa yerleştirilen katater ile 24 saat boyunca intraluminal pH değerleri belirli aralıklarla taşınabilir monitorizasyon cihazına kaydedilmektedir. Monitorizasyon süresi tamamlandığında elde edilen veriler kişisel bilgisayara aktarılarak uygun yazılım ile analiz tamamlanmaktadır. Monitörizasyon süresi üzerinde yapılan çalışmalarda, sürenin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir.^{16,78} 24 saatlik monitörizasyonunun sensitivitesi %90, spesifitesi %98'dir ve günümüzde en yüksek tanı keskinliğine sahip olması nedeniyle reflü tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.^{71,103}

KBB hastalarında reflünün larengo-farengeal seviyeye kadar yükselip yükselmediğini anlamak için, kataterin çift kanallı olması gerekir.¹³³ Kateter, transnazal fiberoptik endoskopi ya da transoral rijid teleskop eşliğinde ösofagusa geçirildikten sonra

proksimal kaydedici üzerindeki işaret aritenoidlerin hemen arkasında kaybolduğu anda kateter hastanın burnuna tespit edilir. Böylece, proksimal kaydedicinin ÜÖS in hemen üzerinde kalması sağlanmış olur.

Uzun süreli pH monitörizasyon endikasyonları şunlardır:^{53,156}

1. Endoskopinin normal olduğu atipik reflü semptomları
 - i. Kalp kaynaklı olmayan göğüs ağrısı
 - ii. KBB veya akciğer semptomları
 - iii. Diğer atipik durumlar (geğirme, hıçkırık, epigastrik ağrı)
2. Tipik reflü semptomları, normal endoskopi, medikal tedaviye cevap alınamaması
3. Tedavi sonrası takip
 - i. Medikal: İlaç tedavisinin etkinliğinin belirlenmesi
 - ii. Cerrahi: Operasyon öncesi ve sonrasında değerlendirme

Proksimal kanaldan elde edilen kayıttan, distal kanaldaki pH düşüşü ile paralellik gösteren 4,0'ın altına her bir pH düşüşü "LFR atağı" olarak kabul edilir. Monitörizasyonda pH'nın 4,0 değerinin altına düşmesi reflü olarak kabul edilmektedir; bu değer seçilmesinin nedeni, göğüste yanma şikâyetinin pH 4.0'ın altına düştüğü zaman ortaya çıkması ve mide aktivitesinin pH 4.0'ın üzerindeyken minimal düzeyde olduğuna inanılmasıdır. pH monitörizasyon çalışmalarının geliştirilerek bir standarda oturtulmasında Johnson ve DeMeester¹⁵² önemli rol oynamıştır. Bu araştırmacılar, asit reflü paternini karakterize etmek için 6 değişkene dayanan bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bunlar:

1. pH'nın 4,0'ın altında olduğu total zaman yüzdesi
2. Ayaktaki pH 4,0'ın altında olan zaman yüzdesi
3. Yatar pozisyonda pH 4,0'ın altında olan zaman yüzdesi
4. Reflü epizodlarının sayısı
5. Beş dakikadan fazla süren reflü epizodu sayısı
6. En uzun reflü epizodunun süresi

Proksimal kanalda patolojik LFR kararının verilmesi için fizyolojik ile patolojik arasındaki sınırın ne olacağı konusunda farklı çalışmalarda farklı kriterler mevcuttur; bazı laboratuvarlar tek, bazıları iki LFR atağını anormal kabul etmekte, bazıları da "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" için kendi belirlediği patolojik sınır kullanmaktadırlar.²¹² Asemptomatik kişilerde de gün içinde fizyolojik düzeyde reflü olabildiği için, her laboratuvarın ölçülen belli bir parametrede normalin üst sınırının belirlenmesi gerekir. Distal kanaldan alınan pH verilerinde birçok parametre ölçülebilir: "pH'nın 4.0'ın altında olduğu süre yüzdesi" (ayakta, yatarken ve toplam) "reflü ataklarının sayısı", "en uzun reflü atağının süresi", "5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı" gibi. Bu parametrelerden ilkinin kullanımı, en güvenilir kriter olarak kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır.^{53,114,212}

Disfaji, odinofaji, gastrointestinal kanama, demir eksikliği anemisi, erken tokluk, kusma ve kilo kaybı olan hastalarda mutlaka GÖR hastalığına bağlı bir komplikasyon akla getirilmeli, bu hastalara mutlaka özefagoskopi 24 saat pH monitorizasyonu gibi ileri tetkikler uygulanmalıdır.⁵²

G-Larengo-faringeal Reflü Tedavisi

Reflü tedavisi asit supresyon tedavisi ve yaşam tarzında, günlük alışkanlıklarda yapılan sosyal düzenlemeler ile başlar, sonuç alınamayan veya LFR'e bağlı gelişen komplikasyonların varlığında cerrahi tedavi uygulanabilir. .

Tüm hastalarda birinci basamak tedavi olarak yaşam tarzında ve günlük alışkanlıklarda düzenlemeler yapılmalıdır. Diyetten, alt özefageal sfinkter basıncında düşmeye yol açan ve mide boşalmasını geciktiren yağlı besinler çıkarılmalı, proteinden zengin besinler tüketilmelidir. Bu nedenle çikolata, karbonatlı içecekler kısıtlanırken, sigara ve alkol gibi alışkanlıklardan uzaklaşılmalıdır. Medikal tedavideki amaç, tedavi süresi

içerisinde total asit supresyonu yaparak inflamatuvar prosesi durdurmak: ve eğer mümkünse bozulmuş olan anti reflü-bariyerlerini fonksiyonel hale getirmektir.¹³³ Larenks mukozası, asit klerens mekanizmasına sahip değildir. Aynı zamanda non-keratinize çok katlı yassı epitelden oluşan özefagus mukozasına göre daha ince ve dirençsiz bir yapı olduğu için LFR'ye karşı daha hassastır. Larenkste mukozal hasarın tam olarak iyileşmesi için asit ve pepsinle olan teması tamamen ortadan kaldırılmalıdır.¹³⁶

LFR'nin farmakolojik tedavisinde anti-asitler, H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır. Anti-asitlerin LFR tedavisindeki etkinlikleri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda plaseboya karşı etkinliği gösterilmiştir. Fakat asit reflünün az olduğu semptomların hafif olan GÖR hastalarında ilk basamak tedavide önerilmektedir. İleri GÖR ve LFR hastalarında tek başlarına etkili değildirler. Yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadırlar.^{29,32} Mukozal yüzeylerde bariyer oluşturarak asit penetrasyonunu önleyen sukrolfatın klinik etkinliği gösterilememiştir.⁵²

H₂ reseptör blokörleri (simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) H₂ reseptörler seviyesinde histaminin pariyetal hücre stimülasyonunu selektif olarak inhibe ederek gastrin, kolinerjik uyarım ve gıda alımı ile olan mide asit sekresyonunu azaltırlar ancak, diğer hidrojen iyonu yapım yollarına etkili olmadıklarından total asit supresyonu sağlamazlar. Bu dört ajanın birbirlerine karşı üstünlükleri gösterilememiştir.⁹² Reflüye bağlı kronik larenjiti olan hastalarda da H₂ reseptör blokörleri ile hastaların ancak %54'ünde semptomatik cevap elde edilmiş, tedavinin kesilmesini takiben %92 nüks bildirilmiştir.¹²⁹ Furuta ve arkadaşları⁷² GÖR tanısı almış hastalara sadece, günde 2x20 mg famotidin tedavisi uyguladıklarında tedavinin ilk gününde tam asit supresyonu sağlamışlardır. Fakat tedavinin 15 günü ilaca karşı tolerans geliştiğini ve asit supresyon potansiyelinin düştüğünü göstermişlerdir.

GÖR ve LFR hastalığı tedavisinde en etkili ajanlar total asit süpresyonu sağlayan proton pompa inhibitörleridir. Yapılan çalışmalarda plaseboya göre %83 iyileşme sağlarlar.⁹² PPI'lerinin H₂ reseptör antagonistlerine göre daha potent asit süpresyonu yaptığı ve GÖR ve LFR hastalarının hayat kalitesini daha çok artırdığı gösterilmiştir.^{24,52,138} Anti-asitlere ve H₂ reseptör antagonistlerle tedaviye göre PPI ile daha uzun semptomatik remisyon sağlanmıştır.⁶⁶ Diğer ilaç tedavilerine göre daha hızlı iyileşme sağlarlar.⁹² Dent ve arkadaşlarının⁴⁹ yaptığı çift kör çalışmada H₂ reseptör antagonistlerine göre daha etkin oldukları ve nükslerin daha az olduğu gösterilmiştir.

LFR hastalarında tedavinin şekli ve dozu açısından tam bir fikir birliği yoktur. Sabah aç karnına günde tek doz PPI öneren yayınlar vardır. Fakat deneysel olarak gösterilmiştir ki; haftada 3 kez olan reflü ataklarının bile larenks mukozasında ciddi hasara yol açar.¹³⁶ Tüm PPI'leri 16 saat ve ya daha az süreli asit süpresyonu yapmaktadırlar. Bu nedenle günde iki doz şeklinde kullanımını öneren yayınlar vardır.

Sato²⁰⁶ LFR nedeniyle günde sabahları tek doz PPI kullanan hastasında şikâyetlerinin geçmemesi üzerine tedavi altındayken yaptığı 24 saat pH monitorizasyonda akşam 50 dk süren pH<4 olan reflü atağı saptamıştır. Bu nedenle akşam tek doz H₂ reseptör blokörü tedaviye eklenmesini önermektedir. Park ve arkadaşlarının¹⁸³ yaptığı çalışmada günde iki doz PPI kullanmanın LFR klinik semptomlarının kontrolünde günde tek doz PPI kullanmaktan daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca eklenen H₂ reseptör antagonist tedavisinin semptom kontrolünde bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Koufman ve arkadaşları¹³⁶ ise LFR semptomları olan hastalarda günde iki doz PPI kullanılmasını önermektedirler. İki aylık bir tedavi süresinde semptomatik iyileşme saptadıkları halde, larengial bulguların 6 ayda normale döndüğünü ve tedaviye bu dozda en az 6 ay devam edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

GÖR ve LFR hastalarında cerrahi tedavi endikasyonları tartışmalıdır. Medikal tedaviden yarar görmeyen veya medikal tedavi yan etkilerinden dolayı ilaç kullanamayan hastalar, üst solunum ve sindirim sisteminde LFR'ye bağlı komplikasyonlar gelişen hastalarda cerrahi tedavi planlanabilir. En sık kullanılan cerrahi teknikler laparoskopik Nissen fundoplikasyonu ya da bu tekniğin bir varyantı olan Touplet parsiyal funduplikasyonudur. Cerrahi ile pirozis ve regurtasyon en iyi tedavi edilen semptomlarken (%75–90), larenjit, kronik öksürük ve astım semptomları üzerine etkisi azdır(%50–70).²¹⁶

Anti-reflü tedavi ile cerrahi tedaviyi karşılaştıran yayınlarda kısa dönemde cerrahinin semptomları kontrolde daha etkin olduğunu belirtmektedirler.²¹⁹ Fakat cerrahi ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takiplerinde 5 yıl sonunda %52'sinin 10 yıl sonunda ise %62'sinin yeniden medikal tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.²¹⁹

3- Safra Asitleri

Normal kimsede salgılanan günlük safra volümü 500–1100 ml'dir.⁹ Safranın yapısında safra tuzları, safra pigmentleri, yağ, kolesterol, protein bulunmaktadır. Karaciğer safrasında pH 5,9–8,6 değerlerindedir.⁹ Elektrolit değerleri serum değerlerine yakındır. Sekresyon artınca elektrolit değerleri de artar ve safra daha fazla alkali olur. Karaciğer safra salgılaması nörojenik ve humoral mekanizmalar ile kontrol edilir. Vagusun uyarımı safra salgılanmasını artırır. Aksine splanknik uyarım safra salgılamasını azaltır. Sekretin ve kolesistokinin de safra akımını artırır. Ayrıca yağlı gıdaların alındığı zaman da safra akımı artar.^{9,203}

Safra asitleri karaciğer tarafından kolesterolden yapılır. Günde ortalama 0,7 g üretilir. Safra kesesi kendisine gelen karaciğer safrasını 10 misli daha konsantre eder. Bu su ve klorürün selektif absorpsiyonu ile sağlanır. Böylece safradaki bikarbonat konsantrasyonu

serum konsantrasyonunun çok üzerine çıkar.²⁰³ Absorbif aktivitenin, konsantre olmuş safranin sindirim işlemleri için her zaman hazır olması ve intravezikal basıncın fazla artmaması gibi yararları vardır. Primer safra asitleri olan kenodeoksikolik ve kolik asit, taurin ve glisin ile konjuge olarak safra tuzlarını meydana getirirler. Bunlar safranin anyonlarıdır (10–20 mEq/L) ve sodyum ile dengelenirler. Safra tuzları barsaklarda ayrılır ve primer safra asitleri dehidroksilasyon ile sekonder asitler olan deoksikolik ve litokolik aside çevrilirler.²⁰³

Safra tuzları, kolesterol ve fosfolipitler safra yollarını geçerek yüksek oranda safra kesesine gelirler. Gece açlığını takiben safra asitlerinin %95'i safra kesesine salınır ve yemekle, kolesistokinin gibi gastrointestinal sistemden salınan hormonlara da cevap olarak kese duvarı kontrakte olur.²⁰³ Safra tuzu, endojen fosfolipid, kolesterolün mikst miçeller solusyonu barsaklara geçer. Safranin %95'i barsaklardan geri emilir ve %5'i dışkı ile dışarı atılır. Bu eksilen miktar karaciğer tarafından tamamlanır. Sağlıklı kişilerde günlük yapılan safra miktarı oldukça sabittir ve bu miktar 6–10 defa enterohepatik dolaşıma katılır Safra asitleri ileum distalinden aktif transport ile dihidroksi safra asitleri de jejunumda pasif difüzyon ile absorbe olurlar. Kolonda da konjuge olmayan safra asitlerinin reabsorbsiyonu pasif diffüzyon ile olur. Böylece safra asitlerinin entorohepatik sirkülasyonu gerçekleşir.⁹

III-GEREÇ ve YÖNTEM:

Aralık 2004-Ağustos 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran primer LK'u tanısı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm hastalar LK'u nedeniyle herhangi bir tedavi almamıştır ve hastalığın tedavisine yönelik herhangi bir cerrahi müdahalede bulunulmamıştır. Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında ve aynı klinikte kord vokal polip, reinke ödemi ve entübasyon granülomu gibi etyolojisinde LFR olan hasta grubu arasından cerrahi operasyon endikasyonu konulan hastalar arasından oluşturulmuştur.

Çalışma grubunda 21 kontrol grubunda ise 15 hasta yer almıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların tamamı erkek (%100); kontrol grubunda yer alan hastaların ise 8 (% 53) hasta erkek, 7 (%47) hasta ise kadındır. Çalışma grubunda yaş ortalaması 57,7 (yaş aralığı 45–80), kontrol grubunda ise 42,4'tür. (yaş aralığı 28–53)

Çalışma ve kontrol grubunda hastaların hepsinden onay alınarak, peroperatif 21 hastanın postkrikoid ve priform sinüs mukozalarından punch biyopsi ve 4 cc biyokimya tüpüne kan örnekleri alınmıştır. Postkrikoid ve priform sinüslerden alınan doku örnekleri hipofarinks mukoza örnekleri olarak birleştirilmiştir. Ayrıca çalışma grubunun cerrahi spesimendeki tümör dokusundan da punch biyopsi örnekleri alınmıştır. Çalışma grubunun 4 hastası erken evre LK olduğu ve tümör yükü az olduğu için bu hastaların patoloji sonuçlarını etkilememek amacıyla tümör dokusundan örnek alınmamıştır. Toplam 21 çalışma grubu hastasının hepsinden hipofarinks doku örnekleri ile 17'sinin tümör dokusu örnekleri alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm dokular alınır alınmaz steril serum fizyolojik ile yıkanıp artefaklardan arındırıldı. Sonra steril bir spanç ile kurutulup hemen alüminyum folyaya sarılarak isimlendirildi ve hemen sıvı nitrojen tankına konulmuştur. Transport sırasında sıvı

azot içinde olan doku örnekleri Gazi Üniversitesi Biyokimya AD'da bulunan -80°C dolaplarda saklanmıştır.

Preoperatif olarak hastalardan alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ependorf tüplerine ayrıldı. Çalışılana dek -80°C 'de muhafaza edildi.

Çalışma yapılmadan hemen önce numuneler derin dondurucudan çıkartılarak çözüldü. Serum örnekleri vortexlendikten sonra hemen çalışmaya alındı. Doku numuneleri ise 1:10 oranında serum fizyolojik ile sulandırarak buz içinde homojenize edildi. Homojenatlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan süpernatantlar, serum örnekleri ile aynı işlemlere tabi tutuldu. Tüm örnekler total safra asitleri enzimatik kit kutularından çıkan prospektüsteki çalışma prensibine göre çalışmaya tabi tutuldu.

Dokular ve kanlar toplandıktan ve biriktirildikten sonra hepsi aynı zamanda "Bi-Quant Total Bile Acids Assay Kit (Colorometric)" kolortometrik kit ile çalışılmıştır. Fakat alınan doku miktarları standart olmadığından, dokulardaki total safra asitlerinin standardizasyonu için dokuların önce total protein miktarı "Lowry Metodu" ile tayin edilmiştir.

Doku total safra asidi ($\mu\text{mol}/\text{L}$) / Doku total protein miktarı (mg/ml) her doku için ayrı ayrı hesaplanarak (nmol/mg protein cinsinden) doku standardizasyonu sağlanmıştır.

Total Protein Tayini (Lowry Metodu)¹⁵¹

Gerekli solüsyonlar

A Solüsyonu: %2'lik NaCO_3 (0,1 N NaOH içerisinde)

B1 Solüsyonu: %2'lik Na-K Tartarat (Suda çözülmüş halde)

B2 Solüsyonu: %1'lik $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

C Solüsyonu: 1 Birim B1, 1 Birim B2, 33 Birim A solüsyonları karıştırılarak hazırlanır

Bovin serum albumin (BSA) 1mg/ml standart olarak hazırlanır.

Folin ciocalteau ayırıcı 1/1 oranında su ile dilüe edilerek hazırlanır.

Daha sonra Tablo 12’de belirtildiği gibi kör, standart 1, standart 2 ve numune hazırlanır.

Tablo 12: Total protein tayini için gerekli solüsyonların hazırlanışı ve içerikleri

| | KÖR | STANDART 1 | STANDART 2 | NUMUNE |
|-------------|------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Numune | — | — | — | 10µl |
| BSA | — | 50µl | 100µl | — |
| Distile su | 100µl | 50µl | — | 90µl |
| C Solüsyonu | 2ml | 2ml | 2ml | 2ml |

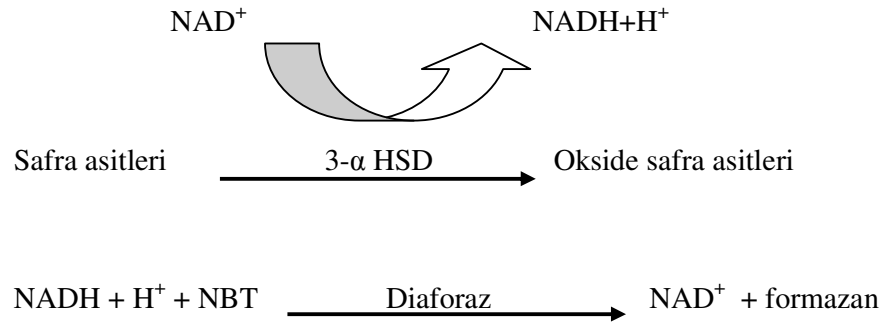
Vorteks cihazıyla karışım sağlandıktan sonra oda sıcaklığında 20 dakika karanlıkta bekletilir.

| | KÖR | STANDART 1 | STANDART 2 | NUMUNE |
|---------------|------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Folin ayırıcı | 200 µl | 200 µl | 200 µl | 200 µl |

Folin ayırıcı pipetlendikten sonra 45 dakika oda sıcaklığında karanlıkta bekletilir. Daha sonra solüsyonlar Eliza okuyucusu ile 750 nm’de okutulur. Sonuçlar mg/ml protein olarak belirlenir.

Total Safra Asidi Tayini Metodu

Ortamda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) varlığında, 3- α hidroksteroid dehidrogenaz (3- α HSD) enzimi, safra asitlerini 3-keto steroide ve NADH'a çevirir. NADH ise diaforaz enziminin katalizlediği tepkime ile nitrotetrazolium blue (NBT)'u formazan boyasına çevirir. Oluşan formazan boyası miktarı ortamdaki veya örnek dokudaki total safra asidi miktarıyla ilişkilidir. 540 nm'deki formazan boyasının ışık absorbansı ölçülerek ortamdaki total safra asidi tayini yapılır. Bu işlemleri gerçekleştirmek için gerekli ayıraçlar tablo13'de özetlenmiştir.



Tablo 13: Total safra asidi miktarı tayini için gerekli ayıraçlar ve içerikleri

| | |
|-----------------------------|---|
| Rekonstitüsyon tamponu (R1) | Fosfat tampon, EDTA |
| Ayıraç 2 (R2) | 3- α HSD Tris tampon |
| Ayıraç 3 (R3) | Diaforaz, NAD ⁺ , NBT, oxamic asit |
| Safra asidi standardı 2 ml | 35 μ mol /l |

İSTATİSTİK

Sonuçların değerlendirilmesi için hesaplamalarda SPSS 11,5 bilgisayar programı kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmada bağımlı değişkenlerde paired samples t-test, bağımsız değişkenlerde independent samples t-test kullanılmıştır. Eğer $p < 0.05$ ise sonuç anlamlı kabul edilmiştir.

IV-BULGULAR:

Çalışma grubunda tüm hastalar daha önce herhangi bir tedavi almamış, histopatolojisi yassı hücreli karsinom olan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubunu ise 12 hasta kord vokal polip (%80), 2 hasta reinke ödemi (% 13), 1 hasta ise entübasyon granülomu (% 7) oluşturmaktadır.

Larenks karsinomlu hastalarda ortalama semptom süresi 10,7 ay (2–60 ay) olarak bulunmuştur. Hastalar LK ile ilişkili olabilecek 9 farklı semptomla başvurmuşlardır (Tablo 11) . En sık rastlanan şikâyet ses kısıklığıdır.(% 67)

Tablo 11: Larenks kanserli hastalarda semptomların görülme sıklığı (n=21)

| Şikâyet | Sıklık (%) |
|------------------------------------|------------|
| Ses kısıklığı | 67 |
| Yutma güçlüğü | 38 |
| Ses veya ton değişikliği | 34 |
| Boğaz ağrısı | 23 |
| Nefes darlığı | 23 |
| Boğazda takılma hissi – gıcıklanma | 14 |
| Globus | 9 |
| Kulak ağrısı | 9 |
| Non-spesifik baş-boyun ağrısı | 9 |
| Boyunda kitle | 5 |

Kontrol grubunda ise ortalama semptom süresi 20 ay (2–120 ay) olarak bulunmuştur. En sık rastlanan şikâyet ses kısıklığıdır (% 87). Seste çatallanma ve ses değişiklikleri (% 60), boğazda gıcıklanma veya temizleme ihtiyacı (% 33), nefes darlığı (%13) ve globus (%7) diğer şikâyetlerdir.

LK'nın etiolojisinde sigara ve alkol kullanımı çok önemlidir. Çalışma grubunda tüm hastalar (%100) sigara kullanmaktadır. Ortalama sigara içim süresi 51,2 paket/yıl'dır. 4 hasta tanı konduğu dönemde sigara kullanmamaktadırlar.(1 hasta 17, 1 hasta 8, 1 hasta 6, 1 hasta 3 yıldır sigara kullanmamaktadır.) Kontrol grubunda ise 9 hasta (%60) sigara hikâyesi mevcuttur. Ortalama sigara içim süresi 29,4 paket/yıl'dır.

Çalışma grubunda 3 hastanın (% 14,2), kontrol grubunda 1 hastanın (%6,6) kronik alkol kullanım hikâyesi vardır.

Çalışma grubundaki hastaların tümörün yerleşim yerine göre sıklıkları tablo 12'da verilmiştir.

Tablo 12: Kontrol grubu tümörün yerleşimine göre sınıflaması

| Tümörün yerleşimi* | Sayısı (Yüzdesi) |
|--------------------|------------------|
| Supraglottik | 9 (%42,8) |
| Glottik | 12 (%57,2) |
| Subglottik | 0 (% 0) |

* Transglottik tümörler tümörün daha fazla bulunduğu bölgeye eklenmiştir.

Çalışma grubunun tümör yerleşim yeri ve TNM sınıflandırmasına göre evrelemesi tablo 13 ve 14'de sunulmuştur.

Tablo 13: TNM evrelemesi, tümörün yerleşimi ve boynun durumu ilişkisi

| | Tümörün Yerleşimi | | | Boynun durumu | | | | Toplam |
|---------------|-------------------|---------|------------|---------------|----|----|----|--------|
| | Supraglottik | Glottik | Subglottik | N0 | N1 | N2 | N3 | |
| T1 | | 6 | | 6 | | | | 6 |
| T2 | 3 | 2 | | 4 | 1 | | | 5 |
| T3 | 4 | 2 | | 4 | 2 | | | 6 |
| T4 | 2 | 2 | | | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Toplam | 9 | 12 | | 14 | 5 | 2 | 1 | 21 |

Tablo 14: TNM evrelemesi ve tümör yerleşimi

| Tümör Evresi | Tümörün Yerleşimi | | | Toplam |
|---------------|-------------------|---------|------------|--------|
| | Supraglottik | Glottik | Subglottik | |
| EVRE 1 | | 6 | | 6 |
| EVRE 2 | 2 | 2 | | 4 |
| EVRE 3 | 5 | 2 | | 7 |
| EVRE 4 | 2 | 2 | | 4 |
| Toplam | 9 | 12 | | 21 |

Çalışma grubumuzda 12 hasta (% 57,2) glottik, 9 hasta (%42,8) supraglottik yerleşimli tümöre sahiptir. Glottik kanserli hastalarımızın %66'sı erken evre (Evre 1,2), %34'ü ileri evre (Evre 3,4) larenks kanserli hastalardır. Glottik kanserli 12 hastanın 6'sı evre 1, 2'si evre 2, 2'si evre 3, 2'si ise evre 4 olarak tespit edilmiştir. Evre 1 hastaların 4'ü radyoterapi ile, 1'i laringofissür kordektomi ile tedavi edilmiştir. 1 hastaya ise önce kord vokla stripping

uygulanmıştır. Patoloji sonucunun invaziv karsinom gelmesi üzerine bu hastayada radyoterapi uygulanmıştır. Evre 2 olan 2 glottik kanserli hastanın bir tanesi hemilarenjektomi ve aynı tarafa selektif boyun diseksiyonu (zon 2,3,4), diğer hasta ile frontolateral boyun larenjektomi ve aynı tarafa selektif boyun diseksiyonu (zon 2,3,4) uygulanmıştır. Evre 3–4 olan glottik kanserli 4 hastanın hepsine total larenjektomi, bileteral boyun diseksiyonu, 3 hastaya hemitroidektomi ve bilateral zon 6 boyun diseksiyonu uygulanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki supraglottik larenks kanserli hastaların 2 tanesi (%22) erken evre (Evre 1,2), 7 tanesi (%78) ise ileri evre (Evre 3,4) larenks kanserli hastalardır. Erken evre supraglottik kanserli hastaların ikisine de supraglottik larenjektomi ve bilateral selektif (zon 2,3,4) boyun diseksiyonu yapılmıştır. İleri evre supraglottik kanserli hastaların hepsine total larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu yapılmıştır.

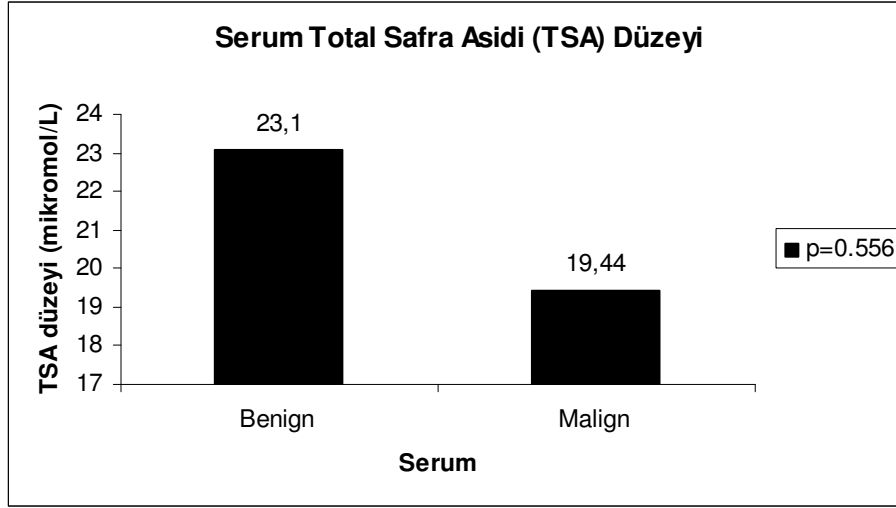
Çalışma grubumuzda T1 hastalarımızın hepsi glottik LK hastalarıdır. T1 hastalarının hepsi N0 boyuna sahiplerdi. Bu 6 hastanın 4'ü (% 66) primer radyoterapi ile tedavi edilmiştir. 1 hastaya (%17) kord vokal stripping uygulanmış, patolojinin invazif karsinom gelmesi üzerine bu hastada radyoterapi almıştır. 1 hastaya da (%17) laringofissür kordektomi uygulanmıştır.

Çalışma grubuna dâhil T2 hastaların 3'ü supraglottik yerleşimli tümörü mevcuttu. 2 tanesi glottik tümörü vardı. Bu hastaların 3'üne supraglottik larenjektomi, 1'ine hemilarenjektomi, 1'ine ise frontolateral larenjektomi yapıldı. Supraglottik hastaların 1 tanesi pre-operatif klinik olarak N1 boyuna sahipti. Tüm hastalara selektif boyun diseksiyonu (zon 2,3,4) yapıldı. N1 olan hastaya ise modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Postoperatif hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. N1 olan hastaya postoperatif radyoterapi tedavisi uygulandı.

Çalışma grubuna dâhil T3 hastaların 4'ü supraglottik, 2'si glottik başlangıçlı transglottik tümörlerdi. Bu hastaların hepsine total larenjektomi yapılmıştır. Supraglottik başlangıçlı 4 hastanın 2'sinde preepiglottik alan tutulumu mevcuttu. Tüm hastalara bilateral boyun diseksiyonu yapıldı. Preoperatif değerlendirmede N1 olan hasta tarafa modifiye radikal boyun diseksiyonu diğer tarafa selektif boyun diseksiyonu (zon 2,3,4) yapılmıştır. Ayrıca preoperatif değerlendirmede subglottik uzanımı veya cerrahi sırasında şüpheli Delphian lenf nodu varlığı bulunan 4 hastaya hemitroidektomi ve bilateral zon 6 boyun diseksiyonu uygulanmıştır.

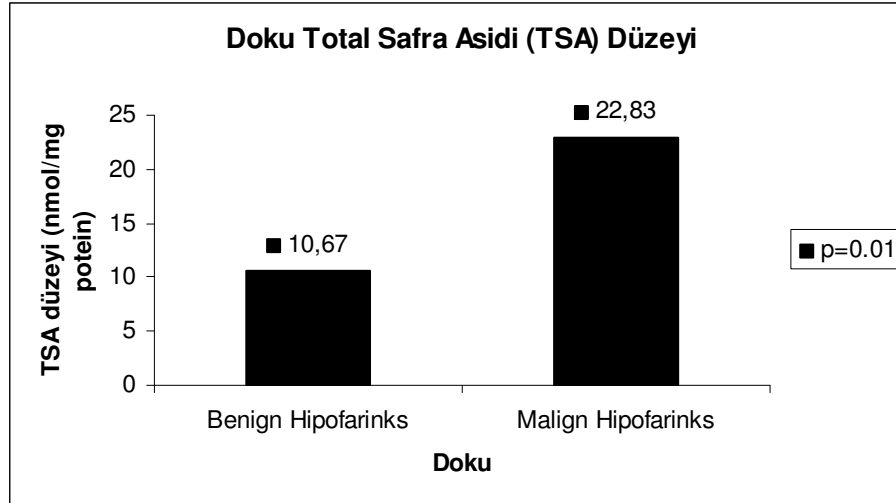
Çalışma grubuna dâhil T4 hastaların 3'ünde ekstralaringeal yayılım mevcuttu. Bir hastada priform sinüs apeksi tutuluydu. Tüm hastalara total larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu yapılmıştır. Tüm hastalara hemitroidektomi ve bilateral zon 6 boyun diseksiyonu eklenmiştir. Priform sinüs tutulumu olan hastanın rekonstriksiyonu için pediküllü pektoralis major myokutan flep kullanılmıştır.

Safra asitlerinin hipofarinks ve laringeal yapılarda düzeyini etkileyebileceğinden çalışma grubu ve kontrol grubu kan total safra asitleri düzeyleri bakılmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubu kan safra asit düzeyleri grafik 1'de verilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubu serum safra asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0.556$).



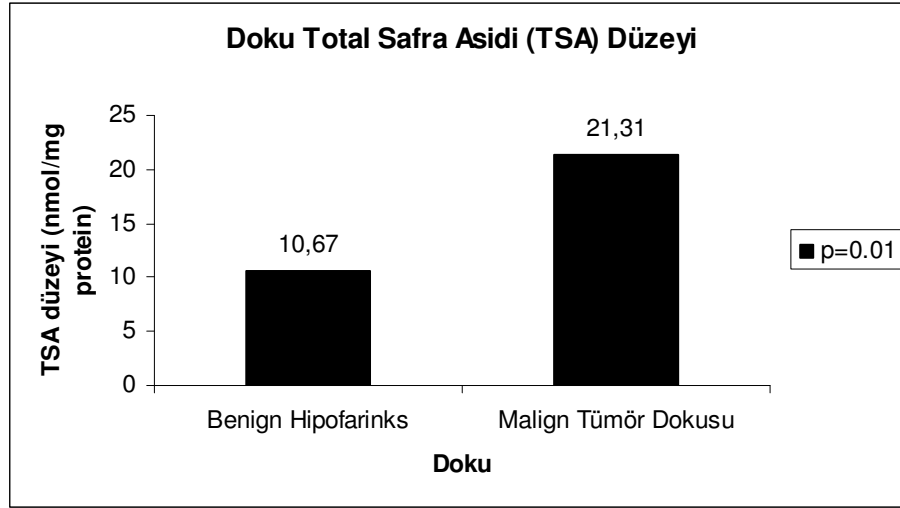
Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubu ortalama serum total safra asidi düzeyleri

Çalışma grubu hipofarinks mukozası doku total safra asidi düzeyi ile kontrol grubu hipofarinks mukozasından alınan doku total safra asidi düzeyleri grafik 2’de verilmiştir. Çalışma grubu hipofarinks mukozası total safra asidi düzeyi ile kontrol grubu hipofarinks mukozası total safra asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.01)



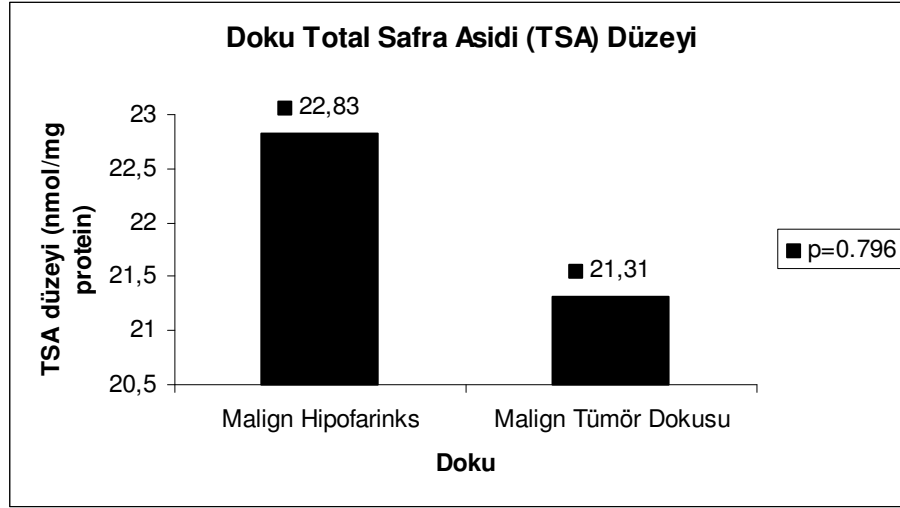
Grafik 2: Çalışma grubu ve kontrol grubu hipofarinks total safra asidi düzeyleri

Çalışma grubu tümör dokusu total safra asidi düzeyi ile kontrol grubu hipofarinks mukozasından alınan doku total safra asidi düzeyleri grafik 3’de verilmiştir. Çalışma grubu tümör dokusu total safra asidi düzeyi ile kontrol grubu hipofarinks mukozası total safra asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$).



Grafik 3: Çalışma grubu tümör dokusu ile kontrol grubu hipofarinks dokusu total safra asid düzeyleri

Çalışma grubu tümör dokusu ile çalışma grubu hipofarenks dokusu total safra asidi düzeyleri grafik 4’de verilmiştir. Çalışma grubu tümör dokusu ile çalışma grubu hipofarenks dokusu total safra asidi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.796$, $p>0.05$)



Grafik 4: Çalışma grubu tümör dokusu ile hipofarenks dokusu total safra asid düzeyleri

V-TARTIŞMA VE SONUÇ:

Larenks yassı hücreli karsinomu tüm larenks malign tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. En sık rastlanan baş boyun karsinomudur (%60). Her yıl görülen yeni kanser olgularının %3'ünü oluşturmaktadır.³⁰ Larenks karsinomu için bugüne kadar ispatlanmış risk faktörleri sigara, alkol kullanımı gibi yaşam tarzı faktörleri, viral ve toksik ajanlara maruziyet, kronik enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları ve genetik faktörlerdir. Larenks kanseri hastalarının sadece %5'i sigara kullanmayan veya 15 yıl ve ya daha uzun zamandır sigara kullanmayan hastalardan oluşmaktadır.⁷³ Özellikle bu hasta grubunda hastalığın etiolojisine genetik yatkınlık, beslenme bozukluğu, mesleki faktörler, viral enfeksiyonlar, radyasyon, çevre kirliliği gibi nedenler düşünülmektedir.^{73, 250}

GÖR ve LFR hastalığı son 20 yılda daha fazla dikkati çeken karsinojenik faktör olarak incelenmeye başlanmıştır. LFR bağımsız bir karsinojenik faktör olmakla beraber sigara ve alkol kullanımına eşlik eden karsinojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigara ve alkol larenks karsinomunun oluşumunda esas etkili faktörlerken, aynı zamanda LFR patolojisinde de rol alırlar. Tütün kullanımı alt özofagial sfinkter tonusunda düşmelere yol açar, bazal asit salınımını arttırır. Ayrıca alkol kullanımı yine tütünle beraber alt özofagial sfinkter tonusuna etkir, mide boşalmasını geciktirir ve özofagial motiliteyi azaltır.^{73, 241}

Glanz ve Kleinsasser⁸² 1976'da kronik hipertrofik larenjiti olan 35 hastadan laringeal karsinom gelişimini belirttiler. Ward ve Hanson²⁴⁴ sigara kullanmayan 19 hastada laringeal karsinom gelişimini belirttiler ve tüm hastalarda GÖR hikâyesi varlığı üzerinde durdular. Daha sonra Morrison¹⁶⁷ sigara kullanmayan T1 kord vokal karsinomu bulunan serisinde, GÖR ile birlikteliğini belirterek bu hastalarda kanser gelişiminin esas nedeninin reflü

olabileceğini söyledi. Koufman¹³³ bir grup larenks karsinomu olan hastalara double-prob pH monitörizasyon yaptı. İkinci probu üst özofagial sfinkterin yaklaşık 2 cm üzerine yerleştirdi. Hastaların %58'inde potolojik LFR saptamıştır. Freije ve arkadaşları⁶⁹ 23 sigara kullanmayan larenks karsinomlu hastanın 14'ünde reflü semptomlarının bulunduğu ve daha önce anti-reflü tedavi kullandıklarını belirtmiştir. Biacabe ve arkadaşları¹⁵ laringofaringeal karsinomu bulunan ve LFR semptomu bulunmayan 72 hastada %37 oranında LFR saptamışlardır. Smit ve arkadaşları²¹⁴ ise total larenjektomi yapılmış hastaların %82'sinde double-prob pH monitörizasyonla LFR varlığını göstermişlerdir.

Bu çalışmaların ışığı altında LFR ve GÖR özellikle sigara ve alkol kullanmayan hastalardaki esas faktör olarak, kullanan hastalarda ise tümör gelişimine yardımcı faktör olarak incelenmiştir. LFR ve GÖR'nün larenks karsinomu ile ilişkisinin saptandığı^{36, 69,73,90,239} ve ya saptanamadığı^{77,173,182} birçok çalışma mevcuttur. Geterud ve arkadaşları⁷⁷ 41 yeni tanı almış larenks kanserli hasta ile 40 sağlıklı gönüllüye özofagiel manometre ve double-prob pH monitörizasyon yapmışlar. Çalışma grubu ile kontrol grubu distal özofagus ve hipofarinks asit reflü atak sayısı, total reflü süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Yine Özlügedik ve arkadaşları¹⁸² larenks karsinomlu hasta grubu ile klinik olarak LFR'sü olan hastalara double-prob pH monitörizasyon yaptıklarında asit reflü atak sayısı ve pH<4 olan süre toplamları arasında istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Nilsson ve arkadaşlarının¹⁷³ yapmış olduğu kohort epidemiyolojik çalışmada, 1965–1997 yılları arasında İsveç de LFR veya GÖR tanısı alıp çeşitli medikal ve cerrahi tedavi uygulanan 66965 hastada laringofaringeal kanserlerin görülme oranı ile yine İsveç'te bu yıllar arasında toplumda görülen toplam laringofaringeal kanserli ile karşılaştırdıklarında LFR ve GÖR ile kanser görülme riskinin istatistiksel olarak artmadığını göstermişlerdir. LFR' nün bağımsız bir risk faktörü olamayacağını belirtmektedirler. Buna karşın El-Serag ve arkadaşları⁶⁰ yaptığı

çalışmada; ABD’de 1991 ve 1997 yılları arasında hospitalize edilerek tedavi edilen larenks karsinomu tanısı alan 8228 hasta ve farinks karsinomu tanısı alan 1912 hasta ile 1999 yılında larengial veya faringeal patoloji nedeni dışı sebeplerle hospitalize edilen sırasıyla 37,168 ve 11,076 hasta ile karşılaştırmışlar. Larenks karsinomu için risk faktörlerinin sigara, alkol kullanımı ileri yaş, erkek hasta, GÖR hastalığı olarak belirlemişlerdir. GÖR hastalığının sigara ve alkol kullanımından bağımsız laringeal kanser riskini 2 kat arttırdığını belirtmişlerdir. Qadeer ve arkadaşlarının¹⁹² yapmış olduğu meta-analizde literatürdeki çalışmaların bir kısmının kontrol gruplarının olmadığını ve çoğu çalışmaların heterojen gruplar içerdiklerini belirtmekle beraber GÖR’ün larenks karsinomu açısından bir risk faktörü olabileceğini belirtmekle beraber daha çok kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadırlar.

Bacciu ve arkadaşları⁵ yeni tanı almış hiç sigara ve alkol kullanmamış 36 larenks karsinomlu hasta ile 125 sigara ve alkol kullanmayan kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; çalışma grubunun %27,7’sine, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, endoskopi ve biyopsi ile gösterilmiş reflü özefajit saptamışlardır. Bir başka çalışmada yine Bacciu ve arkadaşları⁴ 96 sigara ve alkol alışkanlığı olmayan 96 laringeal ve faringeal hastanın %20’sinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, endoskopi ve biyopsi ile gösterilmiş reflü özefajit saptamışlardır.

LFR’ nün irritatif etkilerine bağlı kronik laringeal inflamasyon zemininde normal mukozal yüzeyde malign transformasyon gelişimi birçok çalışmacı tarafından kabul gören mekanizmadır.^{74,108,109,110,133} Reflü materyali HCl, pepsin, mukus, HCO₃, duodonal içerikler (safra ve pankreatik enzimler), intrinsik faktör, prostoglandinler, histamin ve yemekten oluşmaktadır. HCl ve pepsin GÖR ve LFR semptom ve bulgularından primer sorumlu tutulan yapılardır. Yapılan hayvan deneylerinde laringeal yapılara pH 2 ve pH 4 olan asit

damlatıldığında pH 2’de tüm dokularda inflamatuvar yanıtın oluştuğu, pH 4’te ise larengeal dokularda herhangi bir değişikliğin olmadığı görülmüş. Fakat ortama asitle beraber pepsin eklendiğinde inflamatuvar yanıtın çok fazla arttığı ve pH 6’da bile pepsinin etkin olduğu gösterilmiş.¹³³ Domuz larenksinde asit pepsin karışımına en hassas bölgenin subglottik bölge olduğu, bunu sırasıyla vokal fold, ventrikül ve posterior kommissür izlemektedir.¹³³ Ayrıca HCO₃ salgılayarak larengeal defansta en önemli enzim olan karbonik anhidraz tip III’ün vokal fold ve ventrikülde miktarının ortamda pepsin varlığında azaldığı gösterilmiştir.^{108,109}

Johnston ve arkadaşları¹¹⁰ sağlıklı gönüllüler, LFR hastalığı olan, larenks karsinomlu hastalardan aldıkları özofagial ve larengeal dokularda salınan stres proteinleri (Sep 70, Sep 53 ve Hsp 70), E-cadherin (epitelyal hücre adezyonunda görevli transmembran hücre yüzey molekülü) ve pepsin varlığını incelemiştir. Kontrol grubunun larengeal ve özofagial dokularında, LFR hastalarının ise özofagial dokularında Sep 70, Sep 53 ve Hsp 70’in artmış miktarda bulunduğunu fakat pepsinin olmadığını saptamışlardır. LFR hastalarının larengeal dokularında ise pepsinin varlığını ve Sep 70 ve Sep 53’ün azaldığı, Hsp 70’in ise arttığını saptamışlardır. Larenks karsinomlu hastaların dokularında pepsinin varlığını ve her 3 stres proteininde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca LFR hastalarının %37’sinde E-cadherin moleküllerinin kaybolduğu gözlenmiştir. Otörler bu gözlemlerini larenks epitelinde pepsine bağlı hücrel defansın zayıflaması olarak yorumlamışlardır.

Duedonal içeriklerin mideye reflüsü fizyolojik bir olaydır. Özellikle yemeklerden sonra görülür. Fakat LFR materyali içinde duedonal, pankreatik sekresyonların ve safranın bulunması normal değildir. Özofagus mukozası larenks mukozasına göre nispeten dirençli bir yapıya sahiptir. Fakat tavşan özofagus mukozasında yapılan deneyler konjuge safra asitlerinin asidik ortamda, non-konjuge safra asitlerinin ise nötral pH’da yoğun mukoza hasarı yaptığını

göstermektedir^{89,143} Johnson ve Harmon¹⁰⁷ tavşan özefagusunda yaptıkları deneylerle fizyolojik konsantrasyonlardaki safranın asidik veya bazik ortamda özefajial mukozal bariyerleri geçebildiğini göstermişlerdir. Asidik ortamda pepsin, bazik ortamda tripsin gibi proteolitik enzimlerin klinik olarak görülebilen ciddi hemorajik eroziv özefajit yaptığını bildirmişlerdir. GÖR hastalarının özofagus distal ucundan yapılan aspirasyonların incelenmesinde safra ve pankreatik enzimler sık olarak izole edilmiştir.²²²

Vaezi ve arkadaşları²³⁸ hayvanlar üzerinde yaptıkları invivo çalışmalarda özellikle konjuge safra asitlerinin HCl ile sinerjistik etki gösterdiği, yine unkonjuge safra asitlerinin yine tripsinle beraber nötral pH'da mukoza hasarı yaptıklarını göstermişlerdir. Adhami ve arkadaşları² köpeklerde yaptıkları çalışmada genel anestezi altında direk laringoskopi ile sağ kord vokale, aritenoid medial yüzüne ve post-krikoid bölgeye çeşitli pH'larda pepsin, konjuge safra asidi (taurodeoksikolik asit), unkonjuge safra asidi (kolik asit) ve tripsini haftada 3 kez olmak üzere 4 hafta boyunca uygulamışlar. İşlemin sonunda kurban edilen köpeklerin laringeal yapıları incelenmiş, larenks mukozasında en çok hasar yaratan maddelerin özellikle asidik ortamda pepsin ve konjuge safra asitleri olduğunu göstermişlerdir. En fazla doku hasarını kord vokallerde saptamışlardır. Kuvvetli bir asit süpresyonu ile tüm bu maddelerin mukozal hasar etkilerinin önlenebileceğini bildirmişlerdir. Roh ve arkadaşları¹⁹⁸ subglottik stenoz için yaptıkları hayvan deneyinde en yoğun inflamasyon ve granülasyonu asidik ortamda pepsin ve safra asidi varlığında saptamışlardır. Tüm laringeal değişikliklerin iyi bir asit süpresyonu ile engellenebileceğini belirtmişlerdir.

Sasaki ve arkadaşları²⁰⁴ farelerde yaptıkları çalışmada, normal larenks mukozası üzerine çeşitli pH'larda safra asidi (taurokolik asit, kenodeoksikolik asit) uygulamışlar. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulamışlar. Asidik ortamda taurokolik asidin, nötral

ortamda ise kenodeoksi kolik asidin histopatolojik olarak larenjit oluşturduğunu göstermişlerdir.

GÖR hastalığının özofagusta bilinen en önemli değişikliği distal özofagusta intestinal metaplazi oluşturarak Barret özofagusuna yol açmasıdır. Ayrıca Barret özofagusu zemininde adenokarsinom gelişimi iyi bilinen bir klinik durumdur.^{83,150,265} Fein ve arkadaşları,⁶³ Wilmer ve arkadaşlarının²⁵³ yaptıkları ayrı çalışmalarda sadece asit ve pepsin reflüsünde hastalarda özefajit geliştiği, ortamda ayrıca safra asitleri varlığında daha ciddi inflamasyon ve özefajit oluştuğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ortamda safra asitlerinin bulunması Barret özofagus gelişimi ve adenokanser gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Jolly ve arkadaşları¹¹¹ yaptıkları invitro çalışmada safra tuzlarının özefagus mukozasında karsinojen etkilerini incelemişlerdir. FLO-1 (Barret özefajit hücresi) ve HET1-A (normal mukoza hücresi) hücre dizilerinde asidin ve safra tuzlarının etkisiyle oluşan DNA kırılmalarını incelemişlerdir. FLO-1 ve HET1-A hücrelerinde 10 dakika aside mazuriyet (pH 3,5) DNA'da kırılmalara yol açmaktadır. Ayrıca nötral pH'da primer ve sekonder safra tuzları da FLO-1 ve HET1-A hücreleri DNA'sında kırılmalara yol açmaktadır. Fakat FLO-1 hücre dizisindeki kırılmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca LFR hastalarına verilen asit supresyon tedavisi ile safra tuzlarının tedaviye dirençli olgularda esas rol alabileceğini vurgulamışlardır. Safranın DNA hasarındaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Xiao ve arkadaşları²⁵⁸ fare derisinde asidik ortamda topoizomeraz II aracılığı ile DNA hasarı yaptıklarını göstermişlerdir. Bagchi ve arkadaşları⁶ ise asidin ve safra tuzlarının doku üzerinde oksidatif stres yaratarak serbest oksijen radikalleri oluşturduğunu ve DNA hasarı oluşturduklarını bildirmişlerdir. Scates ve arkadaşları^{208,209} ise insan safrasının direk olarak DNA hasarı yapabildiğini göstermişlerdir.

Konjuge ve unkonjuge safra tuzları normal pH'da iyonize halde bulunurlar. Fakat asidik pH'da ayrışarak serbest asit formlarına dönüşürler. Safra asitlerinin bu formu pH 3-6 arasında çok daha zararlı olduğu bilinmektedir. Bu asit pH'da lipofilik olma, hücre zarından geçebilme özelliği, intraselüler iyonizasyonla hücre içinde hapsolme ve birikmesi sonucu toksik etkileri ortaya çıkmaktadır.⁴⁷ Ayrıca hayvan deneyleriyle pepsin ve taurin ile konjuge safra asitlerinin asidik ortamda, tripsin ve unkonjuge safra asitlerinin ise alkali ortamda doku hasarı yaptıkları gösterilmiştir. Safra ve pankreatik enzimlerin birlikte hayvan özefagusunda karsinogenezi indükledikleri gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında duodonal içeriğin ortamda bulunması pepsin ve asidin tek başlarına yaptığı hasrı potansiyelize edeceği düşünülmektedir.^{144,165,259}

Freedman ve arkadaşları⁶⁸ reflü materyali içeriği ile özefagus motilitesini karşılaştırmışlar. Reflü materyalinde safra bulunması ile özefagus motilitesinin ve etkili kontraksiyonların, kontrol grubuna ve asit reflü grubuna göre anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca safra reflüsü olan grubun funduplikasyon operasyonundan 1 yıl sonra yapılan kontrol incelemelerinde safra maruziyetinde anlamlı bir düşüş saptamalarına rağmen özefagus motilite bozukluğu devam etmekteymiş.

Siklooksigenaz enzimi hücre membranuna bağlı bulunan glikoprotein yapıda bir enzimdir. Arasidonik asitten prostoglandin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar. İki alt tipi mevcuttur. Siklooksigenaz 2 (COX-2) çeşitli stimiluslar sonrası indüklenir. COX-2 enzim indüklenmesi birçok kanserin karsinogenezinden sorumlu olan mekanizma olarak düşünülmektedir.²³¹ COX-2 metabolitleri ve prostoglandinlerin hücre büyümesi üzerine etkileri vardır. İmmün sistemi baskırlar, COX-2 apoptozu inhibe eder ve kansere invaziv özellik kazandırmaktadır.²³¹ Yapılan hayvan deneylerinde artmış COX-2 ekspresyonunun tümör oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷ Yapılan çalışmalarda larenks

karsinomu ve diğ er baş boyun tümörlerinde COX–2 over-ekspresyonu gösterilmiştir. COX–2 enziminin tümörögenesis ve prognoz üzerine etkisi üzerinde durulmaktadır.^{11,28, 33} Sung MW ve arkadaşları²²⁴ insan farinks hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, safra asitlerinin özellikle asidik ortamda COX–2 over-ekspresyonuna neden olduğunu göstermişler. Safra asitleri içinde özellikle kenodeoksikolik asidin en güçlü etkiye sahip olduğunu, ayrıca kenodeoksikolik asidin, çok düşük konsantrasyonlarda COX–2 mRNA transkripsiyonunu artırdığını göstermişler. Aynı çalışmada kenodeoksikolik asit ile SNU–1041 (laringeal kanser hücre dizisi) hücre serisinde COX–2 over-ekspresyonu olduğu ve bu etkinin aktinomisin-D ile inhibe edildiğini göstermişler.

Önceden geçirilen mide cerrahisi ile larenks kanseri arasında ilişki saptanmıştır.^{23,35,73}

Bu hastalarda ki esas etkinin duedonal içerik ile post-operatif rezidü asit ve pepsine bağlanmaktadır. Özellikle tripsin gibi proteolitik enzimin varlığı, safra asitleri gibi lipofilik yapılarının, hücre membran bütünlüğünü bozucu etkileri ve hücre içinde birikme özellikleriyle kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır. Ayrıca safra asitlerinin tripsinin etkilerini arttırdığı bilinmektedir.¹⁷¹ Cammarota ve arkadaşları²³ larenks kanseri nedeniyle tedavi görmüş 828 hastanın %8,1'inde daha önce peptik veya duedonal ülser nedeniyle geçirilmiş gastrektomi hikâyesi saptamışlar. Bu hastaları benzer sigara ve alkol kullanım hikâyesi, yaş ve cinsiyet özellikleri olana myokard infarktüsü geçiren kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar. Benzer olarak Galli ve arkadaşları⁷³ daha önce gastrektomi hikâyesi bulunan 40 hastanın 6'sında(%15) larenks karsinomu veya premailgn lezyon saptamışlar. Bu çalışmanın devamını yürüten Cianci ve arkadaşları³⁵ 2003'te 93 gastrektomi hastanın 7'sinde (%7,6) larenks malign lezyonu tanımlamışlardır. Larenks karsinomu riskinin total gastrektomi ve Billroth II sonrası çok daha fazla arttığı belirtilmektedir. Mide cerrahisinden 20 yıl sonra lareneal patolojinin ortaya

çıkma riski daha fazla bulunmuştur. Bu hastaların belli aralıklarla kulak burun boğaz hekimlerince kontrolü önerilmektedir.

GÖR ve LFR hastalığı Kulak Burun Boğaz kliniklerinde giderek artan sıklıkta görülmektedir. Özellikle üst solunum yolu inflamatuvar rahatsızlıkları ile ilişkileri ortaya konmuştur. Larengofaringeal bölge kanserli hastalarla sık birlikteliği ve olası şüpheli etki mekanizmaları nedeniyle bu bölge tümörleri ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Fakat nasıl etki ettikleri kesin olarak bilinmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalar ışığında bu etki mekanizmaları tartışılmıştır.

Özellikle sigara ve alkol alışkanlığı olmayan hastalarda esas neden olarak LFR hastalığı zemininde kronik infalmasyona bağlı geliştiği varsayılmaktadır. Bu çalışmalarda asidik ortamda pepsin ve onun etkileri esas etken olarak düşünülmektedir. Fakat safra asitleride larenks mukozasında hem asidik hem nötral pH'da benzer etkileri gösterebilmektedir. Ayrıca konjuge safra asitleri normalde non-iyonize halde bulunmaktadır. Bu formları lipofiliktir ve hücre membranlarından kolayca geçebilmekte, hücreler arası yapılar ve hücre yüzey yapılarına zarar verebilmektedir. Hücre içine giren konjuge safra asitleri ortam pH değişikliği nedeniyle iyonize hale geçerek hücre içinde tuzaklanır ve birikirler. Safra asitlerinin özefagus hücre kültürlerinde DNA'da kırılmalara yol açtığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹¹ Larenks mukozası hücre içinde birikerek benzer mekanizmalarla karsinogenezde rol alabilirler.

Bizde çalışmamızda malign laringeal patolojiye sahip hastalarla, benign patolojiye sahip hastaların doku total safra asit düzeylerini karşılaştırarak arada belirgin bir fark olup olmadığına baktık. Safra asitleri laringeal yapılar esas olarak LFR yolu ile ulaşır. Kontrol olarakta hastaların ve kontrol grubunun kan düzeylerini de karşılaştırdık. Malign grupta doku total safra asidi düzeyi benign gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bize safra

asitlerinin malign transformasyonda bir etken olabileceğini düşündürmekte, fakat sigara ve alkol alışkanlığı olan kişilerde LFR daha sık rastlanmaktadır. Bu gruplarda esas etken sigara ve alkol kullanımınıdır. Fakat ortamda safra asitlerinin de bulunması bir karsinogenezde yardımcı bir faktör olabilir. Hastalardan toplanan reflü materyalinin içeriği, safra asit komponentleri ve derişimleri araştırılabilir. Bu yoğunluklardaki etkileri in vitro olarak çalışılabilir.

Çalışmamızda total safra asidi düzeyi bakımından hipofarinks ve tümör dokusu (larenks dokusu) arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Dolayısıyla reflü materyalinin sadece hipofarinks değil tüm laringofaringeal yapıları etkilediği düşünülebilir. LFR'ye bağlı olduğu düşünülen diğer laringeal patolojilerin (kontak ülser ve granülom oluşumu, subglottik stenoz vs.) etki mekanizmalarında safra asitleri, pepsin ve asitle beraber rol alabilirler.

LFR hastalığında tedavide esas ama asit supresyonuna dayanmaktadır. Tedaviye dirençli olgularda uzun süreli asit supresyon tedavisine rağmen yeterli klinik sonuç alınamayan hastalar mevcuttur. Bu durumda hem asidik hem de nötral ortamda inflamasyona neden olan safra asitleri ve alkalin reflü düşünülebilir. LFR'nün kalıcı semptomlarından pankreas ve duodenumdan salınan ve laringeal mukozada hasar yapan maddeler akla gelerek tedavide bunlar da göz önüne alınabilir ve yeni tedavi protokolleri oluşturulabilir.

Sonuç olarak larenks kanseri etyolojisinde en önemli faktörler sigara ve alkol kullanımınıdır. Fakat sigara ve alkol kullanmayan hastalarda reflünün karsinogenezden esas sorumlu faktör olarak düşünülmektedir. Reflü materyali içindeki safra asitleri malign laringeal patolojisi olan hastalarda yoğun olarak laringeal dokularda birikmektedir. Laringeal dokularda hücre içinde birikebilme özellikleri, uzun süreli kronik inflamasyona yol açabilmeleri ve insan

DNA'sında kırılmalara yol açarak mutajenik özelliklerinin bulunmasından dolayı safra asitlerinin LK etyolojisinde önemli bir etken olabilir.

VI-ÖZET

Laringofaringeal reflü toplumda sık rastlanılan bir rahatsızlıktır. Larenks kanseri ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Laringofaringeal reflü sigara ve alkol kullanan hastalarda bir ko-faktör olarak, kullanmayan hastalarda ise primer olarak karsinogenezden sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri ve hücre kültür çalışmaları safra asitlerinin laringeal ve özofageal dokularda yoğun inflamasyona neden olduğunu göstermektedir.

Biz de çalışmamızda 21 primer larenks kanserli hastanın kan, hipofarinks ve tümör dokusu total safra asidi düzeyi ile 15 benign laringeal patolojisi olan hastanın kan ve hipofarinks dokusu total safra asidi düzeylerini karşılaştırdık.

Larenks kanseri olan çalışma grubunda hipofarinks dokusu total safra asidi düzeyi benign laringeal hastalığı olan kontrol grubu hipofarinks dokusuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubu tümör dokusu total safra asidi düzeyi, kontrol grubu hipofarinks doku total safra asidi düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubu kan total safra asidi düzeyleri ve çalışma grubu hipofarinks doku total safra asidi düzeyi ile çalışma grubu tümör dokusu total safra asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak safra asitleri larenks kanserli hastaların laringeal ve hipofaringeal dokularında yoğun olarak bulunmaktadır. Safra asitlerinin inflamasyona yol açması, mutajenik potansiyelleri ve hücre içi dokularda birikmelerinden dolayı larenks kanseri etiolojisinde rol alabilirler.

VII-KAYNAKLAR

1. Adams GL: Malignant tumors of the larynx and hypopharynx. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CI, Richardson MA, Sehuller DE (Eds.) Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3. Baskı, Vol III, Mosby, 1998, s. 2130–2150
2. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 99: 2098–2106, 2004.
3. Akalin G, Atay ÖF. Larenks kanserinde patolojik özellikler. In: Larenks Kanseri ve Boyun. Ömür M (eds), İstanbul. Haseki Hastanesi Vakfı, 1992, s 15–18.
4. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, Bacciu S, Ferri T. Reflux esophagitis as a possible risk factor in the development of pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma. *Tumori* 89: 485–487, 2003.
5. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, Ferri T, Muzzetto P, Leandro G, Di Mario F, Bacciu S. Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 29: 545–548, 2004.
6. Bagchi D, McGinn TR, Ye X, Balmoori J, Bagchi M, Stohs SJ, Kuszynski CA, Carryl OR, Mitra S. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci. Dec* 44: 2419–2428, 1999.
7. Bailey BJ: Early Glottik and Supraglottik Carcinoma. In: Bailey BJ, Calhoun KH (Eds). *Head and Neck Surgery-Otorhinolaryngology* 3. Baskı, Vol II, Williams & Wilkins, 2001, s. 1469–1482

8. Bain WM, Harrington IW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 93: 175–179, 1983
9. Batman F, Arslan S. Karaciğer fizyolojisi ve fonksiyonları. In: *Temel Cerrahi cilt 2* Sayek İ (ed). Güneş Kitabevi, Ankara 1996, s 1205–1217
10. Batsakis JG, El Naggar A. Basaloid-squamous carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 919–920, 1989
11. Bayazit YA, Büyükberber S, Sari I, Camci C, Ozer E, Sevinc A, Karakok M, Kanlikama M, Mumbuc S. Cyclo-oxygenase 2 expression in laryngeal squamous cell carcinoma and its clinical correlates. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 66: 65–69, 2004.
12. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 649–652, 2002.
13. Benoit JG, Gosselin J, Gulane RJ, Irisb Jc. Cancer of larynx, paranasal sinuses, and temporal bone. Lee KJ. *Essential Otolaryngology Head. Neck Surgery*, Appleton-Lange 555–580, 1995.
14. Bernstein LM, Baker LA. Clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 34: 760–781, 1958
15. Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O, Hartl DM, Bouchoucha M, Brasnu D. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. *Head Neck* 20: 510–514, 1998.
16. Bianchi Porro G, Pace F. Comparison of three methods of intraesophageal pH recordings in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 23: 743–750, 1988.

17. Bocca E. Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection. *J Laryngol Otol* 80: 831–838, 1966
18. Bocca E. Supraglottic cancer. *Laryngoscope* 85: 1318–1326, 1975
19. Bonavina L, Evander A, DeMeester TR, Walther B, Cheng SC, Palazzo L, Concannon JL. Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardia. *Am J Surg* 151: 25–34, 1986.
20. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 21: 694–702, 1999.
21. Brownlow H, Whitmore I, Willan PL. A quantitative study of the histochemical and morphometric characteristics of the human cricopharyngeus muscle. *J Anat* 166: 67–75, 1989.
22. Burch JD. Tobacco, alcohol, asbestos and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 67: 1219–1223, 1981.
23. Cammarota G, Galli J, Cianci R, De Corso E, Pasceri V, Palli D, Masala G, Buffon A, Gasbarrini A, Almadori G, Paludetti G, Gasbarrini G, Maurizi M. Association of laryngeal cancer with previous gastric resection. *Ann Surg* 240: 817–824, 2004.
24. Carballo F. Efficiency of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 65(Supp 1): 105–111, 2005.
25. Castell DO, Harris LD. Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. *N Engl J Med* 282: 886–889, 1970
26. Castell DO. Physiology and pathophysiology of the lower esophageal sphincter. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 84: 569–575, 1975.

27. Celik M, Alkan Z, Ercan I, Ertasoglu H, Alkm C, Erdem L, Turgut S, Ertekin C. Cricopharyngeal muscle electromyography in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 115: 138–142, 2005
28. Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 59: 991–994, 1999.
29. Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 15: 152–159, 1999.
30. Chen MY, Ott DJ, Casolo BJ, Moghazy KM, Koufman JA. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 460–462, 1998.
31. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 78: 1937–1940, 1968
32. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 112: 1798–1810, 1997.
33. Cho EI, Kowalski DP, Sasaki CT, Haffty BG. Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of COX-2 expression for local relapse in T1-2N0 larynx cancer treated with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 114: 2001–2008, 2004.
34. Chomchai JS, Du W, Sarkar FH, Li YW, Jacobs JR, Ensley JF, Sakr W, Yoo GH. Prognostic significance of p53 gene mutations in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 109:455–459,1999.

35. Cianci R, Galli J, Agostino S, Bartolozzi F, Gasbarrini A, Almadori G, D'Ugo D, Gasbarrini G, Cammarota G. Gastric surgery as a long-term risk factor for malignant lesions of the larynx. *Arch Surg* 138: 751–755, 2003.
36. Copper MP, Smit CF, Stanojic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 110: 1007–1011, 2000.
37. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Disease of The Head and Neck. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Staff (eds). 4. Baski, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, s 816–817.
38. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc* 20(Suppl 2): 462–466, 2006
39. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause C, Schuller DE (eds.). Mosby-Year Book, Inc, 1993, s. 2130-2175
40. Darian GB, Di Marco AF, Kelsen SG: Effects of progressive hypoxia on parasternal, costal, and crural diaphragm activation. *J Appl Physiol* 66: 2579–2584, 1989.
41. Davis RK. Prognostic variables in head and neck cancer: Tumor site, stage, nodal status, differantiation and immun status. *Otolaryngologic Clinics of North America* 18: 411–419, 1985.
42. de Oliveira DE, Bacchi MM, Macarenco RS, Tagliarini JV, Cordeiro RC, Bacchi CE. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, p53 expression, and cellular proliferation in laryngeal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 126: 284–93, 2006
43. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Diet and risk of ncer of the upper aerodigestive tract--II. *Nutrients. Oral Oncol.* 35:22-26, 1999.

44. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 78: 1941–1947, 1968.
45. Delahunty JE. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol* 86: 335–342, 1972.
46. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115: 946-957, 2005.
47. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 231: 303–321, 2000.
48. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut* 29: 1020–1028, 1988.
49. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, Reed W, Narielvala FM, Hetzel DJ, et al. Omeprazole v ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 35: 590–598, 1994.
50. Dent J. Patterns of lower esophageal sphincter function associated with gastrooesophageal reflux. *Am J Med* 103: 29–32, 1997.
51. Derienzo DP, Greenberg SD, Fraire AE. Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women. *Arch Otolaryngol* 117: 681-684, 1991
52. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastrooesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 94: 1434–1442, 1999.
53. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastrooesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 100: 190–200, 2005.

54. Di Baise JK, Lof J, Quigley EMM. Can symptoms predict esophageal motor function or acid exposure in gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 32: 128–132, 2001
55. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 97: 843–850, 2002.
56. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med*;307:1547–1552, 1982.
57. Donnelly WH. Histopathology of endotracheal intubation an autopsy study of 99 cases. *Arch Pathol* 88: 511–520, 1969
58. Dursun G, Keser R, Akturk T, Akiner MN, Demireller A, Sak SD. The significance of pre-epiglottic space invasion in supraglottic laryngeal carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254(Supp 1): 110–112, 1997
59. Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001
60. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 96: 2013–2018, 2001.
61. Esposito ED, Motta S, Cassiano B, Motta G. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:253–257, 2001
62. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 98(3 Suppl): 2- 7, 2003.

63. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG, DeMeester TR. Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1: 27–33, 1997.
64. Ferlito A, Nicolai P, Montaguti A, Cecchetto A, Pennelli N. Chondrosarcoma of the larynx: review of the literature and report of three cases. *Am J Otolaryngol* 5: 350–359, 1984.
65. Ferlito A, Olofsson J, Rinaldo A. Barrier between the supraglottis and the glottis: myth or reality? *Ann Otol Rhinol laryngol* 106: 716–719, 1997
66. Festen HP, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. The Dutch Reflux Study Group. *Am JGastroenterol* 94: 931–936, 1999.
67. Flanders WD, Rothmann KJ. Occupational risk for laryngeal cancer. *Am J Public Health* 72:369-372, 1982
68. Freedman J, Lindqvist M, Hellstrom PM, Granstrom L, Naslund E. Presence of bile in the oesophagus is associated with less effective oesophageal motility. *Digestion* 66: 42–48, 2002.
69. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 17: 386–390, 1996.
70. Friedmann I, Piris L The Larynx. In: *Nose Throat and Ear, Systemic Pathology*. Friedmann I (eds). London, Melbourne and NewYork, Churcill Livingstone, 1986, s 210–249.
71. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M: Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 102: 575–580, 1987.

72. Furuta K, Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, Miki M, Azumi T, Fujisawa T, Katsube T, Kinoshita Y. Tolerance to H2 receptor antagonist correlates well with the decline in efficacy against gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1581–1585, 2006.
73. Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, Almadori G. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 112: 1861–1865, 2002.
74. Galli J, Cammarota G, De Corso E, Agostino S, Cianci R, Almadori G, Paludetti G. Biliary laryngopharyngeal reflux: a new pathological entity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 14: 128–132, 2006.
75. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1–3). *Head Neck* 22: 386–392, 2000.
76. Gerhardt DC, Shuck TJ, Bordeaux RA, Winship DH. Human upper esophageal sphincter. Response to volume, osmotic, and acid stimuli. *Gastroenterology* 75: 268–274, 1978
77. Geterud A, Bove M, Ruth M. Hypopharyngeal acid exposure: an independent risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope* 113: 2201–2205, 2003.
78. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well can quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci* 40: 1317–1324, 1995.
79. Gielkens HA, Lamers CB, Masclee AA. Effect of amino acids on lower esophageal sphincter characteristics and gastroesophageal reflux in humans. *Dig Dis Sci* 43: 840–846, 1998

80. Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW, Koufman J. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 913–921, 2005.
81. Giron J, Joffre P, Serres-Cousine O, Senac JP. CT and MR evaluation of laryngeal carcinomas. *J Otolaryngol*. 22:284-293, 1993.
82. Glanz H, Kleinsasser O. Chronic laryngitis and carcinoma *Arch Otorhinolaryngol* 212: 57–75, 1976
83. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 25: 982–993, 1994.
84. Hamid O, El Fiky L, El Arab LE, El Beltagy Y, Amin R. Small cell carcinoma of the larynx: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 647, 2005
85. Hanks JB, Fisher SR, Meyers WC, Christian KC, Postlethwait RW, Jones RS: Effect of total laryngectomy on esophageal motility. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90: 331-334, 1981.
86. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ: Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:550–555, 1995
87. Hanson DG, Jiang JJ: Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med*. 108(4A):112S-119S, 2000
88. Harding SM. GERD, airway disease, and the mechanisms of interaction. In: *Gastroesophageal reflux disease and airway disease*. Stein MR (Ed). Marcel Dekker, New York, 1999 s.139–178.
89. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 26: 65–72, 1981.

90. Harrill WC, Stasney CR, Donovan DT. Laryngopharyngeal reflux: a possible risk factor in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 598–601, 1999.
91. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 80: 6–9,1971.
92. Heidelbaugh JJ, Nostrant TT, Kim C, Van Harrison R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 68: 1311–1318, 2003.
93. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, Teeter BC, Hogan WJ, Arndorfer RC. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology* 85: 607–612, 1983.
94. Henderson RD. The esophagus: Reflux and primary motor disorders. Williams & Willkins, Baltimore, 1980 s 279–294
95. Henderson RO. The Esophagus: Reflux and primary motor disorders. Williams&Wilkins, Baltimore 1980, 279
96. Hicks WL Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, Loree TR. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 57–61, 1999.
97. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 111: 1742–1745, 2001.
98. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 31: 259–66. 2006
99. Holloway RH, Lyrenas E, Ireland A, Dent J. Effect of intraduodenal fat on lower esophageal sphincter function and gastro-esophageal reflux. *Gut* 40: 449–453, 1997

100. Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 103: 91–96, 1997
101. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 100: 305–310, 1991.
102. Jaiswal VR, Hoang MP. Primary combined squamous and small cell carcinoma of the larynx: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 128: 1279–82, 2004
103. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 87: 1102–1111, 1992.
104. Janfaza P, Nadol JB, Gala R, Fabian RL, Montgomery WW. *Surgical Anatomy of the Head and Neck*. Williams & Wilkins, 2001
105. Ji W, Yu J, Guan C. Pathologic features of occult lymphatic metastasis in supraglottic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 114: 88–89, 2001
106. Johnson LF. 24-Hour monitoring in the study of gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*, 2: 387–399, 1980
107. Johnson LF, Harmon JW. Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 8(Supp 1): 26–44, 1986.
108. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 481-491, 2003
109. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 114: 2129–2134, 2004

110. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, Postma GN, Belafsky PC, Birchall M, Koufman JA. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115: 47–58, 2006.
111. Jolly AJ, Wild CP, Hardie LJ. Acid and bile salts induce DNA damage in human oesophageal cell lines. *Mutagenesis* 19: 319–324, 2004.
112. Kacker A, Wolden S, Pfister DG. Cancer of the larynx in: Myers EN, Suen JY, Myers JN. *Cancer of the Head and Neck*. 4. Baskı, Philadelphia. Saunders publication, 333–377, 2003
113. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 92: 466–471, 1987.
114. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 110: 1982–1996, 1996.
115. Kaiser NK, Spector GJ. Tumors of the Larynx and Laryngopharynx. In: Ballenger JJ, (ed) *Diseases of the Nose Throat Ear Head and Neck*. Philadelphia. Lea and Febiger, 1991, s 682-688.
116. Kapil U, Singh P, Bahadur S, Shukla NK, Dwivedi S, Pathak P, Singh R. Association of vitamin A, vitamin C and zinc with laryngeal cancer. *Indian J Cancer* 40: 67-70, 2003
117. Karasalihoğlu AR. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş - Boyun Cerrahisi* (2.Baskı) Ankara, Güneş Kitabevi,1992, s 187–191 ve 204–206.
118. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO: Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol* 90: 280–284, 1995.

119. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Bilimsel Tıp Yayinevi, 2002, s. 539-581
120. Khalbuss WE, Marousis CG, Subramanyam M, Orlando RC. Effect of HCl on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 108: 662–72, 1995.
121. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, Kim ES, Cooper JS, Benner SE, Winn R, Pajak TF, Williams B, Shenouda G, Hodson I, Fu K, Shin DM, Vokes EE, Feng L, Goepfert H, Hong WK. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 441–450, 2006
122. Kirchner J, Som M: Clinical and histopathological observations and supraglottic cancer *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80: 638–644, 1971.
123. Kirchner JA, Som ML. The anterior commissure technique of partial laryngectomy: clinical and laboratory observations. *Laryngoscope* 85: 1308–1317, 1975
124. Kirchner JA. Closure after supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope* 89: 1343–1344, 1979
125. Kirchner JA, Canter D. The larynx. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Stenberg SS (eds). New York, Raven Press, 1994, s 900–906.
126. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 115:1473–1478, 2005
127. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 110: 1462–1466, 2000.

128. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, Menck HR. Commission on Cancer, American College of Surgeons; American Cancer Society. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer* 92: 110–20, 2001
129. Koelz HR, Birchler R, Bretholz A, Bron B, Capitaine Y, Delmore G, Fehr HF, Fumagalli I, Gehrig J, Gonvers JJ. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology* 91: 1198–1205. 1986.
130. Korn O, Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Stein HJ. Anatomic dilatation of the cardia and competence of the lower esophageal sphincter: a clinical and experimental study. *J Gastrointest Surg* 4: 398–406, 2000
131. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 385–8, 2000.
132. Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: The diagnostic role of Ambulatory 24-hour pH monitoring. *J Voice* 2: 78-89, 1988.
133. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1–78, 1991
134. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice* 10: 215–216, 1996.
135. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 385–388, 2000.

136. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 127: 32–35, 2002
137. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 108(8 Pt 1): 1146–1149, 1998.
138. Lamers CB. The changing role of H₂-receptor antagonists in acid-related diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8(Supp 1): 3–7, 1996.
139. Lang IM, Shaker R. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 103: 50–55, 1997.
140. Larson J, Adams G, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:14, 1990
141. Lee KJ. *Essential Otolaryngology*. Stamford: Appleton & Lange, 1995
142. Lewis JE, Olsen KD, Inwards CY. Cartilaginous tumors of the larynx: clinicopathologic review of 47 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 94–100, 1997.
143. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 92: 276–284, 1982.
144. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology*. 85: 621–628, 1983.
145. Little AG, Martinez EI, DeMeester TR, Blough RM, Skinner DB. Duodenogastric reflux and reflux esophagitis. *Surgery*. 96: 447–454, 1984.

146. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB: Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94(5 Pt 1): 516–519, 1985.
147. Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, Haudenschild C, Lane TF, Hla T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 276: 18563–18569, 2001.
148. Loughlin CJ, Koufman JA, Averill DB, Cummins MM, Kim YJ, Little JP, Miller IJ Jr, Meredith JW.: Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope* 106(12 Pt 1):1506–1509, 1996.
149. Loughlin CJ, Koufman JA.: Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 106:1502–1505,1996
150. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 93: 916–919, 1998.
151. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265–275, 1951.
152. Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 90(5 Pt 1): 460-464, 1981.
153. Marks JE, Breaux S, Smith PG, Thawley SE, Spector GG, Sessions DG: The need for elective irradiation of occult lymphatic metastasis from cancers of the larynx and pyriform sinus. *Head Neck* 8: 3–8, 1985.
154. Marshall RE, Anggiansah A, Anggiansah CL, Owen WA, Owen WJ. Esophageal body length, lower esophageal sphincter length, position and pressure in health and disease. *Dis Esophagus* 12: 297–302, 1999.

155. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, Conci A, Gozzetti G. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 34: 71–78, 1989
156. Mattox HE, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 89: 345–356, 1990.
157. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective neck irradiation in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg.* 3: 15–20, 1980.
158. Miller FA, Dovale J, Gunther T. Utilization of inlying pH probe for evaluation of acid-peptic diathesis *Arch Surg* 89: 199–203, 1964.
159. Million RR, Cassisi NJ. Larynx, In Million RR, Cassisi NJ (eds) *Management of head and neck cancer.* Philadelphia JB. Lippincott 315-365, 1984
160. Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol* 15: 264–278, 2002.
161. Mittal RK, Rochester OC, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest* 81: 1182–1189, 1988.
162. Mittal RK, McCallum RW: Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter on patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 95: 593–599, 1988.
163. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109: 601–610, 1995
164. Mittal RK, Balaban OH: The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 336: 924–932, 1997

165. Miwa K, Sahara H, Segawa M, Kinami S, Sato T, Miyazaki I, Hattori T. Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J Cancer* 67: 269–274, 1996.
166. Moe K, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 644–648, 1996.
167. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 99: 370–373, 1988
168. Munoz A, Ramos A, Ferrando J, Gomez B, Escudero L, Relea F, Garcia-Prats D, Rodriguez F. Laryngeal carcinoma: sclerotic appearance of the cricoid and arytenoid cartilage CT pathologic correlation. *Radiology*. 189: 433-437, 1993.
169. Nakayama M, Brandenburg JH. Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:950-957, 1993
170. Naya MJ, Pereboom D, Ortego J, Alda JO, Lanas A. Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsin induced oesophagitis in rabbits *Gut* 40: 175–181, 1997.
171. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 44: 598–602, 1999.
172. Nicolai P, Ferlito A, Sasaki CT, Kirchner JA. Laryngeal chondrosarcoma: incidence, pathology, biological behavior, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 515–523, 1990.
173. Nilsson M, Chow WH, Lindblad M, Ye W. No association between gastroesophageal reflux and cancers of the larynx and pharynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1194–1197, 2005.

174. Nural H. Larenks Kanseri Epidemiyoloji. in: Ömür M (ed). Larenks Kanseri ve Boyun. İstanbul. Haseki Hastanesi Vakfı, 1992 s 33–37.
175. Olofsson J, van Nostrand AW. Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. 139 cases studied by whole organ serial sectioning. *Acta Otolaryngol Suppl* 308: 1–84, 1973
176. Olsen NR: Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Clin North Am* 24: 1201–1213, 1991
177. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Elin Invest* 68: 286–293, 1981.
178. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW. Mechanisms of H⁺ injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 246: 718–724, 1984.
179. Orlando RC. Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus. *Am J Med* 108: 104–108, 2000.
180. Ott DJ, Ledbetter MS, Koufman JA, Chen MY. Globus pharyngeus: radiographic evaluation and 24-hour pH monitoring of the pharynx and esophagus in 22 patients. *Radiology* 191: 95–97, 1994.
181. Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:389–392, 2000
182. Ozlugedik S, Yorulmaz I, Gokcan K. Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263: 339–343, 2006.

183. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 115: 1230–1238, 2005.
184. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin*. 46; 5–27, 1996
185. Patel SG, Rhys-Evans P, Montgomery PQ. Tumors of the larynx in: Principles and practice of head and neck oncology. Rhys-Evans P, Montgomery PQ, Gullane PJ (eds) Martin Dunitz Publishing, London and New York 2003, s. 279–310
186. Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Cancer* 58: 928–934, 1986.
187. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 831–836, 2000.
188. Picarillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:83–92, 1994
189. Pincus RL, Kim HH, Silvers S, Gold S. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. *Ear Nose Throat J* 85: 174–178, 2006.
190. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 933–938, 2002.
191. Pou AM, Vrabec JT, Jordan J, Wilson D, Wang S, Payne D. Prevalence of herpes simplex virus in malignant laryngeal lesions. *Laryngoscope*. 110(2 Pt 1): 194-197, 2000

192. Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope* 115: 486–491, 2005.
193. Radmark T, Petterson GB: The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to the gastroesophageal antireflux barrier. An experimental study in the dog. *Scand J Gastroenterol* 24: 85–94, 1989.
194. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, Peretti G, Antonelli AR. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 24: 913–920, 2002.
195. Richter JE, Casteli DO: Drugs, foods, and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis *Med Clin North Am* 65: 1223–1234, 1981.
196. Robin PE, Olofson J. Tumours of the Larynx. In: Stell PM, Kerr AG, (eds). *Scott-Brown's Otolaryngology*. Cilt 5. London. Butterworth, 1987, s 194–224.
197. Rodrigo J, Hernandez CJ, Vidal MA, Pedrosa JA. Vegetative innervation of the esophagus III. Intraepithelial endings. *Acta Anat* 92: 242–258, 1975.
198. Roh JL, Lee YW, Park HT. Effect of acid, pepsin, and bile acid on the stenotic progression of traumatized subglottis. *Am J Gastroenterol* 101: 1186–1192, 2006.
199. Rosai J. Trachea and Larynx, Minor and Major Salivary Gland. In: Ackermans *Surgical Pathology* Stamathis G (eds). 7. Baskı, St. Louis, Mosby Company, 1989, s 254–257 ve 639–673.
200. Rosai J. Larynx and trachea. In: Rosai J, ed. *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis: Mosby 314–332, 1996
201. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscle. *N Engl J Med* 307: 786–97, 1982

202. Salerno G, Di Vizio D, Staibano S, Mottola G, Quaremba G, Mascolo M, Galli V, De Rosa G, Insabato L. Prognostic value of p27Kip1 expression in basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *BMC Cancer* 6: 146–156, 2006.
203. Sanaç Y. Safra kesesi. In: *Temel Cerrahi cilt 2 Sayek İ* (ed). Güneş Kitabevi, Ankara 1996, s 1280–1292
204. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 192–197, 2005.
205. Sato K, Nakashima T. Vitamin A-storing stellate cells in the human newborn vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 517–24, 2005
206. Sato K. Laryngopharyngeal reflux disease with nocturnal gastric acid breakthrough while on proton pump inhibitor therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Jul 15; [Epub ahead of print]
207. Satolof RT: Contact ulcers and granulomas of the larynx. In: *Curent therapy in otolaryngology-head and neck surgery*. Gates GA (ed). 6. Baskı, Mosby-year book, St. Louis, 1998.
208. Scates DK, Spigelman AD, Phillips RK, Venitt S. Differences in the levels and pattern of DNA-adduct labelling in human cell lines MCL-5 and CCRF, proficient or deficient in carcinogen-metabolism, treated in vitro with bile from familial adenomatous polyposis patients and from unaffected controls. *Carcinogenesis* 17: 707–713, 1996.
209. Scates DK, Spigelman AD, Phillips RK, Venitt S. The use of ³²P-postlabelling in studies of the nature and origin of DNA adducts formed by bile from patients with familial adenomatous polyposis and from normal patients. *Mutat Res* 378: 113–125, 1997.

210. Shah JP: Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160: 405–409, 1990.
211. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL: Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 109: 1575-1582, 1995
212. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 99: 1037–1343, 2004.
213. Silvestri F, Bussani R, Stanta G. Supraglottic versus glottic laryngeal cancer: epidemiological and pathological aspects. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 54: 43–48, 1992.
214. Smit CF, Tan J, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Brandsen M, Grolman W, Schouwenburg PF. High incidence of gastropharyngeal and gastroesophageal reflux after total laryngectomy. *Head Neck* 20: 619–622, 1998.
215. Smit CF, van Leeuwen JA, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Semin A, Tan J, Schouwenburg PF. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 827–830, 2000.
216. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 124: 28–32, 1998.
217. Som ML: Conservation surgery for conservation of the supraglottis. *J Laryngol Otol* 84:665–678, 1970.

218. Sone M, Uchida I, Tominaga M, Sugiura S, Nagasaka T, Nakashima T. Small cell carcinoma of the larynx treated with irinotecan and cisplatin. *Auris Nasus Larynx* 33: 223–225, 2006
219. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2331–2338, 2001.
220. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 56: 912–914, 1969.
221. Stell PM. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 13: 399–409, 1988
222. Stipa F, Stein HJ, Feussner H, Kraemer S, Siewert JR. Assessment of non-acid esophageal reflux: comparison between long-term reflux aspiration test and fiberoptic bilirubin monitoring. *Dis Esophagus* 10: 24–28, 1997.
223. Strojjan P, Smid L, Cizmarevic B, Zagar T, Auersperg M. Verrucous carcinoma of the larynx: Determining the best treatment option. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr 18; [Epub ahead of print]
224. Sung MW, Roh JL, Park BJ, Park SW, Kwon TK, Lee SJ, Kim KH. Bile acid induces cyclo-oxygenase-2 expression in cultured human pharyngeal cells: a possible mechanism of carcinogenesis in the upper aerodigestive tract by laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 113: 1059–1063, 2003.
225. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birehall J, Perason JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 112: 1930–1934, 2002.

226. Thabet HM, Sessions DG, Gado MH, Gnepp DA, Harvey JE, Talaat M. Comparison of clinical evaluation and computed tomographic diagnostic accuracy for tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 106(5 Pt 1): 589–594, 1996.
227. Thawley SE. Cysts and tumors of the larynx. *Otolaryngology*, 3. Baski W. B. Saunders Company, 1991 s:2307–2369
228. Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 28: 233–240, 2001
229. Toohill RJ, Kuhn JC: Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 103: 100–106, 1997.
230. Toohill RJ, Ulualp SO, Shaker R: Evaluation of gastroesophageal reflux in patients with laryngotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:1010–1014, 1998
231. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 83: 493–501, 1995.
232. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 108: 1354–1357, 1998.
233. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 672–677, 1999.
234. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:725–730, 1999
235. Ulualp SO, Toohill RJ: Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 33: 785–801, 2000

236. Ulualp SO, Gu C, Toohill RJ, Shaker R. Loss of secondary esophageal peristalsis is not a contributory pathogenetic factor in posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 152–157, 2001
237. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 13: 197–202, 1999.
238. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 108: 1897–1907, 1995.
239. Vaezi MF. Gastroesophageal reflux disease and the larynx. *J Clin Gastroenterol* 36: 198–203, 2003.
240. Vakil NB, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Vanagunas A. Absence of an upper esophageal sphincter response to acid reflux. *Am J Gastroenterol* 84: 606–610, 1989.
241. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 258: 2077–2079, 1987.
242. Vlock DR, Schantz SP, Fisher SG, Savage HE, Carey TE, Wolf GT. Clinical correlates of circulating immune complexes and antibody reactivity in squamous cell carcinoma of the head and neck. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11: 2427–2433, 1993.
243. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol* 17: 1158–1166, 1986
244. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 98: 1195–1199, 1988.

245. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a paradigm: the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *Laryngoscope* 105: 1129–1133, 1995
246. Wetscher GJ, Hinder PR, Bagchi D, Perdakis G, Redmond EJ, Glaser K, Adrian TE, Hinder RA. Free radical scavengers prevent reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 40: 1292–1296, 1995
247. White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in animal model. *Laryngoscope* 112: 955–961, 2002.
248. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 92: 1694–1698, 1987
249. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. . Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24 hour pH study. *Am J Gastroenterol* 84: 1503–1508, 1989
250. Wight R, Paleri V, Arullendran P. Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 73–77, 2003.
251. Williams DW. Imaging of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 30: 35–59, 1997.
252. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst.* 58: 525-547, 1977.
253. Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, Bobbaers H. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 116: 1293–1299, 1999.

254. Wilson JA, White A, von Haacke NP, Maran AG, Heading RC, Pryde A, Piris J. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 405–410, 1989.
255. Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ: Barret's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 92: 118–124, 1987.
256. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, Wormald PJ. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope* 114: 1582–1585, 2004.
257. Wright RC, Rhodes KP. Improvement of laryngopharyngeal reflux symptoms after laparoscopic Hill repair. *Am J Surg* 185: 455-461, 2003
258. Xiao H, Li TK, Yang JM, Liu LF. Acidic pH induces topoisomerase II-mediated DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 5205–5210, 2003.
259. Yamashita Y, Homma K, Kako N, Clark GW, Smyrk TC, Hinder RA, Adrian TE, DeMeester TR, Mirvish SS. Effect of duodenal components of the refluxate on development of esophageal neoplasia in rats. *J Gastrointest Surg* 2: 350–355, 1998.
260. Yamato S, Saha JK, Goyal RK. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci* 50: 1263–1272, 1992
261. Yazıcıoğlu E. Larenksin Malign Neoplazmaları. Çelik O (ed). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2002 s 660–664.
262. Yeager VL, Archer CR. Anatomical routes for cancer invasion of laryngeal cartilages. *Laryngoscope* 92: 449–453, 1982.
263. Yellon RF, Parameswaran M, Brandom BW. Decreasing morbidity following laryngotracheal reconstruction in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 41: 145–154, 1997.

264. Zalzal GH, Choi SS, Patel KM. The effect of gastroesophageal reflux on laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 297–300, 1996.
265. Zaninotto G, Portale G, Parenti A, Lanza C, Costantini M, Molena D, Ruol A, Battaglia G, Costantino M, Epifani M, Nicoletti L. Role of acid and bile reflux in development of specialised intestinal metaplasia in distal oesophagus. *Dig Liver Dis* 34: 251–257, 2002.