

T.C.

BEZMIALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Vokal Kord Lökoplazisinde Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi ve Tedavide Proton Pompa  
İnhibitörü Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Uzmanlık Tezi

Dr. Seda SEZEN GÖKTAŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Selahattin TUĞRUL

İSTANBUL

Kasım - 2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini benden esirgmeyen değerli hocam Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a, eğitimimde ve yetişmemde sağladıkları katkılarından dolayı Doç. Dr. Ayşenur MERİÇ'e, Doç. Dr. M. Fadlullah AKSOY'a, Doç. Dr. Bayram VEYSELLER'e, Doç. Dr. Sabri Baki EREN'e, tez danışmanım Doç. Dr. Selahattin TUĞRUL'a, Yard. Doç. Dr. Yavuz Selim YILDIRIM'a, Yard. Doç. Dr. Ömer Faruk ÇALIM'a, Yard. Doç. Dr. Alper YENİGÜN'e, Yard. Doç. Dr. Remzi DOĞAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Op. Dr. İlker KOÇAK'a, Op. Dr. Nazan DEĞİRMENCİ'ye, Op. Dr. Berke ÖZÜCER'e, Op. Dr. Erol ŞENTÜRK'e, Op. Dr. Hasan HASSOUNA'ya ve Dr.Ömer VURAL'a teşekkür ederim.

Kulak Burun Boğaz polikliniğinde beraber çalıştığımız tüm odyolog, odyometrist ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim. Kulak Burun Boğaz servisinde mesai ve nöbetlerde birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Kulak Burun Boğaz ameliyathane odalarında beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşime, yetişmem süresince hep destek olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Seda SEZEN GÖKTAŞ

İstanbul, Kasım, 2016

## TÜRKÇE ÖZET

Vokal Kord Lökoplazisinde Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi, Tedavide Proton Pompa İnhibitörü Etkinliğinin Değerlendirilmesi

**Sezen Göktaş S, Vokal Kord Lökoplazisinde Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi ve Tedavide Proton Pompa İnhibitörü Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, vokal kord lökoplazisinde tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve vokal kord lökoplazisi saptanan hastalarda tedavide proton pompa inhibitörü (PPI) etkinliğinin ortaya konulmasıdır.

**Çalışmanın Dizayını:** Prospektif nonrandomize klinik deneysel çalışma

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Eylül 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na ses kısıklığı veya ses kalitesinde azalma şikâyetleri ile başvuran ve video stroboskopik inceleme ile vokal kord lökoplazisi tanısı konulan 24 hasta dâhil edildi. Hastaların tümünün yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı bilgileri kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. ayında her hastadan reflü semptom indeksi (RSI) formu doldurması istendi. Ayrıca yapılan videostroboskopik muayene kaydı incelenerek hekim tarafından reflü bulgu skalası (RBS) formu dolduruldu. Hastaların videostroboskopik video ve fotoğraf kayıtları alınarak önceden belirlenmiş olan 8 adet aynı laringeal bölgenin (epiglot, sağ priform sinüs, sol priform sinüs, sağ vokal kord, sol vokal kord, sağ arytenoid, sol arytenoid ve posterior kommissür) red-green-blue (RGB) değerleri kaydedildi.

Hastalara, laringeal karsinom riski ile ilişkili tarafımızca hazırlanan İLK MUAYENE- RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI uygulandı ve risk skoru 13 ve üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve biyopsi amaçlı olarak kliniğimizde mikrolaringeal cerrahiye yönlendirildi. Skoru 13'ün altında olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Bu hastaların tümüne ilk 3 ayda günde 2 kez PPI tedavisi (Rabeprazol 20 mg enterik kaplı tablet) verildi. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinde bulunuldu. 3 ay sonra hastalara yeniden videostroboskopi, RSI takibi, RBS ve RGB değerlendirmeleri yapıldı. 3. ay sonunda yapılan değerlendirmede lezyonun gerileme oranına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Bu

değerlendirme için tarafımızca hazırlanan 3.AY LEZYON DEĞERLENDİRME SKALASI kullanıldı.

Bu skora 8 ve altında puan alan hastalar 1.grup (n=19) olarak kabul edildi ve PPI dozu günde 2 olarak 3 ay daha tedaviye devam edildi. 8'in üzerinde puan alan hastalar ise 2.grup (n=5) olarak kabul edilerek tümüne aynı yöntemle ve aynı cerrah tarafından mikrolaringeal cerrahi yapıldı. Cerrahi sonrası benign patoloji ile sonuçlanan lezyonu olan hastaların –çalışmamızda cerrahi yapılanların tümünün patolojileri benigni.- rekürrens açısından takiplerine PPI dozu günde 2 olacak şekilde 3 ay daha devam edildi. 6. ay kontrolünde RSI formu hastalar tarafından dolduruldu, hastaların kaydedilen videostroboskopi görüntüleri RGB ve RBS değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay ve 6.ay değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaşları 35 - 79 arasında değişmekte, ortalama yaş 58,75 idi. 60 yaş ve altı hastalar (n= 14) % 58,3 oranında, 60 yaş üzeri hastalar (n=10) %41,7 oranında idi. Hastaların % 20,8'i (n=5) kadın, % 79,2'si (n=19) erkek idi. Hastaların sigara içme oranları dikkate alınarak oluşturulan 4 grup şu şekilde idi; sigara içmeyen (grup1) (n=9, %37,5), sigara içenler 0-10 paket/yıl (grup2) (n=6, %25), 11-20 paket/yıl (grup3)(n=5, %20,8) ve 21 ve üzeri paket/yıl (grup4) (n=4, %16,7). Alkol kullanımı 4 hastada (% 16,7) vardı.

Hastaların ilk muayene, 3.ay ve 6.ay kontrollerinde elde edilen RSI ve RBS değerleri karşılaştırıldığında ilk muayene ile 3.ay ve ilk muayene ile 6.ay değerleri arasında anlamlı azalma görüldü.

Videostroboskopik muayenede çekilen ilk muayene, 3.ay ve 6.ay larinks fotoğraflarının RGB değerlerinin karşılaştırılmasında ise GREEN ve BLUE değerlerinde anlamlı fark görülmedi ancak RED değerlerinin tümünde ilk muayene ile 6.ay arasında anlamlı fark görüldü.

Tüm hastaların sonuçları değerlendirildiğinde, Rabeprazol 6 aylık günde 2 kez kullanımı sonrasında %29,2'sinde (n=7) tam yanıt, %50'sinde (n=12) parsiyel yanıt, %20,8'inde (n=5) yanıtızlık görüldü.

**Sonuç:** Vokal kord lökoplazisi tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak bu tedavi yaklaşımı ile ilgili tanımlanan standart bir algoritma bulunmamaktadır. Bu yaklaşım belirlenirken hasta ve lezyonun özelliklerinden yola çıkılarak oluşturulmuş değerlendirme tablosu kullanılarak karar verilebilir. Böylece lezyon karşısında standart yaklaşım oluşturulabilir. Çalışmamızda, bu algortima oluşturuldu ve vokal kord

lökoplazisi tanısı alan hastalarda proton pompa inhibitörü tedavisinin lezyon küçülmesinde ve cerrahi sonrası rekürrensın önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varıldı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda cerrahi tedavi endikasyonu verilmeyen vokal kord lökoplazili hastalarda proton pompa inhibitörü tedavisi uygulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Vokal kord lökoplazisi; proton pompa inhibitörü; laringofaringeal reflü; disfoni



## İNGİLİZCE ÖZET

Determination of Treatment Approach to Vocal Cord Leukoplakia and Evaluation of Effectiveness of Proton Pump Inhibitor Treatment

**Sezen Gökteş S, Determination of Treatment Approach to Vocal Cord Leukoplakia and Evaluation of Effectiveness of Proton Pump Inhibitor Treatment, Bezmialem Vakif University, Medical Faculty Department of Otorhinolaryngology, Thesis for specialty in Medicine, Istanbul, 2016.**

**Objective:** The objective of this study is to identify a standardized approach to vocal cord leukoplakia treatment and describe the efficiency of proton pump inhibitor therapy.

**Study Design:** Prospective, Nonrandomized Experimental Clinical Trial

**Material and Methods:** This study included 24 patients with dysphonia who were diagnosed with vocal cord leukoplakia in the Bezmialem Vakif University Ear, Nose and Throat clinic between January 2016 and September 2016. Age, sex, smoking and alcohol intake data have been recorded for all patients. Prior to treatment and at 3rd and 6th months of treatment, each patient was asked to complete the Reflux Symptom Index (RSI) form. In addition, each patient's videostroboscopic examination recordings were evaluated and the RBS (Reflux Symptom Scale) form was completed by the physician. The videostroboscopic video and photographic recordings of the patients were taken and Red-Green-Blue (RGB) measurements were performed in 8 predefined laryngeal regions (epiglottis, right pyriform sinus, left pyriform sinus, right vocal cord, left vocal cord, right arytenoid, left arytenoid and posterior commissure).

FIRST EXAMINATION-RISK ASSESSMENT SCALE was applied to the patient, which is related to the risk of laryngeal carcinoma. Accordingly, patients with a risk score of 13 or more were excluded from the study and were directed to microlaryngeal surgery for biopsy in our clinic. Patients with a score below 13 were included in the study.

All of the patients were treated with PPI twice a day for the first 3 months. Dietary and lifestyle changes were suggested. After three months, patients were re-evaluated with videostroboscopic examination, RSI, RFS and RGB measurements. Patients were divided into 2 groups according to the rate of regression of the lesion at the end of the 3rd month. 3RD MONTH LESION ASSESSMENT SCALE was used for this evaluation.

After this scoring, patients with a score of 8 or less were included in Group 1 (n=19) and PPI treatment was continued for 3 months for 2 times per day. Patients with a score of more than 8 were included in Group 2 (n = 5) and all were treated with microlaryngeal surgery by the same method and by the same surgeon. The pathology results of all the patients' were benign. For prevention of recurrence, proton pump inhibitor treatment was continued for 2 doses per a day for three months. At the 6th month control, the RSI form was filled in by the patients, and the RGB and RFS values were calculated using videostroboscopic records. Pre-treatment, 3rd month and 6th month values of the patients were compared.

**Results:** The ages of the patients ranged from 35 to 79, with a mean age of 58.75. Sixty years and younger patients (n = 14) were 58.3% of the total and over 60 years patients (n = 10) were 41.7%, 20.8% (n = 5) of the patients were female and 79.2% (n = 19) were male.

The patients were divided into four groups which are related to their smoking habits; Group 1: nonsmoker (n=9, 37.5%), Group 2: 0 -10 pack/year smoker (n=6, 25%), Group 3: 11-20 pack/year smoker (n=5, 20.8%), Group 4: over 21 pack/year smoker (n=4, 16.7%). Four patients (16.7%) consumed alcohol.

The patients were compared with their RSI and RBS values obtained at the first examination, 3rd and 6th months. A significant decrease was observed between the first examination and the 3rd month examination and the first examination and the 6th month examination.

When comparing the RGB values of the first examination and the 3rd and 6th month examination larynx photographs, there was no significant difference between the GREEN and BLUE values. However, the RED values of all laryngeal regions were significantly decreased between the pretreatment and the sixth month of treatment examination recordings.

At the end of 6<sup>th</sup> month, when all patient's results assessed, , 29,2% of patients (n=7) showed complete regression of lesions, 50% of patients (n=12) showed partial regression of lesion and 20,8% of patients (n=5) showed no response to treatment.

**Conclusion:** Surgical and non-surgical treatment options are available for vocal cord leukoplakia treatment. When the treatment approach is determined, it can be decided by using the assessment table which is derived from characteristics of the patient and the lesion. Thus, a standard approach to vocal cord leukoplakia treatment can be established. In this study, we prepared a standard treatment approach to vocal cord leukoplakia. In addition, in our study, proton pump inhibitor treatment was effective in reducing lesion and preventing recurrence after surgery in patients with vocal cord leukoplakia. Proton pump inhibitors can be used in the non-surgical treatment of patients with vocal cord leukoplakia successfully.

**Key words:** Vocal cord leukoplakia; proton pump inhibitor; laryngopharyngeal reflux; dysphonia





## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	II
TÜRKÇE ÖZET .....	III
İNGİLİZCE ÖZET .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	IX
KISALTMALAR .....	XI
ŞEKİLLER .....	XII
RESİMLER .....	XIII
TABLolar .....	XIV
GİRİŞ ve AMAÇ .....	- 1 -
GENEL BİLGİLER.....	- 2 -
LARİNKs EMBRİYOLOJİSİ.....	- 2 -
LARİNKs HİSTOLOJİSİ.....	- 2 -
LARİNKs ANATOMİSİ.....	- 4 -
LARİNKsİN KIKIRDAKLARI.....	- 4 -
LARİNKsİN BAĞ VE MEMBRANLARI.....	- 6 -
BOŞLUKLAR .....	- 6 -
LARİNKsİN KASLARI.....	- 8 -
İNTRENSEK KASLAR.....	- 8 -
EKSTRENSEK KASLAR.....	- 9 -
HYOİD ALTI KASLAR .....	- 9 -
HYOİD ÜSTÜ KASLAR .....	- 9 -
İNNERVASYON VE KANLANMA .....	- 9 -
LENFATİK DOLAŞIM.....	- 11 -
LARİNKs FİZYOLOJİSİ.....	- 12 -
GEREÇ ve YÖNTEM .....	- 13 -
BULGULAR .....	- 24 -
TARTIŞMA .....	- 37 -
VOKAL KORD LÖKOPLAZİSİ .....	- 37 -
TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ .....	- 37 -
ETİYOLOJİSİ.....	- 37 -
PATOGENEZİ .....	- 38 -
TANI YÖNTEMLERİ .....	- 41 -

TEDAVİSİ.....	- 43 -
LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ .....	- 45 -
TANIMI.....	- 45 -
TARİHÇESİ .....	- 45 -
PATOFİZYOLOJİSİ.....	- 46 -
SEMPTOMLARI .....	- 47 -
BULGULAR ve İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR.....	- 50 -
VOKAL KORD LÖKOPLAZİSİ İLE İLİŞKİSİ .....	- 52 -
TANI YÖNTEMLERİ .....	- 53 -
TEDAVİSİ.....	- 54 -
SONUÇ .....	- 56 -
KAYNAKLAR.....	- 57 -

## KISALTMALAR

PPİ: proton pompa inhibitörü

RSI: reflü semptom indeksi

RBS: reflü bulgu skoru

HPV: insan papilloma virüsü

DNA: deoksiribonükleik asit

Cis: karsinoma in situ

SIN: skuamöz intraepitelyal neoplazi

LFR: laringofaringeal reflü

GÖR: gastroözefageal reflü

GÖRH: gastroözefageal reflü hastalığı

VSK: videostrobokimoskopi

OCT: optik koherans tomografi

SCC: skuamöz hücreli karsinom

RGB: red – green – blue

## ŞEKİLLER

Şekil - 1: Glottis ve vokal kordun histolojisi

Şekil - 2: Larinksin kıkırdakları ve bağları

Şekil – 3: Lateralden larinksin kas ve membranları

Şekil - 4: Glottis anatomisi

Şekil – 5: Larinksin innervasyonu

Şekil – 6: Posteriorndan laringeal sinirler

Şekil – 7: Larinksin arter ve sinirleri

Şekil – 8: Çalışma yönteminin özeti

Şekil – 9: Reflü Semptom İndeksi ölçüm değerleri

Şekil – 10: Reflü Bulgu Skoru ölçüm değerleri

Şekil – 11: Ortalama RED değeri değişimleri

Şekil – 12: Ortalama GREEN değeri değişimleri

Şekil – 13: Ortalama BLUE değeri değişimleri

Şekil – 14: Rabeprazol ile vokal kord lökoplazisi tedavi etkinliği

## RESİMLER

Resim – 1: Videostroboskopik muayene

Resim – 2: Videostroboskop ile çekilen larinks fotoğraf örneği

Resim – 3: RGB ölçümü için hazırlanan larinks fotoğrafı örneği

Resim – 4: Tam yanıt görülen hasta için ilk muayene (solda) ve 6.ay kontrolü (sağda) videostroboskopik fotoğraf örneği

TABLolar

Tablo -1: Reflü Semptom İndeksi

Tablo - 2: Reflü Bulgu Skoru

Tablo -3: İLK MUAYENE – RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI

Tablo -4: 3. AY LEZYON DEĞERLENDİRME SKALASI

Tablo – 5: Hastaların demografik verileri ve sigara, alkol kullanım oranları

Tablo – 6: RGB değerleri ve istatistiksel anlamları



## GİRİŞ ve AMAÇ

Vokal kord lökoplazisi, kordun epitelyal yüzeyinde keratin birikimi sonucu oluşan beyaz yama veya plaktır. Normal vokal kord epiteli nonkeratinize yapıda olduğundan, Kulak Burun Boğaz polikliniklerine ses kısıklığı, ses kalitesinde düşüş şikâyetleri ile gelen hastaların yapılan stroboskopik muayenelerinde lökoplazi kolaylıkla tanı almaktadır. Lökoplazi yalnızca klinik olarak konulan bir tanı olup kantitatif değerlendirme için belirlenmiş bir standart bulunmamaktadır. Stroboskopik muayenenin kaydedilebilmesi, farklı hekimler tarafından farklı zamanlarda değerlendirme ile birlikte tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılabilmesine de olanak sağlamaktadır.

Kesin tedavisi lezyonun cerrahi rezeksiyonu olsa da düşük malignite oranı nedeni ile cerrahi rezeksiyon agresif bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Cerrahi sonrasında vokal kord epiteli kalıcı kaybı olmakta, bu bölgede skar gelişimi nedeni ile hastaların ses kalitesinde kalıcı bozulmalara yol açabilmektedir. Bu nedenle birçok konservatif tedavi denenmiştir ve proton pompa inhibitörü tedavisi de bunlardan biridir.

Bu çalışmanın amacı, vokal kord lökoplazisinde standart tedavi yaklaşımının oluşturulabilmesi ve tedavide proton pompa inhibitörü (Rabeprazol) etkinliğinin belirlenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### LARİNKS EMBRİYOLOJİSİ

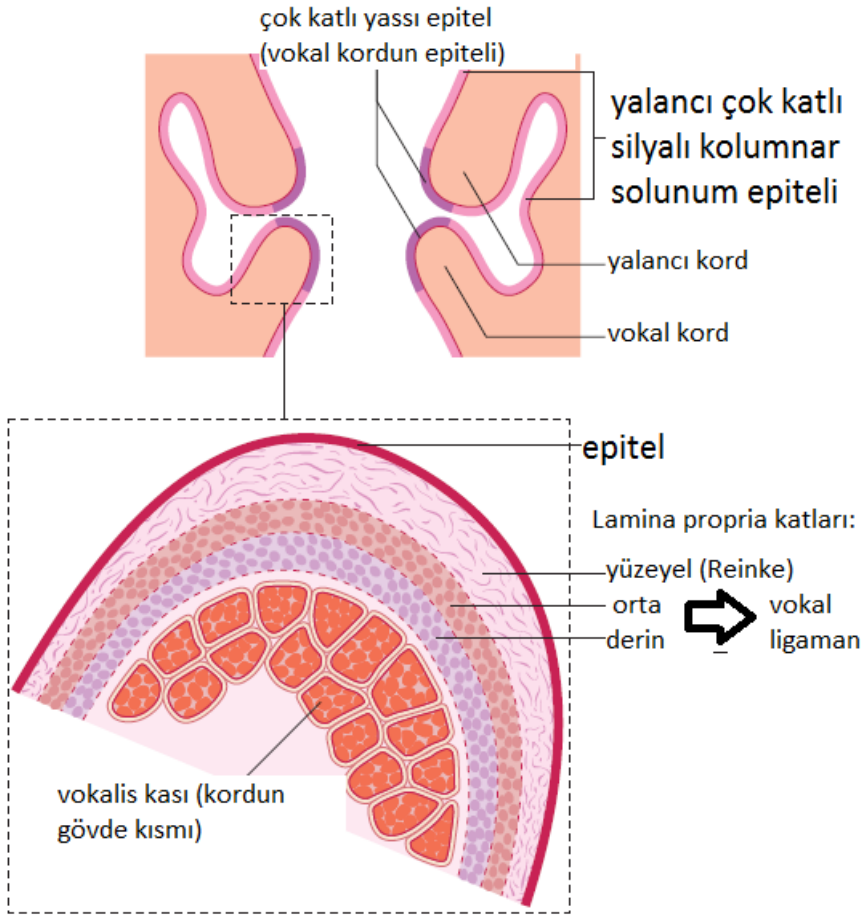
Farinksin ventral yüzündeki laringotrakeal oluktan intrauterin 4. Hafta civarında gelişmeye başlar. Laringotrakeal oluk derinleşir ve kenarları bir septum halinde birleşir. Bu septum farinks ve özefagustan ayrılarak laringotrakeal tüpü meydana getirir. Bu yapının oluşumu kaudalden başlayarak kraniale uzanır. Havayolu epiteli gelişimine kadar endoderm ile kaplıdır. Bu laringotrakeal tüpün kranial ucundan larinks ve trakea gelişir. Kaudalde bu tüp 2 dala ayrılır ki bunlardan da 2'şer dal oluşacaktır. Bunlar aynı zamanda her iki akciğerin oluşumunun başlayacağı yerlerdir <sup>(1)</sup>. Farinks ve özefagusun tüm konjenital malformasyonları daima larinks ve trakeanın malformasyon dereceleri ile ilişkilidir. Primitif larinks, laringotrakeal oluğun kranial kısmından 6. haftada gelişir. Hipobronşial eminensin kaudal kısmı ve lateralde altıncı brankial arkların ventral katlantıları ile sınırlıdır. Epiglottis hipobronşial eminens'ten gelişir. Tiroid kartilaj dördüncü arkın ventral yüzünden gelişir. Arytenoidler ve kronikülart kartilaj altıncı arktan gelişir. Larinksin innerve eden superior ve rekürren laringeal sinirler dördüncü ve altıncı arklardan gelişir. Krikoid kartilaj ve trakeal kartilajlar da altıncı brankial arktan gelişir. Arytenoidler hipobronşial eminensin kaudal kısmında karşılıklı olarak gelişir ve laringotrakeal oluğun her iki yanında yükselirler. Bu gelişme laringeal kavitenin vertikal yarığını T şekline dönüştürür. Başlangıçta yarığın duvarları birbirine yapışarak boşluğu kapatırlar <sup>(2,3,4)</sup>. 10. hafta civarında, kapanan boşluktaki hücrelerin rezolüsyonu ile yeniden laringeal lümen oluşmaya başlar. Rekanalizasyon süreci sırasında oluşan laringeal çekumun inferior sınırında vokal kordlar şekillenir <sup>5</sup>. Fetal yaşam boyunca laringeal kartilajlar mature olmaya devam eder. Doğum sırasında larinks 2. ve 3. servikal vertebra hizasında iken yetişkinde 5. vertebra hizasındadır <sup>6</sup>.

### LARİNKS HİSTOLOJİSİ

Larinksin mukozal yüzeyi üç bölgesinde de değişiklik gösterir. Supraglottisin epiteli ağırlıklı olarak pseudostratifiye kolumnar epitelidir, ancak aryepiglottik foldların kenarları ve



epiglottisin lateral sınırındaki epitel stratifiye skuamöz epiteldir. Supraglottik mukoza mukus salgılayan bezler ve lenfatik damarlar açısından zengindir. Gerçek vokal kordlar stratifiye skuamöz epitel ile örtülüdür; bu epitel üç katlı lamina proprianın üzerinde ( superfisyal, intermediate ve derin tabaka) yer alır. İntermediate ve derin tabakalar vokal ligamanı oluşturur, bu ligaman da konus elastikus'un superior kenarını şekillendirir ve bunun vokalis kası ile bağlantısını sağlar (Şekil -1). Gerçek kordlar lenfatik damarlanma açısından fakirdir. Subglottis ise pseudostratifiye kolumnar epitel ile döşelidir, bu epitel krikoid kartilaj ve krikotroid membranla birbirine yapışık haldedir <sup>7</sup>.



**Şekil - 1 : Glottis ve vokal kordun histolojisi**

**Şekil 1**

Standring, S. "Gray's Anatomy 40th Edition (UK: Churchill Livingstone/Elsevier)." (2008).

## LARİNKS ANATOMİSİ

Larinks teorik olarak iki horizontal plan ile bölünmüştür; bu hatlardan biri her iki laringeal ventrikül apeksinden geçerken diğeri ilkinin 1 cm kaudalinde ve ona paralel yerleşir.

Supraglottik larinks denen bölge üstteki planın superiorunda kalan kısımdır. Supraglottik larinks epiglottis, aryepiglottik foldlar ve yalancı kordları içerir. Arytenoid kartilajların üst kısmı da supraglottiste kabul edilir. Supraglottik larinksin üst sınırını epiglottis ve aryepiglottik foldların serbest üst kenarı ve anteriorda hyoepiglottik ligaman oluşturur. Hyoepiglottik ligaman ile supraglottis de suprahoid ve infrahyoid olarak ikiye ayrılır. Epiglotun suprahoid kısmı serbest segment olarak adlandırılır. Bu serbest segmentin anteriorunda valleküla ile birlikte dil kökü ve farinks bulunmaktadır.

İki plan arasındaki alana glottis denir ve anterior ve posterior kommissürleri içerir.

Subglottis, inferiorda yer alan plan ile krikoid kartilaj kaudal kenarı arasında kalan alandır.

Larinksin iskeleti kartilaj, fibröz yüzeyler ve bantlardan oluşur.

## LARİNKSİN KIKIRDAKLARI

Krikoid kartilaj respiratuar sistemde tam yuvarlak şeklini tamamlayan tek kartilajdır. Kartilaj posterior kısmında daha geniş, anteriorda ince olan 'mühür yüzüğü' şeklindedir.

Posterolateral yüzünde tiroid kartilaj inferior boynuzu ile eklem yüzü mevcuttur.

Posteriorunda üst yüzeyde iki çift eklem yüzü mevcuttur; bunlar krikoadarytenoid eklem krikoid kısmıdır ve orta hattın 5-8 mm lateralde yerleşmişlerdir.

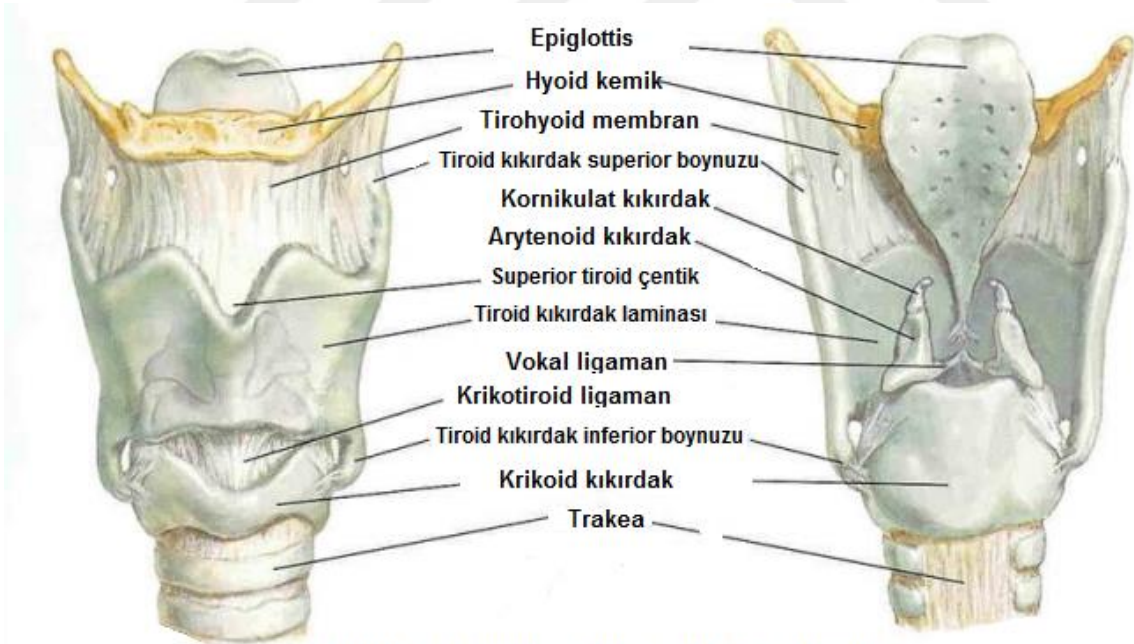
Tiroid kartilaj, tiroid ala adı verilen kanat benzeri yapının posteriorunda uzanan inferior ve superior boynuzları mevcuttur. İnfirior boynuz krikoid kartilajın lateral eklem yüzü ile krikotiroid eklem yapar, superior boynuz ise hyoid kemiğin büyük boynuzu ile tirohiyoid ligaman aracılığı ile bağlantılıdır. Bu ligamanın orta kısmında, içinde yerleşmiş triciteal kartilaj adı verilen en küçük laringeal kıkırdak çifti bulunur. Sternotiroid , tirohyoid ve inferior faringeal konstriktör kaslar tiroid kartilajın dış lateral yüzünde oblik uzanan hatta tutunur.

Arytenoid kıkırdak, krikoid kıkırdağın üzerinde yerleşmiştir. Piramit şekilli bu kartilajların tabanında iki uzantı vardır; müsküler proçes posterolateralde, vokal proçes anteriorda yerleşmiştir. Vokal ligaman bu vokal proçese tutunur. Piramit şeklinde olan kıkırdağın üst ucundaki superior proçes üzerinde ise bilateral kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdağı) yerleşmiştir. Aryepiglottik kıvrımda yerleşmiş olan kuneiform kıkırdaklar (Wrisberg kıkırdağı) da pasif destek oluştururlar.

Krikoid, tiroid ve arytenoid kartilajlar hiyalin kartilaj yapısındadır.

Epiglot, elastik kartilaj yapısındadır. Gözyaşı şeklinde düz bir kartilajdır, inferior ucuna petiol ismi verilir.

Hyoid kemik, larinksin asılı olduğu bir kiriş gibidir. Hyoid üzerideki kaslar larinksi eleve eder ve ventral yönde hareket ettirir ve aspirasyondan korurlar. Hyoid kemik U şeklindedir, anterior kısım ve iki büyük posterior yerleşimli boynuz ile iki küçük superior yerleşimli boynuzu vardır. Stylohyoid ligaman küçük boynuzla tutunur (Şekil -2).



Şekil -2 : Larinksin kıkırdakları ve bağları

**Şekil 2**

Netter, Frank H. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank*. Elsevier Health Sciences, 2014.

## LARİNKİN BAĞ VE MEMBRANLARI

Her iki arytenoid kartilajdan başlayarak tiroid kartilaja orta hatta tutunan, gergin ligamana vokal ligaman ve bunun oluşturduğu yapıya gerçek kord denir. Daha superiorda yerleşen, arytenoidin anterosuperioruna tutunarak tiroid kartilaj medial yüzünde anterior kommissürün superiorunda sonlanan ligamana ventriküler ligaman denir. Bu ligaman quadrangüler membranın alt serbest kenarını da oluşturur ve yalancı kordun serbest kenarını da destekler.

Diğer yandan, quadrangüler membran fibröz ince bir yapıdır ve posteriorda üst arytenoid ve kornikulat kartilajlardan anteriorda epiglottun lateral kenarına tutunur. Bu membran larinks üst kısmının mukozasının hemen altında yer alır ve paraglottik boşluğun medial kenarını oluşturur.

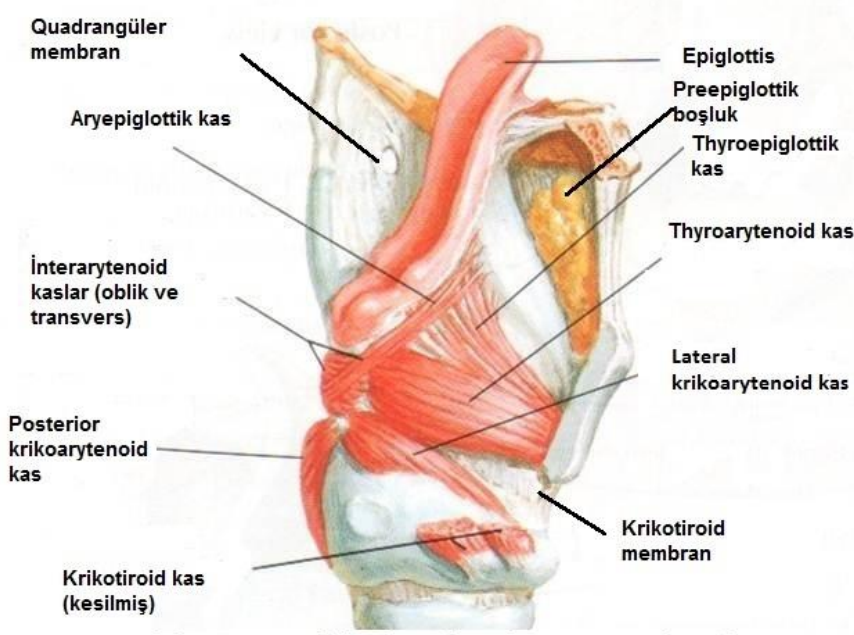
İkinci fibröz membran konus elastikustur. Vokal ligamandan aşağı krikoid kartilaj medial kenarına uzanır. Quadrangüler membrandan daha kalındır. Tiroid ve krikoid kartilajlar arasındaki mesafeyi kapatır. İki kısımdan oluşur; lateral kısım vokal ligamandan krikoid kartilaja uzanan lateral krikotiroid ligaman (krikovokal membran) ve tiroid kartilaj alt kenarından başlayarak krikoidin üst kenarına uzanan anterior krikotiroid ligaman.

Larinksin en önemli destek yapıları hyoepiglottik ve tiroepiglottik ligamanlardır.

Hyoepiglottik ligamanın hemen superiorunda valleküla adı verilen faringeal mukozal katlantı yapısı bulunur. Valleküla dil kökünün hemen kaudalinde yerleşir.

## BOŞLUKLAR

Preepiglottik boşluk, posteriorunda epiglottis ventral yüzü ile anteriorunda yukarıda hyoid kemikten aşağıda tiroid kartilaja uzanan larinks anterior yüzeyinin medial yüzü arasında kalan boşluktur. Bu boşluk, yağ doku ve zengin lenfatik ve mikrovasküler ağ ile doludur (Şekil -3).



Şekil - 3: Lateralden larinksin kas ve membranları

Şekil 3

Netter, Frank H. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank*. Elsevier Health Sciences, 2014.

Paraglottik boşluk larinks lateral duvarındaki derin yumuşak dokuyu içerir. Üst larinks kısmında quadrangüler membran, alt larinks kısmında konus elasticus medial sınırını oluşturmaktadır. Lateral sınırı büyük oranda tiroid kartilaj olmak üzere kartilaj iskelet tarafından yapılır. Paraglottik boşluk, gerçek ve yalancı kordların mukozasının derininde yer alır.

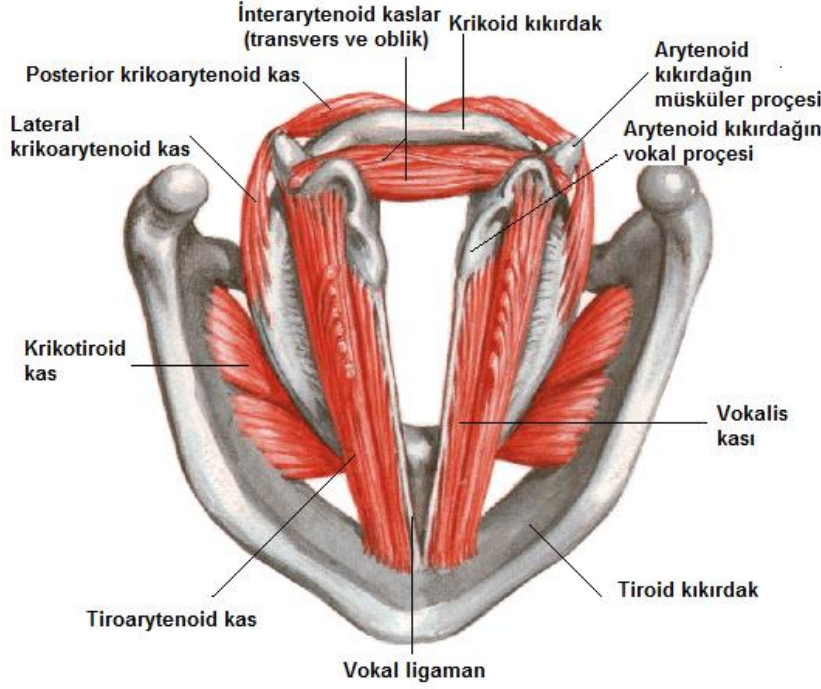
Yalancı kord seviyesinde, anterior laringeal ventrikülden paraglottik boşluğa uzanan küçük bir recess bulunur. Buna laringeal sakkül veya appendix adı verilir, quadrangüler membran ile tiroid kartilaj arasında yerleşir. Çeşitli mukozal glandların sekresyonları burada bulunur ve glanduler yapıdan fakir olan gerçek kordu nemlendirmeye yarar. Bu sakkülün dilatasyonu laringesel veya sakküler kist adı verilen supraglottiste bir genişleme ile sonuçlanır.

Priform sinüs, tiroid kartilajın posterior 1/3'ü ve aryepiglottik fold arasında yerleşmiş bulunan bir hipofarinks yapısıdır. Sinusun anterior mukozal duvarı, paraglottik boşluğun posterior duvarını oluşturur. En aşağıdaki noktası, apex adını alır, tiroid ve arytenoid kartilajlar arasında kalır ve gerçek kord seviyesine kadar uzanır<sup>7</sup>.

## LARİNGSİN KASLARI

### İNTRENSEK KASLAR

Tiroarytenoid kas, vokal ligamana paralel şekilde, arytenoid kartilajdan tiroid kartilaja uzanır. Bazı lifleri konus elastikusta sonlanır. Medial kısmı, ki buna vokalis kası da denir, daha paralel uzanan ve vokal kordun medialini şekillendiren lifleri içerir (Şekil -4)



Şekil - 4 : Glottis anatomisi

#### Şekil 4

Netter, Frank H. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank*. Elsevier Health Sciences, 2014.

Lateral krikoadarytenoid kas arytenoidin m. müsküler proçesinden krikoid kartilajın üst yüzüne uzanır. Posterior krikoadarytenoid kas ise krikoidin posterior yüzünden arytenoidin m. müsküler proçesine uzanır. Posterior krikoadarytenoid kas, vokal kordları laterale açan (abduksiyon) tek kastır. İnterarytenoid kaslar ise (transvers ve oblik) krikoidin üzerinde kalan larinks posterior duvarını tamamlayan yapılardır. Lateral krikoadarytenoid ve interarytenoid kasların ikisi gerçek kordlara adduksiyon yaptırır.

Krikotiroid kas tiroid kartilaj inferiorundan başlayıp krikoid kartilaj üst kenarına uzanır. Oblik ve transvers lifleri mevcuttur. Oblik lifleri arytenoidleri tiroid kartilajdan uzaklaştırarak vokal kordlarda gerilmeye neden olurlar.

## **EKSTRENSEK KASLAR**

### **HYOİD ALTI KASLAR**

Sternotiroid, sternohyoid, omohyoid kaslar larinkse depressör hareket yaptırırken tirohyoid kas hyoid fikse ise larinksi eleve eder, larinks fikse ise hyoide depresyon yaptırır.

### **HYOİD ÜSTÜ KASLAR**

Faringeal konstriktör kaslar median rapheye posteriordan tutnur ve farinks lumenini oblik olarak dıştan sararak üstte hyoid kemiğe, daha aşağıda yerleşenler ise tiroid ve krikoid kartilaja tutunurlar. En altta bulunan inferior faringeal konstriktör kasın inferior lifleri median rapheye tutunmaz. Bu lifler farinks etrafında paralel şekilde devamlılık gösterir, bu nedenler krikofaringeus olarak anılır. Bunlardan başka stylohyoid, geniohyoid, digastrik, mylohyoid ve stylofaringeal kaslar larinksi eleve ederler.

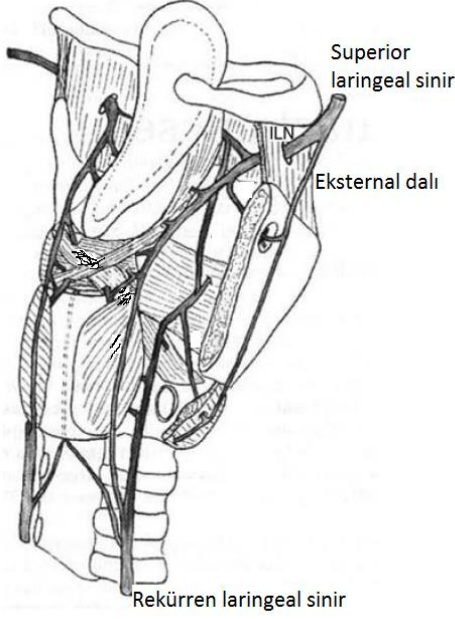
## **İNNERVASYON VE KANLANMA**

Larinksi n.vagus'un dalları olan superior ve inferior laringeal sinirler innerve eder.

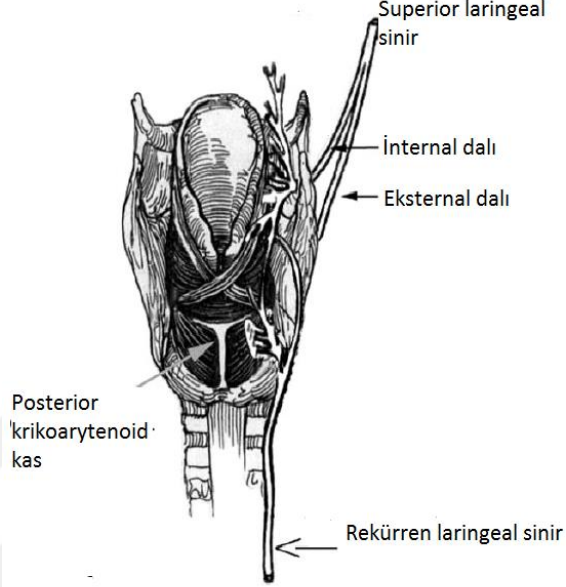
Superior laringeal sinir, karotis ile laringohyoid bileşke arasındaki seviyede gangliondan ayrılır. Büyük bir internal ve daha ince bir eksternal dala ayrılır. Eksternal dal larinksin içine girmez. İnternal dalı superior laringeal arterle birlikte tirohyoid membranı delerek larinksin içine girer ve ipsilateral supraglottik larinksin sensoryel innervasyonunu sağlar. Eksternal dalı ise krikotiroid ve inferior konstriktör kasları innerve eder.

İnferior laringeal sinir solda aortik arkın etrafında, sağda ise subklavian arter etrafında dönerek trakeoözefageal oluktan yukarı yönlü ilerler ve rekürren sinir adını alır. Larinkse posterior krikotiroid eklemin hemen superiorundan girer ve anterior ve posterior olarak iki dala ayrılır. Anterior dalın motor, posterior dalın sensoryal fonksiyonu mevcuttur, ancak posterior dalın varyantlarında motor fonksiyona rastlanabilir. Sağ subkalvyan arterin aberran olduğu hallerde, sağdaki sinir nonrekürren olabilir. Bu, doğrudan larinksin içine girer anlamına gelir. Soldaki sinirin nonrekürren olması oldukça nadirdir. Rekürren sinir, larinksin

tüm intrinsik kaslarını innerve eder. İnterarytenoid kas bilateral rekürren sinirden uyarı alır, hatta bir kısım innervasyonu da superior laringeal sinir ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu kas hariç tüm intrinsik kaslar ipsilateral rekürren sinir tarafından innerve edilirler<sup>8</sup> (Şekil 5 ve 6).



Şekil - 5 : Larinksin innervasyonu



Şekil - 6 : Posteriordan laringeal sinirler

Şekil 5

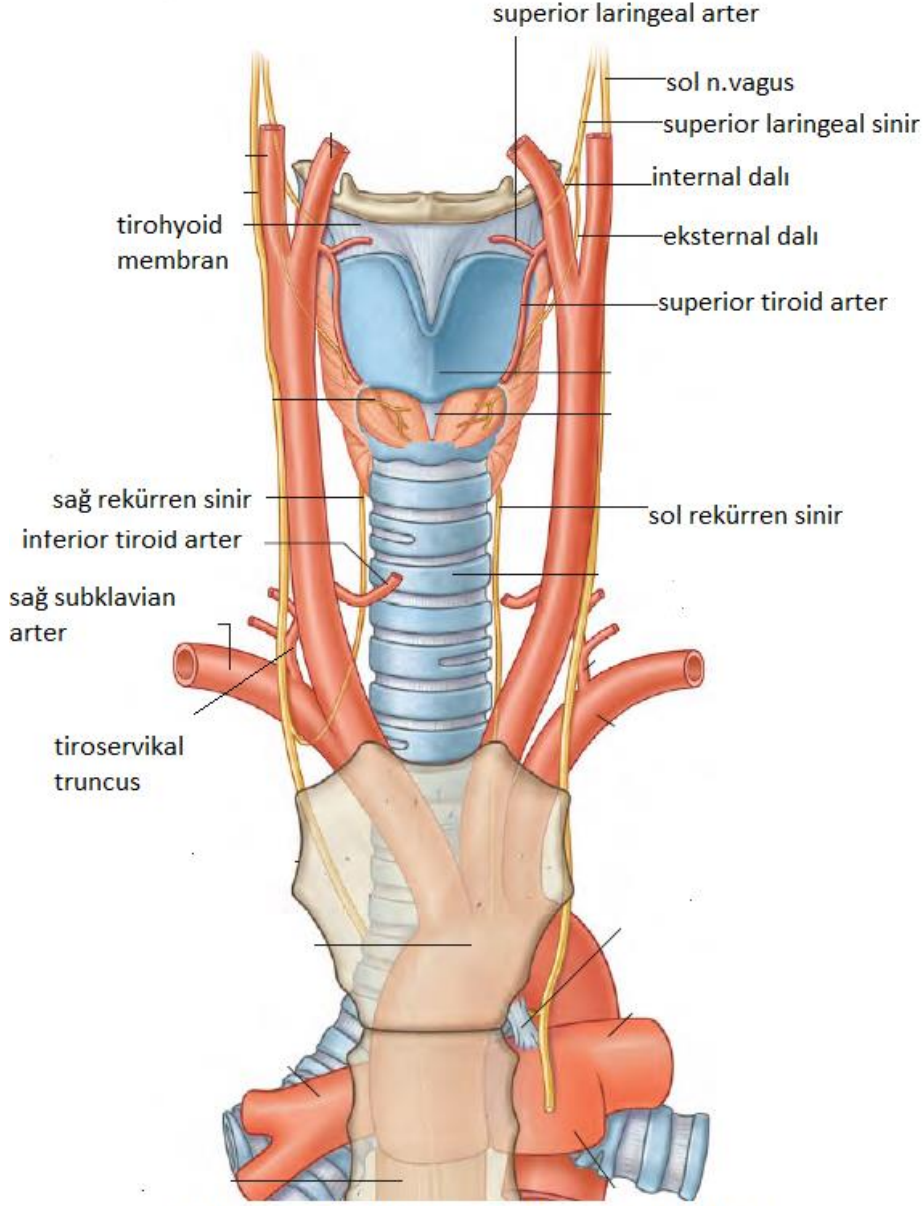
Şekil 6

Sulica, Lucian, Anthony Cultrara, and Andrew Blitzer. "Vocal fold paralysis: Causes, outcomes, and clinical aspects." *Vocal fold paralysis*. Springer Berlin Heidelberg, 2006. 33-54.

Laringeal reseptörler mukozal, artiküler ve myotatik olarak 3 çeşittir. Mukozal reseptörler dokunmayı algırlar. Artiküler reseptörler ise eklem kapsülünde yerleşir ve kapsül hareketini algırlar. Myotatik reseptörler kaslardaki kasılmayı algırlar ve vokalis kasında en fazla miktarda olduğu bilinmektedir<sup>9</sup>.

Larinksin kan damarları da sinirlere eşlik eder. Superior laringeal arter, superior tiroid arterin bir dalıdır ve superior laringeal sinirin internal dalı ile birlikte tirohyoid membrandan larinkse girer. İnterior laringeal arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan kaynaklanır ve rekürren laringeal siniri takip ederek krikotiroid membrandan larinkse girer (Şekil – 7).





**Şekil - 7 : Larinksin arterleri ve sinirleri**

**Şekil 5**

Standring, S. "Gray's Anatomy 40th Edition (UK: Churchill Livingstone/Elsevier)." (2008).

## LENFATİK DOLAŞIM

Supraglottik larinksin mukozal lenfatikleri tek bir yapı gibi davranır ve lenf akımı karşı tarafa geçer. Supraglottik larinksin lenfatik drenajı üst juguler nodlara (level 2 ve 3) sağlanır.

Subglottik larinksin lenfatikleri de kranial yönlü akım yaparlar. İnférieur subglottik larinksin lenfatikleri yukarı doğru krikotiroid membranı delerek paratrakeal ve pretrakeal nodlara (level 4) drene olurlar. Krikoid kartilaj inferior sınırındaki lenfatiklerin akımı da trakea ile karışım göstermez. Subglottik larinksin üst yarımının derin lenfatik akımı da kraniale doğru yönlendirilerek supraglottik düzeye ulaşır.

Glottis seviyesinde larinksin lenfatik drenajı sağ ve sol iki parçaya ayrılmıştır ve iki tarafın birbirine karışmadığı gösterilmiştir. Gerçek kordların submukozal lenfatik dolaşımı bulunmamaktadır.

Delphian nodu krikotiroid membranın anteriorunda yerleşir. Anterior kommissür veya subglottiste yerleşen bir tümör bu bölgeye direkt invazyon veya lenfatik drenaj yolu ile ulaşabilir.

## **LARİNKS FİZYOLOJİSİ**

Larinksin başlıca fonksiyonları arasında en önemli olan hava yolunun korunmasıdır, aspirasyona karşı bir bariyer görevi görür. Hava akımının sağlandığı bir kapı fonksiyonu ve en karmaşık ve spesifik fonksiyonu ise fonasyondur.

Larinksin alt hava yolunun korunmasında glottik kapanma refleksi ana rolü oynar. Ancak bu refleks aşırı olduğunda laringospazma yol açar. Bu refleks üç aşamada gerçekleşir. İlk aşamada aryepiglottik foldlar medialize olur ve supraglottik boşluk daralır. İkinci aşamada yalancı kordlar medialde birbirine yaklaşır. Sonuncu aşamada ise vokal kordlar kapanarak yabancı maddenin girmesini engeller. Bu refleks uyaran supraglottik dokunma, kimyasal veya sıcaklık algılayan mukozal reseptörlerdir <sup>10</sup>.

Larinksin alt hava yolunun girişinde bir sfinkter gibi olduğu düşünülürse inspiyum için larinksin aktif olarak açılması gereklidir. Bunun için de kordlar eşzamanlı açılmalıdır. Bu görevde ana rolü posterior krikoadytenoid kas oynar. Ancak hiperpneik durumlarda krikotiroid kas posterior krikoadytenoid ile uyumlu şekilde kasılarak rol alır. Bu şekilde glottik açıklık anteroposterior ve lateralden oldukça artar <sup>11,12</sup>.

Hava yolu obstrüksiyonu ve hiperkapni halinde torakal reseptörlerin de uyarılması ile frenik sinir ile posterior krikoadytenoid kas ritmik çalışır. Hipokapni haline geçinceye kadar bu süreç

devam eder. Larinksin ekspiryumda da rolü vardır. Ekspiryum sırasında krikotiroid kasın kasılması ile subglottiste kritik basınç olan 30 cm/H<sub>2</sub>O aşılır ve ekspiryum boyunca pozitif basınç mümkün olduğu kadar devam ettirilir. Tahmin edileceği gibi, bu şekilde hiperkapni azalır ve hipokapni artırılmış olur <sup>13</sup>.

Fonasyonda santral ve periferik birçok mekanizma birlikte rol alır. Beyinde presentral gyrustan başlayan uyarılar beyin sapı ve spinal korddaki nükleuslara uğrayarak respiratuar, laringeal ve artiküler kaslara ulaşır. Fonasyonun başlangıcında laringeal kasların yalaşık 100-200 ms önceden kontraksiyona başladıkları görülmüştür <sup>14</sup>. Fonasyon tipine göre değişmekle birlikte fonasyonda en önemli kas tiroarytenoiddir <sup>15</sup>. Vokal kordlarda oluşan vibrasyonun frekansı; her iki vokal kordun vibratuar ünitesinin kitlesine, anteroposterior yönlü gerginliğe, yüksek frekanslardaki sesin zayıflatılmasına ve subglottik basınca bağlıdır. Yapılan elektromiyografik incelemelere göre vokalis kas ve lateral krikotiroid kas artikülasyon ve fonasyonun kontrolünde rol alır, interarytenoid kas sadece artiküler ayarlamalarda rol alır ve krikotiroid kas fonksiyonları ise sesin frekans düzenlemelerinde ana rol oynar. Bu kas aynı zamanda sessiz konuşmalarda artan aktivite göstermektedir <sup>16</sup>.

Fonasyonun başlangıcında subglottik basınç artarak glottik açılmayı sağlar. Sonra yeniden subglottik basınç artana kadar kapanır. Buna glottik periyod denir <sup>17</sup>. Anatomik olarak, mukozal dalga hareketi yumuşak ve kompliansı normal lamina propria ve sağlıklı bir bazal membran ile mümkündür. Kadınlarda fizyolojik olarak posteriorda küçük bir glottik açıklık kalır, çünkü hem kadınların glottisi anatomik olarak daha küçüktür hem de ses frekansı yüksek olduğu için glottik periyod süreleri erkeklere göre daha kısadır <sup>18</sup>.

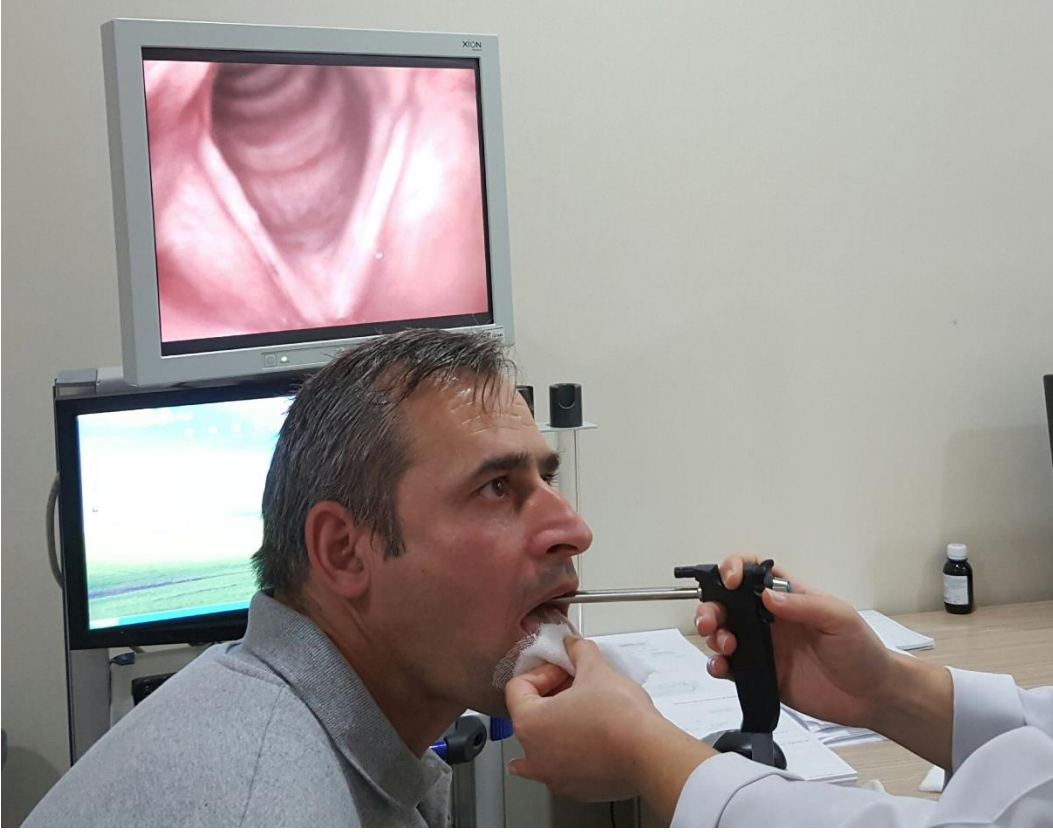
## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışmaya Eylül 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na ses kısıklığı veya ses kalitesinde azalma şikâyetleri ile başvuran ve video stroboskopik inceleme ile vokal kord lökoplazisi tanısı konulan 24 hasta dâhil edildi. Hastaların tümünün yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı bilgileri kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. ayında her hastadan RSI (reflü semptom indeksi) formu doldurması istendi. Ayrıca yapılan videostroboskopik muayene kaydı incelenerek hekim

tarafından RBS (reflü bulgu skalası) formu dolduruldu. Hastaların videostroboskopik video ve fotoğraf kayıtları alınarak önceden belirlenmiş olan 8 adet aynı laringeal bölgenin (epiglot, sağ priform sinüs, sol priform sinüs, sağ vokal kord, sol vokal kord, sağ aritenoid, sol aritenoid ve posterior kommissür) RGB (red-green-blue) değerleri kaydedildi.

Hastaların tümünün Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde aynı hekim tarafından aynı videostroboskop (XION GmbH, Berlin, GERMANY) kullanılarak laringeal muayeneleri yapıldı (Resim -1). Videostroboskopik muayenede çekilen laringeal bölge fotoğrafları (Resim -2), her hasta ve her kontrol için standardize edilmek amacı ile aynı şekilde işaretlenerek (Resim-3) kaydedildi. Daha sonra Adobe® Photoshop® CS6 Sürüm: 13.1.2 x64 (Adobe Systems Incorporated, California, USA) programı kullanılarak işaretlenmiş çemberlerin 4 noktadan RGB ölçümleri yapılarak hesaplanması ile toplam 8 laringeal bölgenin RGB değerleri tespit edildi.

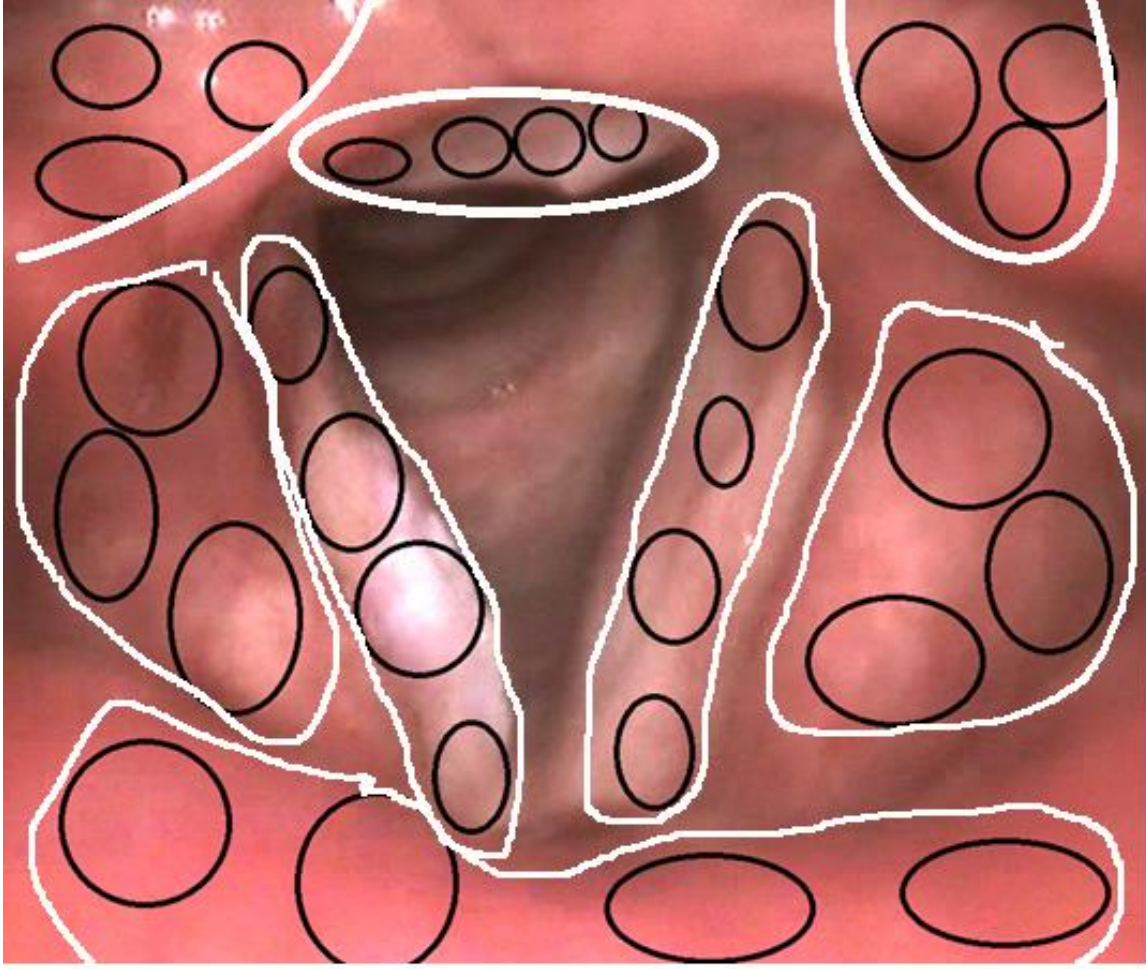
**Resim 1: Videostroboskopik muayene**



**Resim 2: Videostroboskop ile çekilen larinks fotoğraf örneği**



**Resim 3: RGB ölçümü için hazırlanan larinks fotoğrafı örneği**



Hastalara, laringeal karsinom riski ile ilgili tarafımızca hazırlanan İLK MUAYENE- RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI (Tablo – 3) uygulandı ve risk skoru 13 ve üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar biyopsi amaçlı olarak kliniğimizde mikrolaringeal cerrahiye yönlendirildi. Skoru 13'ün altında olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.





İLK MUAYENE – RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI			
YAŞ	60 yaş ve altı	0	
	60 yaş üstü	+1	
CİNSİYET	Kadın	0	
	Erkek	+1	
SİGARA	0 – 10 paket/yıl	+1	
	11-20 paket /yıl	+2	
	21 ve üzeri paket/yıl	+3	
ALKOL	Yok	0	
	Var	+1	
LEZYONUN KARAKTERİ	RENK	Homojen	+1
		Heterojen	+2
	SINIRLARI	Düzenli	+1
		Düzensiz	+2
	HİPEREMİ	Var	+1
		Yok	+2
	KALINLIK	İnce (kan damarları görünüyor)	+1
		Kalın (kan damarları görünmüyor)	+2
	LEZYONUN YERLEŞİMİ	Posterior kommissür	+1
		Vokal kord posterior 1/3'ü	+2
Vokal kord orta 1/3'ü		+3	
Vokal kord anterior 1/3'ü		+4	
Anterior kommissür		+5	

Tablo 1: İLK MUAYENE – RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI

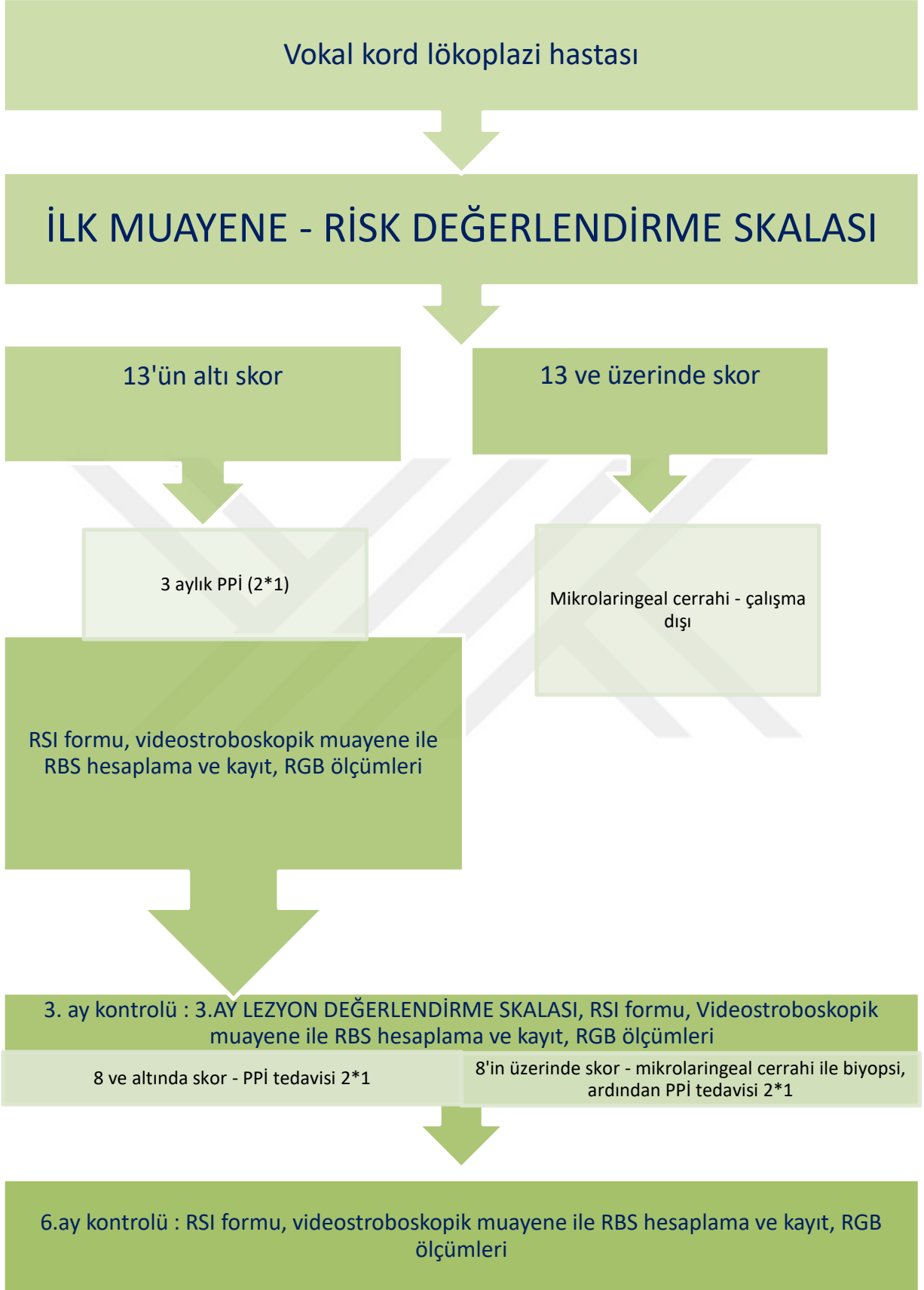
Bu hastaların tümüne ilk 3 ayda günde 2 kez PPI tedavisi verildi. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinde bulunuldu. 3 ay sonra hastalara yeniden videostroboskopi, RSI takibi, RBS ve RGB değerlendirmeleri yapıldı. 3. ay sonunda yapılan değerlendirmede lezyonun gerileme oranına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Bu değerendirme için tarafımızca hazırlanan 3.AY LEZYON DEğERLENDİRME SKALASI (Tablo -4) kullanıldı.



3. AY LEZYON DEĞERLENDİRME SKALASI			
LEZYONUN KARAKTERİ	RENK	Homojen	+1
		Heterojen	+2
	SINIRLARI	Düzenli	+1
		Düzensiz	+2
	HİPEREMİ	Var	+1
		Yok	+2
	KALINLIK	Kalın ( kan damarları görünmüyor)	+1
		İnce (kan damarları görünüyor)	+2
LEZYONUN YERLEŞİMİ	Posterior kommissür	+1	
	Vokal kord posterior 1/3'ü	+2	
	Vokal kord orta 1/3'ü	+3	
	Vokal kord anterior 1/3'ü	+4	
	Anterior kommissür	+5	

**Tablo 2: 3.AY LEZYON DEĞERLENDİRME SKALASI**

Bu skorlama sonrasında 8 ve altında puan alan hastalar 1.grup (n=19) olarak kabul edildi ve PPI dozu günde 2 olarak 3 ay daha tedaviye devam edildi. Skoru 8'in üzerinde olan hastaların ise medikal tedaviden yeterli yarar görmediği sonucuna varılarak 2.grup (n=5) olarak kabul edildi ve tümüne aynı yöntemle ve aynı cerrah tarafından mikrolaringeal cerrahi yapıldı. Cerrahi sonrası hastaların tümünün lezyonu benign patoloji ile sonuçlandı ve bu hastaların rekürrens açısından takiplerine PPI dozu günde 2 olacak şekilde 3 ay daha devam edildi. 6. ay kontrolünde RSI formu hastalar tarafından dolduruldu, hastaların kaydedilen videostroboskopi görüntüleri kullanılarak RGB ve RBS değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay ve 6.ay değerleri karşılaştırıldı (Şekil – 8). İstatistiksel veriler SPSS versiyon 24.0 programı kullanılarak analiz edildi (SPSS Inc, Chicago, USA). Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden hesaplandı. RSI, RBS ve RGB sonuçlarının karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerin analizi için tekrarlayan tek yönlü ANOVA testi kullanıldı.  $p<0,05$  değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

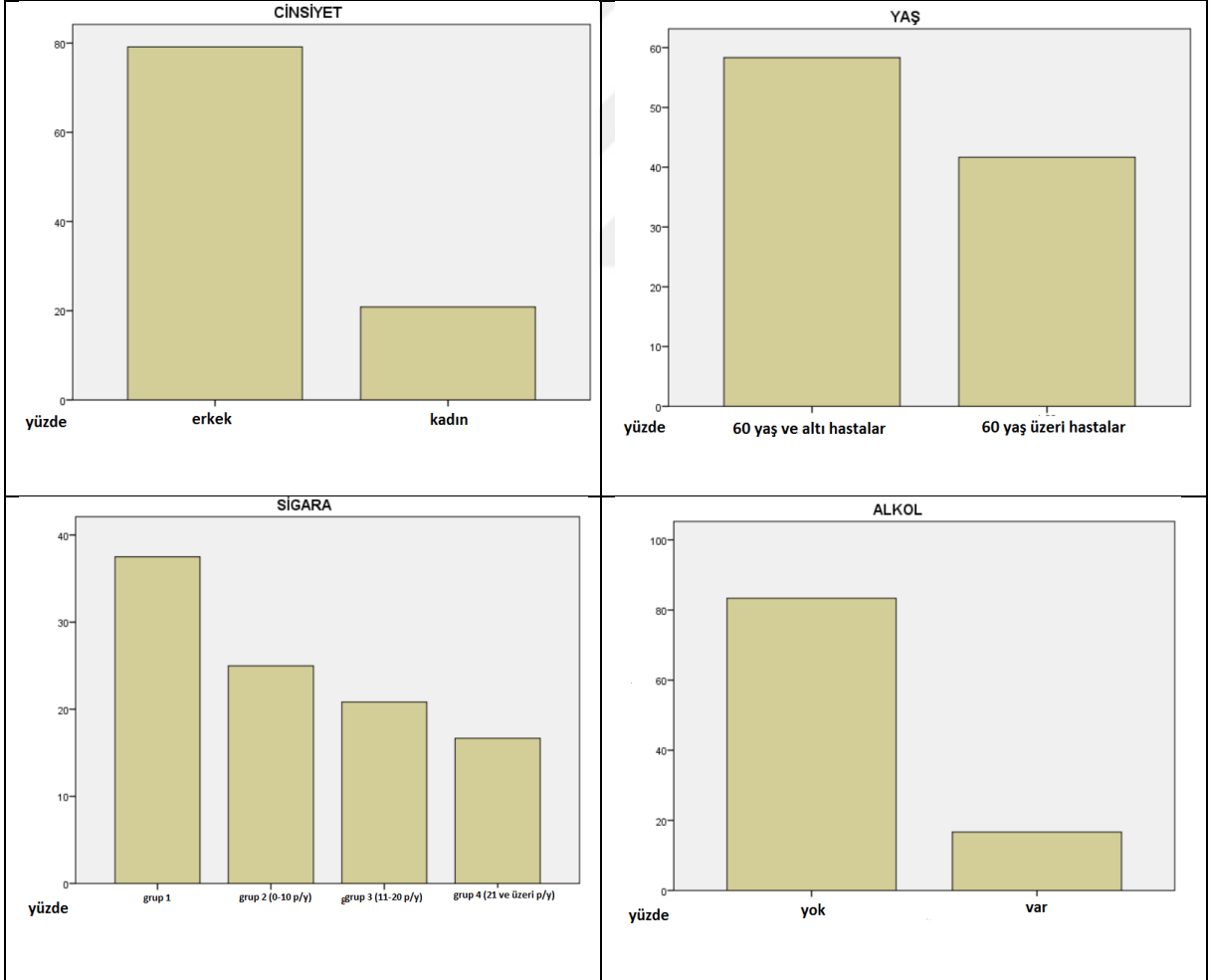


Şekil 6: Çalışma yönteminin özeti

## BULGULAR

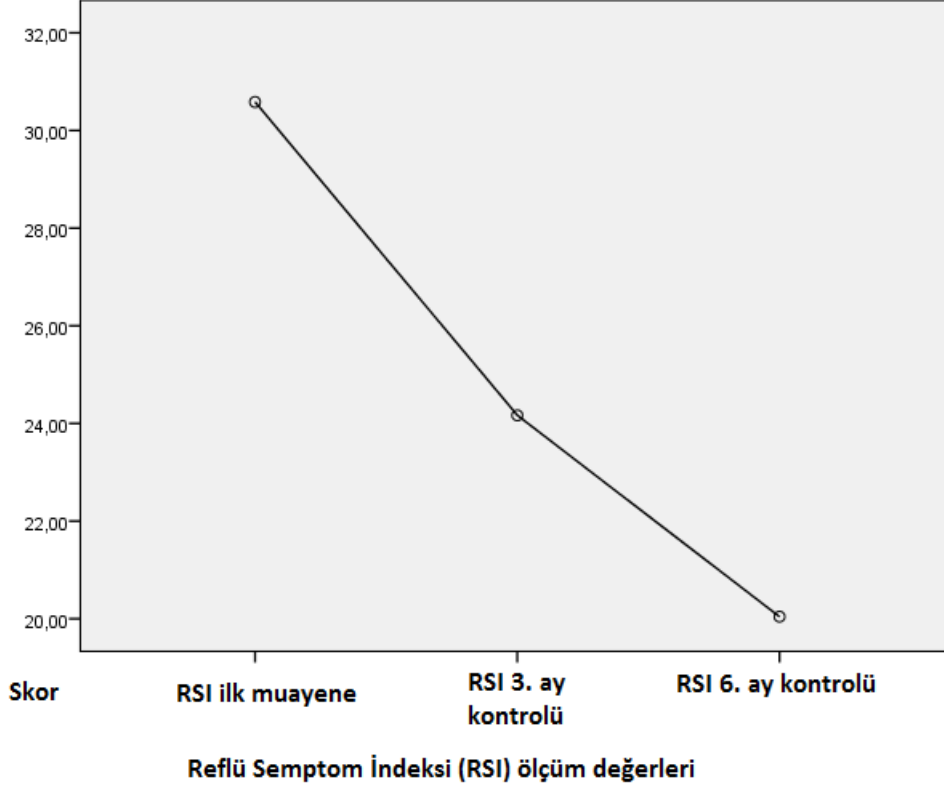
Hastaların yaşları 35 - 79 arasında değişmekte ve ortalama yaş 58,75 idi. 60 yaş ve altı hastalar (n= 14) % 58,3 oranında, 60 yaş üzeri hastalar (n=10) %41,7 oranındaydı. Hastaların % 20,8'i (n=5) kadın, % 79,2'si (n=19) erkek idi. Hastaların sigara içme oranları dikkate alınarak oluşturulan 4 grup şu şekilde idi; sigara içmeyen (grup1) (n=9, %37,5), sigara içenler 0-10 paket/yıl (grup2) (n=6, %25), 11-20 paket/yıl (grup3)(n=5, %20,8) ve 21 ve üzeri paket/yıl (grup4) (n=4, %16,7). Alkol kullanımı 4 hastada pozitif idi (%16,7), ancak düzenli olarak alkol kullandığını ifade eden hiç hasta yoktu (Tablo- 5).

Demografik veriler		Hasta sayısı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	5	%20,8
	Erkek	19	%79,2
Yaş	60 yaş ve altı	14	%58,3
	60 yaş üzeri	10	%41,7
Sigara kullanımı	Yok	9	%37,5
	0-10 paket/yıl	6	%25
	11-20 paket/yıl	5	%20,8
	21 ve üzeri paket/yıl	4	%16,7
Alkol kullanımı	Yok	20	%83,3
	Var	4	%16,7



**Tablo 3: Hastaların demografik verileri ve sigara, alkol kullanım oranları**

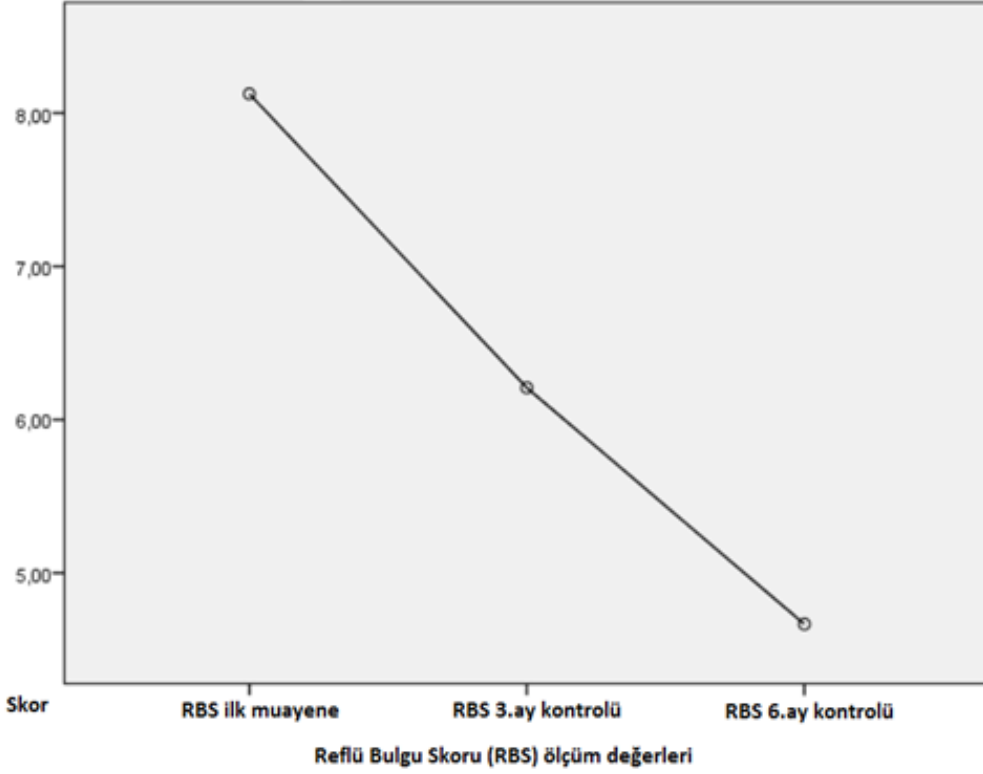
Hastaların değerlendirme ölçeklerine göre bakıldığında RSI değerleri tedavi öncesi (30,583 ortalama) ile karşılaştırıldığında 3.ay kontrolü (24,167 ortalama) ve 6. ay kontrolü (20,042 ortalama) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0,05$ ) saptandı (Şekil -9).



Şekil 7

Hastaların reflü bulgu skoru (RBS), ilk muayene değerleri (ortalama 8,125), 3.ay kontrol değerleri (ortalama 6,208) ve 6.ay kontrol değerleri (ortalama 4,667) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0,05$ ) görüldü (Şekil -10).





Şekil 8

Karşılaştırma sonucunda, cerrahi yapılmayan 1.grup hastalarında bakılan tüm laringeal bölgelerin RED değerlerinin ilk muayene ile 6.ay kontrolleri arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak bulundu. Ancak sağ priform sinüs haricinde GREEN ve BLUE değerleri arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo -6 ), (Şekil - 11, 12, 13 ).

Laringeal Bölge	Karşılaştırma	P değeri
Epiglot RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,594
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,018</b>
Epiglot GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,693
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,411

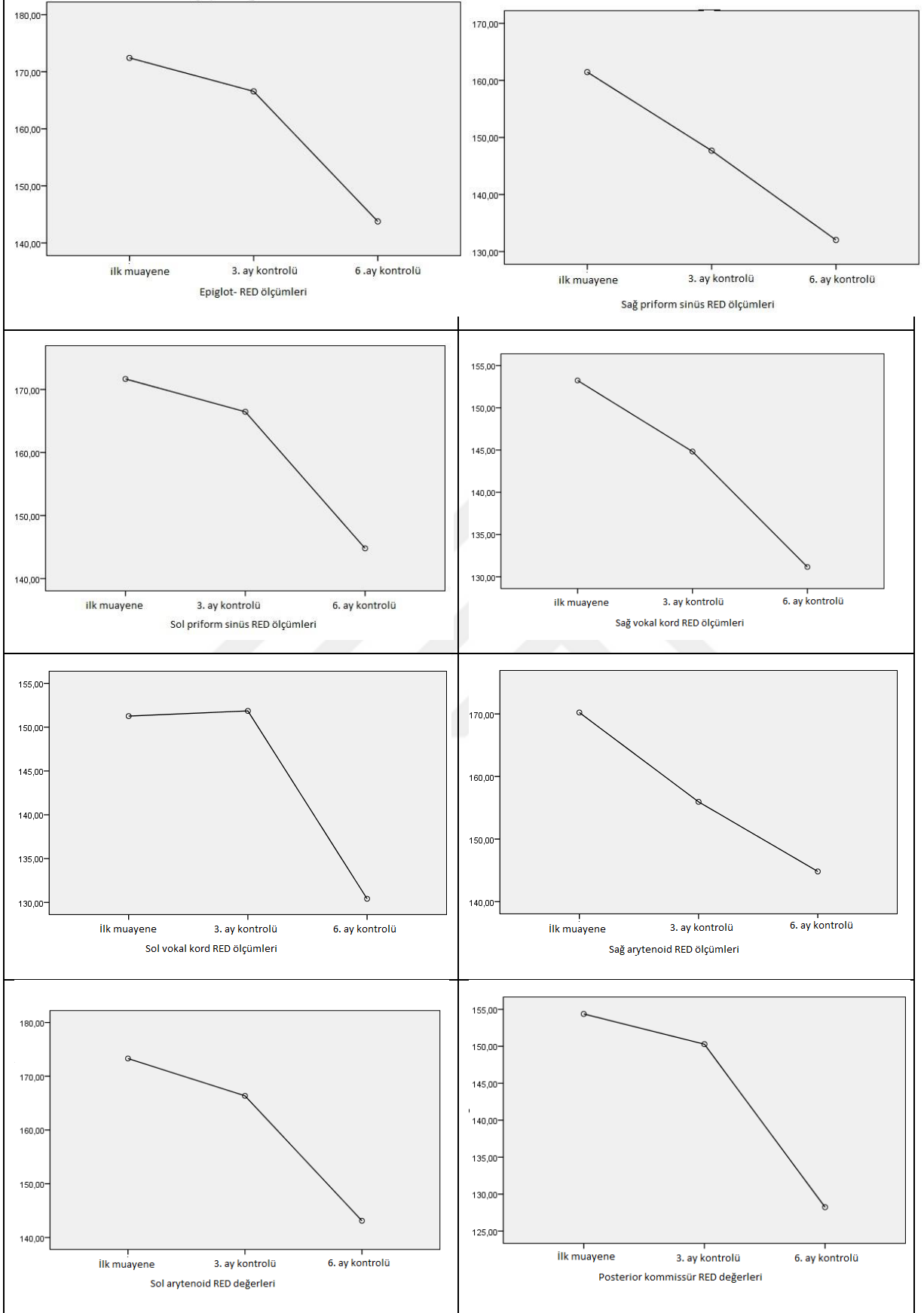
Epiglot BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,866
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,417
Sağ priform sinüs RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,113
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,002</b>
Sağ priform sinüs GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,235
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,033</b>
Sağ priform sinüs BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,271
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,035</b>
Sol priform sinüs RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,477
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,010</b>
Sol priform sinüs GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,904
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,181
Sol priform sinüs BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,735
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,145
Sağ vokal kord RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,317
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,019</b>
Sağ vokal kord GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,697
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,133
	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,632

Sağ vokal kord BLUE değerleri	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,215
Sol vokal kord RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,925
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,005</b>
Sol vokal kord GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,803
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,083
Sol vokal kord BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,861
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,123
Sağ arytenoid RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,130
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,006</b>
Sağ arytenoid GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,221
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,116
Sağ arytenoid BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,181
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,167
Sol arytenoid RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,731
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,020</b>
Sol arytenoid GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,646
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,452
Sol arytenoid BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,600
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,370

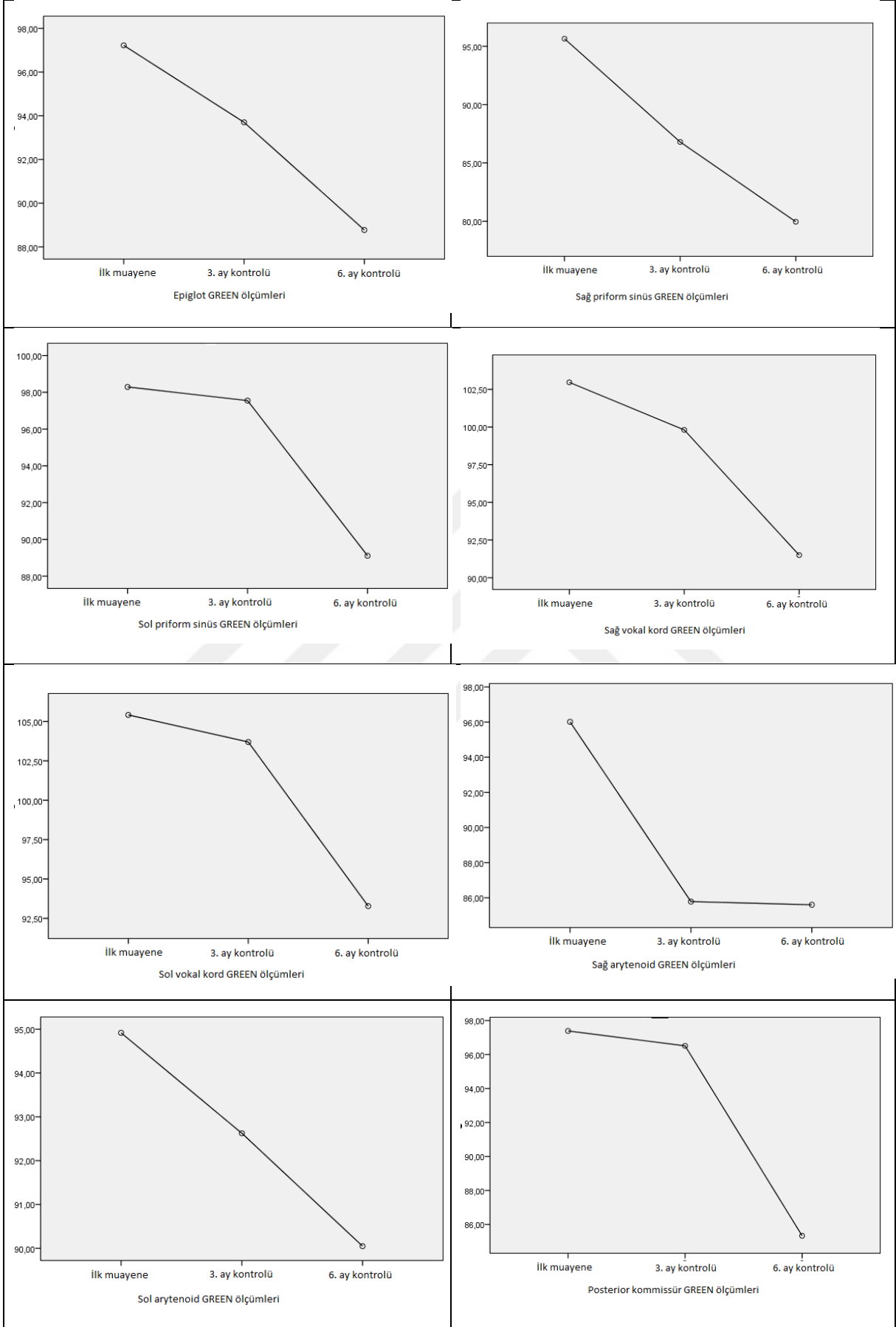
Posterior kommissür RED değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,667
	<b>İlk muayene – 6.ay kontrolü</b>	<b>0,014</b>
Posterior kommissür GREEN değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,917
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,149
Posterior kommissür BLUE değerleri	İlk muayene – 3.ay kontrolü	0,601
	İlk muayene – 6.ay kontrolü	0,057

**Tablo 4: RGB değerleri ve istatistiksel anlamları**

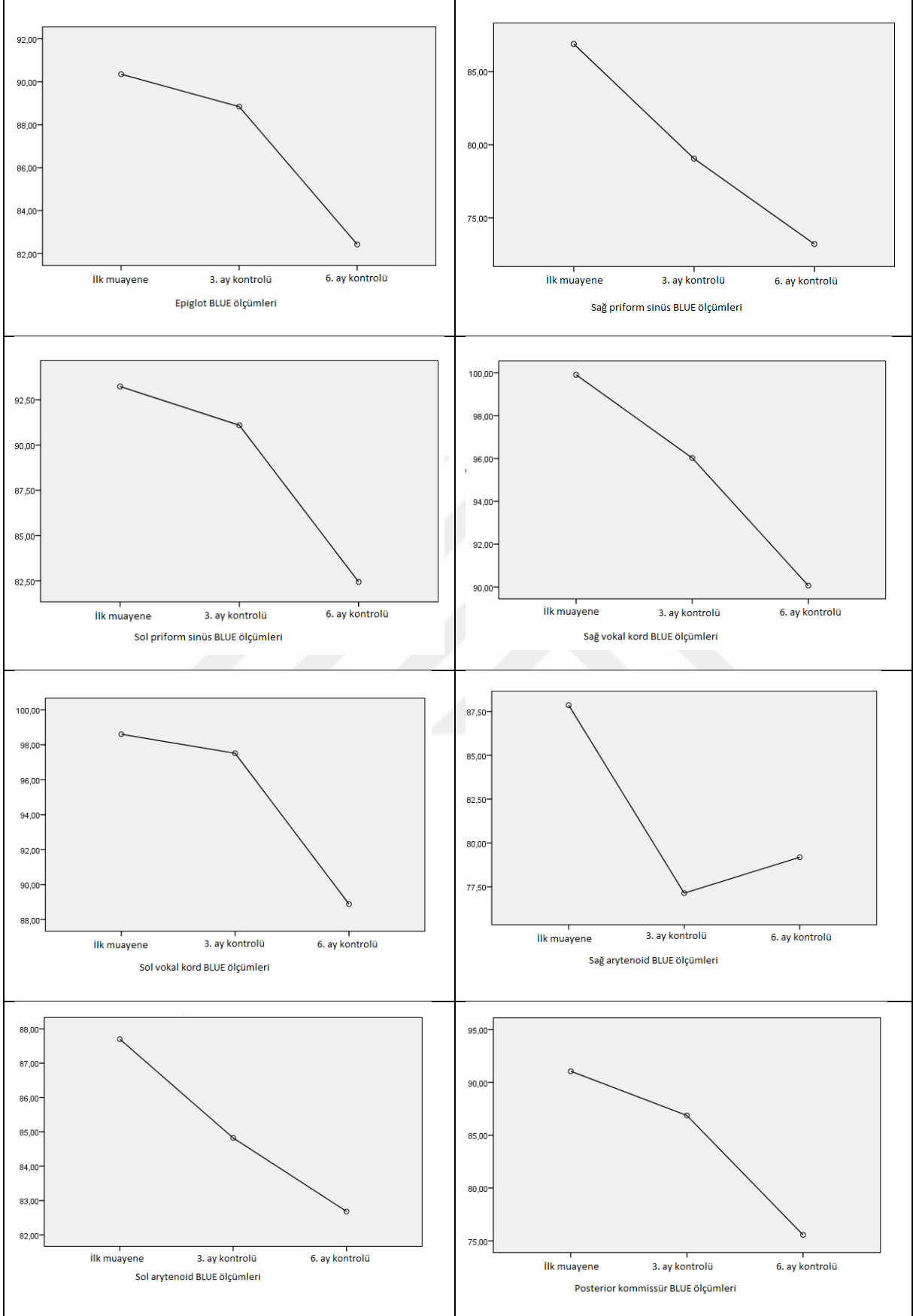




Şekil 9: Ortalama RED değeri değişimleri



Şekil 10: Ortalama GREEN değeri değişimleri



Şekil 11: Ortalama BLUE değeri değişimleri

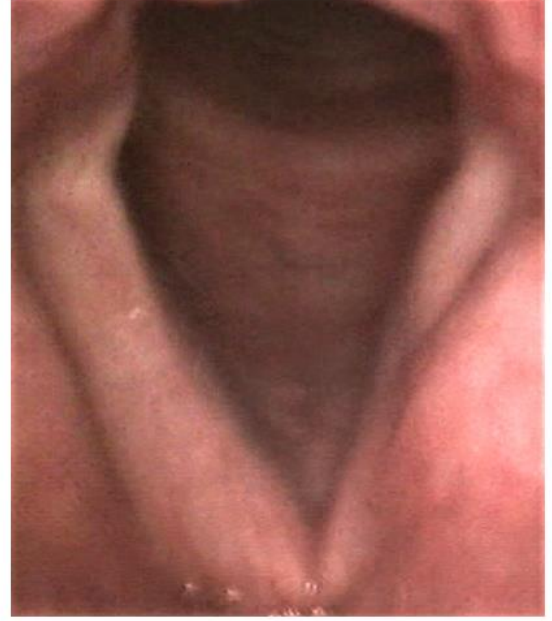
Cerrahi yapılan 2.grup hastaların RGB değerlerine bakıldığında ilk muayene ile 6. ay sonuçlarının karşılaştırmasında sadece sağ priform sinüs, sağ ve sol vokal kord RED değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) sonuç alındı. Diğer RGB değerlerinin hiçbirinde anlamlı sonuç alınmadı.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde rabeprazol tedavisi ile hastaların %29,2'sinde (n=7) tam yanıt (Resim -4), %50'sinde (n=12) parsiyel yanıt, %20,8'inde (n=5) yanıtızsızlık görülmüştür (Şekil 14). Yanıtızsız olarak kabul edilen hastalar aynı zamanda 3.ay sonunda cerrahiye yönlendirilen 2. grup hastalardır. Ayrıca 3. ay sonunda cerrahiye yönlendirilen hastaların hiçbirinde 3 aylık takip sonrasında lezyon rekürrensi gözlenmemiştir.





**Resim 4: Tam yanıt görülen hasta için ilk muayene (solda) ve 6. ay kontrolü (sağda) vidostroboskopik fotoğraf örneği**





**Şekil 12: Rabeprazol ile vokal kord lökoplazisi tedavi etkinliği**

## TARTIŞMA

### VOKAL KORD LÖKOPLAZİSİ

#### TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Lökoplazi, Latince 'beyaz plak' anlamına gelir. Epitel üzerinden kolayca temizlenemeyen keratinize dokudur. Bu, vücutta birçok dokuda rastlanabilen nonspesifik bir lezyondur.

Lökoplazi terimi ilk olarak 1877'de Schwimmer tarafından, oral mukozadaki plakları tanımlamada kullanılmış olup , laringeal lökoplazi terimini ilk olarak Durant kullanmıştır <sup>19,20</sup>. İngilizce literatürde lökoplazi terimi ilk kez 1920'de Pierce tarafından tanımlanmıştır <sup>21</sup>. Bunun ardından Bouquot ve Gnepp lökoplazi için bir sınıflama ortaya atmışlardır <sup>22</sup>.

Vokal kord lökoplazisinde ortalama yaş 50'dir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür <sup>22</sup>.

Laringeal lökoplazinin laringeal karsinom için prekürsör olabileceği tezini ilk kez 1923'te Chevalier Jackson ortaya atmıştır <sup>23</sup>. Vokal kord lökoplazisinin erken tanısı ve tedavisi glottik karsinomun kontrol altına alınmasında önemlidir, çünkü yılda 6000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır.

#### ETİYOLOJİSİ

Etyolojisinde, sigara içiciliği, aşırı alkol tüketimi, sesin kötü kullanımı, laringofaringeal reflü, insan papilloma virüsü (HPV) olduğu bilinmektedir. Ayrıca kronik larenjit, metal endüstri artıklarının inhalasyonu, sesin kötü kullanımı ve bazı vitaminlerin diyetle eksikliği de laringeal karsinom etyolojisinde suçlanmıştır.

Bouquot ve Gnepp, 108 laringeal lökoplazi hastasının %84'ünün sigara içicisi, %35'inin de alkol kullanıcısı olduğunu göstermişlerdir . Bosatra ve ark., sigara içiciliği ve alkol kullanımının displazi derecesi ve malign dönüşüm ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır <sup>24</sup>. Vaezi ve ark. sigara içiciliğinin laringeal kanser gelişimi ile ilişkisini ve hatta sigara bırakıldıktan 15 yıl sonra da riskin tam olarak silinmediğini ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda sigara içilen süre ile ilişkili olduğunu, her 5 yılda riskin %23 arttığını ve içilen her 1 paket/yıl için de riskte 4 kat artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda sigaraya başlama yaşının erken oluşu ile

de riskin arttığı bilinmektedir. Alkolün etkisi sigara kadar belirgin değildir, eklenen günlük alkol adedi laringeal karsinom riskini yaklaşık %17 artırmıştır <sup>25</sup>.

Vokal kord lökoplazisi etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri, LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ başlığı altında yer alan VOKAL KORD LÖKOPLAZİSİ İLE İLİŞKİSİ alt başlığında ele alınmıştır.

İnsan papilloma virüsü (HPV), karsinogenez etyolojisinde rol oynamakta olduğu bilinen bir virüstür, ancak tek başına karsinoma neden olamaz. Yapılan bir çalışmada normal larinkste %9.6 oranında HPV-DNA bulunurken karsinomlu larinklerde aynı oran %23.6 olarak bulunmuştur <sup>26,27</sup>. En sık HPV 16 suşuna rastlanmıştır <sup>27</sup>. Bir meta-analizde de HPV-DNA pozitif olan laringeal karsinom vakalarının olmayanlara oranla 2 kat artmış olduğu bulunmuştur <sup>28</sup>. Ancak HPV ile laringeal prekanseröz ve kanseröz lezyonlar arasında ilişki net olarak ortaya konmamıştır.

Vokal kord lökoplazisi için risk faktörleri arasında kronik larenjit, metal endüstri artıklarının inhalasyonu, sesin kötü kullanımı ve bazı vitaminlerin diyetle eksikliği suçlanmıştır.

Laringeal lökoplazi hastalarında serum folat düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hipofolatemi, tek başına karsinom etyolojisinde rol oynamaz, ancak başka bir karsinojenle etkisi birleşerek karsinom gelişebilir <sup>29</sup>.

## **PATOGENEZİ**

Neoplastik lezyonların çoğunun gelişiminde deoksiribonükleik asit (DNA)'te hasara neden olan ajanlara maruziyet ve hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin çoğalması rol oynar. DNA hasarı tamir edilemezse mutasyona uğrayan hasarlı DNA'ya sahip hücreler çoğalır <sup>30</sup>. Laringeal displazilerde birçok çeşit proliferasyon ajanlarının, siklin kinaz, onkoprotein ve tümör baskılayıcı gen mutasyonlarının varlığı ortaya konmuştur. Bu karsinogenezin moleküler mekanizmasını açıklamaktadır. Laringeal preinvaziv lezyonlar incelendiğinde normale göre p53 gen mutasyonunun 4 kat daha fazla bulunduğu gösterilmiştir <sup>31</sup>. Ancak, Ioachim ve ark. yaptıkları çalışmada mutant p53 gen oranı ile benign, premalign ve malign epitelyal laringeal lezyonlar arasında fark olmadığı sonucuna varmışlardır <sup>32</sup>. Günümüzde laringeal prekanseröz lezyonlarda p53 gen mutasyonu varlığı, prognoz, sağ kalım ve tedaviye yanıtı etkisi halen net değildir. Metallothionein proteini, hızlı proliferasyon dokularında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve birçok kanser tipinde antikanser ilaçlara direnç oluşturan bir faktör olarak

kabul edilmektedir. Laringeal displastik epitelde bu proteinin ekspresyon oranı 11.86, laringeal karsinomda 35.37 olarak tespit edilmiştir <sup>32</sup>. Bartlett ve ark. insülin benzeri büyüme hormonu-1'in displastik laringeal lezyonlarda non-displastik dokuya oranla 8,53 kat artmış olduğunu göstermişlerdir <sup>33</sup>. Bu, karsinogenezin erken göstergelerinden kabul edilebilir. Matriks metalloproteinaz-2, S-100 kalsiyum bağlayıcı proteini A4 ve ependim ilişkili protein-1 de displastik lezyonlarda anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur <sup>33</sup>.

Malign dönüşüm ile ilgili riski artırdığı düşünülen klinik bulgular arasında ertroplaki, yüzey düzensizliği, artmış keratin kalınlığı, kitlenin büyüklüğü, konservatif eksizyon sonrasında rekürrens ve lezyonun uzun süredir var olması sayılabilir. Malign potansiyeli gösterdiği kabul edilen histolojik parametreler ise anormal mitotik figürler, mitotik aktivite, stromal inflamasyon, matürasyon seviyesi ve nükleer polimorfizmdir <sup>34</sup>.

Vokal kord lökoplazisinin patogenezi anlamak için bazı patolojik terimlerin karşılıklarını bilmemiz gerekir. Örneğin hiperplazi terimi, çoğunlukla iritanlar veya travma karşısında epitelyal hücre sayısında artış sonucu epitelyal tabakada kalınlaşma anlamına gelir. Metaplazide ise histolojik yapı benign bir formdan başka bir benign forma değişiklik göstermiştir. Hiperkeratozda skuamöz epitelde artmış keratin birikimi olur. Normal vokal kord epiteli nonkeratinize olduğundan vokal kordlarda keratoz görülmesi patolojiktir. Displazi ise bazal membrandan epitele kadar tüm hücrelerin progresif matürasyonunu tarif eden terimdir, hücreler premalign karakterdedir. Bazı patoloğlar tarafından atipi olarak da tarif edilir. Displazi, hüresel değişiklik dercesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflanmıştır. Karsinoma in situ (Cis) ise epitele sınırlı kalmış, bazal membrana ulaşmamış olan karsinom anlamına gelir. Bazı patoloğlara göre şiddetli displazi ile benzer özelliklere sahiptir. Bazal membranı geçen tümörler invaziv karsinom adını alır.

Laringeal epitelyal lezyonlarla ilgili literatürde 20'den fazla sınıflama bulunmakta, ancak bunlardan 2'si sık kullanılmaktadır: WHO displazi ölçüm sistemi ve Ljubljana sınıflaması <sup>22,35</sup>. WHO sınıflamasında kategoriler artmış hücre sayılı hiperplazi, hafif, orta ve şiddetli displazi ve karsinoma in situ'dur. Ljubljana'da 3 ana grup bulunur; invaziv karsinom gelişimi için minimal risk taşıyan lezyonlar olarak skuamöz ve bazal-parabazal hücre hiperplazisi; malign dönüşüm potansiyeli olan grup (atipik hiperplazi veya riskli epitel); ve karsinoma in situ. Daha az sıklıkla kullanılan Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi (SIN) sınıflamasında ise SIN1 hafif displaziye karşılık gelirken SIN2 orta displazi, SIN3 ise şiddetli displazi ve

karsinoma in situ terimlerine karşılık gelir (Bu sınıflamada ikisinin aynı düzeyde malign potansiyel taşıdığı kabul edilmiştir).

Klinik olarak lökoplazi tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde histopatolojik olarak displazi görülmediği bilinmektedir <sup>36</sup>. Ancak bu hastaların bir kısmının da hayatları boyunca malign dönüşüm gösterme ihtimali olduğunu unutmamak gerekir <sup>37</sup>. Sonuç olarak vokal kord lökoplazisi karşısındaki yaklaşımımız, zor bir klinik karara bağlıdır.

Vokal kord lökoplazi tanılı 63 hastanın 5 yıllık takiplerinin yapıldığı bir çalışmada histopatolojik inceleme sonucu WHO sınıflamasına göre %42,9'u basit hiperplazi, %22,2'si hafif displazi, %7,9'u orta displazi, %14,3'ü şiddetli displazi ve %12,7'si in situ karsinom tanısı almıştır. Bu çalışmada hastaların %93,7'sinin sigara içicisi olduğu bilinmektedir. Ancak sigara içen ve içmeyen hastalar arasında rekürrens açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ek olarak sigara içiciliği ile malign dönüşüm arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bazı yazarlara göre sigara miktarı ile laringel karsinom arasında direkt ilişki bulunmaktadır <sup>38</sup>. Ancak bu çalışmada paket-yıl sayısı ile vokal kord lökoplazi rekürrensi ve malign dönüşüm arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Aynı şekilde bu çalışmada alkol kullanımı ile malign dönüşüm ve rekürrens arasında da ilişki bulunmamıştır. Vokal kordun yarısından fazlasını kaplayan lökoplazik lezyonların malign dönüşüm ve rekürrens ile ilişkili olduğu daha önce literatürde öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmada böyle bir ilişki de doğrulanamamıştır. Ek olarak bu çalışmada displazinin derecesi ile malign dönüşüm arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Birçok çalışmada da karsinoma dönüşüm oranı ile displazi şiddeti arasında orantılı ilişki gösterilmiştir <sup>37-40</sup>.

Malign dönüşüm oranı literatürde %1 ile 40 arasında bildirilmiştir <sup>22</sup>. Bu konuda literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre, klinik olarak lökoplazi tanısı konulan tüm lezyonlar incelendiğinde %1 – 6 arasında malign dönüşüm görülebilir. Displazi göstermeyen veya hafif displazi gösteren lezyonların maligniteye dönüşme oranı %2 ila 12 arasında, orta displaziden karsinoma in situ olarak tanımlanan lezyonlara kadar olan skalada malignensi gelişme oranı %7 ila 27 arasında olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, displazi varlığı malign dönüşüm açısından en önemli prognostik faktör olarak kabul edilir <sup>34,36,41-44</sup>. Ancak glottik displazinin vokal kordun superior ve anterior bölgelerinde daha sık yerleşimli olduğu bilinmektedir, buna rağmen bu bölgeler lökoplazik lezyonların sık yerleştiği bölgeler değildir <sup>45,46</sup>.

Bir çalışmada 208 lökoplazi hastasının %3,8'inde ortalama 30 aylık (1-134 ay arası) takipte malign dönüşüm gösterdiği görülmüştür. Bu verilere literatürdeki bilgiler eklendiğinde toplam 3017 lökoplazik lezyon biyopsisinin minimum 1 ay maksimum 300 aylık takiplerinde malign dönüşüm %8,2 oranında ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada displazi yokluğunda laringeal karsinom gelişme oranı %3,8'dir. Bir çalışmada ise literatürden belirgin şekilde yüksek olacak şekilde VKL hastalarının %18,2'sine histopatolojik olarak karsinom tanısı konulmuştur<sup>37</sup>.

## TANI YÖNTEMLERİ

Turck ve Czermak, 1857'de açılı aynalarla ilk laringeal muayeneyi gerçekleştirmişlerdir<sup>47</sup>. 1895'te Oertel ilk laringeal stroboskobu bulmuştur, ancak bunda stroboskobun ışık kaynağı mekanik olarak hedefe ışık düşüren ayrı bir sistemdedir<sup>48</sup>. Günümüzde kullanılan fiberoptik laringoskoplar 1983'te Gould tarafından ilk kez tanımlanmıştır<sup>49</sup>. Jako ve Kleinsasser 1962'de mikrolaringoskopiye ilk kez kullanmış olup bu yöntem günümüzde laringeal prekanseröz lezyonların ve erken evre karsinomun tanı ve cerrahi tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir<sup>50</sup>.

Stroboskopi, kullanıma girmesi ile birlikte laringeal muayenenin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Rijid ve fleksibl şekilleri mevcuttur. Vokal kord lökoplazisi, kordda rijiditeye yol açarak hemen daima kordun vibrasyonunda bozulmaya neden olur. Bu nedenle günümüzde lökoplazi tanısında video stroboskopi en sık kullanılan tanı yöntemidir<sup>18</sup>. Ancak bunun en önemli dezavantajı, vokal kord vibrasyonunda saniyede yüzlerce tur geliştiği için bunu değerlendirmede özelleşmiş ışık ve kameralara ihtiyaç duyulmasıdır. Videostroboskopi ile birçok vokal kord patolojisinde sıklıkla gelişen irregüler veya non-periyodik vibrasyonlar net şekilde ortaya konulamamaktadır. Ayrıca vibrasyonun değerlendirilmesi subjektif şekilde olur. Bunun tersine, yüksek hızlı stroboskopi son zamanlarda kullanılmaya başlanan dijital görüntüleme yöntemi olup vokal periyodik ve non-periyodik vibrasyonları net ve doğru şekilde gösterebilmektedir<sup>51</sup>.

Rijid endoskopik yöntemler arasında larinksiz değerlendirilebilenler 70 ve 90 derece endoskoplardır. Ancak bu yöntemlerin en önemli sınırlayıcı özellikleri, bunlar iyi hasta uyumu, belirli oranda protrüze dil ve yeterli glottal açıklık gerektirir. Ve bu endoskoplarla aritenoid hareket bazen net değerlendirilemeyebilir.

Videostrobokymografi yöntemi (VSK), Sung ve ark. tarafınan tanımlanmıştır<sup>52</sup>. Bu yöntemle vokal korddaki birçok alanın vibrasyonu aynı anda objektif olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle VSK vokal kord hareketlerinde patolojik değişiklikler ve tedaviye yanıtın takibinde oldukça kullanışlı bir yöntemdir<sup>52</sup>. VSK anormal vokal kord vibrasyonuna neden olan birçok benign lezyonda (nodül, polip, Reinke ödemi, ve tek taraflı kord paralizis) kullanılmış ve literatürde yer almıştır<sup>52-55</sup>

Dar bant görüntüleme, ışığın lezyon tarafından absorpsiyonu temeline dayanarak çalışır. Mavi ışık, kısa dalga boyundan dolayı hemoglobin tarafından daha iyi absorbe edilir. Bu sayede dokudaki mikrovasküler dağılım görüntülenmiş olur. Ni ve ark. laringeal lezyonların tanısında dar bant görüntülemenin %89 sensitivite, %93 spesifitesi olduğunu bildiren bir çalışma yayınlamışlardır<sup>56</sup>. Vokal kord lökoplazik lezyonlarında NBI ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında NBI'nın tanıda %88 sensitif ve %89,5 spesifik olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur<sup>57</sup>. Malzahn ve ark. 127 hastadan oluşan seride displazi tanısında otofloresan yöntemlerin sensitivitesini %97,3, spesifitesini %83,8 olarak tanımlamışlardır<sup>58</sup>.

Kontakt endoskopi ve otofloresan tekniklerinin kombinasyonu son yıllarda kullanılmaya başlanmış olup bu yöntemin adı kompakt endoskopidir. Arens ve ark., 83 hastalık bir çalışma yaparak kompakt endoskopinin laringeal prekanseröz lezyonlarda histopatoloji ile %88 uyumlu sonuç verdiğini ortaya koymuşlardır<sup>59</sup>. Martin ve ark., lökoplazik laringeal lezyonlar üzerindeki incelemelerinde bu yöntemle mukozadaki değişiklikleri in vivo olarak değerlendirebilmiştir<sup>60</sup>. Laringeal lezyonların optik sinyallere yansıyan özellikleri ile histopatolojik tanı arasındaki uyum ve bu yöntemin başarısı sonrasında, 'laringeal noninvaziv optik biyopsi' kavramı ortaya atılmıştır. Bu testlerin gerçek etkinliğinin değerlendirilebilmesi için halen standart tanı yöntemi olarak kabul edilen mikrolaringoskopi ve/veya histopatoloji ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1956'da Whitaker and Siegler, mikrolaringoskopik biyopsi ile alınan laringeal sitolojinin lökoplazik lezyonların tanısında %100 yetkin olduğunu gösteren bir çalışma yayınlamışlardır<sup>61</sup>. Bu yöntem, laringeal lökoplazilerde altın standart tanı yöntemidir. Ancak bunun dezavantajı olası skar oluşumu sonucu kalıcı ses kısıklığı gelişebilmesidir. Bu nedenle biyopsi, aslında neoplastik oluşumların ekarte edilmesinde değerlidir.

Laringeal ultrasonografi, benign vokal kord lezyonlarındaki tanısal değeri ile ilgili yapılan bir çalışmada, 2 mm'nin üzerindeki sesil polip, nodül ve lökoplazilerde genel olarak tanıda



başarılı bulunmuştur. Ancak 2 mm'nin altındaki ve lümenle kabartı yapmayan lezyonlarda yeterli olmamıştır <sup>62</sup>.

Koronal ve aksiyel planda çekilmiş spiral bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile bilgisayar programı kullanılarak lümenli organların endoskopik görüntülerinin oluşturulmasına sanal endoskopi denir. Bu yöntemle de yüzeyden kabarıklık olan lökoplazik lezyonlara tanı konulabilmektedir <sup>63</sup>. Ancak sanal endoskopi ile vaskülarizasyon ve mukozal düzensizlikler ortaya konulamamaktadır <sup>64</sup>.

Optik koherans tomografi (OCT), laringeal incelemede birçok avantajı olan bir yöntemdir. Bu yöntemle in situ, noninvaziv lezyonların tanısında kullanılabilir. Ayrıca, geniş bir bölgenin biyopsisinde yanlış kısımdan biyopsi alınması sonucunda malignite tanısı atlanabilir. Ancak bu yanlış tanı ihtimali OCT kullanılarak azaltılabilir. Çünkü OCT, SCC gibi bazal membranın invaze olarak kaybolduğu bölgeleri ortaya koyar <sup>65</sup>.

## **TEDAVİSİ**

Lökoplazik lezyon karşısında genel olarak 2 yaklaşım benimsenebilir. Birincisi dikkatli şekilde takiptir. Bu yaklaşım, takipten çıkan hastaların ileri evrelere ulaşmaya kadar malign lezyonlarının tanısında gecikme ile sonuçlanabilir. İkinci yol ise lezyonun total olarak çıkarılması ve patolojik inceleme yapılmasıdır. Ancak bu yaklaşım da ses kalitesinde kalıcı bozulmalarla sonuçlanır. Tedavi seçenekleri arasında radyoterapi de bulunmasına rağmen, ağız kuruluğu, disfoni ve osteoradyonekroz yan etkileri nedeni ile tercih edilmemektedir.

Bilinen ilk indirekt transoral laringeal cerrahi 1861'de Vicotr Von Bruns tarafından laringeal ayna yardımı ile gerçekleştirilmiştir <sup>66</sup>. 1912'de Gustov Killian süspansiyon laringoskopiye tanımlaması ile cerraha bimanuel hareket imkânı sağlanmıştır <sup>67</sup>.

Sadri ve ark., literatürde yer alan 16 yayından oluşan meta analizleri sonrasında lökoplazik lezyonlarda radyoterapi ile %93,52, karbondioksit (CO2) lazer ile %81 ve vokal kord stripping yöntemi ile %77 lokal kontrol oranı bildirmişlerdir <sup>68</sup>.

Ses istirahati, sigara ve alkolün kesilmesi, oral PPI tedavisi ve glukokortikoid inhalasyon tedavisi vokal kord lökoplazisinde konservatif tedavi seçenekleri arasındadır. Bu tedaviler

sonrasında vokal kordun vibratuar fonksiyonları ve mukozal esneklik özelliği kordda kalıcı sekel bırakmadan düzelebilir <sup>69,70</sup>.

Bir çalışmada, benign vokal kord lezyonları üzerinde konservatif tedavi seçenekleri kullanılmış (ses istirahati, sigara ve alkolün kesilmesi, inhaler glukokortikoid tedavisi – budesonid 2 mg – ve ampirik PPI tedavisi (Omeprazol 20 mg) ve bu tedavi sonucunda mukozal esneklik ve normal kord vibrasyonu özelliğinin sekelsiz iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir <sup>71</sup>. Ancak tedavinin yavaş başlangıçlı olması ve uzun sürmesi klinikte kullanımını kısıtlamaktadır. Uzun sürede sonuç alınmıyor olması prekanseröz küçük bir lezyonun progrese olması ile de sonuçlanabilmektedir, bu şekilde ciddi ve geri dönüşümsüz komplikasyonlar gerçekleşebilir. Cerrahi rezeksiyon küratif görünebilir, ancak bu agresif bir yoldur. Sadece vibrasyonu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda vokal kordda skar oluşumuna nede olarak kalıcı ses bozukluğuna neden olabilir <sup>72</sup>. Almadori ve ark., vokal kord lökoplazili 43 hastaya 6 ay günde 3 kez 5 mg folik asit vermişler ve lökoplazide %44 parsiyel yanıt, %28 tam yanıt bildirmişlerdir <sup>73</sup>. Folik asit oral biyoyararlanımı iyi olan ve non toksik olması nedeni ile uzun dönem oral kullanımı güvenli olan bir maddedir. Papadimitrakopoulou ve ark., laringeal prekanseröz lezyonlu 36 hastaya oral isoretinoin, oral alfa tokoferol ve subkutan interferon alfa uygulamışlardır. 12 ay sonunda yapılan kontrollerde histopatolojik yanıt oranı %48, klinik yanıt oranı ise %57'dir <sup>74</sup>. Andrografolit, *Andrographis paniculata* adlı bitkiden üretilen, Asya, İskandinav ülkeleri ve Amerika'da üst solunum yolu enfeksiyonu, diyare, romatoid artrit gibi inflamatuvar birçok hastalık tedavisinde kullanılmakta olan bir maddedir. Yapılan çalışmalarda IL-2 üretimini ve T hücre çoğalmasını ve astımda NF-κB aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir <sup>75,76</sup>. Ayrıca bu maddenin hepatoseülüler kanser, meme kanseri, prostat adenokanserinde hücre çoğalmasını baskılayarak antikanser etki ettiğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır <sup>77-79</sup>. Vokal kord lökoplazisi olan 41 hastaya andrografolit uygulanarak 12 ay takip sonrasında hastalarda %85 tam yanıt, %15 ise parsiyel yanıt olduğu görülmüştür <sup>70</sup>. Bu çalışmalar sonrasında koruyucu medikal tedavilerin premalign lezyonların tedavisinde umut verici olduğu düşünülmüştür. Eğer konservatif tedavi takibi düzenli olarak yapılırsa bu tedaviler klinikte daha geniş yer bulacak ve daha iyi sonuçlar mümkün olacaktır.

Hirano ve ark., erken evre laringeal karsinomda CO2 lazer ile eksizyonun vokal kord hareketinde azalma ve yetersiz glottik kapanmayla sonuçlandığını, bunu sonucunda kalıcı ses kısıklığı geliştiğini ortaya koymuşlardır <sup>80</sup>. Lazer ile eksizyon, normal dokuya minimal hasar verilerek yapıldığında lökoplazi tedavisinde önerilebilir. Pulse lazer insizyonlarında etraf

normal dokulara daha az temas ettiğinden daha çok tercih edilmektedir<sup>81</sup>. Pulse dye lazerin vokal kord lökoplazisi tedavisinde güvenilirliği ve etkinliğinin incelendiği bir çalışmada %78 iyileşme gösterilmiştir<sup>82</sup>. Postoperatif ses kalitesi ve yara iyileşmesinde vokal kord bazal membranı en önemli yapıdır, çünkü bu yapı kordun mukozal dalga hareketinde rol oynamaktadır. Pulsed dye lazer yöntemi ile bazal membran korunabilmektedir. Preoperatif değerlere göre pulsed dye lazer grubunda belirgin akustik iyileşme olurken CO2 lazer grubu ile yaptıkları karşılaştırmada da seste iyileşmenin sadece pulsed dye lazer grubunda olduğu gösterilmiştir<sup>83</sup>.

Radyofrekans koblasyon yöntemi Zhang tarafından tanımlanmıştır, ve bu çalışmada iyi fonasyon sonuçları sağlandığı belirtilmiştir<sup>84</sup>. Koblasyon da etraf normal dokuya düşük ısı yansıtarak protein denatürasyonu ve nekroza daha az neden olmaktadır. Mirza ve Perloff lökoplazik lezyon eksizyonunda hidrodiseksiyon yöntemini önermişlerdir<sup>85</sup>. Schweinfurth ve ark. ise vokalis kasını hasarlamadan lezyonlu mukozanın eksize edildiği mikroflep tekniğini tanımlamışlardır<sup>86</sup>.

## LARİNGOFARİNGEAL REFLÜ

### TANIMI

Reflü terimi, geriye akım anlamındadır. Gastroözefageal içeriğin özefagusu reflüsü gastroözefageal reflü (GÖR) olarak bilinmektedir. Eğer bu içerik özefagusu geçerek larinks ve farinkse ulaşırsa farklı semptomlarla olan laringofaringeal reflü (LFR) olarak karşımıza çıkar. Laringofaringeal reflü gelişiminde üst özefageal sfinkter kritik bir rol oynamaktadır. Üst özefageal sfinkterin uygunsuz erken gelişen relaksasyonu LFR'ye neden olabilir.

LFR, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin nüfusun yaklaşık %20'sinde görülmektedir<sup>87</sup>. Bir araştırmaya göre, reflü hastalıklarının (gastroözefageal ve laringofaringeal reflü) 1976'dan bu yana görülme sıklığı her yıl yaklaşık %4 oranında artış göstermiştir<sup>88</sup>. Başka bir çalışmada ise 1990 – 2001 yılları arasında LFR nedeni ile Kulak Burun Boğaz kliniklerine başvuran hasta sayısının %500 artmış olduğu gösterilmiştir<sup>89</sup>. Günümüzde otolaringolojik şikayelerle başvuran hastaların %4-10'una LFR tanısı konulduğu tespit edilmiştir<sup>90,91</sup>.

### TARİHÇESİ

Gastrik içeriğin laringeal lezyonların etyolojisinde yer alabileceği ilk olarak 1968'de çalışmalarla ortaya konmuştur<sup>92</sup>. Ancak laringofaringeal reflü terimi ilk kez 2002'de ortaya atılmıştır<sup>93</sup>.

## **PATOFİZYOLOJİSİ**

LFR'ye karşı fizyolojik bariyer görevi görenler; alt özefageal sfinkter, özefagus peristaltizmi sayesinde olan özefageal asit klirensi, tükürük salgısı, yerçekimi ve üst özefageal sfinkterdir. Bunları aşan gastrik içerik laringofaringeal mukozaya temas ettiğinde LFR atağı gelişir.

Özefagusta GÖR atakları için fizyolojik sınır 50 adet/gündür. Ancak LFR için bu sayı tartışmalıdır; bazı otörler 7 adet/gün fizyolojik olarak kabul eder, bazılarına göre sadece birkaç LFR atağı dahi laringofaringeal hasara neden olabileceğinden dolayı her LFR atağı aslında patolojiktir, bazıları ise haftada 3 atağın fizyolojik kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir<sup>94,95</sup>.

Laringeal hasar ile LFR ilişkisi ile ilgili ilk ve yaygın teori gastrik asitle pepsinin direkt etki ederek laringeal mukozal hasarlanma yaptıkları yönündedir<sup>95,96</sup>. Diğer teori ise gastrik asidin distal özefagusu stimüle ederek vagal reflekslere yol açtığı, bunun sonucu olarak da kronik öksürük ve boğaz temizleme hareketi nedeni ile laringeal hasar geliştiği yönündedir<sup>97</sup>.

Laringeal mukozanın gastrik içerikle kronik teması, özellikle postprandial dönemde, yutma sırasında veya gece supin pozisyonda iken üst özefageal sfinkterin kontinansında spontan azalmalarla oluşur<sup>98</sup>. Laringeal mukoza ince ve hassastır. Aynı zamanda larinks, özefagustaki gibi peristaltik hareketle sağlanan asit klirensi mekanizmalarına sahip değildir.

Laringofaringeal mukozanın pH'ı nötraldir (pH=7). Ancak gastrik içeriğin pH'ı 1,5-2'dir. LFR'ye bağlı hasar pH düşüşü ve gastrik asit, pepsin, safra tuzları ve pankreatik enzim gibi reflü içeriğinin varlığı sonucu gerçekleşir<sup>99</sup>.

Laringeal mukoza için asidin tek başına etkisi netleşmemiştir, ancak hasara neden olması için pepsin ile birlikte var olması gerekmektedir<sup>100</sup>. Hidroklorik asit ve pepsin ortak bir yolla (hidrokloro pepsin yolu) etki ederek mukozal hasara neden olurlar<sup>101</sup>. Asit ortamda aktive olan pepsin interselüler bağlantıları oluşturan proteinleri sindirerek interselüler mesafede artmaya neden olur. Deneysel oluşturulan hayvan modelinde, laringeal mukoza incelemelerinde desmozom sayısında belirgin azalma ve interselüler mesafede belirgin artış gösterilmiştir, bu da LFR patogenezinde mukozal ultrastrüktür hasarı sonucu bariyer

görevinin kaybının rol oynadığını ortaya koymaktadır <sup>102</sup>. Park ve ark., GÖR olan ve olmayan iki grup LFR hastasında özefageal artmış interselüler mesafeyi göstermişlerdir (GÖRH olan grupta  $.95 \pm 0.44 \mu\text{m}$ , olmayan grupta  $0.61 \pm 0.47 \mu\text{m}$ , ve kontrol grubunda  $0.35 \pm 0.27 \mu\text{m}$ ) <sup>103</sup>. Total kardiyomyomektomi yapılan tavşan modelinde laringeal ve özefageal mukozal interselüler mesafe artışı görülmüştür <sup>104</sup>.

İnterselüler mesafede artış, su ve iyon kanallarının geçirgenliğini artırarak hücre içine geçişi artırır ve hücrenin osmotik kuvvetini azaltır. Bunun sonucunda inflamatuvar yanıt başlar <sup>105</sup>.

GÖR ile ilgili yapılmış birçok çalışmada özefageal mukozada artmış olan interselüler mesafenin PPI tedavisi sonrası yeniden azalarak normale döndüğü gösterilmiştir <sup>106-109</sup>.

Hidroklorik asit ve pepsinin etkisinin dışında pankreatik içerik de LFR'de zaman zaman rol alır. Tripsin, uygun pH koşullarında 1 saat kadar aktive halde kalır ve pepsinin etkisi ile aynı olarak proteolitik özellikleri sayesinde epitel yüzey hücrelerindeki interselüler proteinleri sindirerek interselüler mesafeyi artırır. Safra asitleri ise deterjan benzeri etkileri ile mukozal hücre membran lipidlerinin çözünürlüğünü artırarak hücre membranını hasarlar ve lipofilik özellikleri sayesinde membrandan geçip hücreye girerek membran geçirgenliğini artırır ve inflamatuvar yanıtı başlatırlar <sup>110,111</sup>.

LFR semptom ve bulguları için aside maruziyet süresi önemli bir parametredir, çünkü yapılan çalışmalarda laringeal fibroblastlardaki gen ekspresyon değişikliklerinin pH < 5 olan süreye bağlı olduğu gösterilmiştir <sup>112</sup>.

LFR etkilerinin azaltılması için 3 adet koruyucu protein bilinmektedir. Laringeal epitelde bulunan karbonik anhidraz -3 enzim varlığı bikarbonat salınımını artırarak pH'ı nötralize eder ve pepsine karşı koruyucu rol oynar <sup>113</sup>. LFR hastalarından alınan laringeal doku biyopsilerinin %64'ünde bu enzimin olmadığı görülmüştür <sup>114</sup>. E-kadherin de epitelin bariyer fonksiyonunda önemli rol oynar <sup>99</sup>. E-kadherin seviyelerinin LFR'ye bağlı hasarlı mukozada azalma gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu azalmanın reflü komponentlerine mi yoksa bu komponentlerden kaynaklanan inflamatuvar cevaba mı bağlı geliştiği bilinmemektedir <sup>115</sup>. Diğer koruyucu protein olarak bilinen skuamöz epitelyal stres protein-70 (sep-70)'in de pepsin varlığında azaldığı gösterilmiştir <sup>114</sup>. Aynı şekilde pepsin varlığında müsin gen ekspresyonunda da azalma olduğu bilinmektedir <sup>116</sup>.

## **SEMPTOMLARI**

Laringofaringeal reflünün en sık görülen semptomları: boğaz temizleme (%98), kronik öksürük (%97), globus (%95), disfoni (%95) ve post nazal akıntıdır (%57) <sup>117</sup>. Bunun yanında disfaji ve hava yolunda önce intermittan, ilerlemiş vakalarda kronik obstrüksiyona bağlı şikâyetler gelişir. Laringofaringeal reflü hastaları gün boyunca şikâyetlerinin olduğunu ifade ederler. LFR atakları genellikle kısa sürelidir. Midede yanma ve regürjitasyon GÖR için en sık semptomlar iken LFR hastalarında bunlara pek rastlanamaktadır <sup>118</sup>.

LFR ilişkili disfoni genellikle sabahları olup gün içinde azalır. Sadece kalıcı bir laringeal lezyon, yaşa bağlı vokal kord atrofisi veya bozulmuş vokal kord hareketleri varlığında kalıcı disfoni olabilir <sup>119</sup>. Ses kısıklığı şikâyeti ile gelen hastalarda LFR prevalansı %70 civarında bulunmuştur <sup>87</sup>.

LFR hastalarının değerlendirilmesinde reflü semptom indeksi (RSİ) kullanılmaktadır (Tablo - 1). RSI, 2002'de tanımlanmıştır <sup>120</sup>. RSI > 9 olan değerler LFR ile uyumlu, RSI < 10 ise asemptomatik olarak kabul edilir. Tanısal doğruluğu yapılan karşılaştırmalı çalışmada %95 olarak bulunmuştur. RSI'nın, PPI tedavisi ile anlamlı şekilde düştüğü halde, tüm LFR semptomlarında azalma olmadığı gösterilmiştir. Özellikle ses kısıklığı ve boğaz temizleme ihtiyacı en çok görülen LFR semptomları iken PPI tedavisine anlamlı yanıt vermedikleri tespit edilmiştir. Ancak bu semptomların inflamasyon ve sesin kötü kullanımı gibi başka faktörlerden etkilenmeye çok açık oldukları da unutulmamalıdır <sup>121,122</sup>.

1. Seste kalınlaşma veya bozulma	0	1	2	3	4	5
2. Boğaz temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
3. Geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
4. Katı, sıvı yiyecek içecekleri veya ilaçları yutmakta zorluk	0	1	2	3	4	5
5. Yemekten sonra veya sırt üstü uzanınca öksürük başlaması	0	1	2	3	4	5
6. Nefes almakta zorlanma veya boğulur gibi olma	0	1	2	3	4	5
7. Rahatsız edici düzeyde öksürük	0	1	2	3	4	5
8. Boğazda yabancı cisim veya bir kitle olduğu hissine kapılmak	0	1	2	3	4	5
9. Midede yanma, ağrı, göğüs ağrısı, hazımsızlık veya mide asidinin boğazda hissedilmesi	0	1	2	3	4	5
TOPLAM						

(0: hiç sorun olmuyor, 5: şiddetli derecede sorun oluyor.)

**Tablo 5: Reflü Semptom İndeksi**

## **BULGULAR ve İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR**

LFR'den kaynaklanan fizik muayene bulguları arasında eritem, laringeal ve vokal kord ödemi, subglottik ödem/pseudosulkus vokalis, ventriküler obliterasyon, posterior kommissür hipertrofisi ve posterior laringeal stenoz, laringeal granülomlar, laringeal polip ve reinke ödemi, tekrarlayan laringeal lökoplaziler, lenfoid hipertrofi ve artmış faringeal mukus bulunmaktadır.

Laringeal eritem/hiperemi nonspesifik bulgulardır. Kullanılan endoskopik ekipmana bağlı tanı konulabilir. Ancak LFR hastalarının yarısında bulunduğu bilinmektedir <sup>120</sup>.

Gerçek ve yalancı kordlarda ödeme bağlı olarak gelişen laringeal obliterasyon, anti reflü tedavi sonrasında genellikle ilk düzelen bulgu olmaktadır. LFR hastalarının %80'inde pozitif bulunmuştur <sup>123</sup>.

Önemli LFR bulgularından olan posterior kommissürde hipertrofi, ödematöz mukozaya bağlı gelişerek posterior hava yolunda daralmaya neden olur <sup>123</sup>.

Pseudosulkus vokalis, gerçek vokal kordların ventral yüzünde ödemden kaynaklanan ve kordun uzunluğu boyunca tutulum yapan bir patolojidir. Vokal proçes ile sınırlı olmayıp posterior larinkse uzanması ile gerçek sulkustan ayrılır. LFR için %70 sensitif, %77 spesifik bir bulgu olarak kabul edilmiştir <sup>124</sup>.

Lenfoid hiperplazi – özellikle lingual tonsil hipertrofisi-, posterior faringeal duvarda kaldırım taşı görünümü ve faringeal mukus artışı da bulgular arasında olmakla birlikte LFR'ye spesifik değildir.

Laringeal bulguların değerlendirilmesinde kullanılan Reflü Bulgu Skoru (RBS) tanımlanmıştır (Tablo -2). RBS > 7 değerleri %95 doğrulukla LFR ile uyumlu olarak bulunmuştur <sup>125</sup>. Ancak PPI tedavisinin RBS skorunda iyileşmeye neden olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur <sup>95,118</sup>.



Subglottik ödem	Var: 0 Yok: 2
Ventriküler obliterasyon	Parsiyel: 2 Tam: 4
Eritem / Hiperemi	Yok: 0 Sadece arytenoidlerde: 2 Diffüz tutulum: 4
Vokal kordda ödem	Yok: 0 Hafif: 1 Orta: 2 Şiddetli: 3 Polipoid görünüm: 4
Diffüz laringeal ödem	Yok: 0 Hafif: 1 Orta: 2 Şiddetli: 3 Obstrüksiyona neden oluyor: 4
Posterior kommissür hipertrofisi	Yok: 0 Hafif: 1 Orta: 2 Şiddetli: 3 Obstrüksiyona neden oluyor: 4
Granülasyon	Yok: 0 Var: 2
Kalın endolaringeal mukus	Yok: 0 Var: 0
Toplam	

**Tablo 6: Reflü Bulgu Skoru**

LFR ile ilişkilendirilen diğer patolojiler; reflü larenjiti, subglottik stenoz, laringeal prekanseröz hastalıklar ve kanser, arytenoid kartilaj fiksasyonu, paroksizmal laringospazm, vokal kordda paradoksik hareketler, laringomalazi, ani infant ölümü sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu ve effüzyonel otitis mediadır <sup>123</sup>.

## VOKAL KORD LÖKOPLAZİSİ İLE İLİŞKİSİ

Reflü içeriğinin laringeal mukoza üzerindeki etkisi diğer inflamatuvar faktörler (sesin kötü kullanımı, kronik öksürük, kusma, tekrarlayan infeksiyonlar) ile benzerdir. Bu etki sonucunda sigara, alkol gibi çevresel karsinojenik mutajenler predispoze olabilir. Ayrıca kronik inflamasyon sonucunda gelişen oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinde artış ve EGFR 16-18 ve Cox-2 gibi bilinen tümör markerlarının hiperekspresyonu ile sonuçlanır <sup>126,127</sup>. Ayrıca alkalin reflüde en çok bulunan taurokolik ve glikokolik asitler yiyeceklerle alınan nitrit ile konjuge olarak N-glikokolik ve N-taurokolik haline gelirler ki bunların karsinojenik ve mutajenik olduğu bilinmektedir <sup>128</sup>.

Bir çalışmada LFR atak sayısı, asit reflüye maruziyet zamanı ve asit klirensi süreleri ile laringeal lökoplazi ve glottik karsinom hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlar alınmıştır. Ancak GÖR hastaları ile laringeal lökoplazi ve glottik karsinom arasında anlamlı birliktelik olmadığı sonucuna varılmıştır <sup>129</sup>.

Histopatolojik incelemeler ile posterior laringeal bölgede, laringeal karsinomun daha sık görüldüğü supraglottik veya anterior glottik bölgeye oranla anlamlı ölçüde yüksek miktarda karbonik anhidraz enzimi içerdiği ortaya konmuştur <sup>130</sup>. Bu enzim, LFR etkilerinden koruyucu proteinler arasındadır. Ayrıca LFR'de laringeal mukozada azaldığı tespit edilen E-kadherinin bir tümör supresor molekül olduğuna ve bunun ekspresyonunda azalmanın tümör invazyonu için ilk adımı oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır <sup>131</sup>.

LFR hastalarında laringeal karsinom insidansı artmış olsa da (%68 ve %72 olarak bulunan yayınlar mevcut), neoplastik dönüşümün multifaktöryel olması nedeni ile aralarındaki ilişki netleşmiş değildir <sup>105,110,111</sup>. Başka bir çalışmada ise laringeal karsinom hastaları arasında LFR prevalansı %67 olarak bulunmuştur <sup>132</sup>.

Yapılan bir çalışmada da total pepsin ve safra asidi düzeyi T1 laringeal kanser vakalarında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur <sup>133</sup>. Gastrik cerrahi sonrasında 20

yıl boyunca hastalarda laringeal karsinom riski cerrahi geçirmeyen hastalara oranla 10 kat artmış olarak kalır <sup>134</sup>.

## TANI YÖNTEMLERİ

Klinikte LFR tanısında sık kullanılan bir yöntem, ampirik PPİ tedavisi ile semptom ve bulgularda gerileme olmasıdır.

LFR tanısında 24 saatlik çift problu pH monitörizasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir. Üst pH probu, üst özefageal sfinkterin hemen üzerinde hipofarinkste, alt prob ise alt özefageal sfinkterin 5 cm altında yerleştirilmelidir. Hipofaringeal prob, kuruma ve yanlış sonuçlar kaydetme riski nedeni ile üst özefageal sfinkterin 2 cm'den fazla yukarısında olmamalıdır <sup>87,95</sup>.

pH monitörizasyonu sonuçları değerlendirilirken LFR atak sayısı ve aside maruziyet süresi dikkate alınmalıdır. Özefagus için ortam pH'ı 4'ün altında iken patolojik kabul edilse de laringofaringeal mukoza için bu değer pH<5 olduğu öne sürülmüştür. Bu değerler pepsinin aktive olduğu değerlerdir <sup>135</sup>. Ancak yapılan bir çalışmada herhangi semptomu olmayan 35 sağlıklı gönüllünün %91'inde faringeal probun pH<5 olduğu ortalama 4 atak ve %0,1 maruziyet süresi kaydedilmiştir <sup>136</sup>. Bu yöntemin dezavantajları arasında klinikte kullanımının pratik olmayışı, yanlış negatif ve yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olabilmesi sayılabilir. pH monitörizasyonu sonuçları değerlendirilirken faringeal probun pH<4 ölçümlerinin artefakt olabileceği görülmüştür. Bununla ilgili yapılmış 2 çalışma mevcuttur; Harrell ve ark. pH düşüşlerinin %80'inin artefakt olduğunu tespit etmişler, diğer çalışmada ise 1919 kaydedilmiş pH düşüşünün sadece 184'ünün gerçek düşüş olduğu gösterilmiştir <sup>137</sup>. pH monitörizasyon sonuçlarının %15-30 oranında yanlış negatif sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür <sup>138</sup>. Ayrıca pH monitörizasyonu invaziv ve pahalı bir test olduğundan pratikte kullanımı kolay olmamaktadır <sup>139</sup>. Knight'ın çalışmasında hastaların %12'si bu testi tolere edememişlerdir <sup>140</sup>.

Özefagogastrodoudenoskopi tanıda kullanılmıştır, ancak düşük sensitivite göstermiştir, hatta LFR hastalarının %12'sinde özefajit görülmüş ve %7'sinde Barret özefajitine rastlanmıştır. Helikobakter pylori ile LFR arasında ilişki görülmemiştir <sup>141</sup>. Barret özefajitinin özefageal adenokarsinom etyolojisinde yer alması nedeni ile bazı yazarlar transnazal özefageal endoskopi gerekliliğini savunmaktadır <sup>142</sup>.

Özefagus motilitesi ve obstrüktif patolojilerin tanısında floroskopi kullanılmaktadır, ancak bu tetkik LFR tanısında değerli bulunmamıştır. İmpedans testleri ise asidik olan ve olmayan tüm reflü ataklarını kapsayan sonuçlar sağlamaktadır. LFR patogeneğinde önem kazanmakta olan non-asidik reflünün tanısında değerli bir testtir <sup>124</sup>. Pepsinin in vitro olarak mukozal örneklerde incelenmesinin LFR tanısındaki spesifitesi %87, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %68 olarak tespit edilmiştir. Bununla ilgili yapılmış immunoserolojik bir çalışmada tükürükte pepsinin western blot analizi yapılmış, LFR için bu testin spesifitesi %89, sensitivitesi %68 olmuştur <sup>143</sup>.

## TEDAVİSİ

LFR şüpheli hastalara ilk basamak tedavi olarak GÖR hastalarına önerilen yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Bu öneriler arasında belki en önemli olan sigara ve alkolden kaçınılmasıdır <sup>123</sup>. Sakız çiğnemenin de tükürük bikarbonat salınımı sayesinde hem faringeal hem özefageal pH'ı artırdığı, tükürük miktarını ve yutkunma sıklığını artırdığı bilinmektedir. Bikarbonatlı sakızlar antireflü tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır <sup>144</sup>.

Semptomatik LFR olan hastaların H2 reseptör antagonisti ve/veya proton pompa inhibitörü ile tedavi edilmesi gerekir. İkinci basamak tedavide yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak H2 reseptör antagonistleri kullanılır. Ancak bu şekilde hastaların %35'inin tedaviye yanıtız kaldığı görülmüştür <sup>145</sup>.

Amerikan Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi derneğine göre, LFR tedavisi GÖR tedavisine oranla daha agresif ve daha uzun süreli olmalıdır. Çünkü zarar görmüş laringeal mukozanın tamiri için gereken sürenin 2-6 ay olduğu bilinmektedir. Hafif GÖR tedavisinde kullanılan antiasitler ve sıvı alginatın LFR tedavisinde etkinliği net değildir <sup>144</sup>.

İkinci basamak tedavinin etkisiz olduğu olgularda üçüncü basamak olan PPI tedavisine geçilir. LFR tedavisinde PPI etkinliği yaklaşık %70 olarak tespit edilmiştir <sup>122</sup>. PPI tedavisinin günde 2 kez olması önemlidir, çünkü hiçbir PPI gastrik asidi 16 saatten fazla suprese etmez <sup>124</sup>. Bazı yazarlar ise günde 2 kez PPI tedavisine ek olarak akşam 1 kez yüksek doz H2 reseptör antagonisti kullanımını önermişlerdir <sup>146,147</sup>.

Bir çalışmada Rabeprazol 12 haftalık kullanım sonrasında LFR semptomlarında iyileşme konusunda plasebo karşısında anlamlı üstünlük göstermiştir <sup>148</sup>. Ayrıca postnasal akıntılı LFR hastalarında PPI'nin plasebo karşısında üstünlüğü görülmüştür <sup>149</sup>.

Daha önce LFR semptomlarının giderilmesinde 2-3 aylık PPI tedavisi yeterli olarak görülmekte idi. Ancak LFR semptomlarında iyileşme için 2 aydan uzun süren PPI tedavisi gerekmektedir, laringeal patolojilerin düzelmesi için ise 6 aylık tedavi gerekmektedir <sup>150</sup>. Asemptomatik gönüllülerin RSI sonuçları ile 6 ay boyunca günde 2 kez PPI tedavisi alan LFR hastalarının sonuçlarının hemen hemen aynı olduğu gösterildiğinden maksimum PPI tedavi etkinliği için tedavinin 6 ay sürmesi gerektiği düşünülmüştür <sup>120</sup>. Bir çalışmada 2 aylık PPI tedavisi sonrasında fizik muayene bulgularında %19'luk gerileme, 4 ay sonra %37 gerileme, 6 ay sonunda ise %47 gerileme gösterilmiştir <sup>150</sup>. 6 aylık tedavi sonrası iyileşme göstermeyen hastalar yeniden pH monitörizasyonu ile değerlendirilmeli, LFR tanısı gözden geçirilmeli ve alerji, çevresel iritanlar gibi laringeal inflamasyonun diğer olası nedenleri araştırılmalıdır <sup>124</sup>.

Uzun dönem PPI tedavisi de tartışmalı bir konu olmuştur, yapılan bir çalışmada uzun dönem PPI kullanımının toplum kaynaklı Clostridium difficile enfeksiyonu riskine artışa yol açtığı, başka bir çalışmada da muhtemel kalsiyum emiliminde bozulma sonucunda kalça fraktürü riskinde artışa yol açtığı tespit edilmiştir <sup>151,152</sup>. Bu nedenle uzun dönem PPI kullanımı planlanan hastalarda ek olarak kalsiyum desteği de sağlanmalıdır.

Uzun süreli PPI kullanımının sonlandırılmasında hastalarda rebound asit sekresyonu nedeni ile gelişen mide yanması gelişmekte, bu nedenle uzun süre kullanmış hastaların 2-3 haftada azaltarak PPI kullanımını sonlandırmaları önerilmektedir <sup>150</sup>.

Bir çalışmaya göre günde 2 kez PPI tedavisine karşı gelişen rölatif ilaç rezistansı %40'a varmaktadır <sup>153</sup>. Fass ve ark. LFR'li hastaların ses fonksiyonları üzerinde esomeprazol ve plasebo etkinliğinde fark olmadığını göstermiştir <sup>154</sup>. Benzer şekilde Shaheen ve ark., kronik öksürük semptomu üzerinde esomeprazol ve plasebo etkinliğini karşılaştırmışlar ve fark olmadığını izlemişlerdir <sup>155</sup>. Plaseboya oranla PPI etkinliğinin anlamlı olmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur <sup>156</sup>.

Medikal tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile iyileşme göstermeyen olgularda dördüncü basamak olarak cerrahi tedavi yolları denenir <sup>123</sup>. Subglottik stenoz gibi ciddi patolojilere neden olan LFR olgularında da cerrahi düşünülmelidir <sup>124</sup>. LFR semptomları Nissen funduplikasyonu veya hiatal herni onarımı gibi endoskopik anti-reflü prosedürleri ile iyileşme göstermiştir ancak bu konuda literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır <sup>157-159</sup>. En sık tercih edilen cerrahi yöntem Nissen funduplikasyonudur. Genellikle laparoskopik yöntemle yapılır <sup>123</sup>. Uzun süreli etkili olduğu, hastaların çoğunun bir daha medikal tedavilere ihtiyaç duymadığı bilinmektedir <sup>160</sup>. Ayrıca %95 oranında hasta memnuniyeti bildirilmiştir <sup>161,162</sup>.

## SONUÇ

Vokal kord lökoplazisi, tanıda sadece laringeal muayene ile tanı konulabilen bir durum olup standardize edilmiş bir sınıflama yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi seçenekleri klinisyenin yaklaşımına göre farklılıklar gösterebilmektedir. Lezyonun malign dönüşüm ihtimali bilinmekte olduğundan çoğunlukla bu lezyona doğrudan cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak cerrahi tedavi sonrasında hastalarda genellikle kalıcı ses bozuklukları gelişmektedir. Ayrıca bu cerrahi çoğunlukla genel anestezi altında uygulanmaktadır. Son yıllarda anlamlı şekilde azalmış olmasına rağmen, yine de baş boyun cerrahi prosedürlerinde genel anestezi ile ilişkili komplikasyon (perioperatif mortalite, kardiyovasküler ve respiratuar morbidite) oranının %1-5 olduğu unutulmamalıdır <sup>163</sup>. Lökoplazili hastaların çoğunlukla yaşlı hastalar olduğu düşünülürse genel anestezi gerektiren cerrahi prosedürlerden mümkün olduğunca kaçınmak da yerinde olacaktır. Malign dönüşüm ihtimalinin değerlendirilmesi amacı ile hasta ve lezyonla ilgili faktörlerin değerlendirildiği tarafımızca oluşturulan ölçekler kullanılabilir. Bu yolla malign dönüşüm ihtimali düşük olarak tanımlanan hastaların gereksiz agresif cerrahi tedavilerinden kaçınarak hasta morbiditesinin azaltılması mümkün olacaktır. Ayrıca yaptığımız çalışmada, uygun hastalarda proton pompa inhibitörü kullanımı ve yaşam tarzı değişiklikleri, lezyonun gerilemesinde etkili bulunmuştur. Bu tedavi şeklinin, hastaların sık takibini gerektirdiği de unutulmamalıdır. Klinikte bu tedavinin yaygın kullanıma girmesinden önce daha geniş hasta katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. LD Holinger, RP Lusk CG. *Pediatric Laryngology and Bronchoesophagology*. - *Lippincott-Raven; Philadelphia*. 1987.
2. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology** - Keith L. Moore, T. V. N. Persaud, Mark G. Torchia -6th Edition
3. Zaw-Tun HA, Burdi AR. Reexamination of the origin and early development of the human larynx. *Acta Anat (Basel)*. 1985;122(3):163-184.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4013651>.
4. Henick DH. Three-dimensional analysis of murine laryngeal development. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1993;159:3-24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8457128>.
5. Pohunek P. Development, structure and function of the upper airways. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(1):2-8. doi:10.1016/j.prrv.2003.09.002.
6. Milczuk HA, Smith JD, Everts EC. Congenital laryngeal webs: surgical management and clinical embryology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52(1):1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699233>.
7. Hollinohead W. *Anatomy for surgeons vol1: The head and Neck*. 1982.  
<http://pgimrepository.cmb.ac.lk:8180/handle/123456789/13169>.
8. **Neurology of the laryngeal System**. In: Ford CN, Bless DM, editors. *Phonosurgery: Assessment and surgical management of Voice disorders*. 1991.
9. Garrett DJ LC. *Neurology of the Laryngeal System*. In: Ford CN, Bless DM, Editors. *Phonosurgery: Assessment and Surgical Management of Voice Disorders*. New York: Raven Press; 1991.
10. CT. S. **Physiology of the larynx**. In: *Otolaryngology, Volume 3*. Philadelphia: JB Lippincott; 1993.

11. Suzuki M, Kirchner JA. The Posterior Cricoarytenoid as an Inspiratory Muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1969;78(4):849-864. doi:10.1177/000348946907800417.
12. Suzuki M, Kirchner J, Murakami Y. The cricothyroid as a respiratory muscle. Its characteristics in bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Ann Otol.* 1970. <http://europepmc.org/abstract/med/5506042>.
13. Sasaki: Electrophysiology of the larynx - 2005.
14. BUCHTHAL F, FAABORG-ANDERSEN K. ELECTROMYOGRAPHY OF LARYNGEAL AND RESPIRATORY MUSCLES: CORRELATION WITH PHONATION AND RESPIRATION. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964;73:118-123.
15. Hirano M, Koike Y, Joyner J. Style of phonation. An electromyographic investigation of some laryngeal muscles. *Arch Otolaryngol.* 1969;89(6):902-907.
16. Lovqvist A, McGarr N HK. Laryngeal muscles and articulatory control. *J Acoust Soc Am.* 1984;76:951-954.
17. Hirano M. *Clinical Examination of Voice.* New York: Springer- Verlag; 1981.
18. Woo P. Quantification of videostrobolaryngoscopic findings--measurements of the normal glottal cycle. *Laryngoscope.* 1996;106(3 Pt 2 Suppl 79):1-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8609806>.
19. Schwimmer: Leukoplakia buccalisvierteljahreschr - 2005. [https://scholar.google.com.tr/scholar?cluster=3972191666312080453&hl=tr&as\\_sdt=2005&scioldt=0,5](https://scholar.google.com.tr/scholar?cluster=3972191666312080453&hl=tr&as_sdt=2005&scioldt=0,5).
20. Durant G. Case of cancer of the larynx. *Arch Otolaryngol.* 1880;1:61-62.
21. Pierce NH. Leucoplakia Laryngis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1920;29(1):33-36. doi:10.1177/000348942002900102.
22. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck.* 1991;13(6):488-497. doi:10.1002/hed.2880130604.
23. Jackson C. CANCER OF THE LARYNX: IS IT PRECEDED BY A RECOGNIZABLE PRECANCEROUS CONDITION? *Ann Surg.* 1923;77(1):1-14.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17864757>.

24. **Bosatra A, Bussani R, Silvestri F. From Epithelial Dysplasia to Squamous Carcinoma in the Head and Neck Region: An Epidemiological Assessment. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(sup527):47-48. doi:10.3109/00016489709124033.**
25. **Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, Colabianchi N. Laryngeal Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Control Study. *Am J Med.* 2006;119(9):768-776. doi:10.1016/j.amjmed.2006.01.019.**
26. **Wierzbicka M, Józefiak A, Szydłowski J. Recommendations for the diagnosis of human papilloma virus (HPV) high and low risk in the prevention and treatment of diseases of the oral cavity, pharynx. *Otolaryngologia.* 2013. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030665713000048>.**
27. **Isayeva T, Li Y, Maswahu D. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head neck.* 2012. <http://link.springer.com/article/10.1007/s12105-012-0368-1>.**
28. **Hobbs CGL, Sterne JAC, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31(4):259-266. doi:10.1111/j.1749-4486.2006.01246.x.**
29. **Almadori G, Bussu F, Galli J, et al. Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. *Cancer.* 2005;103(2):284-292. doi:10.1002/cncr.20772.**
30. **Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark.* 2010;9(1-6):21-39. doi:10.3233/CBM-2011-0172.**
31. **Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF, et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;164(6):682-687. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463124>.**
32. **Ioachim E, Assimakopoulos D, Peschos D, Zissi A, Skevas A, Agnantis NJ. Immunohistochemical expression of metallothionein in benign premalignant and**

- malignant epithelium of the larynx: correlation with p53 and proliferative cell nuclear antigen. *Pathol Res Pract.* 1999;195(12):809-814. doi:10.1016/S0344-0338(99)80102-2.
33. Bartlett RS, Heckman WW, Isenberg J, Thibeault SL, Dailey SH. Genetic characterization of vocal fold lesions: Leukoplakia and Carcinoma. *Laryngoscope.* 2012;122(2):336-342. doi:10.1002/lary.22417.
  34. Blackwell KE, Fu YS CT. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1995;15:457-463.
  35. Frangez I, Gale N LB. The interpretation of leuko- plakia in laryngeal pathology. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;527:142-144.
  36. Ricci G, Molini E, Faralli M SC. Retrospective study on precancerous laryngeal lesions: long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23(5):362-367.
  37. Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and Comprehensive Review of Laryngeal Leukoplakia. 2007;7(1).
  38. Issing WJ, Struck R NA. Long-term follow-up of larynx leukoplakia under treatment with retinyl palmitate. *Head Neck.* 1996;18(6):560-565.
  39. Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J CA. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology.* 2009;54(6):639-656.
  40. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V MH. The risk and interval to malignancy of patients with la- raryngeal dysplasia: a systematic review of case series and meta- analysis. 2010.
  41. Gallo A, de Vincentiis M, Delia Rocca C et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck.* 2001;23:42-47.
  42. Veiasco JR, Suarez Nieto C, Pedrero de Bustos C AMC. Premalignant lesions of the larynx: pathological prognostic factors. *J Otolaryngol.* 1987;16:367-370.
  43. Sllamniku B, Bauer W, Painter C SD. The transformation of keratosis into

- invasive carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 1989;10:42-54.
44. Motta G EEMSTD. Mikrolaryngoscopy treatment of laryngeal dysplasia with CO2 laser. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2001;21(32-43).
  45. Lahav Y, Burns JA, Feinberg S, Heaton JT ZS. Initial anatomic geographic presentation of glottal dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118:321-325.
  46. Zeitels S. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: the evolution of phonosurgical management. *Laryngoscope*. 1995.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1288/00005537-199503001-00001/abstract>.
  47. Albert L. Merati SAB. *Textbook of Laryngology*. Plural Publishing; 2007.
  48. OERTEL, M. Das Laryngo-Stroboskop die Laryngostroboscopische Untersuchung. *Arch Laryngol Rhinol*. 1895;3:1-16.
  49. Gould WJ. Voice recording and vocal fold photography in the ENT office setting. *J Otolaryngol*. 1983;12(5):282-284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6644855>. Accessed October 29, 2016.
  50. Hochman I, Zeitels S. Phonosurgical management of vocal fold polyps: the subepithelial microflap resection technique. *J voice*. 2000.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892199700801010>.
  51. Yan Y, Ahmad K, Kunduk M, Bless D. Analysis of vocal-fold vibrations from high-speed laryngeal images using a Hilbert transform-based methodology. *J Voice*. 2005. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892199704000736>.
  52. Sung M, Kim K, Koh T, Kwon T, Mo J. Videostrobokymography: a new method for the quantitative analysis of vocal fold vibration. *Laryngoscope*. 1999.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00005537-199911000-00027/full>.
  53. Szkielkowska A, Miaśkiewicz B, Krasnodębska P, Uszyńska-Tuzinek M, Skarżyński H. [The videostrobokymography in phoniatric practice]. *Otolaryngol Pol = Polish Otolaryngol*. 2011;66(3):214-218. doi:10.1016/S0030-6657(12)70772-2.
  54. Mendelsohn A, Sung M, Berke G. Strobokymographic and videostroboscopic analysis of vocal fold motion in unilateral superior laryngeal nerve paralysis. *Ann*

- Otol.* 2007. <http://aor.sagepub.com/content/116/2/85.short>.
55. Kim D, Kim L, Kim K, Sung M, Roh J, Kwon T. Videostrobokymographic analysis of benign vocal fold lesions. *Acta oto-*. 2003. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016480310001880>.
56. Ni X, He S, Xu Z, Gao L, Lu N. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J.* 2011. [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0022215110002033](http://journals.cambridge.org/abstract_S0022215110002033).
57. Staníková L, Šatanková J, Kučová H. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch.* 2016. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00405-016-4244-6>.
58. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope.* 2002. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00005537-200203000-00015/full>.
59. Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. Compact Endoscopy of the Larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(2):113-119. doi:10.1177/000348940311200203.
60. Martin R, Thies B, Gerstner A. Hyperspectral hybrid method classification for detecting altered mucosa of the human larynx. *International.* 2012. <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-11-21>.
61. Whitaker C, Siegler E. Exfoliative Cytology of the larynx—A preliminary report. *Laryngoscope.* 1956. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1288/00005537-195602000-00001/abstract>.
62. Sirikci A, Karatas E, Durucu C, Baglam T. Noninvasive Assessment of Benign Lesions of Vocal Folds by Means of Ultrasonography. 2007;116:827-831.
63. Fried MP, Moharir VM, Shinmoto H, et al. Virtual laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(3):221-226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086612>.
64. Rodenwaldt J, Kopka L, Roedel R, Margas A, Grabbe E. 3D virtual endoscopy of the upper airway: optimization of the scan parameters in a cadaver phantom and clinical assessment. *J Comput Assist Tomogr.* 21(3):405-411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135649>.

65. Vokes DE, Jackson R, Guo S, et al. Optical coherence tomography-enhanced microlaryngoscopy: preliminary report of a noncontact optical coherence tomography system integrated with a surgical microscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(7):538-547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700431>.
66. von Bruns V. *Die Erste Ausrottung Eines Polypen in Der Kehlkopfhöhle: Durch Zerschneiden Ohne Blutige Eröffnung Der Luftwege Nebst Einer Kurzen Anleitung Zur Laryngoskopie.*; 1862.
67. Killian G. Suspension laryngoscopy and its practical use. *J Laryngol Rhinol Otol*. 1914:337-360.
68. Sadri M, McMahon J PA. Management of laryngeal dysplasia: A review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:843-852.
69. Simpson CB, Archilla AS, Velazquez RA MH. Resolution of vocal fold leukoplakia with proton-pump inhibitor therapy. *Ear Nose Throat J*. 2006;85:362-364.
70. Xu J, Xue T, Bao Y et al. Positive therapy of andrographolide in vocal fold leukoplakia. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:77-84.
71. Gao X, Huang Y, Liu L, Ouyang J. Use Videostrobokymography to Quantitatively Analyze the Vibratory Characteristics Before and After Conservative Medical Treatment of Vocal Fold Leukoplakia. *J Voice*. doi:10.1016/j.jvoice.2015.04.015.
72. Benninger MS, Alessi D, Archer S et al. Vocal fold scarring: current concepts and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115:474-482.
73. Almadori G, Bussu F, Navarra P, Paludetti G, Giardina B, Maurizi M. Pilot Phase IIA Study for Evaluation of the Efficacy of Folic Acid in the Treatment of Laryngeal Leucoplakia. 2006;(June):328-336. doi:10.1002/cncr.22003.
74. Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, Myers JN, Gillenwater AM, Goepfert H et al. Biochemoprevention for dysplastic lesions of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1083-1089.
75. Iruretagoyena MI, Tobar JA, Gonzalez PA et al. Andrographolide interferes

- with T cell activation and reduces experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312.
76. Bao Z, Guan S, Cheng C et al. A novel antiinflammatory role for andrographolide in asthma via inhibition of the nuclear factor-kappaB pathway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;(179):657-665.
77. Zhou J, Zhang S, Ong CN et al. Critical role of pro-apoptotic Bcl-2 family members in andrographolide-induced apoptosis in human cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;72:132-144.
78. Kim TG, Hwi KK HC. Morphological and biochemical changes of andrographolide-induced cell death in human prostatic adenocarcinoma PC-3 cells. *In Vivo (Brooklyn).* 2005;19:551-557.
79. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NV et al. Anticancer and immunostimulatory compounds from *Andrographis paniculata*. *J Ethnopharmacol.* 2004;92:291-295.
80. Hirano M, Hirade Y KH. Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:232-235.
81. Yan Y, Olszewski AE, Hoffman MR, Zhuang P, Ford CN, Dailey SH et al. Use of lasers in laryngeal surgery. *J Voice* 2010;24:102-9. *J Voice.* 2010;24:102-109.
82. Franco RA Jr. Aminolevulinic acid 585 nm pulsed dye laser photodynamic treatment of laryngeal keratosis with atypia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):882-887.
83. Cho SH, Kim HT, Lee IJ, Kim MS PH. Influence of phonation on basement membrane zone recovery after phonomicrosurgery: a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:658-666.
84. Zhang Q, Ma L, Zhang X, Zhang N, Liu D, She C et al. Radiofrequency coblation for treatment of vocal cords leukoplakia. *J Otol Rhinol.* 2013;2(3).
85. Mirza N PJ. Submucosal dissection technique for the management of malignant and premalignant lesions of the vocal folds. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;14:18-21.

86. Schweinfurth JM, Powitzky E OR. Regression of laryngeal dysplasia after serial microflap excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:811-814.
87. Koufman JA, Amin MR PM. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:385-388.
88. B. E-SH. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:17-26.
89. Altman K W, Stephens R M, Lyttle C S WKB. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*. 2005;115:1145-1153.
90. Toohill, R. J., E. Mushtag and RHL. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. In: *Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Amsterdam, the Netherlands: Kugler & Ghedini Publications. ; 1990.*
91. G. J. Wiener, J. A. Koufman, W. C. Wu, J. B. Cooper, J. E. Richter DOC. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(12):1503-1508.
92. Cherry J MS. Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope*. 1968;78:1937-1940.
93. Koufman JA, Aviv JE. 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*. 2002;127(1):32-35.
94. Johnston N, Dettmar PW, Strugala V, Allen JE CW. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1300:71-79.
95. 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. *Laryngoscope*. 1991.
96. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R et al. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:672-677.

97. Ormseth EJ WR. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2812-2817.
98. Shaker R, Dodds WJ, Helm JF, Kern MK HW. Regional esophageal distribution and clearance of refluxed gastric acid. 1991;101:355-9. *Gastroenterology.* 1991;101:355-359.
99. Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, Watson DI CA. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol.* 2011;125:1218-1224.
100. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *Laryngoscope.* 2012;122:1317-1325.
101. Harmon JW, Johnson LF MC. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci.* 1981;26:65-72.
102. Feng G, Zhang Z, Diao C, Jiang J, Zheng S, Liu Y. A bama minipig model of laryngopharyngeal reflux and the change of laryngopharyngeal mucosal ultrastructure. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):182-188. doi:10.5056/jnm14113.
103. Park S, Chun HJ, Keum B et al. An electron microscopic study-- correlation of gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2010;120:1303-1308.
104. Hu Y, Xu X, Xu L, Lai C ZT. Dilated intercellular space in the larynx and esophagus of a rabbit reflux model. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40:379-382.
105. Price JC, Jansen CJ JM. Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:163-164.
106. Liu CC, Lee JW, Liu TT, Yi CH CC. Relevance of ultra-structural alterations of intercellular junction morphology in inflamed human esophagus. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:324-331.
107. Vaezi MF, Slaughter JC, Smith BS et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at base-line and post-lansoprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:916-924.



108. Xue Y, Zhou LY LS. Dilated intercellular spaces in gastro- esophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment. *Chin Med J*. 2008;121:1297-1301.
109. Orlando LA OR. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:190-194.
110. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF M-VL. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110:1007-1011.
111. Qadeer MA, Colabianchi N VM. Is GERD a risk fac- tor for laryngeal cancer? *Laryngoscope*. 2005;115:486-491.
112. Ylitalo, Riitta and SLT. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(10):775-783.
113. CN. F. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005;294:1534-1540.
114. Johnston N, Dettmar PW, Postma GN, Lively MO, Belafsky PC, Birchall M KJ. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (sep70, sep53, and hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:47-58.
115. Reichel O, Mayr D, Durst F BA. E-cadherin but not  $\beta$ -catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolar- yngol*. 2008;265:937-942.
116. Samuels TL, Handler E, Syring ML et al. Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:688-695.
117. Book, David T; Rhee, John S; Toohill, Robert J; Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope*. 112:1399-1406.
118. JA. K. Laryngopharyngeal reflux is different from classical gastroesophageal reflux disease: current concepts and a new paradigm of airway disease. *Chevalier*

- Jackson Lecture. *Trans Am Broncho- Esophagol Assoc.* 2000.
119. Olson NR. Laryngopharyngeal manifestations of gastroe- sophageal reflux disease. *Otol Clin NA.* 1991;24:1201-1213.
  120. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index ( RSI ). 2002;16(2):274-277.
  121. Hanson DG JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am JMed.* 2000;108:112-119.
  122. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI et al. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*2. 2003;1:333-344.
  123. Snow, James Byron, Phillip A. Wackym and JJB. *Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. PMPH-USA, 2009.*
  124. Rees CJ, Belafsky PC, Rees CJ, Belafsky PC, Rees CJ, Belafsky PC. Laryngopharyngeal reflux : Current concepts in pathophysiology , diagnosis , and treatment. 2015;9507(November). doi:10.1080/17549500701862287.
  125. Belafsky PC, Postma GN KJ. Validity and reliability of the reflux finding score(RFS) . *Laryngoscope.* 2001;111:1313-1317.
  126. Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cian- ci R et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2002;112:1861-1865.
  127. P. C. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res.* 1992;52:6735-6740.
  128. Galli J, Calo L, Agostino S, Cadoni G, Sergi B, Cianci R et al. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngealinflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23:377-382.
  129. Li X, Huang Z, Wu T, Wang L, Wu J. Role of laryngopharyngeal reflux on the pathogenesis of vocal cord leukoplakia and early glottic cancer. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2014;49(5):362-367.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017218>.

130. JA. W. What is the evidence that gastroesophageal re- flux is involved in the etiology of laryngeal cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13:97-100.
131. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Decreased E-Cadherin but not  $\beta$ -Catenin Expression is Associated With Vascular Invasion and Decreased Survival in Head and Neck Squamous Carcinomas. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2006;134(1):142-146. doi:10.1016/j.otohns.2005.08.026.
132. Tae K, Jin B, Ji Y, Jeong J. The role of laryngopharyngeal reflux as a risk factor in laryngeal cancer: a preliminary report. *Clin.* 2011.  
<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3342/ceo.2011.4.2.101>.
133. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26:260-263.
134. Buyukasik O, Hasdemir AO, Gulnerman Y, Col C, Ikiz O. Second primary cancers in patients with gastric cancer. *Radiol Oncol.* 2010;44(4):239-243. doi:10.2478/v10019-010-0048-2.
135. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000;184:10-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051424>.
136. Andersson O, Ylitalo R, Finizia C, Bove M. Pharyngeal reflux episodes at pH 5 in healthy volunteers. *Scand J.* 2006.  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365520510024179>.
137. Harrell S, Koopman J, Woosley S. Exclusion of pH artifacts is essential for hypopharyngeal pH monitoring. *Laryngoscope.* 2007.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MLG.0b013e31802d344c/full>.
138. Tseng D, Rizvi A, Fennerty M, Jobe B. Forty-eight-hour pH monitoring increases sensitivity in detecting abnormal esophageal acid exposure. *J.* 2005.  
<http://link.springer.com/article/10.1016/j.gassur.2005.07.011>.
139. Jiang A, Liang M, Su Z, et al. Immunohistochemical detection of pepsin in

- laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2011;121(7):1426-1430. doi:10.1002/lary.21809.
140. Knight J, Lively M, Johnston N, Dettmar P. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.mlg.0000172043.51871.d9/full>.
141. Koufman J, Belafsky P, Bach K, Daniel E. Prevalence of Esophagitis in Patients With pH-Documented Laryngopharyngeal Reflux. *The*. 2002. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00005537-200209000-00014/full>.
142. Postma GN, Cohen JT, Belafsky PC, et al. Transnasal Esophagoscopy: Revisited (over 700 Consecutive Cases). *Laryngoscope*. 2005;115(2):321-323. doi:10.1097/01.mlg.0000154741.25443.fe.
143. Kim TH, Lee KJ, Yeo M, Kim DK, Cho SW. Pepsin detection in the sputum/saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with clinically suspected atypical gastroesophageal reflux disease symptoms. *Digestion*. 2008;77(3-4):201-206. doi:10.1159/000143795.
144. Smoak B, Koufman J. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol*. 2001. <http://aor.sagepub.com/content/110/12/1117.short>.
145. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of Antireflux Therapy for the Treatment of Chronic Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(7):550-555. doi:10.1177/000348949510400709.
146. Peghini P, Katz P, Bracy N, Castell D. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):763-767. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.221\_a.x.
147. Sato K. Laryngopharyngeal reflux disease with nocturnal gastric acid breakthrough while on proton pump inhibitor therapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2006. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00405-006-0117-8>.
148. Lam P, Ng M, Cheung T, Wong B. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clinical*. 2010. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356510002545>.

149. Vaezi M, Hagaman D, Slaughter J, Tanner S. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology*. 2010. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508510012886>.
150. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA, Patients B. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve Before Changes in Physical Findings. 2001;(June):979-981.
151. Dial, Sandra et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *Can Med Assoc J*. 2006;175(7):745-748.
152. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *Jama*, 2006, 296.24: 2947-2953.
153. Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(4):374-378. doi:10.1067/mhn.2001.118691.
154. Fass R, Noelck N, Willis MR, et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):134-e45. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01392.x.
155. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(2):225-234. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
156. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Suspected GERD-Related Chronic Laryngitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2646-2654. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x.
157. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope*. 2002;112(10):1762-1765. doi:10.1097/00005537-200210000-00010.

158. Westcott CJ, Hopkins MB, Bach K, Postma GN, Belafsky PC, Koufman JA. Fundoplication for laryngopharyngeal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 2004;199(1):23-30. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.022.
159. Wright RC, Rhodes KP. Improvement of laryngopharyngeal reflux symptoms after laparoscopic Hill repair. *Am J Surg*. 2003;185(5):455-461. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727567>.
160. Catania RA, Kavic SM, Roth JS, et al. Laparoscopic Nissen Fundoplication Effectively Relieves Symptoms in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(12):1579-1588. doi:10.1007/s11605-007-0318-5.
161. Sala E, Salminen P, Simberg S, Koskenvuo J, Ovaska J. Laryngopharyngeal Reflux Disease Treated with Laparoscopic Fundoplication. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2397-2404. doi:10.1007/s10620-007-0169-7.
162. Salminen P, Sala E, Koskenvuo J, Karvonen J, Ovaska J. Reflux Laryngitis: A Feasible Indication for Laparoscopic Antireflux Surgery? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007;17(2):73-78. doi:10.1097/SLE.0b013e31803bb500.
163. MARK D. NEUMAN • LEE A. FLEISHER. *Risk of Anesthesia*. 8th Editio. Elsevier; 2015. doi:10.1016/B978-0-7020-5283-5.00037-0.