



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

ENDOLARENGEAL MİKROCERRAHİ SONRASI UYGULANAN
LARENDOFARENGEAL REFLÜ TEDAVİSİNİN
YARA İYİLEŞMESİ VE SES KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Talip ÖZDEMİRCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



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

ENDOLARENGEAL MİKROCERRAHİ SONRASI UYGULANAN
LARENDOFARENGEAL REFLÜ TEDAVİSİNİN
YARA İYİLEŞMESİ VE SES KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Talip ÖZDEMİRCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H. Hakan COŞKUN

BURSA-2010

ÖZET

Endolaregeal Mikrocerrahi Sonrası Uygulanan Larengofaregeal Reflü Tedavisinin Yara İyileşmesi ve Ses Kalitesi Üzerine Etkisi

Bu çalışmanın amacı, vokal kordun benign mukozal lezyonlarının tedavisi için uygulanan endolaregeal mikrocerrahi sonrası verilen larengofaregeal reflü (LFR) tedavisinin, yara iyileşmesi ve ses kalitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Kasım 2007–Şubat 2010 tarihleri arasındaki 27 aylık süre içerisinde, vokal kordda polip, nodül, kist, lökoplaki, Reinke ödemi veya sulkus vokalis tanısı konup, endolaregeal mikrocerrahi (EM) operasyonu yapılan, 42 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 24'ü erkek, 18'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı: 43,59y ± 10,18 (24-61y) idi. Tüm hastalara preoperatif dönemde videolaringostroboskopi (VLS) ve kompüterize ses analizi yapıldı. Tüm hastalar standart süspansiyon mikrolaringoskopik yöntemle opere edildi. Hastalar operasyondan sonra patolojilerine göre iki ayrı gruba ayrılarak, bir gruba postoperatif oral alımı takiben LFR tedavisi başlandı. Diğer grup ise LFR tedavisi verilmeden takip edildi. Tüm hastalar postoperatif 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 2. ay ve 6. ay kontrole çağrıldı. Her kontrolde tüm hastaların VLS kayıtları alındı. Postoperatif 1. ay, 2. ay ve 6. aylarda ses analizi kayıtları da alınıp tüm parametreler ayrı ayrı incelendi.

LFR tedavisi alan grupta, LFR tedavisi almayan gruba göre vokal korddaki iyileşmenin daha erken dönemde başladığı ve sesin normale daha kısa zamanda döndüğü gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yara iyileşmesi ve ses kalitesindeki düzelmelerin, zamana göre değişimini ortaya koyma açısından VLS ve ses analizi parametreleri birbirleriyle korele bulundu.

Sonuçlar, vokal kordun benign mukozal lezyonlarının tedavisi için uygulanan, EM'den sonra LFR'nün iyileşme üzerindeki olumsuz etkisinin

gözardı edilmemesi gerektiğini ve verilen LFR tedavisinin, hem iyileşmeyi hızlandırdığını hem de ses kalitesini arttırdığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: vokal kord iyileşmesi, larengofarengeal reflü, videolarengostroboskopi, ses analizi.

SUMMARY

The Effect of Laryngopharyngeal Reflux Treatment on Wound Healing and Voice Quality Following Endolaryngeal Microsurgery

The aim of this study was to investigate the impact of laryngopharyngeal reflux (LPR) treatment given after endolaryngeal microsurgery (EM) for benign mucosal lesions of the vocal fold, on voice quality and wound healing.

42 patients who underwent EM for vocal fold polyps, nodules, cysts, leukoplakia, Reinke edema and sulcus vocalis, in a 27 months period between November 2007 to February 2010, were enrolled in this study. 24 patients were male and 18 were female, with a mean age of $43,59 \text{ y} \pm 10,18$ (24-61y).

Videolaryngostroboscopy (VLS), and computerized voice analysis were performed in sound laboratory to all patients, preoperatively. All patients were operated on with standard endolaryngeal microlaryngoscopic technique. After surgery, patients were divided into two groups for each diagnosis. The first group received LPR treatment postoperatively. The other group (control group) was followed without LPR treatment. All patients were seen in the 1st week, 2nd week, 1st month, 2nd month and 6th month postoperatively and VLS recordings were obtained. Also voice recordings were obtained in the 1st, 2nd and 6th postoperatif months and all parameters were analyzed separately.

In the LPR treatment group, compared to the control group, vocal fold healing and voice quality improved in a shorter time. This difference was statistically significant ($p < 0.05$). In terms of the ability to show the progressive improvement in wound healing and voice quality, VLS and computerized voice analysis were found to be correlated.

Our results show that after removal of benign vocal fold mucosal lesions, the negative impact of LPR on the vocal fold healing should be taken

in to consideration and LPR treatment should be recommended in the postoperative period to facilitate the voice quality and to hasten the wound healing.

Key words: Vocal fold healing, laryngopharyngeal reflux, videolaryngostroboscopy, voice analysis.

GİRİŞ

Ses hastalıkları tahmini olarak toplumun %3-9'unu etkilemektedir (1). Bu kadar yaygın hastalıklar olmalarına rağmen kesin etiyolojik nedenleri halen aydınlatılamamıştır. Öncelikle vokal kordda bir yaralanma olduğu ve sonrasında buna sekonder gelişen bir cevapla ses hastalıklarının olduğu düşünülmektedir. Vokal kordda yaralanmaya neden olan fonotravma (fonasyon sırasında vokal kordların birbirine aşırı kuvvetle çarpması nedeniyle oluşan travma) gibi mekanik bir travma olabileceği gibi, kimyasal bir travma da olabilir. Travma nedeniyle sıklıkla epitelin altındaki gevşek bağ dokusu (lamina propria) etkilenerek nodül, polip gibi benign vokal kord lezyonları veya vokal kord skarının gelişimine neden olmaktadır (2). Bu nedenle tedavi yöntemleri de (konuşma terapisi veya cerrahi ile), biomekanik fonksiyonları düzelterek, reperatif basamağı başlatmak üzerine odaklanmıştır.

Vokal korddaki nodül, polip, kist ve Reinke ödemi gibi benign mukozal lezyonların ortak özelliği, lamina proprianın yüzeysel tabakasındaki (Reinke mesafesi) değişiklikler sonucu gelişmiş olmalarıdır (3). Vokal kord nodülleri, genellikle vokal kord ön 1/3'ü ile orta 1/3'ünün kesişiminde gelişen, sınırlı bir şekilde büyüyen, sesil lezyonlardır. Genellikle, bilateral, simetrik ve fonasyon sırasında tipik olarak immobildirler.

Vokal kord polipleri ise, genellikle tek taraflı yerleşimli, sesil veya pediküllü olabilen lezyonlardır. Sıklıkla vokal kordun ön 1/3'ünde lokalize olurken, kordun diğer kısımlarında da görülebilirler (4, 5). Vokal kord polipleri, vokal kordların hem histolojik hem de klinik olarak en sık rastlanan benign lezyonları olup, öncelikle ses kısıklığına neden olarak yaşam kalitesini etkileyebilirler. Mekanik ve kimyasal irritasyonlar en yaygın etiyolojik faktörleri olarak kabul edilmektedir. Sesin aşırı ve yanlış kullanımı sonucunda oluşan kronik larengeal irritasyon; vokal kord poliplerinin oluşumunda en önemli etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (6, 7).

Reinke ödemi, her iki vokal kordda jelimsi görünümde, beyaz, transillüminasyon veren ve genellikle bir kordda daha belirgin şekilde ödemin sözkonusu olduğu bir durumdur. Bir taraf kordda daha belirgin olarak görüldüğü durumlarda, sesil polip görüntüsü ile karışabilmektedir.

Vokal kord kistleri, yine vokal kordun Reinke mesafesinde, sıklıkla sesin kötü kullanımı sonucu gelişen lezyonlardır. Ancak konjenital de olabilirler. Genellikle tek taraflıdır.

Tüm bu lezyonların etiolojisinde, sesin kötü kullanımı, sigara-alkol alımı ve LFR sorumlu tutulmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda LFR'nin rolünün, diğer faktörlere nazaran daha baskın olduğu ortaya konulmuştur (8, 9).

Günümüzde benign vokal kord lezyonlarının, EM ile eksize edilmeleri, standart bir tedavi halini almıştır. Mikroskop kontrolü altında yapılan bu girişim, minimal invaziv bir teknik olup, hassas bir cerrahi manipulasyon için mükemmel yaklaşım, parlak bir aydınlatma, binoküler görüş, bimanuel enstrümantasyon ve büyütme sağlamaktadır (10).

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan VLS ve ses analiz yöntemleriyle, hastaya uygulanan tedaviye yanıtı ölçmek ve tedavi sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olabilmektedir. Bugün benign vokal kord lezyonu olan hastalarda, EM öncesinde ve sonrasında sesteki değişikliklerin değerlendirilmesi için, akustik ses parametrelerinin ölçümünden yararlanılmaktadır. Bunun için jitter, shimmer ve harmoniğin gürültüye oranı (HNR) gibi parametrelerin ölçümleri birçok ses laboratuvarında yapılabilmektedir (10). Jitter; analiz edilen ses örneğinin perde-period değişimini değerlendirerek % olarak oranını verir. Bu parametre, perioddan perioda ses perdesindeki değişkenliği gösteren bir parametredir. Shimmer ise, analiz edilen ses sinyalindeki her bir periodda, amplitüdün tepe noktaları arasındaki rölatif değişikliği ifade etmektedir (11). Jitter ve shimmer parametreleri, vokal değişkenliğin ve farklılığın, normal ve patolojik seste non invaziv olarak saptanması için yararlı olmaktadır (12). HNR; temel frekans (Fo) ve harmoniklerinin oluşturduğu ses enerjisinin, gürültü frekanslarındaki ses enerjisine oranı olarak ifade edilir. HNR değeri ile disfoni arasında ters bir

korelasyon vardır (11). Bu ölçümün disfoni ciddiyet derecesinin değerlendirilmesinde, objektif bir metot olabileceği gösterilmiştir (12).

Vokal kordların vibratuar kenarının mukozal dalga hareketi, normal ses oluşumunun temelini teşkil eder. Sesin perdesine bağlı olarak, vokal kordlar saniyede 60-1500 kez açılıp kapanır ve bu nedenle sürekli ışık altında, larengeal ayna ile vibratuar kenarların muayenesi yeterli derecede yapılamaz. Bu hareketlerin yavaşlatılmış olarak, incelenmesi olanağını sağlayan stroboskopik ışık kaynağının, ilk klinik kullanımından, 1895 yılında bir makalede söz edilmiştir (13). Daha sonra yüksek hızlı fotografik teknikler denenmiş, fakat hantal ve kullanışsız olduğundan klinik uygulamada kalıcı olamamıştır. Teknik ilerlemeye paralel olarak, son yıllarda geliştirilen stroboskoplar ve görüntü sistemlerinin ilavesi ile, vokal kordların fizyolojisi hakkında detaylı bilgiler elde edilmiştir. VLS, ses patolojilerinde vokal kord epitel ve subepitelyal tabakasının, morfolojik yapısını ve vibrasyon özelliklerini kesintili ışık altında değerlendiren, non invaziv bir yöntemdir. Stroboskopi, bir objenin hızlı ve periyodik hareketinin adeta dondurulmuş veya yavaş hareket eder tarzındaki optik görüntüsünü ifade eder (14). Vokal kord siklusunun sıralı farklı noktalarının, hızlı ışık atımları ile aydınlatılması, incelemenin esasını oluşturur. Göze gelen her bir görüntü, insan retinasında 0,2 sn süre ile kalıcı olur. Bu nedenle gözde saniyede beş farklı görüntüden fazlası oluşturulamayacağından, eğer ışık kaynağı 0,2 sn'den sık illüminasyon yaparsa, oluşan görüntüler hareketliymiş gibi algılanır (Talbot yasası). Görme sistemi bir seri görüntü ile karşılaştığında, insan bilinci bir önceki objenin fiziksel özellikleri ile ilgili, daha önceden öğrenilmiş bilgileri kullanarak görüntü kareleri arasındaki boşlukları doldurur ve böylece hareket sürekliliymiş gibi algılanır (15).

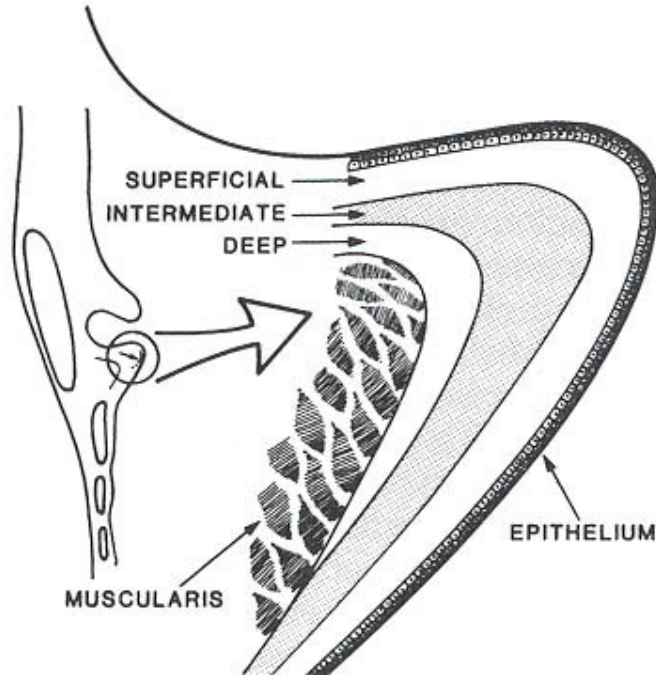
Vokal korddaki nodül, polip, kist, ödem, kontakt granulom, papillom, sulcus vocalis gibi benign lezyonların tanısında bazen güçlükler yaşanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu lezyonların ayırımında VLS'nin büyük önemi olduğu bildirilmektedir (13, 16).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda EM öncesi ve sonrası ses analizi ve subjektif değerlendirilmeler yapılmıştır. Ancak zamana göre değişimleri incelenmemiştir (17).

Bazı hayvan deneylerinde, asit ve pepsinin vokal kord iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir. Ancak ses analizi yapılmamıştır (18, 19). Çalışmamız bu yönüyle gastrik asidin insanlarda yaralı vokal kord üzerindeki iyileşmeye olan etkisini araştıran ilk uygulama olması açısından da ayrıca önem arz etmektedir.

Vokal Kord Histolojisi

Vokal kordlar, ön komissürden aritedoidlerin vokal çıkıntısına uzanan yapılardır. Larenksin vibrasyonundan primer sorumlu yapılar olup, yüzeyden derine doğru 5 katmandan meydana gelirler (Şekil-1).



Şekil-1: Vokal kordun histolojik görüntüsü.

Bu katmanlar yüzeyden derine;

1) Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel

2) Lamina proprianın yüzeyel tabakası (Reinke boşluğuna uyan, daha çok amorf madde)

3) Lamina proprianın orta tabakası (daha çok elastik lifler)

4) Lamina proprianın derin tabakası (çoğunlukla kollajen lifler)

5) Vokal kas, olarak sıralanır.

Lamina proprianın derin ve orta tabakası, triangüler membranın üst serbest kenarı olan vokal ligamenti oluşturur.

Reinke boşluğu:

Vokal kord mukozasının altında bulunan, fibröz yapılardan zayıf subepitelyal konnektif doku tabakasıdır. Yukarıda vokal ligamanın süperolateral kenarı boyunca, ventrikül tabanına doğru ilerler. Etrafı sağlam fibröz dokuyla çevrelenmiştir. Vokal kordun serbest kenarından yaklaşık 2 mm uzaklıktadır (20).

Fonasyon

Ses, larenks tarafından ekspiratuvar hava akımının aerodinamik ve miyoelastik kuvvetlerin sonucu olarak, vokal kordların serbest kenarlarının, titreşmesiyle üretilir. Fonasyondan hemen önce, vokal kordlar orta hatta birleşir. Ekspiryum havası, vokal kordlar ayrılana kadar subglottik basıncı artırır. Vokal kordların ayrılması, subglottik basınçta ani bir düşüşe neden olur. Daha sonra vokal kordlar, basınçtaki ani düşüş ve kordlardaki elastik kuvvetler *Bernoulli etkisine* bağlı olarak orta hatta tekrar geri dönerler. Trakeadaki basınç tekrar oluşur ve siklus tekrar eder. Modal fonasyon esnasında, vokal kord üst kenarı alt kenarından daha yavaş olmak üzere iki ayrı kitle gibi titreşir. Bu da aşağıdan yukarıya hareket eden bir dalga oluşumuna neden olur. Vokal kordun yapısında, boyunda ve geriliminde meydana gelen değişimler bu dalganın (vibrasyon) periyodisite ve düzenliliğini etkiler (16).

Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, dinamik bir olay olup, hücreler ve ekstrasellüler matriksin birbirleriyle organizasyonu ile gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesi, eğer kesintiye uğramazsa birbirini takip eden 3 fazda gerçekleşir; a) İnflamasyon, b) subepitelyal tabakada ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi, epitelizasyon c) yeniden şekillenme (remodelling) (21). Bu basamaklardan birinde, herhangi bir nedenle duraksama meydana gelecek olursa, yara iyileşmesi bozulur. Bu durumda, dokuda tam iyileşme olamayacağından, fonksiyon da bozulur. Diabetes Mellitus (DM), Cushing Sendromu, malnütrisyon ve sepsis gibi sistemik bazı durumlarda, normal iyileşme süreci bozulabilir. Bu tür durumlarda yara iyileşmesi, ya hiç olmaz, ya da sürecin sonunda aşırı bir fibrozis gelişir (21).

a) İnflamasyon

Travma, kan damarlarının yırtılmasına ve zedelenen bölgeye kan akımına neden olur. Travmadan hemen sonra inflamatuvar cevap şu nedenlerle çok önemlidir;

- 1) Yaralanan bölgede kan akımını durdurmak,
- 2) Doku defektini doldurmak,
- 3) Yaralanan bölgeye daha sonra gelecek olan hücre migrasyonu için matriks sağlamak,
- 4) Yaralanmış bölgeyi sterilize etmek,
- 5) Diğer hücrelere sinyal oluşturarak, yaralanan bölgeye gelip tamire başlamalarını sağlamak.

Zarar gören damarlardan ortaya çıkan pıhtılaşma plakları, doku defektini doldurur ve hücrel invazyon için geçici matriks görevi görür (22). Makrofaj, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler enzimatik reaksiyonlarla yara bölgesini sterilize ederler. Bu hücreler ayrıca reepitelizasyonu ve ekstrasellüler matriks oluşumunu da uyarırlar (23).

b) Ekstrasellüler matriks birikimi

İnflamasyonun yatışması, fibroblast ve epitelyal hücrelerin yara bölgesine infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks oluşumunu (fibronektin ve kollajen birikimi) başlatır. Fibroblastlar, yara bölgesine travmadan sonra yaklaşık 48 ile 72 saat içinde göç ederler (24). Fibroblastlar yaralanmaya yanıt olarak, yeni matriks oluşumu için gerekli olan kollajen ve hyaluronik asit sekresyonundan sorumludurlar. Fibroblastlar, travmadan yaklaşık 4 ay sonra yara yerindeki subepitelyal dokuda, granülasyon dokusu oluşumuna öncülük ederler. Granülasyon dokusu, myofibroblastlardan zengindir. Myofibroblastlar, yara kontraksiyonundan sorumludurlar. Kontraksiyon oluşumu, yaranın boyutunu azaltarak skar formasyonunu kolaylaştırır (25). Yara iyileşmesi sırasında fibroblastlar büyük miktarda kollajen ve elastin üretirler (26). Aynı zamanda glukozaminoglikanlar ve proteoglikanlar da üretirler (27). Glukozaminoglikanlar, geniş alanları dolduran moleküllerdir. Glukozaminoglikanlar, deri ve vokal kordların bulunduğu pek çok organın yapısında bulunurlar. Ancak glukozaminoglikan ve proteoglikanların

salınımını başlatan sinyalin ne olduğu halen kesin olarak bilinmemektedir. Yara iyileşmesi sürekli devam ederse aşırı skar formasyonu sonucu, hipertrofik skar ve keloid gelişir (28). Tüm bunlar artan inflamatuvar yanıt ve aşırı fonksiyon gösteren fibroblast aktivitesi sonucu gelişirler (29, 30).

Epitelizasyon: Yara iyileşmesinin başlıca amacı, fonksiyonel bariyer olarak epitelin rekonstrüksiyonunu sağlamaktır. Dermal yara iyileşmesinde, epitelial hücreler "Growth" faktörlerin uyarısıyla, yaralanmadan yaklaşık 24–48 saat sonra yara bölgesine göç etmeye başlarlar (31-33).

c) Yeniden şekillenme (Remodelling)

Yara iyileşmesi ve doku tamiri dinamik bir olay olup, bir epidermal bariyer oluşana dek uzun süre boyunca devam eder. Bu olayların hepsi ekstrasellüler matriks birikimi ve matriks komponentlerinin reorganizasyonunu içeren yeniden şekillenme fazı olarak bilinmektedir. Skarın yeniden şekillenmesi, tipik olarak yara iyileşmesinin son fazı olarak bilinmektedir. Erken skar, yaralanmadan sonra 1 ile 3 ay sonra oluşup, kalın ve serttir. Buna karşılık skar matüre oldukça, daha ince ve daha esnek hal alır. Bu esnekliği sağlayan, zamanla kollajen liflerinin diziliş şeklinin değişimi ve değişen proteoglikan düzeylerinin içeriğidir (34). Kollajen liflerinin son stabil hallerini almaları yaralanmadan sonra yaklaşık 21. günü bulmaktadır. Ancak kollajen birikimi ve yeniden şekillenmesi dinamik bir olay olduğu için, bu faz 12. aya kadar devam edebilmektedir (34, 35).

Vokal Kordların İyileşmesi

Vokal kordlar, vücuttaki diğer yapılara benzemeyen yapılardır. Gün içinde fonasyon nedeniyle sıkça mekanik strese maruz kalmalarına rağmen, beklenen sıklıkta etkilenme olmamaktadır. Bu olay iki şekilde açıklanmaktadır; 1) Vokal kordlar, farklı bir iyileşme (reperatif) kapasitesine sahip olabilir. Bu nedenle, lamina propria ve epitelial tabakada meydana gelen yaralanmalarda, iyileşmenin tüm basamakları devreye girmeden, kısa zamanda iyileşmeleri mümkün olabilmektedir. 2) Vokal kordun mikro yapısı,

lamina propriada daha fazla mekanik strese karşı koyabilmek için farklı şekilde organize olmuştur.

Vokal kord yaralanmaları 4 ana başlıkta tanımlanmıştır;

1. Akut fono travma: Akut fonotravmada, sadece vasküler alışverişin bozulması değil, aynı zamanda bazal membran ve ekstrasellüler matriksin de zarar gördüğü ileri sürülmektedir. Akut fonotravma, klinik olarak vokal kordda ödem veya larenjit bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların çoğunda, vokal kordun muskulomembranöz bölgesinin orta kısmında, inflamasyon gözlenir. Bu bölge fonotravmada en çok strese maruz kaldığı için, devam eden fonotravma sonucu kitlesel lezyonların sık gözlenmesi açısından da önemlidir (36). Ödem, sıklıkla fonotravma ile ilişkili olup, genellikle kendiliğinden geriler ve ses kalitesi düzelir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, bir takım mediatörlerin düzeyi ölçülerek vokal korddaki inflamasyonun belirlenebileceği ortaya atılmıştır. Bu mediatörlerden en çok göze çarpanlar IL1 β , TNF α ve matriksteki metalloproteinaz-8 düzeyidir (37). Bu veriler ileride yapılacak olan çalışmalarda akut vokal kord travmalarında, iyileşme cevapları için yararlı olabilir.

2. Kronik fonotravma: Multipl akut fonotravma epizodları uzun dönemde doku hasarına neden olabilir. Sonuç olarak, doku ya kendi kendini tamir edecek, ya da skar dokusu gelişecektir. Benign vokal kord lezyonları, tedavi edilirse skar dokusu gelişmeden gerileyebilirler (38). Vokal kord yapısı, relatif olarak daha statik olan dermis ve solunum yolu yapısıyla kıyaslanacak olursa devamlı mekanik stres altındadır. Bundan dolayı vokal kordda skar formasyonu da vücudun diğer bölgelerinden farklıdır. Ayrıca devam eden stres nedeniyle skar dokusu ekzofitik olabileceği gibi endofitik (sulkus vokalis) de olabilir.

Genel olarak, uzun süreli travma sonucu gelişen vokal kord yapısal patolojileri; nodül, polip ve kistlerdir. Ancak bunların skar formasyonu olarak, değerlendirilip değerlendirilmeyeceği halen net olarak ortaya konulmamıştır (38).

Vokal kord nodülleri, tekrarlayan mekanik travmalar sonucu sıkça ortaya çıkan patolojilerdendir. Bazal membranda ayrılma nedeniyle, epitelin altındaki ekstrasellüler matriksten ayrılması sonucu gelişir (39). Kotby ve ark. (40) yaptıkları bir çalışmada, vokal kord nodüllerinin intersellüler bağlantıları olduğu, bazal membranda ayrılma veya bazal membranda duplikasyon sonucu geliştikleri bildirilmiştir. Ayrıca nodüler lezyonlarda, artmış fibronektin düzeyleri de tarif edilmiştir (39).

Vokal kord poliplerinin ise, daha çok akut vasküler yaralanmalar sonucu geliştikleri düşünülmektedir. Nodüllerle kıyaslandığında, fibronektin düzeylerinin daha düşük, bazal membranda ayrılmanın daha az olduğu bildirilmiştir (41).

Vokal kord kistleri, nodül ve poliplere göre daha nadir görülmektedirler. Kistlerin, reperatif sürecin sonucunda gelişip gelişmediği konusu halen aydınlatılamamıştır. Courey ve ark. (41), kistlerin bazal membran kalınlığının, polip ve nodüllerin bazal membran kalınlıkları arası bir kalınlıkta olduğunu tariflemişler.

3. Non fonatuar mekanik travmalar: Vokal kordlar devamlı fonasyonda olduklarından, fonatuar mekanik travmalar daha sık gözlenmektedir. Ancak endotrakeal entübasyon, EM ve eksternal larengeal travma gibi durumlarda da mekanik travmalar oluşabilmektedir.

EM, vokal kord lezyonlarında sıkça kullanılan bir ameliyat tekniğidir. Eksizyonun boyutuna bağlı olarak epitel tabakası, bazal membran, altındaki lamina propria alınabilir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, vokal korddan mukoza eksizyonu sonrası, 1. günde yara bölgesinde fibrinöz bir katmanın oluştuğu, 3. günde de bu yüzeyin epitelle örtülmeye başladığı gözlenmiş, epitelizasyonun 5. günde tamamlandığı bildirilmiştir. Yeni lamina propria birikiminin 7. günde artış gösterdiği bildirilmiştir (42). Ancak sonuçlar hayvan modelleri üzerinden ortaya konulmuştur. Bazı hayvan modellerinde vokal kordun membranöz kısmının ortasından forseps ile biyopsi alındıktan sonra yaranın iyileşmesinin 60 günü bulduğu bildirilmiştir (43).

Yapılan pek çok hayvan çalışmasında, vokal kord travması sonrası ekstrasellüler matrikste elastin düzeyleri düşük olarak ölçülmüştür. Bu düşük

elastin düzeylerinin travmadan sonra 60. güne uzayabileceği bildirilmiştir. Yaralı bölgedeki elastin, kısa ve sıkı fibrillerden oluşmaktadır. Vokal kordun hasar görmemiş kısımlarındaki lamina propriada, hyalüronik asit (HA) düzeyi yüksek iken, yaralı bölgede hyaluronik asit düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Ancak hayvan çalışmalarında anlamlı düzey farklılıkları bulunamamıştır (43).

4. Kimyasal / Termal travmalar: Vokal kordlar, solunum yollarını koruyucu rolleri nedeniyle pek çok iritan ajana maruz kalmaktadırlar. Klinik olarak en sık irritasyon nedenleri; sigara, astımda kullanılan inhale ilaçlar ve LFR'dir. Ayrıca literatürde sıcak sıvıların aspirasyonu sonucu, termal yaralanmalar da bildirilmektedir (44, 45).

Reinke ödemi, uzun süreli sigara içimi sonucu sıkça gelişen bir klinik durumdur. Vokal kordlarda ödem ve eritem gözlenir. İritan ajanlara karşı gelişen, normal ancak uzamış bir inflamatuvar sürecin sonucudur (46).

Pek çok çalışmada LFR'nin, vokal kordlarda kimyasal travmaya neden olduğu vurgulanmıştır. Larengeal ve ses rahatsızlığı olan hastaların yaklaşık %50'sinde pHmetre ile LFR'nin, gastroözefageal reflün (GÖR)'nün ya da her ikisinin birlikte bulunduğu gösterilmiştir (9, 47).

Larengofarengeal Reflü

Tanım

LFR, mide içeriğinin üst özefagus sfinkterini geçerek larengofarenkse geri akımıdır. GÖR'ün, özefagus dışında da komplikasyonlara neden olabileceği ilk kez 20. yüzyılın başlarında fark edilmiştir. LFR ile eş anlamlı olarak "ekstra-özefageal reflü" terimi de kullanılmaktadır (48). LFR; kronik larenjit, kronik sinüzit, kronik disfoni, larengotrakeal stenoz, baş-boyun kanserleri, öksürük, astım, otitis media, Tıkayıcı uyku apnesi sendromu (TUAS), diş çürükleri ve erozyonları, larengeal papillomatozis, vokal kord granülom ve ülseri, larengospazm, rekürren krup gibi çeşitli klinik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (48, 49).

Larengofaregeal ve Gastroözefageal Reflünün Farkları

LFR'nin mekanizması, semptomları ve tedavisi GÖR'den farklıdır. LFR ve GÖR asit ve pepsin maruziyetine bağlı mukozal hasar sonucu meydana gelir. Ancak larenks mukozası özefagusa kıyasla asit ve pepsine daha duyarlıdır (9). Yirmidört saat içerisinde 50 özefageal reflü atağı normal kabul edilirken, deneysel olarak haftada 3 LFR atağı belirgin larengal hasar oluşturmuştur (9). Aktive pepsin, asitten daha fazla doku hasarına sebep olmaktadır, ancak pepsinin aktive olabilmesi için ortamda asit bulunması şarttır (9). Özefagus; larenks ve farenkste olmayan bikarbonat üretimi, mukozal bariyer ve peristaltizm gibi mukozal hasarı önleyici, koruyucu mekanizmalara sahiptir. Özefagus epitelinde pH 4'ün, larenks epitelinde ise pH 5'in altına indiğinde hücre hasarı oluşur (9, 50). Bu nedenle özefajit gelişimi için yeterli GÖR oluşmamışken, LFR semptomları ortaya çıkmaktadır.

GÖR; mide içeriğinin özefagusa geri kaçıışı şeklinde tanımlanır. LFR ise; mide içeriğinin üst özefagus sfinkterini geçerek larengofarenkse geri akımıdır. GÖR'de esas defekt alt özefagus sfinkteri disfonksiyonu iken, LFR'de üst özefagus sfinkterinin bozukluğudur (9). Ayrıca GÖR'lü hastalarda dismotilite ve özofageal asit klirensinde uzama görülürken, LFR'de bunlar bulunmamaktadır. LFR ve GÖR mekanizmasındaki bu farklılıklar semptom ve bulguların da farklı olmasına neden olur. LFR'li hastalarda reflü çoğunlukla gündüz ve ayakta olurken, GÖR'lü hastalarda çoğunlukla sırtüstü pozisyonda ve gece olmaktadır. GÖR'de, geri kaçan mide içeriğini yaptığı doku hasarına bağlı özefajit, göğüs ortasında yanma, mide yanması yakınmaları oluşur. LFR ise, mide içeriğinin larengofarenkse kadar ulaşım hasar oluşturmaya bağlıdır. GÖR'lü hastalar, genellikle bir gastroenteroloğa giderken; LFR'li hastalar, KBB hekimine başvurumaktadırlar. LFR'de genellikle mide yanması ve regürjitasyon yakınmaları yoktur. Ossakow ve ark. (51), reflü yakınması olan 63 KBB ve 36 gastroenteroloji hastasının semptom ve bulgularını karşılaştırdıklarında, ses kısıklığı KBB hastalarının %100'ünde, gastroenteroloji hastalarının %0'ında; mide yanması ise gastroenteroloji hastalarının %89'unda, KBB hastalarının %6'sında rapor edilmiştir. Birçok

çalışmada LFR'li hastalarda mide yanması %50'den fazla gösterilememiştir (9). Wiener ve ark. (52) ses kısıklığı olan 32 LFR'li hastada yaptıkları çalışmada pH monitörizasyonunu farengeal probda %78 anormal, özefageal manometreyi %100 normal bulmuşlardır. Ayrıca özefagoskopi ve biyopsi ile %72 hastada normal sonuç alınmıştır. Koufman (9), LFR'si olan hastaların sadece %18'inde baryumlu özefagogram ile özefajit bulguları saptamıştır. LFR hastalarının çoğunda GÖR için tanısal olan özefajit görülmez. Bu yüzden GÖR'de kullanılan tanısal testlerin, LFR için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. LFR'nin tanısı, semptom, larengeal bulgular ve pH monitorizasyonu ile yapılır. LFR tedavisi, GÖR tedavisine göre daha agresif ve çok daha uzun sürelidir. LFR ile GÖR arasındaki farklar Tablo-1'de özetlenmiştir (9).

Tablo-1: Larengofaregeal ve gastroözofageal reflünün farkları (9).

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

GÖR: Gastroözofageal reflü, LFR: Larengofaregeal reflü, PPI: Proton pompa inhibitörü.

Epidemiyoloji

LFR'nin toplumdaki sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber, KBB kliniğine başvuran hastaların %4-10'unda reflü ile ilgili semptomlar saptanmıştır (53). Batı toplumlarında, erişkin yaş grubunda %17-38 arasında değişen oranda göğüsde yanma ve asit regürjitasyonu yakınması olduğu ve %4-5 oranında semptomlarının her gün görüldüğü tespit edilmiştir (54). 40 yaş üzerindeki nüfusun %35'inin etkilendiği belirtilmiştir (55, 56).

Semptomlar

LFR hastalarının çoğunda, göğüste yanma ve yediklerinin ağıza kadar gelmesi gibi yakınmalar yoktur. LFR hastalarında daha çok boğaz semptomları vardır. Geniş bir KBB hasta grubunda; %71 ses kısıklığı, %51 kronik öksürük, %47 globus farengeus, %42 kronik boğaz temizleme ihtiyacı ve %35 disfajik şikayetler saptanmıştır (57). 2002 yılında yapılan bir çalışmada boğaz temizlemenin bu hastalarda en belirgin semptom olduğu, göğüste yanma hissi dışında hiç bir semptomun 24 saatlik pHmetre bulgularındaki ciddiyetle bağlantılı olmadığı saptanmıştır. Ancak yine aynı çalışmada endoskopik larengeal bulguların 24 saatlik pHmetre ile korele olduğu saptanmıştır (58).

Patofizyoloji

LFR, genellikle ayakta ve gündüz olmaktadır. GÖR, ise yatar pozisyonda gece olmaktadır. Etyopatogeneizde üst özefagus sfinkter disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (59). Üst özefagus sfinkter basıncını azaltan etkenler arasında; sigara içme, nane tüketimi, akciğer problemleri, enflamatuvar larenks lezyonları tanımlanmıştır. LFR hastalarında özefagus motilitesi normaldir. Özefagusun bikarbonat oluşturması, peristaltizmi ve mukozal bariyer gibi mukozal hasarı önleyici önemli koruyucu mekanizmaları mevcuttur. Ancak larenks ve farenkste bu tip bariyerler yoktur. Daha az asit varlığında özefagusa oranla bu bölgelerde daha fazla doku hasarı oluşmaktadır (41).

Tanı

LFR tanısının en iyi yolu 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonudur (50). Postma ve ark. (50), bu testin spesifitesinin iyi, sensitivitesinin kötü olduğunu göstermiştir. Farengeal prob için önerilen üst seviye, özefagus sfinkterinden hipofarenkse doğru olan 2-6 cm'lik alan veya tam üst özefagus sfinkter hizasıdır (60-62). Farengeal prob, üst sfinkterin 2 cm altına veya tam sfinkter hizasına yerleştirildiğinde, asemptomatik normal kişilerde %20 oranında reflü saptanmaktadır (60). Farengeal prob, krikofarengeus kasının yukarısına, özefageal prob ise alt özefagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilmelidir (40).

24 saatlik pHmetrede LFR tanı kriterleri (40, 50, 62):

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

Farenkste tek bir reflü atağı olması, LFR göstergesidir (40). LFR için hasta bazında karar almak daha doğru olur. Subglottik stenozu, larengeal ödemi, lökoplazisi veya rekürren granülomu olan bir hastada tek bir LFR atağı bile anlamlıdır. Buna karşılık larenks muayenesi normal, tamamen asemptomatik bir kişide LFR atağı normal kabul edilir. Negatif pH monitörizasyonu LFR olmadığı anlamında yorumlanmaz, çünkü bu tetkiklerin süresi kronik hastalıklara göre kısadır. Tetkik süresinde LFR yakalanamayabilir. Ambulatuvar 24 saatlik, çift problu pH monitörizasyonu, hastanın reflü tedavisi almadığı bir dönemde yapılmalıdır (40).

Patolojik GÖR 24 saatlik pHmetre kriterleri ise Johnson ve DeMeester tarafından belirlenmiştir (62);

- 1) Özefageal pH<4 olduğu zaman oranının %4,2 ve üzerinde Olması,
- 2) Asit atağı sayısının >50 olması,
- 3) 5 dakikadan fazla süren reflü atağının bulunması,
- 4) En uzun reflü atak süresinin 9,2 dakikadan az olması.

Tanıda yeni tekniklerden biri ise, pH'dan bağımsız olarak, intralüminal empedans monitörizasyonu ile bolusun özefagusda hareketinin gözlenmesidir (50).

Tedavi

Reflü tedavisinde hedefler gastrik asitin baskılanması ile larenksteki enflamatuvar sürecin durdurulması ve vücudun normal reflü savunmasının sağlanmasıdır. Tedavide ilk adım, yaşam biçiminde ve diyetle yapılan düzenlemeler ve anti-asit kullanımınıdır. Proteinli gıdalar alt özefagus sfinkter basıncını artırırken, yağlı yiyecekler bu basıncı azaltır ve mide boşalmasını geciktirir. Bu sebeple reflüsü olan hastalara yağdan fakir proteinden zengin

bir diyet önerilmektedir. Yatmadan 3 saat önce yemek ve içmekten kaçınılması gerekir. Yine bu hastalara alkol ve tütün kullanımını bırakmaları ya da azaltmaları, karın içi basıncını arttıracı sıklıkla giysiler giymemeleri, çikolata, baharat, nane gibi yiyecekleri daha az tüketmeleri söylenmelidir. Yatak başını 15-20 cm yükseltmeleri tavsiye edilir. Semptom azalması ile en anlamlı bağlantı gösteren değişiklikler yatma zamanına yakın yemek ve içmekten kaçınmak ve yatak başının yükseltilmesidir (64). LFR tedavisinin GÖR tedavisine göre, daha agresif ve uzun olması gerekmektedir. Geleneksel GÖR tedavisini; diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, *antiasit*, *H2 reseptör antagonistleri* ve/veya günde bir kez *proton pompa inhibitörü (PPI)* oluşturmaktadır. Bu şekilde bir tedavi, LFR hastalarının en az %50'sinde başarısız olmaktadır (9). Pek çok LFR olgusu için, GÖR dozajı yetersiz ve tedavi süresi çok kısadır. Larenks özefagustan çok daha fazla reflü hasarına açık ve duyarlı olduğu için, asit mümkün olduğunca ve uzun süre baskılanmalıdır. LFR'de antireflü etkinliği sağlamak için PPI günde iki kez, kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 30-60 dakika önce alınmalıdır. Sabah alınan PPI etkinliği ortalama 14 saattir (55). Uzun süredir LFR'si olan hastaların, günde 2 kez PPI tedavisini, semptomların kaybolması için aylarca sürdürmeleri gerekmektedir (65). Amerikan KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi de başlangıç LFR tedavisi olarak, günde 2 kez PPI ile minimum 6 aylık bir tedavi önermektedir.

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

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

PPI'leri (lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol); parietal hücrelerdeki hidrojen–potasyum adenzin trifosfotaz enzimi üzerinde etkilidirler ve gastrik asit üretiminin son basamağını bloke ederler. Bu ilaçlar uzun dönem bazal ve stimüle edilmiş gastrik asit üretiminin azaltılmasında H₂ reseptör antagonistlerinden daha etkilidirler. Yüksek doz PPI tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ilacı kullanırken 24 saatlik pHmetre tetkiki yapılarak ilacın etkinliği değerlendirilebilir. Herşeye rağmen PPI tedavisine yanıt alınamazsa hasta cerrahi tedavi olarak fundoplikasyon açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmelidir (65). Belasky ve ark.'nın (67) çalışmasında, LFR tedavisi ile 2 aylık tedavi sonrasında semptomların azaldığı ancak reflü bulgularının 6. aya kadar devam ettiği ve bu yüzden tedavinin 6. aya kadar devam ettirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, benign vokal kord mukozal lezyonları nedeniyle, EM uygulanan hastalara, postoperatif dönemde ampirik olarak verilen LFR tedavisinin, iyileşme üzerine etkilerini, objektif olarak ortaya koymaktır. Bu amaçla VLS ve ses analizi parametreleri eş zamanlı olarak incelenerek, preoperatif dönemden itibaren, zaman içinde ortaya çıkan değişimler değerlendirilmiştir. Çalışmamızda aynı zamanda, VLS parametreleri ve ses analizi parametrelerinin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda, Kasım 2007–Şubat 2010 tarihleri arasındaki 27 aylık süre içerisinde yapılmıştır. Çalışma için Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15 Ocak 2008 tarihli, 2008-1/23 numara ile izin alınmıştır. Bu çalışmaya ses kısıklığı nedeniyle KBB polikliniğine başvuran ve değerlendirilmelerinin ardından; vokal kordda polip, nodül, kist, lökoplaki, Reinke ödemi ve sulkus vokalis tanısı konup, EM önerilen 42 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların 24'ünü erkekler, 18'ini kadınlar oluşturmuştur. Hastaların ortalama yaşı: $43,59 \text{ y} \pm 10,18$ (24-61 y) olarak hesaplanmıştır. Tüm hastalara preoperatif dönemde anabilim dalının ses laboratuvarında VLS ve kompüterize ses analizi yapılmıştır. VLS parametrelerinden; *vokal kordların simetrisi, mukozal dalganın olup olmadığı, dinamik segment olup olmadığı, mukozal dalganın amplitüdü, vokal kord serbest kenarının düzenli olup olmadığı, vokal kordun kapanma süresi (vokal siklusta kapalı geçen süre)* değerlendirilmiştir (Şekil-2). Farklı zamanlardaki değişimi objektif olarak ortaya koyabilmek için VLS parametrelerinin her biri kendi içinde, farklı bulgulara farklı sayısal değerler verilerek iyileşme aşamaları skorlanmıştır.

Buna göre;

simetri; 1: *normal simetri*; 2: *hafif bozulmuş simetri*; 3: *orta derecede bozulmuş simetri*; 4: *simetri yok şeklinde*,

mukozal amplitüd ise; 1: *normal amplitüd*, 2: *hafif bozuk amplitüd*, 3: *orta derecede bozuk amplitüd*, 4: *amplitüd yok şeklinde* skorlanmıştır.

Ses analizi için, *Dr. Speech Vocal Assesment for Windows Version 4.30/1988* modülü kullanılmıştır. Ses analizinde kullanılan parametrelerden ise *Temel frekans (Fo(Hz))*, *ortalama fundamental (temel) frekans (Hz)*, *jitter (%)*, *shimmer (%)*, *Normalized Noise Energy (NNE; normalize edilmiş gürültü enerjisi (dB))*, *Harmonik to Noise Ratio (HNR; Harmoniklerin gürültüye oranı (dB))*, *Signal to Noise Ratio (SNR; sinyalin gürültüye oranı (dB))* kullanılmıştır. Tüm hastalar süspansiyon mikrolarengoskopik yöntemle opere

edilmiştir. Hastalar operasyondan sonra patolojilerine göre iki ayrı gruba ayrılarak, bir gruba postoperatif oral alımı takiben LFR tedavisi başlanmıştır. Diğer grup (kontrol grubu) ise, LFR tedavisi verilmeden takip edilmiştir. LFR tedavisi olarak lansoprozol 30 mg tablet 2x1 aç karnına, Aljinik asit süspansiyon 4x1 tok karnına olacak şekilde 6 ay süresince verilmiştir. Tüm hastalar postoperatif 1. hafta, 2.hafta, 1. ay, 2. ay ve 6. ay kontrole çağırılmıştır. Her kontrolde tüm hastaların VLS kayıtları alınmıştır. Postoperatif 1. ay, 2. ay, ve 6. aylarda ses analizi kayıtları da alınıp bahsedilen tüm parametreler ayrı ayrı incelenmiştir.

Elde edilen tüm veriler *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 13.0* programına aktarılmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından hastaların normal dağılım gösterip göstermediği '*independent sample T testi ve Ki-kare testi*' kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği "*Shapiro Wilk's testi*" ile incelenmiştir. Non parametrik veriler için bağımlı grupların karşılaştırılmasında "*Wilcoxon işaret sıra testi*", bağımsız grupların karşılaştırılmasında "*Mann Whitney U testi*" kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması "*Pearson ki-kare testi*" ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler "*Spearman korelasyon katsayısı*" ile incelenmiştir. $p < 0,05$ anlamlı farklılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

STROBOSKOPI DEGERLENDIRME FORMU

Isim: _____ Cins: (E / K) Yas: _____ Tarih: _____

Klinik Tani: _____

	Normal	Hafif	Orta	Agir
Simetri				
Amplitud	Normal	Hafif	Orta	Agir
Hastanın Sagi				
Hastanın Solu				
Peridyosite	Normal	Hafif	Orta	Agir
Hastanın Sagi				
Hastanın Solu				
Vibratuar olmayan Segmentler <i>Uyanların tumunu isaretleyin</i>	Yok	On 1/3	Orta 1/3	Arka 1/3
Hastanın Sagi				
Hastanın Solu				
Mukozal Dalga	Normal	Hafif	Orta	Agir
Hastanın Sagi				
Hastanın Solu				
Vokal Kord Kenari	Normal	Hafif	Orta	Agir
Hastanın Sagi				
Hastanın Solu				
Vokal Kordların vertikal seviyesi	Esit	Sag alcak	Sol alcak	Supheli
Kapanma Suresi	Cogunlukla Kapali	1/2 Kapali, 1/2 Acik	Cogunlukla Acik	Her zaman Acik

Şekil-2: Stroboskopik değerlendirme parametreleri.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 hastanın 24'ü (%57,1) erkek ,18'i (%42,9) kadın olup, median yaş 46 (24-61) olarak hesaplandı. LFR tedavisi alan grup ile, LFR tedavisi almayan grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, T-test ve Chi-square). Bu çalışmaya alınan hastaların patolojik dağılımına bakıldığında 24'ü (%57,1) vokal kordda polip, 7'si (%16,7) Reinke ödemi, 5'i (%11,9) intrakordal kist, 3'ü (%7,1) sulkus vokalis, 3'ü (%7,1) de vokal kordda lökoplaki (displazi) nedeniyle opere edildi (Tablo-2). Bu patolojik dağılımlarına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

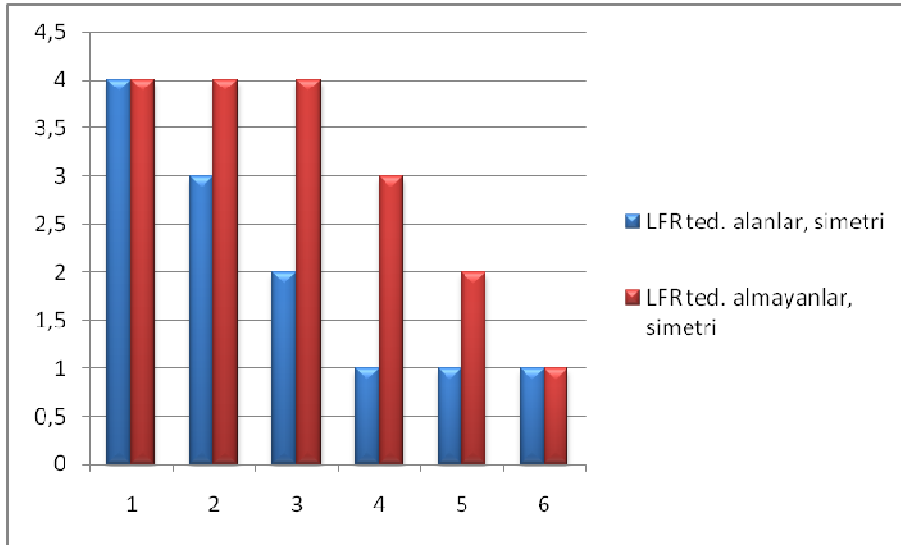
Tablo-2: Hastaların patolojik dağılımı

	Antireflü tedavi alan	Antireflü tedavi almayan	TOPLAM
Polip	12 (%28,6)	12 (%28,6)	24 (%57,1)
Reinke ödemi	4 (%9,5)	3 (%7,1)	7 (%16,7)
Kist	3 (%7,1)	2 (%4,8)	5 (%11,9)
Lökoplaki	1 (%2,4)	2 (%4,8)	3 (%7,1)
Sulkus vokalis	1 (%2,4)	2 (%4,8)	3 (%7,1)
TOPLAM	21 (%50)	21 (%50)	42 (%100)

Vokal kordların simetrisi değerlendirildiğinde; LFR tedavisi alan grupta (1. Grup) fark skorunda birinci haftada ortalama 1, ikinci haftada ortalama 2, birinci ayda ortalama 3, ikinci ayda ortalama 3 ve altıncı ayda ortalama 3 kadar düşme olduğu görüldü. Skor düştükçe simetri normalleşir. Örneğin birinci ayda ortalama simetri skoru 1' e düşen bir hastanın vokal kord simetrisinde 3 fark skoru kadar düşme olmuştur şeklinde yorumlanır. Dolayısıyla fark skoru arttıkça simetrideki değişim de o oranda yüksek olacaktır. (Simetri skorları; 1: normal simetri, 2: hafif bozulmuş simetri, 3: orta derecede bozulmuş simetri, 4: simetri yok). Bu şekilde bakıldığında LFR

tedavisi alan grupta simetrisinin, ortalama olarak en erken birinci ayda düzeldiği görülmektedir. Çünkü ortalama simetri skoru preoperatif dönemde 4 (simetri yok) iken, birinci ayda 3 fark skoru kadar düşerek (simetri iyileşerek) ortalama simetri skoru 1 (normal simetri) olmuştur.

Diğer gruptaki (kontrol grubu) simetriye bakıldığında ise; fark skorunda birinci haftada ortalama 0, ikinci haftada ortalama 1, birinci ayda ortalama 1 skor, ikinci ayda ortalama 2 skor, altıncı ayda ortalama 3 skor kadar düşme olduğu görüldü (Şekil-3)



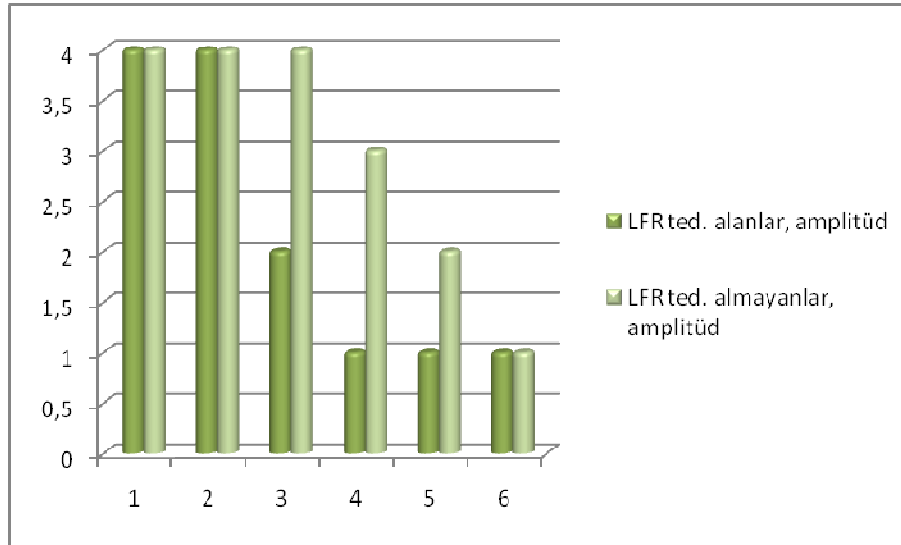
Şekil-3: Zaman–simetri değişimi. Postoperatif zamanla azalan skorlar simetrideki düzelmeyi ifade etmektedir. (Yatay eksen: zaman aralığı; 1: preoperatif dönem, 2: birinci hafta, 3: ikinci hafta, 4: birinci ay, 5: ikinci ay, 6: altıncı ay. Dikey eksen: simetri skorları; 1: normal simetri; 2: hafif bozulmuş simetri; 3: orta derecede bozulmuş simetri; 4: simetri yok). ($p < 0,05$).

Her iki grup arasında simetrideki düzelmeler bakımından değerlendirildiğinde *Mann-Whitney U* testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Mukozal dalganın amplitüd değerlendirilmesinde ise; LFR tedavisi alan (1. Grup) grupta fark skorunda birinci haftada hiç değişim olmamışken, ikinci haftada değişim ortalama 2 fark skoru kadar, birinci ayda ortalama 3 fark skoru, ikinci ve altıncı aylarda da yine ortalama 3 fark skoru düşme saptandı. Bu da 1. aydan itibaren LFR tedavisi alan grupta, mukozal dalga

amplitüdünün tamamen normale döndüğünü göstermektedir (1: normal amplitüd, 2: hafif bozuk amplitüd, 3: orta derecede bozuk amplitüd, 4: amplitüd yok).

İkinci grubun zamana göre mukozal dalga amplitüdü değerlendirildiğinde, hastaların birinci ve ikinci haftalarında amplitüdlere herhangi bir düzelme izlenmezken, birinci ayda ortalama 1 fark skoru düştüğü, ikinci ayda 2 fark skoru düştüğü, altıncı ayda 3 fark skoru kadar düştüğü görüldü (Şekil-4).



Şekil-4: Zaman–mukozal amplitüd değişimi. Postoperatif zamanla azalan skorlar amplitüdeki düzelmeyi ifade etmektedir. (Yatay eksen: zaman aralığı; 1: preoperatif dönem, 2: birinci hafta, 3: ikinci hafta, 4: birinci ay, 5: ikinci ay, 6: altıncı ay. Dikey eksen: mukozal amplitüd skorları; 1: normal amplitüd, 2: hafif bozuk amplitüd, 3: orta derecede bozuk amplitüd, 4: amplitüd yok) ($p<0,05$).

Her iki grup amplitüdlereki düzelmeler bakımından değerlendirildiğinde, *Mann-Whitney U* testine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Ayrıca 1. Grup ile 2. Grubun kendi içlerindeki zamana göre değişimleri preoperatif durumlarına göre *Wilcoxon Signed Ranks* testiyle değerlendirildi. Buna göre 1. Gruptaki simetri ve amplitüdlereki iyileşmeler arasında tüm zaman aralıkları (1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 2. ay, 6. ay) için istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p<0,05$). 2. Grupta ise, birinci, ikinci ve üçüncü aydaki değişimler anlamli iken ($p<0,05$), birinci ve ikinci haftalardaki değişimler istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$).

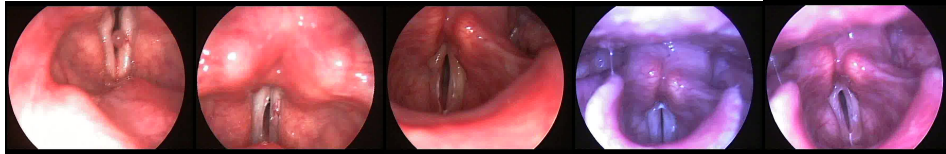
1. Gruptaki hastalarda, mukozal dalga hareketi ortalama 2. haftada normale dönerken, ikinci grupta ortalama 2. ayda normale döndüğü gözlemlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$).

Yine birinci grupta ortalama 1. aydan itibaren vibrasyonu olmayan (nonvibratuar) segment yok iken, ikinci grupta ise vibrasyonun tamamen düzelmesinin 2. ayı bulduğu görüldü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$).

Birinci grupta vokal kord serbest kenarının düzenli hale gelmesi ortalama 2. haftada olurken, ikinci grupta bu düzelmenin ortalama 2. ayda olduğu gözlemlendi. Ancak bu değişim de istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$).

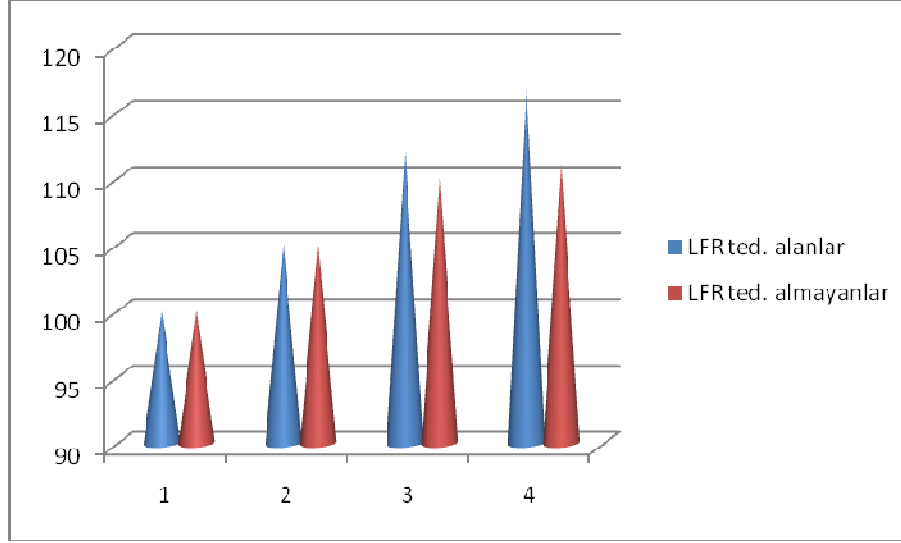
Yine vokal kord kapanma sürelerine (vokal siklusta kapalı geçen süre) bakıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ($p>0,05$).

Şekil-5'de vokal kordda polip nedeniyle EM yapılip zamanla VLS görüntüleri arasındaki görüntü farkları izlenmektedir. (Şekil-5).



Şekil-5: Vokal kord polibinin preoperatif ve postoperatif VLS görüntüleri: 35 yaşında, sol vokal kordda poliple başvuran, erkek hasta; soldan sağa doğru sırayla preoperatif, postoperatif 2. hafta, 1. ay, 2. ay ve 6. ay VLS görüntüleri izlenmektedir.

Çalışmamızda birinci grupta temel frekanslarda başlangıca göre ortalama 1. ayda %5, 2. ayda %12, 6. ayda ise %17 artış görüldü. İkinci grupta ise, 1. ayda %5, 2. ayda %10, 6. ayda %11 temel frekanslarda artış görüldü (Şekil-6).



Şekil-6: Zaman–temel frekans (Fo) değişimi. Zamana göre temel (Fo) frekans artışları (Yatay eksen: zaman aralığı;1:preoperatif dönem, 2: birinci ay, 3: ikinci ay, 4: altıncı ay. Dikey eksen: temel frekans yüzde değişimleri) ($p>0.05$).

Ortalama temel frekansların zamana göre değişimleri de benzer şekilde elde edildi. Temel frekans ve ortalama temel frekansların tedavi öncesine göre artışları LFR tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ancak iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların jitter değerleri bakıldığında; birinci grupta preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %56, 2. ayda ortalama %86, 6. ayda ortalama %92 düştüğü görüldü. İkinci grupta ise 1. ayda ortalama %38, 2. ayda ortalama %49, 6. ayda ortalama %69 düştüğü görüldü. (Jitter değerinin düşmesi sesin kalitesinin arttığının göstergesidir). Bu fark *Mann-Whitney U* testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). (Tablo-3).

Tablo-3: Zaman–jitter değeri değişimi

JİTTER DEĞERLERİ	Preop	1. ay	2.ay	6. ay
LFR tedavisi alanlar	1,98	0,55	0,22	0,15
LFR tedavisi almayan	2,02	0,93	1,05	0,45

Ortalama jitterlerin zamanla değişimi ($p<0,05$).

İki grubun shimmer değerleri incelendiğinde; birinci grupta preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %65, 2. ayda ortalama %80, 6. ayda ortalama %89 düştüğü görüldü. İkinci grupta ise preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %33, 2. ayda ortalama %51, 6. ayda ortalama %68 düştüğü görüldü. Shimmer değerinin düşmesi de sesin kalitesinin arttığına göstergesidir. İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). (Tablo-4)

Tablo-4: Zaman–shimmer değişimi.

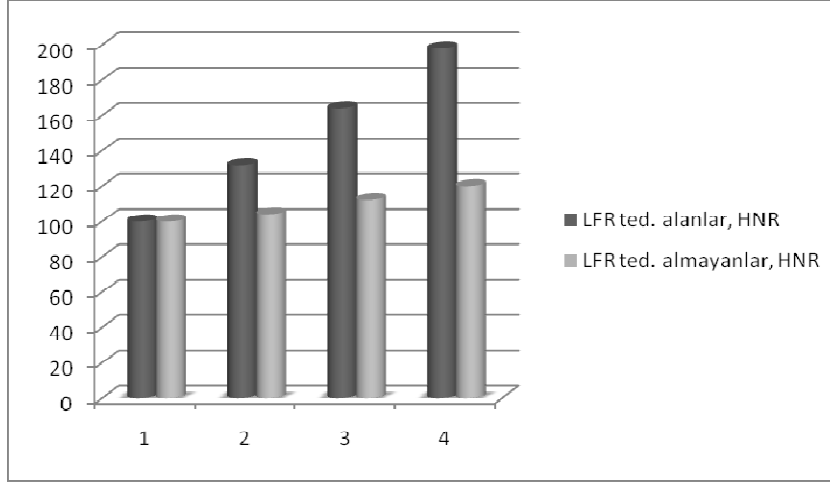
SHİMMER DEĞERLERİ	Preop	1. ay	2. ay	6.ay
LFR tedavisi alanlar	3,56	1,23	0,75	0,27
LFR tedavisi almayan	4,32	2,16	1,63	1,27

Ortalama shimmer değerlerinin zamanla değişimi ($p<0,05$).

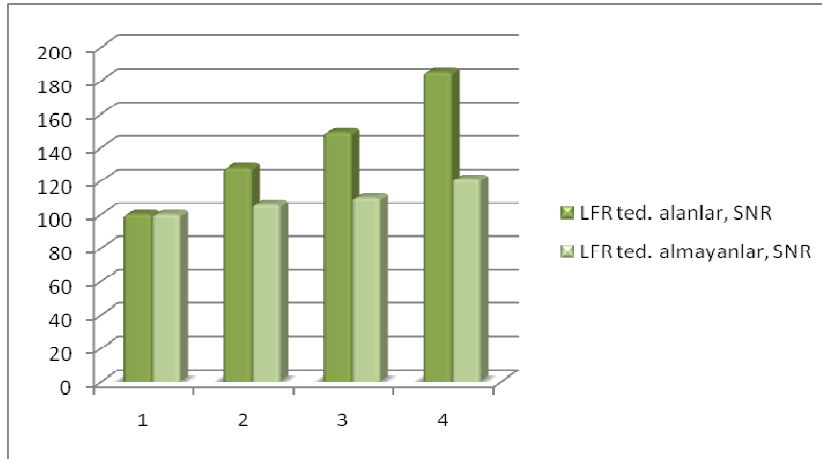
İki grup arasında ve LFR tedavisi alan grubun kendi içinde zamanla NNE değerlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

HNR değerleri incelendiğinde birinci grupta, preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %32, 2. ayda ortalama % 64,6. ayda ortalama %98 artış olduğu gözlemlendi. Diğer grupta ise HNR değerleri başlangıca göre 1. ayda ortalama %4, 2. ayda ortalama %12, 6. ayda %20 arttığı gözlemlendi. (HNR değerlerinin artması sesin kalitesinin artışıyla pozitif koreledir). HNR değerlerinin grupların kendi içinde ve gruplar arasındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil-7).

SNR değerleri incelendiğinde; birinci grupta preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %28, 2. ayda ortalama %49, 6. ayda ortalama %85 arttığı görüldü. İkinci grupta ise preoperatif duruma göre 1. ayda ortalama %6, 2. ayda ortalama %10, 6. ayda ortalama %21 artış saptandı. SNR değerlerindeki bu artışlar hem iki grup arasında, hem de grupların kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil-8).



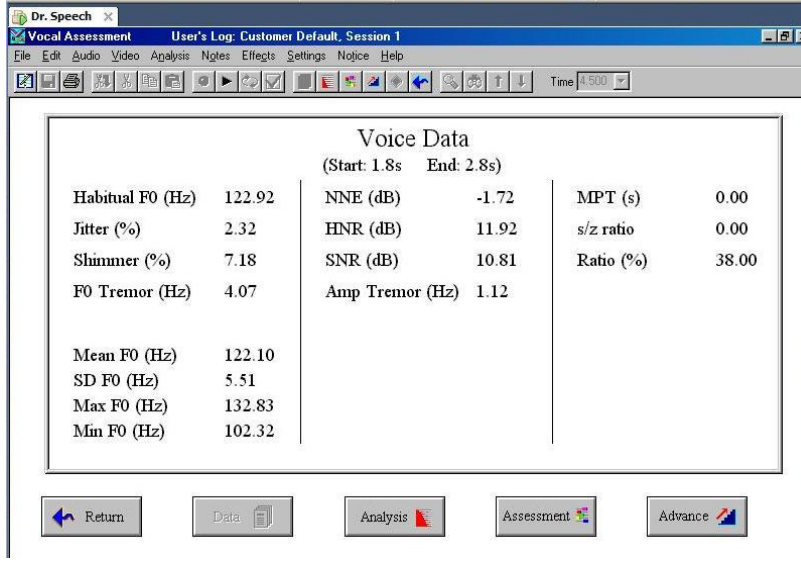
Şekil-7: Zaman–HNR değişimi. HNR: Harmonik to Noise Ratio (Harmoniklerin gürültüye oranı (dB)), (Yatay eksen: zaman aralığı;1:preoperatif dönem, 2: birinci ay, 3: ikinci ay, 4: altıncı ay. Dikey eksen: HNR yüzde değişimleri) ($p<0,05$).



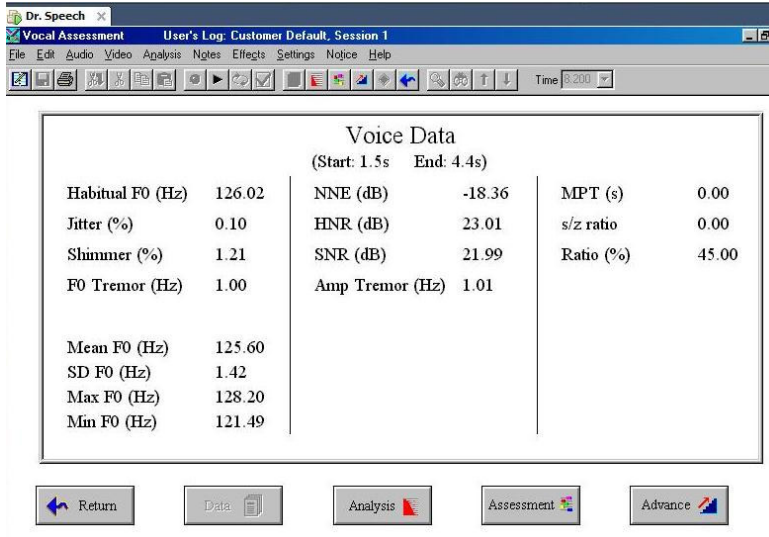
Şekil-8: Zaman–SNR değişimi. SNR: Signal to Noise Ratio (sinyalin gürültüye oranı (dB)) (Yatay eksen: zaman aralığı;1: preoperatif dönem, 2: birinci ay, 3: ikinci ay, 4: altıncı ay. Dikey eksen: SNR yüzde değişimleri) ($p<0,05$).

SNR değerlerindeki yükselme de HNR gibi iyileşme ile, dolayısıyla ses kalitesinin normale dönmesi ile pozitif koreledir. Yani ses kalitesi arttıkça HNR ve SNR değerleri yükselir.

Şekil-9'da vokal kordda polip nedeniyle EM uygulanan bir hastanın preop ve postoperatif ses analiz programı kullanılarak elde edilen veriler izlenmektedir.



A



B

Şekil-9: Vokal kordda polipli bir hastanın preoperatif (A) ve postoperatif (B) Dr. Speech ses analiz verisi görüntüsü.

Tüm hastalar ve tüm parametreler göz önünde bulundurulduğunda, bulgular arasında korelasyon *Spearman's* testi ile değerlendirildi. Bu teste göre preoperatif shimmer ile preoperatif SNR, preoperatif HNR ile preoperatif SNR, 1. hafta simetri ile 1. hafta amplitüd, 2. hafta simetri ile 2. hafta amplitüd, 1. ay amplitüd ile 1. ay simetri, 1.ay ortalama fundamental frekans ile 1. ay temel frekans, 1. ay jitter ile 1. ay simetri ve amplitüd, 1. ay shimmer

ile 1. ay amplitüd ve simetri, 2. ay simetri ile 2. ay amplitüd , 2. ay temel frekans ile 2. ay ortalama fundamental frekans, 2. ay jitter ile 2. ay amplitüd ve simetri, 2. ay shimmer ile 2. ay amplitüd ve simetri, 2. ay shimmer ile 2. ay temel frekans, 2. ay NNE ile 2. ay amplitüd ve simetri , 2. ay SNR ile 2. ay simetri, 2. ay simetri ile 2. ay jitter ve shimmer, 2. ay amplitüd ile 2. ay jitter ve shimmer, 2. ay temel frekans ile 2. ay ortalama temel frekans ve 2. ay shimmer değerlerinin korele olduğu görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Benign vokal kord lezyonlarının mikrocerrahi ile tedavisi, fonocerrahinin majör sahalarından biridir.EM, primer olarak larengeal fonksiyonları yenilemeyi ve sesi düzeltmeyi amaçlayan bir cerrahi şekli olarak tanımlanmıştır. Benign karakterli pek çok lezyon gibi vokal kord lezyonları da subepitelyal tabakadan kaynaklanmalarından dolayı tedavilerinde etraftaki sağlam doku ve mukozanın mümkün olduğunca korunmasına özen gösterilmelidir (68).

İnflamasyon veya travma sonucu vokal kordda skar dokusu gelişebilmektedir. Skar dokusu, disfoniye neden olarak ses kalitesini etkiler. Uygun şekilde yapılmayan fonocerrahilerden sonra da skar gelişimi oluşabileceği belirtilmektedir (69). Vokal kord skarı, vokal kordun lamina propria tabakasının etkilenmesi sonucu, mukozanın viskoelastik özelliğinin değişmesi, esnekliğini yitirip, daha sert bir yapıya dönüşmesi durumudur. Sonuç olarak da hastalarda zayıf, kaba veya hava kaçaklı bir ses oluşumuna neden olur. Bu hastaların VLS incelemelerinde sıklıkla asimetric mukozal dalga, tam olmayan glottik kapanma, non vibratuar segment, azalmış ya da kaybolmuş mukozal dalga hareketi görülebilir (70). Ses kalitesini arttırmak için vokal kordun mukozal lezyonlarında uygulanan fonocerrahi skar oluşumu riski nedeniyle her zaman istenen sonucu veremeyebilir.

Skar dokusu, genel olarak fibröz doku olarak kabul edilmekte, başlıca Tip 1 ve 3 kollajen olmak üzere bağ dokuda kollajen artışıyla giden bir durum olarak tariflenmektedir (34). Kollajen artışı hayvan deneylerinde ortaya konulmuştur (71-73). Ancak dokudaki esneklik kaybının yalnızca kollajen artışıyla açıklanamayacağı, ekstrasellüler matriksteki HA, fibronektin, dekorin gibi komponentlerin de konsantrasyonlarında değişim olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Thibeault ve ark. (43), tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, vokal kord skarı gelişikten sonra vokal kordların lamina proprialarını travmadan 2 ay sonra incelemişler. Çalışmalarında; prokollajenin ve fibronektinin oldukça yüksek olduğunu bulurken; kollajen,

elastin, fibromodülin, dekorin düzeylerinin düşük olduğunu saptamışlar. Rousseau ve ark. (74) da yine tavşanlarda yaptıkları benzer bir çalışmada, skar dokusu geliştirildikten 6 ay sonra lamina propriaları incelemişler. Çalışmalarında; kollajenin oldukça yüksek, prokollajenin normal, elastin ve hyalüronik asit düzeyinin halen düşük olduğunu ve vokal kordun halen sert olduğunu saptamışlardır. Köpeklerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (75, 76). Bu çalışmalardan sonra kollajenin matürasyonunun tavşanlarda 6. ayda tamamlandığı öne sürülmüştür. Bu yönüyle bakıldığında insanlarda yapılmış böyle bir çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızda da 6. aya kadar olan takiplerde beklenen sonuçlara ulaşılmıştır.

Vokal kordda skar gelişimini önleme veya tedavi etmede standart yöntemler henüz geliştirilmemiştir. Konuşma terapisi eskiden beri sık olarak önerilse de tek başına (vokal kordun yapısal komponentini direkt etkilemediği için) başarılı olma şansı düşüktür (77). Vokal kord skarında enjeksiyon tedavileri sık olarak uygulanmaktadır. Steroid enjeksiyonları ses kalitesini arttırmak için sıklıkla önerilse de etkinlikleri düşük bulunmuştur (78). Bunun dışında sığır kollajeni, otojen yağ/kollajen enjeksiyonları uygulanmıştır. Ancak bunlar zamanla rezorbe olmaları nedeniyle tekrarlanmaları gerektiğinden sonuçları yeterli olarak görülmemektedir (79-81). Bunların dışında, vokal kord hasarından sonra Hepatosit growth faktör (HGF) gibi rejenerasyonu artırıcı faktörler de uygulanmış. Tavşanlarda vokal korda cerrahi travmatizasyondan hemen sonra enjekte edilen HGF ardından, vokal kordun vibrasyon ve viskoelastisitesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (82). Benzer bir şekilde köpeklerde Kanemaru ve ark. (83) yaptığı bir çalışmada, cerrahi travma sonrası, vokal korda mezenkimal kök hücre enjekte edilmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur. HGF ve kök hücrelerin iyileşen dokuda kollajen düzeyini azaltıp, HA düzeyini artırdıkları ortaya konulmuştur. Akdoğan ve ark. (84), tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada vokal kordun travmatizasyonundan sonra yara yerine topikal Vitamin A uygulamışlar, kontrol grubuna göre kollajen depozisyonunun daha düşük ve dokunun elastisitesinin daha iyi olduğunu saptamışlardır.

Tüm bu çalışmalara bakıldığında dışarıdan müdahaleler ile vokal kordun daha doğru ve istenen şekilde iyileşebileceği dolayısıyla operasyonlardan sonra ses kalitesinin daha iyi olabileceği vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmaların hepsinin hayvan deneylerinin ötesine geçememesinden dolayı insandaki sonuçları kesin olarak bilinmemektedir. İnsanda uygulanabilenlerin de (kollajen, hyalüronik asit) bir süre sonra rezorbe olmaları nedeniyle tekrarlanmaları gerekmektedir. Bu yüzden dokunun kendi kendine yetebilmesi için cerrahi travmadan hemen sonraki erken dönemden (2-3 gün ile 2-3 hafta) itibaren iyileşme desteklenmelidir. Bu şekilde vokal kordun viskoelastik yapısının da optimum düzeyde olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda ise iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyecek çevresel faktörlerin önlenerek vokal kordda optimum bir iyileşme sürecinin sağlandığı ortaya konulmuştur. Hastalara verilen LFR tedavisi ile asit ve pepsinin iyileşen doku üzerindeki olumsuz etkisi ekarte edilmiş olup, rejenerasyon için daha doğal bir ortam hazırlanmıştır.

Larengeal epitelin gastrik asit hasarına karşı, özefagustan daha hassas olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (9, 85). pH monitörizasyonuna dayalı yapılan çalışmalarda bir günde özefagusta meydana gelen 50 reflü atağı (pH'ın 4'ün altına düşmesi) normal olarak kabul edilmektedir. Öte yandan larenkse, haftada yalnızca 3 kez reflü atağı olmasının larenkste şiddetli hasara yol açtığı deneysel çalışmalarda ortaya konulmuştur. Buna neden olarak da larenksin koruyucu mekanizmalarının (asit klirensi, epitelyum direnci gibi) olmaması vurgulanmıştır (86). Oysa özefagusa asit reflüsü olduğunda peristaltizmi arttırarak ve bikarbonat salınımı yaparak nötralize edebilmektedir (87-90).

Gastrik asitin vokal kord üzerindeki etkisi pek çok deneysel çalışmada bildirilmiştir. Delahunty ve ark. (91), köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, köpeklerin vokal kordunun gastrik asite maruz kalınca belirgin şekilde inflame olduğunu, kalınlaştığını ve düzensiz bir görünüm aldığını göstermişlerdir. Ek olarak kronik inflamasyon sonucu 4 hafta sonrasında granülasyon dokusu oluştuğunu bildirmişlerdir. Little ve ark. (85), benzer deneysel bir çalışmada gastrik asit temasının subglottik stenoz oluşumuna

neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca gastrik asit perikondriyumla veya kıkırdakla direkt temas ettiğinde stenozun daha şiddetli ve daha hızlı geliştiği gösterilmiştir. Koufman (9) köpek çalışmasında, gastrik asidin larenks üzerindeki zarar verici etkisini ve subglottik stenoz gelişimini teyit etmiştir. Koufman bu çalışmasında ayrıca asidin pepsinle birlikte olması durumunda zarar verici etkisinin arttığını da ortaya koymuştur. Bu ve benzeri deneysel hayvan çalışmaları bizim çalışmamızın temelini oluşturmuştur. Çalışmamızdaki çıkış varsayımımız; EM sonucu zaten yaralı olan vokal kordun gastrik asit ile temasının iyileşmeyi olumsuz etkileyeceği ve geciktireceği olmuştur. Belki çalışmamızdaki en büyük eksiklikimiz LFR'nin objektif olarak araştırılmamış olmasıdır. Ancak 24 saatlik pH monitörizasyonunun kolayca kabul edilebilir bir inceleme olmadığından (burunda probun hortumu nedeniyle), ayrıca müdahale edilen benign vokal kord lezyonlarının etiolojisinde, LFR sorumlu tutulması nedeniyle, zaten hastalarda LFR varlığı kabul edildiğinden ayrıca pH monitörizasyonu yapılmamıştır.

Benzer vokal kord lezyonu olan hastalar, aynı şekilde opere edildikten sonra hastaların yarısına LFR tedavisi verilirken, diğer yarısı kontrol grubu olarak alınıp ilaçsız takip edildi. Tedavi verilen grupta diğer gruba kıyasla daha hızlı iyileşme kaydedildi. Bu hastalarda mukozal defekt olması nedeniyle LFR'nin indirekt etkileri ortaya çıkmakta ve daha derine kadar zarar verebilmektedir. Bu da daha önceki subglottik stenoz gelişimi çalışmalarıyla açıklanmaktadır. Bu çalışmalarda subglotise travma sonrası tatbik edilen asit ve pepsinin stenoz geliştirdiği gösterilmiştir (85, 92). Vokal kord üzerinde de benzer şekilde etki etmesi muhtemeldir.

Çalışmamızda postoperatif dönemde iyileşmeler için, VLS parametreleri ve ses analiz programı kullanıldı. VLS parametrelerinden simetri, amplitüd, mukozal dalga, kenar düzensizliği ve vokal kordlarda kapanma parametreleri kullanıldı. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer VLS parametreleri kullanılmıştır. Ancak bu çalışmalar genellikle vokal kord lezyonlarının ayırıcı tanısı için kullanılmıştır (93, 94). Daha önceki

çalışmaların hiçbirinde preoperatif ve postoperatif dönemdeki VLS parametreleri değerlendirilmemiştir.

Çalışmamız bu anlamda iyileşme periyotlarının takip edilmesi açısından da bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda VLS parametrelerinin, LFR tedavisi alan grupta ortalama 1. ayda normale dönerken, bu sürecin LFR tedavisi olmayan grupta ortalama 2. aydan sonraya kaldığı gösterilmiştir. Bu da larengofarengeal reflünün iyileşme sürecini uzattığını (inflamasyon basamağına etki ederek) düşündürmektedir.

Son yıllarda ses kalitesini değerlendirmeye ve objektif olarak belgelenmesine yönelik birçok çalışmalar yapılmaktadır. Bugün kullanımı yaygınlaşan ses analiz yöntemleriyle hastaya uygulanan tedaviye yanıtı ölçmek ve sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmaktadır. Bunun için birçok ses laboratuvarında jitter, shimmer, Fo, NNE, HNR gibi parametrelerin ölçümü yapılmaktadır (10, 11). Bizim çalışmamızda bunlara ek olarak SNR değerleri de incelenmiştir.

Jitter ve shimmer parametreleri; vokal kordların vibrasyonundaki varyasyonları ifade eder. Jitter, siklutan siklusa olan ses perdesindeki (fundamental frekanstaki) varyasyondur. Shimmer ise; siklutan siklusa amplitüdü arasındaki göreceli değişikliği gösterir. Birçok araştırmada belirtildiği gibi jitter, shimmer gibi parametrelerinin ölçümleri, ses sinyalindeki temel perde (frekans), amplitüd düzensizliğiyle ilişkili olan pürüzlü ses kalitesini yansıtırlar (11). Vibrasyondaki düzensiz paternler; neoplastik büyümelerde ve vokal kord poliplerinde olduğu gibi kitlesel lezyonlarda oldukça belirgindir (10). Bu nedenle benign vokal kord patolojilerinde EM sonucu preoperatif olarak yüksek olan jitter ve shimmer değerlerinin düştüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da cerrahi sonrası tüm hastalarımızda jitter ve shimmer değerleri düştü. Ancak LFR tedavisi alan hasta grubunda diğer gruba kıyasla daha belirgin düşüş gözlemlendi. Ancak 6. ay değerleri iki grupta da birbirine yakın bulundu. Bundan dolayı LFR'nin cerrahi travmadan sonra erken dönemde iyileşme üzerine olumsuz etkisinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Kompleks bir seste temel frekansın tam katları harmonikleri oluşturur. Yüksek frekanslardaki harmonik komponentlerin kaybı vibratuar sikluslar sırasındaki kapanma fazının kısa veya tam olmamasına bağlıdır. Harmoniğin gürültüye oranı; F_0 ve harmoniklerin oluşturduğu frekanstaki ses enerjisinin, gürültü frekanslarındaki ses enerjisine oranı olarak ifade edilir ve disfoni ile ilişkilidir (11). Vokal kord lezyonlarında olduğu gibi birçok kitle lezyonunda, glottisin tam olarak kapanmasının önlenmesiyle ses sinyalinin içerisine interharmonik gürültü girer (HNR değeri azalır) ve vokal korddaki asimetrik yapısal değişiklikler; jitter ve shimmer faktörlerini arttırarak dalga formunda pertürbasyonlara yol açarlar (10). Benzer şekilde çalışmamızda da preoperatif dönemde düşük olan HNR değerleri her iki grupta da zamanla artış gösterirken, LFR tedavisi alan grupta bu artışların belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Birinci gruptaki bu belirgin artış, iyileşme sürecinin LFR tedavisi verilerek LFR' nin yara iyileşme üzerine negatif etkisinin kompanse edilmesi ve iyileşmenin daha hızlı olmasına bağlanabilir.

Cox ve Morrison'a göre (95); jitter ve shimmer değerlerinde artış olduğu zaman ses kısıklığı ortaya çıkmaktadır. O yüzden patolojik seslerde jitter ve shimmer değerlerinde yükselme saptanmıştır. Dolayısıyla larengeal patolojilerin saptanması ve ses kısıklığının derecesinin ölçülmesinde bu parametrelerden yararlanılmaktadır (95).

Bu çalışmada, VLS ve akustik ses analizi parametreleri belli zaman aralıklarında eş zamanlı bakılmıştır. Oysa bundan önce yapılan çalışmalarda bunlar birlikte bakılmamıştır. Çalışmamız bu iki değerlendirme yönteminin birlikte kullanılmasının, hem bu yöntemlerin korelasyonunun olup olmadığı, hem de iyileşmenin teyidi açısından anlamlıdır.

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif zamana göre vokal korddaki iyileşme süreci birbirinden farklı iki ayrı yöntemle (VLS ve akustik ses analizi) objektif olarak değerlendirilerek LFR tedavisi verilmesinin iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda geç de olsa iyileşme görülse de akustik ses analizinde elde edilen değerlerin antireflü tedavi alan grupta daha iyi olarak elde edilmesi nedeniyle cerrahi sonrası antireflü tedavi verilmesinin ses kalitesini de arttırdığını düşündürmüştür.

Vokal kordun benign mukozal lezyonlarında, EM'den sonra LFR'nin iyileşme üzerindeki olumsuz etkisi gözardı edilmemelidir. Postoperatif dönemde verilen LFR tedavisi, hem iyileşmeyi hızlandırdığı hem de ses kalitesini arttırdığı için EM sonrası tedavi protokolüne eklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Berry DA, Verdolini K, Montequin DW, Hess MM, Chan RW, Titze IR. A quantitative output-cost ratio in voice production. *J Speech Lang Hear Res* 2001; 44: 29–37.
2. Coyle SM, Weinrich BD, Stemple JC. Shifts in relative prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population. *J Voice* 2001; 15: 424–440.
3. John MM. Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 456–61.
4. Dikkers FG, Nikkels PG. Benign lesions of the vocal folds: histopathology and phonotrauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 698–703.
5. Dikkers FG, Schutte HK. Benign lesions of the vocal folds: uniformity in assessment of clinical diagnosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991; 16: 8–11.
6. Kleinsasser O. Pathogenesis of vocal cord polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 378-81.
7. Steinberg BM, Abramson AL, Kahn LB, Hirschfield L, Freiburger I. Vocal cord polyps: Biochemical and histologic evaluation. *Laryngoscope* 1985; 95: 1327-31.
8. Powitzky ES. Extraesophageal reflux: the role in laryngeal disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ;485–91.
9. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1–78.
10. Uloza V. Effects on voice by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 312-5.
11. Woodson GE, Cannito M. Voice analyses. In: Cummings CW (ed). *Otolaryngology Head and Neck surgery*, 3rd edition. St. Louis Missouri: Mosby-Year Book, Inc.; 1998. 1876-90.
12. Öğüt F. Ses Analizinde son gelişmeler: 24.Ulusal Türk Otorinolarenoloji ve Bas Boyun Cerrahisi Kongre Kitabı. 1997. 681-4.
13. Colton RH, Woo P, Brewer DW, Griffin B, Casper J. Stroboscopic signs associated with benign lesions of the vocal folds. *J Voice* 1995; 9: 312-25.
14. Cevanşir B, Gürel G. Foniatri: Sesin oluşumu, bozuklukları ve korunmasında temel ilkeler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1982. 30-5.
15. Oktay S, Özek H, Fienocak F, Korkut N, Öz F, Akan D. Larenks hastalıklarında stroboskopik sonuçlar otolaringolojide ve sanat dallarında disfoniler internasyonal sempozyumu. İstanbul Sempozyum Kitabı. 1990. 270-1.

16. Shohet JA, Courey MS, Scott MA, Ossoff RH. Value of videostroboscopic parameters in differentiating true vocal fold cysts from polyps. *Laryngoscope* 1996; 106: 19-26.
17. Dursun G, Ertürk A, Kılıç MA. Vokal fold poliplerinde endolarengeal mikrocerrahinin ses üzerindeki etkisi. *T Klin J ENT* 2002; 2: 78-83
18. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, et al. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 253-9.
19. Roh JL, Yoon YH. Effect of acid and pepsin on glottic wound healing: a simulated reflux model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 995-1000.
20. Lee KJ. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 6th edition. Norwalk: Appleton and Lange; 1995.
21. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: Clark RAF (ed). *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York: Plenum Press; 1998.
22. Trowbridge HO, Emling RC. *Inflammation*. 5th edition. Chicago, IL: Quintessence Publishing Co; 1997.
23. Hackam DJ, Ford HR. Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing. *Surg Infect* 2002; 3: 23-35.
24. VanLis JM, Kalsbeek GL. Glycosaminoglycans in human skin. *Br J Dermatol* 1973; 88: 355-61.
25. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200: 500-3.
26. Woodley DT, O'Keefe EJ, Prunieras M. Cutaneous wound healing: a model for cell-matrix interactions. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 420-33.
27. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatologic Clin* 1993; 11: 629-40.
28. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 701-30.
29. Gadson PF, Russell JD, Russell SB. Glucocorticoid receptors in human fibroblasts derived from normal dermis and keloid tissue. *J Biol Chem* 1984; 259: 11236-41.
30. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann R, Cohen IK. The effect of TGF- β on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 827-33.
31. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin. *Science* 1997; 276:75-81.
32. Werner S. Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9: 153-65.
33. O'Toole EA. Extracellular matrix and keratinocyte migration. *Experiment Dermatol* 2001; 26: 525-30.
34. Ehrlich HP. Collagen considerations in scarring and regenerative repair. In: Longaker MT (ed). *Scarless Wound Healing*. New York: Marcel Dekker; 2000. 99-113.

35. Martins-Green M. The dynamics of cell-ECM interactions with implications for tissue engineering. In: Lanza R, Langer R, Chick W, (eds). Principles of Tissue Engineering. New York: R.G. Landes Company; 1997.
36. Jiang JJ, Titze IR. Measurement of vocal fold intraglottal pressure and impact stress. *J Voice* 1994; 8: 132–44.
37. Verdolini K, Rosen CA, Branski RC, Hebda PA. Cytokine and protease shifts in laryngeal secretions associated with phonotrauma. Presented at: Combined Otolaryngology Spring Meetings, American Bronchoesophageal Association; Nashville, TN; 2003.
38. Rosen CA, Murry T. Nomenclature of voice disorders and vocal pathology. In: Rosen CA, Murry T (eds). The Otolaryngologic Clinics of North America. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2000.
39. Gray SD, Hammond EH, Hanson D. Benign pathologic response of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 8–13.
40. Kotby MN, Nassar AM, Seif EI, Helal EH, Saleh MM. Ultrastructural features of vocal fold nodules and polyps. *Acta Otolaryngol* 1988; 105: 477–82.
41. Courey MS, Shohet JA, Scott MA, Ossoff RH. Immunohistochemical characterization of benign laryngeal lesions. *Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 525–31.
42. Branski RC, Rosen CA, Verdolini K, Hebda PA. Acute vocal fold wound healing in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 19–24.
43. Thibeault SL, Gray SD, Bless DM, Chan RW, Ford CN. Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *J Voice* 2002; 16: 96–104.
44. Rosen D, Avishai-Eliner S, Borenstein A, Leviav A, Tabachnik E. Life-threatening burns in toddlers following hot liquid aspiration. *Acta Pediatr.* 2000; 89: 1018–20.
45. Einav S, Braverman I, Yatsiv I, Avital A, Rothschild M. Airway burns and atelectasis in an adolescent following aspiration of molten wax. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 687–9.
46. Dikkers FG, Nikkels PG. Benign lesions of the vocal folds: histopathology and phonotrauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 698–703.
47. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 385–8.
48. Shaw GY. Application of ambulatory 24-hour multiprobe pH monitoring in the presence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 184: 15–7.
49. Yorulmaz I. Larengofarengeal reflü. *KBB–Forum* 2002;1:22–34. www.KBB–Forum.net (alındığı tarih: 24.08.2009).
50. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(9 Suppl 2): 14–8.

51. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Laryngol* 1987; 96: 387–92.
52. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1503–8.
53. Richter JE. Extraesophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1–3.
54. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259–68.
55. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J.* 2002; 81: 7–9.
56. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope* 2001; 111: 1313–17.
57. Öz F, Güvenç G. Larengefarengel Reflü. Koç C (editör). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş–Boyun Cerrahisi*. Ankara: Günes Kitabevi. 2004; 835–43.
58. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002; 112: 2192–5.
59. Gerhardt DC, Shuck TJ, Bordeaux RA, Winship DH. Humen upper esophageal sphincter. Responce to volume, osmotic and acid stimuli. *Gatroenterology* 1978; 75: 268–74.
60. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 177–82.
61. Smit CF, Tan J, Devriese PP, Mathus–Vliegen LM, Brandsen M, Schouwenburg PF. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998; 108: 299–302.
62. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 184: 10–4.
63. Johnson LF, DeMeester TR. 24 hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:325–32.
64. Giacchi RJ, Sullivan D, Rothstein SG: Compliance with anti-reflux therapy in patients with otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 19–22.
65. Koufmann JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Positoin statement of the committee on speech, voice and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head and Surg* 2002; 127: 32–35.
66. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2002; 81: 24–6.

67. Belafsky PC, Postma GN, Koufmann JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111: 979–81.
68. Shapshay SM, Rebeiz EE. Benign lesions of the larynx. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* 1993; 1: 633-4.
69. Hirano M. Chevalier Jackson Lecture 1995: Phonosurgery: past, present, and future. *Transactions of the American Bronchoesophagological Association*. 1995; 22-30.
70. Benninger MS, Alessi D, Archer S, et al. Vocal fold scarring: Current concepts and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 474-82.
71. Hirano M. Phonosurgery. Basic and clinical investigation. *Otologia (Fukuoka)*. 1975; 21: 299-303.
72. Rogerson AR, Clark KF, Bandi SR, et al. Voice and healing after vocal fold epithelium removal by CO2 laser vs. microlaryngeal stripping. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 352-59.
73. Blakeslee DB, Banks RE, Eusterman V, et al. Analysis of vocal fold function in the miniswine model. *J Invest Surg* 1995; 8: 409-24.
74. Rousseau B, Hirano S, Chan RW, et al. Characterization of Chronic Vocal Fold Scarring in a Rabbit Model. *J Voice* 2004; 18: 116-24.
75. Rousseau B, Hirano S, Scheidt TD, et al. Characterization of Vocal Fold Scarring in a Canine Model. *Laryngoscope* 2003; 113: 620-27.
76. Croce MA, Dyne K, Boraldi F, et al. Hyaluronan affects protein and collagen synthesis by in vitro human skin fibroblasts. *Tissue Cell* 2001; 33: 326-31.
77. Woo P, Casper J, Colton R, et al. Diagnosis and treatment of persistent dysphonia after laryngeal surgery: a retrospective analysis of 62 patients. *Laryngoscope* 1994; 104: 1084-91.
78. Bouchayer M, Cornut G. Microsurgery for benign lesions of the vocal folds. *Ear Nose Throat J* 1988; 67: 446-66.
79. Ford CN, Bless DM. Collagen injection in the scarred vocal fold. *J Voice* 1987; 1: 116-8.
80. Ford CN, Staskowski PA, Bless DM. Autologous collagen vocal fold injection: a preliminary clinical study. *Laryngoscope* 1995; 105: 944-8.
81. Brandenburg JH, Kirkham W, Koschke D. Vocal cord augmentation with autogenous fat. *Laryngoscope* 1992; 102: 495-500.
82. Hirano S, Bless DM, Rousseau B, et al. Prevention of Vocal Fold Scarring by Topical Injection of Hepatocyte Growth Factor in Rabbit Model. *Laryngoscope* 2004; 114: 548-56.
83. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, et al. Regeneration of the vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 915-20.
84. Akdoğan Ö, et al. Activation of vocal fold healing with topical vitamin A in rabbits. *Acta oto-Laryngologica*. 2009; 129: 220-4.
85. Little FB, Kufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 94: 516–9.

86. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman JA. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 2129–34.
87. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69–74.
88. Helm JF. Esophageal acid clearance. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 5–11.
89. Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1989; 69: 1466–77.
90. Orlando RC. Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus. *Am J Med* 2000; 108: 104–8.
91. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78: 1941–47.
92. Maronian NC, Azadeh H, Waugh P, Hillel A. Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 606–12.
93. Rûta P, Virgilijus U, Viktoras S. Multidimensional voice analysis of reflux laryngitis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005; 262: 35–40.
94. Keskin G, Üstündağ E, Aydın Ö, İşeri M, Kansu L. Benign Vokal Kord Lezyonlarında Videolaringostroboskopinin Değeri. *Turk Arch ORL.* 2001; 39: 30-4.
95. Cox NB, Morrison MD. Acoustic analyses of voice for computerized laryngeal pathology assessment. *J Otolaryngol* 1983; 12: 295-301.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

EM	Endolarengeal mirocerrahi
Fo (Hz)	Temel frekans
GÖR	Gastroözofageal Reflü
HA	Hyalüronik asit
HGF	Hepatosit Growth faktör
HNR (dB)	Harmoniklerin gürültüye oranı
LFR	Larengofarengeal Reflü
NNE (dB)	Normalize edilmiş gürültü enerjisi
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
SNR (dB)	Sinyalin gürültüye oranı
TUAS	Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu
VLS	Videolarengeostroboskopi

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması esnasında tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen ve eğitim sürem boyunca tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. H. Hakan Coşkun'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Kısa bir süre çalışma imkanı bulduğum daha sonra emekli olan hocam Prof Dr. İlker Tezel'e, tecrübe ve çalışma disiplininin istifade ettiğim değerli hocam Prof. Dr. Levent Erişen'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım bunun yanında daha iyi yetişebilmemiz için kliniğe her türlü donanım alt yapısını sağlamada emeği geçen Ana Bilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Selçuk Onart'a saygı ve teşekkürlerimi iletiyorum.

Hastaya yaklaşım ve sabır konusunda bilgi ve tecrübelerinden yararlanıp örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Hızalan'a; asistanlığıma başladığım ilk günden itibaren, mezun olduğumuzda yeterli donanımda olabilmemiz için devamlı çalışmamız gerektiğini hatırlatan ve bunun için teşviklerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Oğuz Basut'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve eğitimim boyunca beni kardeşleri gibi gören Sayın Yrd. Doç. Dr. Fikret Kasapoğlu ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ö. Afsın Özmen'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tezimde Dr. Speech ses analizi programını kullanmamıza izin verdiği için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi KBB Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. M. Akif Kılıç'a teşekkür ediyorum.

Beş yıllık eğitim sürem boyunca sıkıntılarımızı ve sevinçlerimizi birlikte paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, yoğun iş temposuna rağmen büyük desteklerini esirgemeyen poliklinik, klinik, ameliyathane hemşire ve personellerine; sekreterlerimiz Gökhan Aslan ve Gönül Meşe'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca geldiğim bu noktaya kadar vesile olan, maddi ve manevi konuda her şekilde desteklerini gördüğüm, görmeye de devam edeceğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

1 Ekim 1978 tarihinde Batman'da doğdum. İlkokulu Batman Bağlar İlkokulu'nda, ortaokulu Yahya Kemal Beyatlı Lisesi ortaokulunda, liseyi Batman Lisesi'nde okudum. Daha sonra 1997 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. Haziran 2004 tarihinde fakülteden mezun oldum. 2005'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.