



T.C.
S.B. İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
II.KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Özgür YİĞİT

KRİKOFARİNGEAL KASIN YAŞLANMAYLA OLAN
DEĞİŞİKLİKLERİ VE ESOFAJİT İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ:
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL KADAVRA ÇALIŞMASI

Dr. Ayşe Pelin GÖR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi
Uzmanlık Tezi

İSTANBUL - 2011

ÖNSÖZ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kliniğinde uzmanlık eğitim süremce bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan ve meslek hayatımızda bize pozitif düşünmeyi öğreten ve hayatımın en zor günlerinde maddi ve manevi desteğini her an yanımda hissettiğim ve kendisine minnet borçlu olduğum II.KBB Klinik Şefi ve hastanemiz başhekimi değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e;

1. KBB klinik şefi Sayın Doç. Dr.Fatih BORA'ya,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bilgisini, becerisini ve emeğini cömertçe sunan, desteklerini hissettiğim değerli ablam KBB-II Kliniği uzmanı Başasistan Sayın Op. Dr. Zeynep ALKAN ÇAKIR'a

Bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemizde büyük emekleri olan 2. KBB kliniğimizin değerli uzmanları, Başasistan Sayın Op. Dr. Engin Acioğlu'na, Sayın Op. Dr.Suat Bilici,Op. Dr.Meltem AKPINAR' a, ayrıca I. KBB kliniğimizin değerli uzmanları Sayın Op. Dr.Zeki YÜCEL, Sayın Op. Dr.Erdal OLTULU, Sayın Op. Dr.Serdar CEYLAN, Sayın Op. Dr. Fatih Akagün ve Sayın Op. Dr. Mahmut Noberi'ye

Rotasyonlarım sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım Göz Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr.Kadir ELTUTAR'a, Nöroloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Orhan YAĞIZ'a, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Emine Nur ÖZYUVACI' ya ve 3.Genel Cerrahi Kliniği Şefi Sayın Op.Dr. Arslan KAYGUSUZ'a,

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini acısıyla tatlısıyla paylaştığım, her aşamada değerli desteklerini gördüğüm, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, değerli odyoloji teknisyeni arkadaşlarım, servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Nilgün Gör, babam Hüseyin Gör ve kardeşim Gamze Aysıl Gör'e,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ayşe Pelin GÖR

İstanbul 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ÖSEFAGUS ANATOMİSİ.....	5
2.1.1. Gastroösefajial Bölge Anatomisi ve Antireflü Bariyerler.....	6
2.1.2. Endoskopik Anatomi.....	6
2.1.3. Ösefagusun Bağları	6
2.1.4. Üst ve Alt Ösefageal Sfinkterler	7
2.1.4.1. Alt Ösefagus sfinkteri	8
2.1.4.2. Üst Ösefagus Sfinkteri	9
2.2. YUTMA ve YUTMA BOZUKLUKLARI.....	14
2.2.1. Oral Faz:.....	16
2.2.2. Farengeal Faz:	17
2.2.3. Ösefageal Faz:	18
2.2.4. Orofarengeal Yutmada Nörofizyolojik İnceleme :	19
2.3. HÜCRE ÖLÜMÜ VE APOPTOZİS.....	21

3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	26
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40



KISALTMALAR

- AÖS** : Alt ösefagealsfinkter
- EBSN** : NervusLarengusSüperioreksternal dalı
- EMG** : Elektromiyografi
- GÖR** : Gastroösefagealreflü
- IPCM** : İnfiorfarengealkonstrüktör kas
- KFK** : Krikofaringeal kas
- NTS** : NükleusTraktusSolitarius
- PBS** : Fosfat BufferSalin
- PP** : Farengealpleksus

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Bax, Bcl-2 alfa ve Kaspaz-3 immünohistokimyasal antikorların detaylı tanımları .	26
Tablo 2: Vaka gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı	29
Tablo 3: Ösefajitin yaşlara göre dağılımı	29
Tablo 4: Sağ ve sol KFK bax, bcl-2 ve kaspaz skorlarının yaşla ilişkisi	29
Tablo 5: Ösefajit varlığı ile sağ ve sol KFK apoptotik marker skorları arasındaki ilişki	30
Tablo 6: Sağ ve Sol Krikofarengeal kas apoptotik marker skorlarının cinsiyet ile ilişkisi..	30

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Ösefagogastrik bileşke	8
Şekil 2: Üst Ösefageal Sfinkter ve Krikofarengeal kas	10
Şekil 3: Farengeal kasın damarları ve onun çevre yapılarının posterolateral görüntüsü	12
Şekil 4: Anterolateral bakıda sağ müsküler üçgen diseke edilmiş	12
Şekil 5: Yutmanın fazları	16
Şekil 6: Oral faz	16
Şekil 7: Farengeal faz	17
Şekil 8: Ösefageal faz	19
Şekil 9: Bolusun gastroösefageal bileşkeden geçişi	19
Şekil 10: Larenks , farenks ve ösefagusun posteriordan bakışı	24
Şekil 11: Trakeoösefageal tünelin lateralden bakışı	25
Şekil 12: Krikofarengeal kas H&E boyama	31
Şekil 13: Krikofarengeal kas Bcl-2 immünhistokimyasal olarak pozitifliği	31
Şekil 14: Krikofarengeal kas Bax immünhistokimyasal olarak pozitifliği	32
Şekil 15: Krikofarengeal kas kaspaz -3 immünhistokimyasal olarak pozitifliği	32

ÖZET

AMAC: Bu çalışmada farengoösefageal segmentin ana komponenti olan krikofarengeal kasın (KFK) primer yaşlanmasını incelemek amacıyla kasın apoptozisi ve gastroösefageal reflünün bu apoptozisteki etkisinin varolup olmadığı immünohistokimyasal markerlar değerlendirilerek araştırılması amaçlandı.

GEREÇ YÖNTEM: T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumunda ölüm üzerinden 12 saat ve daha kısa süre geçmiş olan taze kadavralar çalışmaya dahil edildi. Vakalar 40 yaş üzeri (15 vaka) ve 40 yaş altı (15 vaka) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Rutin otopsi işlemi esnasında boyuna ek insizyon yapılmaksızın krikofarengeal kas ve özofagokardiak bileşke mukozası örnekleri alındı. Alınan mukoza örneklerinde yaşlanma ve kas hasarının göstergesi olarak apoptotik immünohistokimyasal markerlar olan Bax, Bcl-2 ve Kaspaz skorları hesaplandı.

BULGULAR: Toplamda ortalama yaşları 54 olan (41-74) 40 yaş üzeri 11 erkek 7 kadın vaka ve ortalama yaşları 29 (14-37) olan 40 yaş altı 7 erkek 2 kadın kadavradan örnekler alındı. Ortalama Bax, Bcl, Kaspaz değerlerine bakıldığında yaş ile anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,94$). Vakaların sağ ve sol tarafları ile yaş arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağ taraf krikofarengeal kas Bax skorlarının yaş ile anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi ($p=0,026$). Sol taraf krikofarengeal kas Bax ve bcl değerleri yaş ile anlamlı olarak arttığı görüldü (Bax için $p=0,035$; bcl için $p= 0,049$). Ösefagusu değerlendirilmeye alınan 23 vakadan 4'ü 40 yaş altı gruptan, 6 'sı 40 yaş üzeri gruptan olmak üzere 10 vakada ösefajit bulguları mevcuttu. Ösefajitli vakalarda ortalama apoptotik marker değerlerine bakıldığında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (bcl-2 sağ/sol $p = 0,311/0,105$; bax sağ/sol $p= 0,462/0,022$; kaspaz sağ/sol $p=0,649/0,687$).

SONUÇ: Yutma sfinkteri olan KFK' ın primer yaşlanmayla dejenere olmadığı ve kimyasal hasar oluşturduğu bilinen reflü varlığından etkilenmediği histopatolojik olarak ortaya konmuştur. Doğa yaşamın devamlılığı için vageçilmez olan beslenme ihtiyacını korumak için pek çok savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Yutma işlevinin en önemli kası olan KFK'ın yaşlanmaya ve kimyasal hasara karşı olan bu direncinin altında, aslında organizmanın canlılığını devam ettirmek için gösterdiği gerçeği yatıyor gibi görünmektedir.



SUMMARY

OBJECTIVE: It is aimed to evaluate the histochemical markers of the apoptosis in cricopharyngeus muscle, as the gatekeeper of the pharyngoesophageal part ve swallowing process, to investigate the effects of primary aging on this muscle and to investigate whether there is a relationship is present between gastroesophageal reflux disease or not.

MATERIAL AND METHODS: In the T.C. Ministry of Justice Forensic Medicine Unity fresh cadaver as the time from death is 12 hours or less, are included. Cases are divided in to two groups as group 1 ,15 in number, is younger than 40 years old, group 2 ,15 in number, elder than 40 years old. All cadavers are dissected with routine postmortem skin incisions and cricopharyngeal muscle and esophagogastric junction mucosal specimens are extracted. In order to show the muscle degeneration and primary aging Bax, Bcl-2, Caspase-3 , as the markers of the apoptosis, are used.

RESULTS : Mean age is 29 (14-37) in group 1 containing 7 male, 2 female cadavers and in group 2 mean age is 54 (41-74) containing 11 male, 7 female cadavers. According to the mean Bax, Bcl-2 and Caspase skors, there is no statistically significant relationship between age ($p=0,94$). As right and left sides of the muscle are investigated separately , right sided Bax skors of the cricopharyngeus muscle is decreased by age, which is statistically significant ($p=0,026$) . Left sided Bax and Bcl-2 skors are increased by age which is statistically significant with p values 0,035 and 0,049 respectively. Among evaluated esophagus specimens, which are are 23 in number, 10 cases have esophagitis , namely 4 in group 1, 6 in group 2. There is no relationship between mean apoptotic markers and the esophagitis.

CONCLUSION: Histopathologically it is stated that there is no apoptotic degeneration of the cricopharyngeus muscle due to primary aging and chemical trauma as reflux. The nature has developed several defensive mechanisms to protect this muscle as a crucial component of the nourishment. It seems that reality underlying the resistance against primary aging and chemical damage is that the organism tries to keep surviving.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yutma dil, dilkökü, farenks, larenks ve ağız kaslarının bilateral ve koordineli olarak aktivasyonunu ve inhibisyonunu içeren kompleks sensorimotor bir olaydır. Yutma esnasında serebral korteksten medulla oblongataya kadar uzanan değişik seviyelerdeki kranyal sinir yolları tarafından kontrol altında tutulan, değişik çizgili ve düz kas gruplarının çalışmaları kontrol edilerek bolusun ağızdan mideye transportu düzenlenir. Bugüne kadar yutma, hareket, çiğneme ve solunum gibi diğer temel motor aktiviterlerden daha az önemsenmiştir. Bunun muhtemel sebebi çok fazla gruptan oluşan kasların ve kontrol eden nörofizyolojik sürecin incelenmesinin oldukça güç olmasıdır. Son yıllarda gelişen teknolojinin sonucunda tanı, tedavi ve prognoz tayininde bu kompleks sürecin aydınlatılmasında yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu sayede yutmanın kompleks fizyolojisi, yutma bozukluklarının patofizyolojisi ve prognoz tayini anlamında önemli ölçüde gelişmeler sağlanmıştır.

Yutmanın oral, farengeal ve ösefageal olan 3 fazı değişik innervasyon yollarına bağlı gelişir. Orofaringeal yutma daha iyi anlaşılması için oral ve farengeal faz olarak iki safhada incelenir. Oral faz volanter olarak gelişirken, farengeal kas refleksi olarak gelişen bir cevaptır. Ösefageal faz da somatik ve otonomik sinir sisteminin dual kontrolü altındadır. Yutmanın farengeal fazı sadece farengeal ve laringeal kaslar tarafından kontrol edilmez aynı zamanda dil, ağız tabanı, dilkökü kas gruplarını da içerir. Yutma sırasında dilin primer fonksiyonu bolusu dil ile sert damak arasında sıkıştırıp arkaya doğru iterek bolusun posterior hareketlenmesini sağlamak ve farenkse

atmaktır. Ağız tabanı kasları da dil elevasyonunda rol alırlar. Bu safhada 7. kranyal sinir tarafından inerve edilen dudak ve yanak kaslarının kasılması solid veya likid gıdanın kaçmasını engellemektedir. Farengial fazın ateşlenerek devreye girmesi ile oral faz biter. Farengial fazda da trigeminal sinirin maksiler dalı, glossofaringeus sinir ve vagusun superior laringeal dalı rol alır. Bu sinirler dil sırtı, epiglot ve farenksi taktıl, kimyasal ve elektriksel uyarılar ile inerve eder. Beyin sapı safhasında yutmayı başlatan tüm aferent lifler nukleus traktus solitarius seviyesinde bir araya gelip konverjans gösterirler. Böylece Nükleus Traktus Solitarius (NTS) temel aferent yutma yapısını oluşturur. NTS sadece esas sensorial liflerin alındığı merkez değildir. Kortikal desendan yollar da NTS da aynı bölgeye ulaşır. Bu uyarıların bazıları yutmayı başlatırlarken, bazıları da yutmayı başlatan eşik değerini kortikal merkezlerde düşürerek yardımcı olur. Bu data deneysel hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Ancak insanda daha kompleks olduğu düşünülmektedir. Bu kompleks sistem, yutulan gıdanın içeriğine, likiditesine, bilinç durumuna, istemliliğe bağlı olarak tekli veya tekrarlayıcı olarak yutmanın planlanmasını sağlar. Şüphe yok ki mekanik, kimyasal ve termoreseptörler, oral kavite, farenks ve larenksteki bolusun transportunda önemli rol oynarlar. Özellikle tonsiller pillarlardaki sensörial reseptörler yutmanın ateşlenmesinde önemlidir. Pek çok çalışmada devamlı yutmada veya içmede, bolus vallekulaya, piriform sinüslere ve ariepiglottik foldlara ulaşana kadar yutma başlatılmamaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi oral kavite ve farenks anatomik olarak ayrı ancak fonksiyonel olarak birbirlerine entegre olmuş iki bölgedir. Bu iki bölge soluma, yutma, beslenme, çiğneme ve konuşma gibi kompleks motor cevapları içeren birbirine bağlı iki bölgedir. Oral ve farengial fazlar arasındaki entegrasyon tam olarak bilinmemektedir. Bolusun oral kaviteden farengial boşluğa düşmesi ile yutmanın refleks fazı ortaya çıkar (1,2). Ve devam eden ardışık hareketler başlatılmış olur. Ösefageal faza kadar tüm süreçler temel olarak beyin sapındaki yutma merkezi tarafından kontrol edilir. Bu olaylar nazal, laringeal ve trakeal hava yolunun; vokal kord adduksyonu, laringeal elevasyon, epiglotun posterior hareketlenmesi velofarengial istmusun damak tarafından ve suprahoid-submental kas gruplarının yukarı süspansiyonu ile kapatılması gibi refleks olayları içermektedir. Üst ösefageal sfinkterin (ÜÖS) gevşemesi ile bolus ösefagusa transport edilir. ÜÖS temelde tonik olarak kontrakte olan düz kas yapısındaki krikofaringeal kastan (KFK) oluşur (1,2). ÜÖS gevşemesi ile bolus ösefagusa atılır. KFK'nın medulla oblongata seviyesindeki yutma merkezi tarafından nöral inhibisyon ile tonik aktivitesinin

kesildiği bilinmektedir. Başka bir görüşe göre ÜÖS açılması tonik aktivitenin kesilmesi suprahyoid kasların traksiyonu ile larenksin anteriora doğru yer değiştirmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu kasın kasılması ve gevşemesi biyomekanik sebeplerden ziyade nöral kontrol altında olduğu düşünülmektedir. Bu ilişki ÜÖS açılması ile larenksin eski yerine dönme süresi arasındaki ilişkiye bağlanmıştır. Dolayısı ile oral ve farengeal faz kontrolündeki en önemli bölge ÜÖS' dir ve bu sfinkterin oluşturan KFK'tır. KFK farengoösefageal bileşkede bulunur ve nörojenik disfajili hastaların değerlendirilmesinde kullanılan en önemli kastır.

Yutma bozukluklarının yaşlanmayla beraber artış gösterdiği ve yaşlılarda hayat kalitesini bozan ve hayatı tehdit eden ciddi sağlık problemlerinden biri olduğu bilinmektedir. Disfaji de yutma gibi orofarengeal ve ösefageal olarak iki başlık altında incelenebilir. Farengoösefageal segmentin değişmiş fonksiyonuna yaşlı insanlarda gençlere göre 6 kat daha fazla rastlandığı ortaya atılmıştır (3). Bu segmentin esnekliğinin ve maksimal açılma zamanının yaşlanma ile azaldığı gösterilmiştir. Disfaji ile ilgili daha önce yapılan Soergel ve Hollis'in çalışmalarında yaşlanma ile krikofarengeal kasın disfonksiyonu ortaya konulmuştur (5,6). Altta yatan mekanizma tam olarak açıklanmasa da yapılan histopatolojik çalışmalarda artmış fibrozise ve nöromotor fonksiyon kaybına dikkat çekilmiştir. Değişen fonksiyon normal yaşlanmanın sonucu (primer yaşlanma) veya nöromusküler hastalığa bağlı olabilir (sekonder yaşlanma). Sekonder yaşlanmaya yol açan hastalıklar eferent ve aferent yolları etkileyebilmektedir. Bu sebep pek çok nörolojik hastalığın alt yapısını oluşturmaktadır. Hastalar asemptomatik olsalar bile bu dejeneratif değişiklikler yutma merkezlerini etkileyebilir. Sekonder yaşlanmanın en sık sebebinin inme olduğu ve unilateral inmelerde yutma bozuklukları oranının %30, bilateral inmelerde oranın %60 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (9). Artan yaş ile inme geçirme riski arasında bağlantı kurulabileceği gibi, nöral ve/veya miyojenik yaşlanmanın da inme olmaksızın yutma güçlüğüne sebep olabileceği bilinmektedir.

Yaşlanma ile gelişen dejenerasyonun nörosensoryal düzeyde olduğu Kawamura ve ark. çalışmasında da gösterilmiştir. Ösefageal respirasyonu önlemeyi sağlayan larengo-üst ösefageal sfinkter kontraktıl refleksi ve farengoglottal kapanma refleksi gibi refleks sistemlerinin cevap verebilme sıklığının yaşlı insanlarda gençlere göre daha azaldığı gözlenmiştir (8). Bu çalışmada yaş ile larengo-ÜÖS kontraktıl refleksin başlatılması için gereken hava miktarının (eşik değeri) yaşla arttığı ancak kasın verdiği cevabın

azalmadığı ortaya konmuş bu da eferent yolların değil sensorinöral aferent yolların yaşlanmayla bozulmasına bağlanmıştır (8). Bu refleks sistemlerini etkileyen kimyasal uyarılardan en önemlisi gastroösefageal reflüdür (GÖR). Literatürde reflü varlığında ÜÖS'in basıncının arttığı ve daha fazla kasıldığı gösterilmiştir. Bu kasılmadan mevcut refleks arklar sorumlu tutulmuştur. Bu refleks arkların aferent sensöriyel yollarının disfonksiyonunun yutma bozukluklarından sorumlu tutulabileceği de savunulmuştur (2).

GÖR'lü hastalarda baryum fluoroskopi ve sineradyografi çalışmalarında GÖR ile uyumlu olarak KFK'ın inkoordine çalıştığı ve prematüre kontraksiyonlarının olduğu gözlenmiştir (3). Celik ve ark.larının elektrofizyolojik çalışmasında ise KFK'ın ön patlama süresinin asid reflüsünün irritasyonuna bağlı olarak uzadığı, reflü epizodu sayısı ve asit maruziyet süresi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (9,46,47). Bu sonuçla ön patlamanın protektif mekanizmanın bir türü olabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Bu çalışmada farengoösefageal segmentin ana komponenti olan KFK'ın primer yaşlanmasını incelemek amacıyla immünhistokimyasal çalışmayla kasın apopitozisi değerlendirildi ve gastroösefageal reflünün bu apopitozisteki etkisinin var olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖSEFAGUS ANATOMİSİ

Ösefagus farenksi mideye bağlayan ve yaklaşık 25-30 cm boyunda musküler bir tüptür. Primer fonksiyonu yutulan materyalin pasajına antegrad kasılmalarla yol oluşturmaktır. Ayrıca antireflü mekanizmalarda reflü engellenirken retrograd hareketlerle gelişen regurjitasyon, kusma, geğirme gibi fonksiyonlara olanak tanır . Ösefageal fonksiyonlarıdaki bozulma disfaji, reflü, ösefageal ağrı gibi semptomlara yol açar bu denli basit görünen bir kas kanalı olmasının yanında fizyolojisi ve cerrahi müdahalelerin riskleri açısından oldukça dikkatli incelenmesi gerekir. Yerleşiminden dolayı boyun, toraks ve batında hayati organlara komşuluk göstermesi, marjinal damarlarla beslenmesi, ekspozisyon zorluğu cerrahisini daha da zor kılmaktadır .

Yutma üzerine konuşmadan önce ösefagus anatomik yapısı fizyolojisi, embriolojisinden bahsetmek gerekmektedir . 4. haftanın başlarında foregut un ön duvarında orta hatta larengotrakeal divertikülüm gelişir. Kaudal olarak uzanır ve trakeoösefageal katlantıların oluşması ve bu kıvrımlar daha sonra trakeoösefageal septumu oluşturmak üzere füzyon göstermesi ile foreguttan ayrılır. Bu da larengotrakeal tübü oluşturur. Ösefagus proksimalden distale servikal, torakal ve abdominal olarak ayrılır.

2.1.1. Gastroösefajial Bölge Anatomisi ve Antireflü Bariyerler

Özofagogastrik bileşke; ösefagus ile mideyi birbirinden ayıran, yutma sırasında ösefagustan mideye besin geçişini düzenleyen ve sonrasında mideden gastrik içeriğin ösefagusa geri kaçışını engelleyen anatomik ve fizyolojik olarak gastroösefageal reflünün kilit noktası olan bölgedir (11).

2.1.2. Endoskopik Anatomi

Endoskopik anatomide terminolojik bir konsensus oluşturmak için lokalizasyonlar kesici dişlerden olan mesafeye göre belirlenir. Ösefagusun en dar yeri KFK seviyesinde olan ÜÖS' dir. Bu bölge ön kesicilerden yaklaşık 15 cm distalde bulunur. Diğer darlıkları arkus aorta seviyesinde (22. cm), sol ana bronş seviyesinde (27. cm) ve diyafram seviyesindedir (38. cm). Gastroösefageal bileşke proksimal gastrik katlantıların üst marjini olarak değerlendirilir. Genelde bu seviye bayanlarda 37 cm erkeklerde 40 cm dir. Sliding tip (kayma tipi) hernilerde proksimale doğru migrasyon gösterebilir. Skuamokolumnar bileşke endoskopide Z çizgisi olarak görülür ve gastroösefageal bileşkeye denk gelir. Barret ösefagusu varlığında alt ösefagusta kolumnarizasyon gözlenir ve z çizgisi proksimale doğru ilerler.

2.1.3. Ösefagusun Bağları

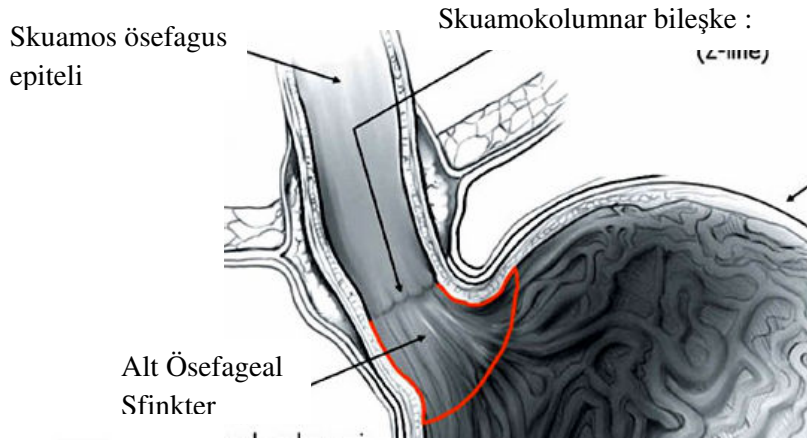
Ösefagusun mediasten içinde dorsal olarak frenoösefageal ligaman sayesinde yaptığı bağlantıdır. Bu ligaman torasik gevşek bir bağ dokusu ile tutunmaktadır. Bu gevşek bağ dokusu solunum esnasında hafif bir vertikal harekete olanak tanır. En majör bağı ve diyafragmatik fasyanın devamı niteliğindedir. Ösefagus alt ucunda posteriorda daha kuvvetli olan ve gastroösefageal bileşkenin intraabdominal pozisyonunu stabilize eden frenoösefageal ligamanın devamı mevcuttur. Bu ligamanın gevşemesi ösefagusun yükselmesine ve kayma tipi (sliding tip) gastrik herniye sebep olmaktadır. Bu ligaman ayrıca distal ösefagus ve proksimal mide arasında "His" adı verilen açığı da korumaktadır. Böylece majör mide kurvaturundan minör kurvatura doğru bir mukozal katlantı gelişir ki bu da gastroösefageal bileşkeyi kapatır. Bu mukozal katlantının önemli antireflü bariyerlerden biri olduğu düşünülmektedir.

2.1.4. Üst ve Alt Ösefageal Sfinkterler

Üst ösefageal sfinkter farenks ve ösefagus arasında bir yüksek basınç alanı oluşturur. Yutma esnasında önce gevşeyip sonra dinlenme esnasından daha büyük bir kuvvetle kasılarak hem orofarengal içeriğin farenkse transportuna olanak tanır hem de oradan aşağı iter. Ayrıca dinlenme esnasında da kas kasılı durumda olduğu için aerofajiyi önler. Bu seviyede KFK'ın horizontal liflerinin krikoid kartilajdan posteriora doğru inferior farengal konstriktörlere katılmak amacı ile ilerler. Kas lifleri krikoid kartilajın posteriorundan kontralateral liflerle devamlılık göstererek bir band gibi ösefageal girişi çevrelerler. Bu noktada inferior konstruktör kaslarla krikofarengal kas lifleri arasındaki Killian üçgeni adı verilen ve farengal divertikülün geliştiği zayıf bölge meydana gelir.

İç mukoza yapısına bakıldığında ösefagusun non keratinize çok katlı yassı epitelle örtülü olduğu gözlenir. Gastroösefageal bileşkeye yaklaşıldıkça kolumnar özellikteki gastrik epitelle yer değiştirir. Bu bölgeye skuamokolumnar bileşke denilir ki reflü gibi kronik iritasyona sekonder olarak ösefagus proksimaline doğru gelişen goblet hücreli intestinal tip kolumnar metaplaziye Barret ösefagusu adı verilir. Fonksiyonel olarak yüksek basınçlı bir alt ösefagus bölgesi gösterilmişse bile anatomik olarak ayrı bir sfinkter yapısı ortaya konamamıştır. Kritik lokalizasyondan dolayı farengoösefageal segment net bir zamanlama ve zerafette çalışmalıdır. Ancak bu şekilde sıvı ve katı gıdaların, sekresyonların uygun biçimde yutaktan yemek borusuna iletilmesi, hava yutulmasının engellenmesi ve ösefageal içeriğin reflüsü önlenebilir. Literatürde pek çok çalışma farengoösefageal segmentin fonksiyonlarını elektromiyografi, manometri, radyografi veya bunların kombinasyonları ile göstermeye çalışmakta iken, az sayıda çalışma kas yapısının kendisini incelemiştir.

2.1.4.1. Alt Ösefagus sfinkteri



Şekil 1: Ösefagogastrik bileşke

Alt ösefagus sfinkteri (AÖS) gastroösefageal bileşkenin önemli bir komponentidir. Ösefagusu saran 2-4 cm' lik bir kas demetinden oluşur. İnternal ve eksternal komponenti vardır. İnternal komponenti distal ösefagusun intrinsik düz kasları ve midenin proksimal kısmındaki asılcı liflerden oluşur. Sfinkterin distal 2 cm'lik bölümü intraabdominal yerleşmiştir. AÖS' in istirahat dönemindeki basıncı 10 mm Hg ile 45 mm Hg arasındadır (12).

AÖS basıncını arttıran faktörler arasında hormonlar ve nörohormonal maddeler gastrin, motilin, vasopressin, angiotensin, alfa reseptör aracılığı ile noradrenalin ve asetilkolin, yüksek proteinli besinler, indometazin vardır (15).

Gastroösefageal bileşkede AÖS basıncı yanısıra mekanik bariyerin anatomisinde rol oynayan diğer faktörler:

1. Gastroösefageal bileşkede kardial , mide ve distal ösefagus arasındaki His açısı (ortalama 21 derece olan 7 ila 60 derece arası değişen açı): Valf etkisi ile anatomik desteğe katkıda bulunur.

2. Gastroösefageal bileşkede mide mukozası pililerinin daha büyük boyutlu olması

3. Ösefagusu saran hiatus kasları
4. Midenin bu bölgedeki oblik kasları
5. Ösefagusun intraabdominal segmenti
6. Frenoösefageal ligaman: Kardianın fizyolojik işlevinde etkilidirler (14).

Ösefageal Epitel Direnci: Ösefagus mukozasının çok katmanlı yapısı dinamik bir bariyer oluşturarak hasara karşı bir direnç oluşturur. Mukus viskoelastik ve jelimsi özellikte olup, pepsin gibi büyük molekülleri bloke eden mükemmel bir bariyerdir. Ancak hidrojen iyonu gibi daha küçük moleküllere geçirgendir (14). Alt ösefageal sfinkter, ösefageal epitel direnci ve temizlenme özelliği, ösefagokardiak açığı (His açığı) ve bu açığın korunmasında görevli bağlar (frenikoösefageal ligaman, diyafragmatik kruslar) hep birlikte anti reflü bariyerler olarak tanımlanırlar.

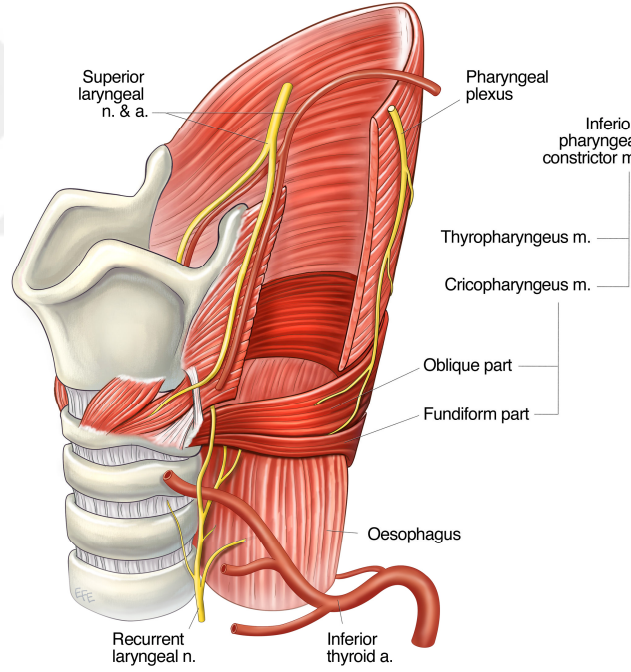
2.1.4.2. Üst Ösefagus Sfinkteri

2.1.4.2.1. Üst Ösefagus Sfinkteri Anatomisi ve İnervasyonu

Yutağın üç konstriktöründen en kalını olan inferior konstriktör kas [m. constrictor pharyngis inferior/ inferior pharyngeal constrictor muscle] (IPCM) iki parçadan oluşur: m. thyropharyngeus ya da pars thyropharyngea ve m.cricopharyngeus ya da pars cricopharyngea (16,17, 18). Bunlardan m. cricopharyngeus (KFK) aynı zamanda ÜÖS'in fonksiyonel bir parçası olup en önemli komponentidir (19,20,21,22). Yaklaşık 300 yıldır tanınmasına ve ÜÖS'in en fazla araştırılan komponenti olmasına karşın gerek terminolojisi ve gerekse fonksiyonel anatomik özellikleri ve innervasyonu konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür (23,24,25).

IPCM'nin en alttaki horizontal lifleri Valsalva (1717) tarafından ayrı bir anatomik yapı şeklinde KFK olarak adlandırılmıştır (23). Birmingham, IPCM'nin ösefageal parçası adını verdiği bu lifleri, IPCM'nin diğer parçalarından farklı olarak raphe'ye tutunmamaları ve iki yanda birbirlerinin devamları şekline görülmeleri nedeniyle ösefagusun sirküler lifleri ile IPCM arasındaki bir geçiş yapısı şeklinde tanımlamıştır (24). KFK, yoğun bağ dokusu temelli bir çizgili kas olarak tanımlanmıştır (23,24).

Krikoid kartilajın dış yüzünden, anterolateral lokalizasyonda, KFK' in yapışma yeri ile tiroid kıkırdağın inferior kornunun [inferior horn of thyroid cartilage] eklemleştigi yer arasında kalan alana tutunarak, açıklığı arkaya bakan C şeklindeki bir orijinle başlar (19). Günümüz resmi anatomi terminolojisi listesinde yer almasa da kas anatomik olarak Killian'dan (1908) beri bilinen iki parçaya ayrılarak posteromedial bir seyir gösterir (19). Şekil 2' de görüldüğü gibi üstteki oblik lifler oblik parça adını alır ve üstündeki thyropharyngeus liflerine yakın bir paralellikte seyrederek arkada orta hattaki raphe pharyngis' te sonlanır. Alttaki lifler transvers seyirlidir. Pars fundiformis adı verilen bu lifler raphe pharyngis'e tutunmaz ; posteromedial seyirle diğer tarafta krikoid kartilajın dış yüzüne anterolateral olarak yapışan dorsal bir orta hat oluşumu şeklinde organize olmuşlardır (19,25). Her iki parça arasında kas dokusundan yoksun Killian aralığı yer alır (24).



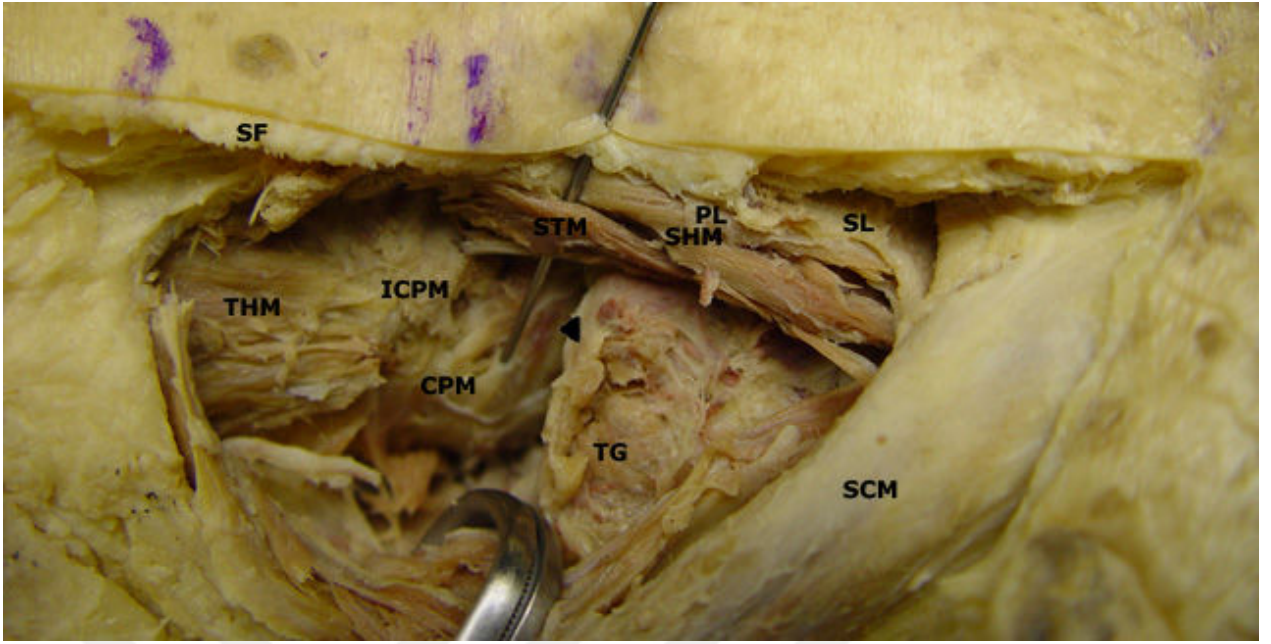
Şekil 2: Üst Ösefageal Sfinkter ve Krikofarengeal kas

Anatomik tanımlamada IPCM' nin bir parçası olmasına karşın pars fundiformis yapısal özelliği, biyomekaniği ve işleyişi nedeniyle kasın diğer parçalarından ayrılır (26). Bu yüzden klinikte krikofarengal kas terminolojisi genellikle sadece pars fundiformis'i oluşturan lifleri tanımlamak için kullanılmaktadır (20,23).

Topografik anatomik açıdan KFK altıncı boyun vertebra ve krikoid kartilajın düzeyinde yer alır. Kasa bir iğne ile erişebilmek için, normal anatomik konumdaki boyunda, trigonum musculare sınırları içinde, krikoid kartilajın hemen lateralinden girilerek, deriden itibaren derine doğru gidildiğinde sırasıyla derialtı dokusu, boyun fasyasının superfisyel ve pretrakeal tabakaları, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus geçilir. Yaklaşık 3 cm' lik derinlikte, m. cricothyroideus'un arkasında kalan kasın ön bölümüne ulaşılır. Genellikle tiroid bezinin yan lobunun üst kenarı hizasında seyreden superior tiroid arter KFK'ın ön bölümünün arkasında ve altında bir düzeyde kalmaktadır (32).

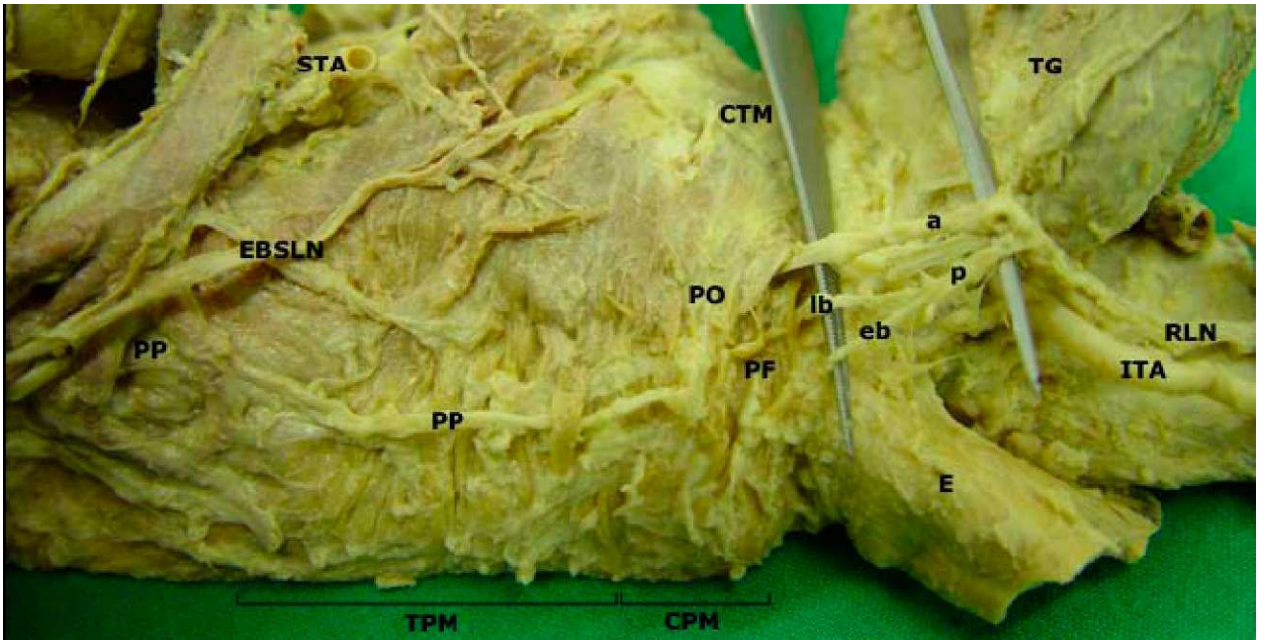
KFK innervasyonu ile ilgili bilgiler lüteratürdeki en tartışmalı verileri oluşturmaktadır. Klasik kitaplara göre kasın brankiyomotor innervasyonu üç kaynaktan gelen liflerle sağlanır: plexus pharyngeus (PP), n. laryngeus superior'un eksternal dalı (EBLSN) ve n. laryngeus recurrens (RLN) (21). Özetle kasın brankiyomotor innervasyonu vagal kökenlidir ve bu innervasyon özellikleri birçok hayvan çalışmasında ortaya konmuştur (35). İnsanda ise hem kadavra hem de elektrofizyolojik hasta çalışmalarında KFK innervasyonunun biri PP ve diğeri de RLN olmak üzere iki kaynaktan sağlandığı kanıtlanmıştır (35,36,37,38). Bu dual innervasyon ipsilateral ve PP kökenli lifler kasın arka bölümünde yer alan arka motor ünitelere, RLN kökenli lifler ise ön bölümdeki ön motor ünitelere ulaşır. EBLSN innervasyonu IPCM için geçerli olsa da insanda

Krikofarengal kası innerve eden EBLSN bulunamamıştır (24,35). Krikofarengal kasın en azından bir bölümünün otonom motor innervasyon aldığı fikri de tartışma konusu olmuştur. Hayvan çalışmalarında gösterilen bu innervasyon insanda kanıtlanmamıştır (23, 35,40).



Şekil 3: Farengeal kasın damarları ve onun çevre yapılarının posterolateral görüntüsü .

KFK; CTM: Krikotiroid kas; **E:** Ösefagus; **EBSL:** Süperior larengeal sinirin eksternal dalı ; **ITA:** İnförior tiroid arter; **PF:** pars fundiformis; **PO:** pars oblik of; **PP:** pharyngeal plexus; **RLN:**rekürren larengeal sinir, (a) RLN anterior veya lateral dalı, (p) RLN posterior veya medial dalı, (lb) laryngeal branch, (eb) ösefageal dalı; **STA:** superior tiroid arter; **TG:** tiroid bezi; **TPM:** tirofarengus kası (Prof Dr Salih Murat Akkın'ın arşivinden alınmıştır).



Şekil 4: Anterolateral bakıda sağ müsküler üçgen diseke edilmiş

CPM: KFK ; **PL:** Servikal fasyanın pretrakeal katmanı, **SCM:** stenokleidomastoid kas laterale devrilmiş; **SF:** superfisyal fasya; **SHM:** sternohiyoid kas; **SL:** Servikal fasyanın süperfisyal tabakası; **STM:** sternotiroid kas; **TG:** tiroid bezi); **THM:** tirohyoid kas; **IPCM:** İnförior Faringeal konstrüktör kas. (Prof. Dr. Salih Murat Akkın 23.02.2008)

RLN' in terminal segmentinden larenks, ösefagus, tiroid bezi ve krikofarengal kası innerve eden dallar çıkar. Sinir ösefagus ile trakea arasındaki olukta yükselirken krikofarengal kasın pars fundiformis' inin alt kenarı düzeyine gelmeden genellikle iki dala ayrılma noktasının krikotiroid kasa uzaklığı 18 mm olarak ölçülmüştür. İki daldan krikofarengal kas innervasyonunu sağlayan ön ya da lateral dal pars fundiformis' in altından veya krikofarengal kasın her iki parçası arasından kasa girer (42,43,44). Bu giriş noktası ile tiroid kartilajın inferior tüberkülü arasındaki uzaklık 23.70 mm bulunmuştur (45). PP ve RLN kaynaklı sinir liflerinin intramuskuler olarak anastomoz yaptıkları da titiz bir çalışma ile ortaya konmuştur (24). Farenkse ait kaslar içinde işlevsel bakımdan en önemli ve klinik açıdan en fazla başvuru alan, yutma ve bozukluklarının incelenmesinde çok gerekli olan bir kastır. Krikofarengal kas dinlenme sırasında aktiftir. Yutma, geçirme ve kusma süresince gevşer. Başlıca fonksiyonu, farenks ve ösefagus arasındaki içeriklerin anterograd ve retrograd geçişini kontrol etmektir (23,46). Krikofarengal kas pratik olarak üstte alt farengal kostriktör kasın lifleri ile altta ise proksimal ösefagusun sirküler kas tabakaları ile karışır.

2.1.4.2.2. Üst Ösefagus Sfinkteri Histolojisi

Literatürde oldukça az sayıda faringeoösefageal segment üzerine histolojik çalışma mevcuttur. Memelilerde ve insanlarda ÜÖS iskelet kasından oluşmuş olsa da üst ösefageal sfinkterde düz kas liflerine de histolojik çalışmalarda rastlanmıştır. Meyer ve arkadaşlarının yapmış olduğu ilk histolojik çalışmada 1868 Alman makalesi referans gösterilerek düz kas iskelet kası oranı bildirilmiştir (52). Bonington ve arkadaşlarının yapmış olduğu guinea piglerde yapılmış bir çalışmada KFK birbirine eşit tek tip ve fasiküler düzen gösteren kas demetleri olarak rapor edilmiştir (29,31). Bu lifler kontrol grubu olarak aynı hayvandan alınan çizgili kas liflerine nazaran (ekstensör dijitorum longus) 1/3 ü kadardır. Lifler kas içiği oluşturmayan, periferik nükleuslu poligonik şekilli demetlerdir. Bu özelliklerin memelilerdeki periferik ektafuzal liflerin ortak özelliği olduğunu bildirmişlerdir. Ekstremitelerde çizgili kasları ile karşılaştırıldığında krikofarengal kas yoğun elastik liflerden oluşan bağ dokusu ve daha küçük kas liflerine sahiptir. Krikofarengal kas liflerinin çapı 10-40 µm civarındadır (22,47,48,49). Histolojik olarak Tip-I (yavaş seyiren) kas lifleri egemendir, Tip-II (hızlı seyiren) lifleri azınlıktadır. Bu özellik kasın işlevi ile uyumludur. Çünkü günün büyük kısmında kas tonik olarak kasılıdır. Sadece yutma öncesi ve hemen sonrasında fazik lifler kasılırlar.

Krikofarengal kasın iki önemli özelliği vardır. Birincisi, kasın boyu boyunca uzanmasından ziyade bir bağ doku iskeleti içine sokulan fuziform lifler içermesi, diğeri ise kas içiği olmamasıdır (22). Kas lifleri arasında serpiştirilmiş endomizyal bağ dokusu, interfibriller mononükleer hücre infiltrasyonu, az sayıda bazofilik lifler de bildirilmiştir. Modifiye gomori trichrome boyasında yüksek büyütmede pek çok lifin ince, kırmızı subsarkolemmal hilal tarzı yarıkları gösterilmiştir. Bu bulguların çoğu yine çizgili kas olmasına rağmen ekstremitte kaslarında görülse patolojik (miyopatik) olarak değerlendirilir. Bu yaygın bağ dokusunun motor sinir kesisinden sonra bile sebat eden 10 mmHg lık basıncını sağladığı düşünülmektedir.

Farengoösefageal segmentteki histopatolojik değişiklikler okulofarengal distrofi, polimiyozi ve miyotonik distrofi başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda gözlenir (19,35). Cruse ve ark 1979'da krikofarengal disfajili hastalarda krikofarengal miyotomi sonrası histopatolojik incelemesinde değişik oranlarda fibrozis, dejenerasyon, rejenerasyon bulguları ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlemişlerdir (54). Benzer olarak 1989'da Henderson ve ark. krikofarengal miyotomi sonrası ciddi reflülü KF miyotomi uygulanmış hastalardaki çalışmalarında artmış mitokondri oranına eşlik eden belirgin fibrozis gözlemlemişlerdir. Bu durumun miyopatik bir sürecin sonucu olduğu düşünülmüştür (53).

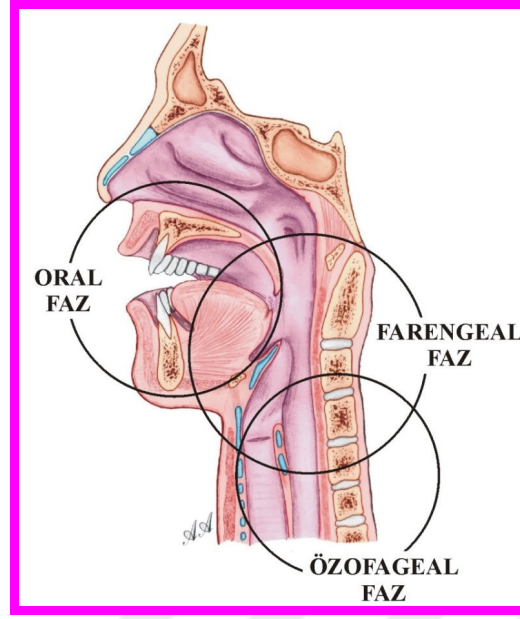
2.2. YUTMA VE YUTMA BOZUKLUKLARI

Yutma, kompleks bir sensorimotor olaydır. Hem istemli hem de istemsiz devinimleri içerir. Belirli bir zaman sırası içinde dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak, farenks, larinks, ösefagus ve solunum kaslarının aktivasyonu ile oluşur. Santral sinir sisteminin (SSS) serebral korteksten bulbusa kadar bir çok düzeyinde bulunan yapılar yutma olayına katılırlar. Otuz civarında kas çiftlisi ve bunları innerve eden kafa çiftleri ağız içindeki lokmanın mideye geçmesini sağlamada sıralı olarak çalışırlar (54). SSS içindeki yapılar, kraniyal sinirler ve çizgili kaslar hep birlikte orofarengal yutma işlevini yerine getirirler. Bu nedenle yutma anormallikleri serebral korteksten kraniyal kaslara dek nöromusküler sistemin herhangi yerindeki bir hastalık nedeni ile ortaya çıkabilir.

Yutma bozuklukları nadir değildir ve önemli derecelerde morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Çeşitli sağlık kurumlarında yutma bozukluklarının sıklığı saptanmıştır, örneğin huzur evlerinde yaşayan yaşlı bireylerde %59-69 oranında, hastanelerde yatan hastalarda %10-30 arasında yutma bozukluğu olduğu ortaya konmuştur (55,56).

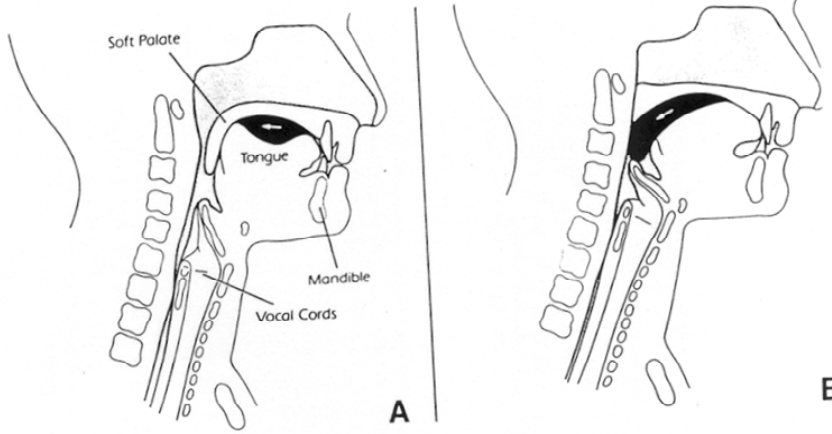
Acil hekimlikte %13-14 oranında disfaji sorunu ile karşılaşılmaktadır (57). Genel popülasyonda ise yutma bozukluğunun %6 oranında ortaya çıktığı öne sürülmüştür (55,56). Kuşkusuz bu rakamlar hem nörolojik hem de nörolojik olmayan yutma bozukluklarını içermektedir. Tüm yutma bozuklukları ele alındığında (tüm yutma bozuklukları içinde) nörolojik hastalıklara bağlı yutma bozukluklarının %75-80 oranında olduğu görülmüştür (57). Nörolojik kökenli yutma bozukluklarının bu denli yüksek sıklıkta görülmelerine karşın, bu konuya nörolog ve nörofizyologların ilgi ve dikkatleri çok düşük düzeyde kalmıştır. Disfajinin bir çok tanımı vardır. En basit deyiş ile gıdaların ağızdan mideye hareket etme zorluğu şeklinde söylenebilir. Nörolojik hastalarda disfaji başlıca iki şekilde gelişir. Akut nörolojik hastalıklarda diğer defisitlerle birlikte akut disfaji görülebilir. Zamanla bu hastalar düzelirler. Serebrovasküler hastalıklar bunun başında yer alır. Buna karşılık kronik ilerleyici nörolojik hastalıklarda ise disfaji yavaş yavaş ortaya çıkar ve belirginleşir. Aspirasyon, dehidratasyon ve nutrisyon bozukluğu gibi sorunlara yol açar ve hatta mortalite nedenlerinden birisi olabilir. Bu denli önemli bir patolojik fenomeni daha iyi anlayabilmek, tanı ve tedavisine daha olumlu yaklaşabilmek için yutmanın nörofizyolojisini daha iyi bilmek ve nörojenik disfajili hastaları ciddi bir biçimde incelemek gerekir. Bu yüzden bu derlemede orofarengeal yutmanın klinik nörofizyolojisi gözden geçirilecektir.

Yutma ve bozuklukları son 25 yıl boyunca videofluoroskopik ve manometrik yöntemlerle yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalara ve aslında ilk defa Fransız fizyolog Magendie'nin (1813) öne sürdüğüne göre yutma olayı insanda 3 döneme ayrılmaktadır (10). Şekil 5'te de görüldüğü gibi birinci başlangıç dönemi oral dönem (oral hazırlama fazı da dahildir), farengeal dönem ve ösefageal dönem.



Şekil 5: Yutmanın fazları

2.2.1. Oral Faz:



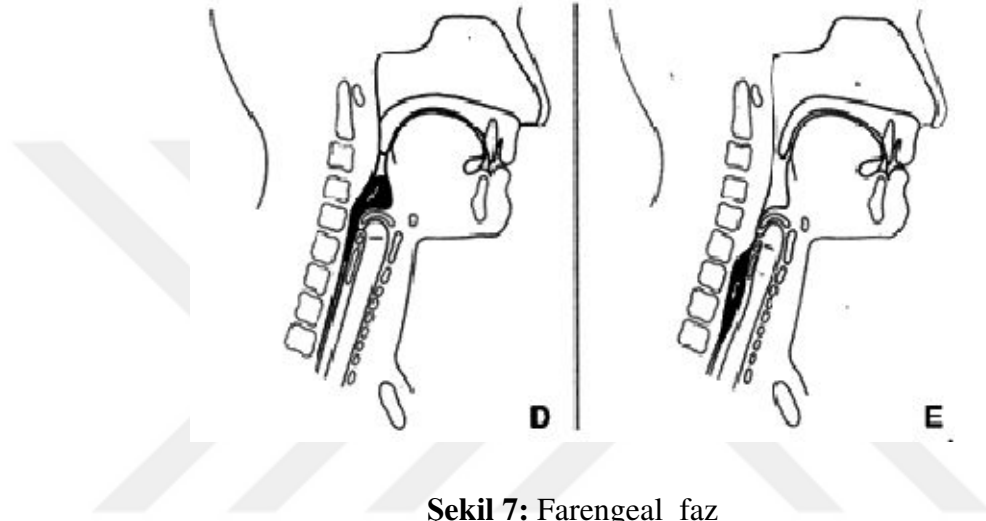
Şekil 6: Oral faz

Yutma olayının başlangıç dönemidir, istemli bir eylemdir. Bilincimize bağlı olduğu için de açlık, motivasyon, tat ile olan ilişkiler ve sosyal çevre açısından nice! ve nitesel özellikleri büyük değişkenlik gösterir. Hazırlama fazı olan ve çiğneme işlevini de içine alan "hazırlık dönemi" dışında, bu dönemin birincil işlevi dilin hazırlanmış lokmayı, uç kısmından ortaya toplayıp ağız boşluğunun arkasına

göndermesidir. Bu olay sırasında dil ve dil tabanı yukarı yükselerek lokmanın dil ve sert damak arasında sıkışmasını sağlar.

Böylece ağzın ön kısmı ve ağız boşluğunun üst ve altından dil aracılığı ile sıkışan gıda materyali ağız boşluğunun gerisinde farenkse doğru gönderilmiş olur.

2.2.2. Farengeal Faz:



Şekil 7: Farengeal faz

Anatomik olarak bakıldığında ağız boşluğu ve farenks ayrılmış iki bölge gibi görünürler. Ancak fizyolojik olarak ele alındıklarında bu iki bölgenin birbiri ile entegre olarak bütünleştiği gözlenir. Her iki bölge de beslenme, çiğneme, yutma, konuşma, fonasyon ve solunum işlevlerine değişik derecede katılırlar. Yutma işlevi açısından ele alındığında oral ve farengeal dönemin birbiri ile yüksek derecede ilgi ve integrasyon içinde olduğu görülür.

Orofarenks ve orofarengeal yutma terimleri sıklıkla kullanılır. Bununla beraber, oral dönemin istemin ve korteksin kontrolü altında olduğunu, farengeal dönemin ise bir tür refleks veya sıralı otomatik kas yanıtı olduğunu ve buna hava yolunu koruyucu bazı reflekslerin de katılacağını vurgulamak gerekir (55,56,57).

Oral kaviteden farengeal boşluğa lokmanın düşmesi ile "yutma refleksi" tetiklenir. Bunu izleyen olaylar artık çok hızlıdır ve birbiri üzerine gelen, hemen hemen simültane

olan devinimler kaçınılmaz hale gelir (58). Orofarengeal disfajinin %75'inden çoğu nörolojik hastalıklar ile birlikte görülmektedir (28,59,60,61,62).

Bu refleks ya da otomatik devinimler şöyle sıralanabilir:

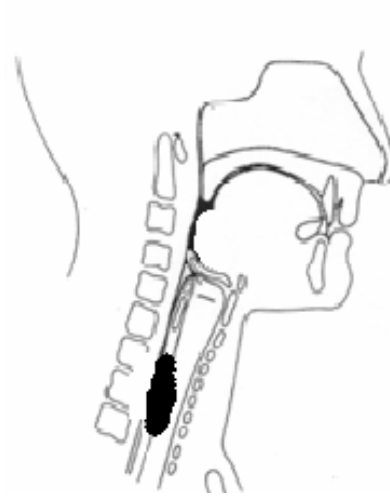
1-Herşeyden önce yutarken hava yolu korunur. Bunun için nazal, laringiyal ve trakeal yollar korunmalıdır. Velofarengeal istmusun kapanması, larinksin kapanıp yukarı çekilmesi ile bu durum sağlanır. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarenksi kapatır. Larinksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır (59).

2-Dilin bir pompa gibi lokmayı farenks ve ösefagusa itişini ikinci önemli vital işlemdir. Bunun hemen arkasından farenksi arkadan saran farengeal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farenkste bulunan materyali süpürür, temizler ve ösefagusa iter (54).

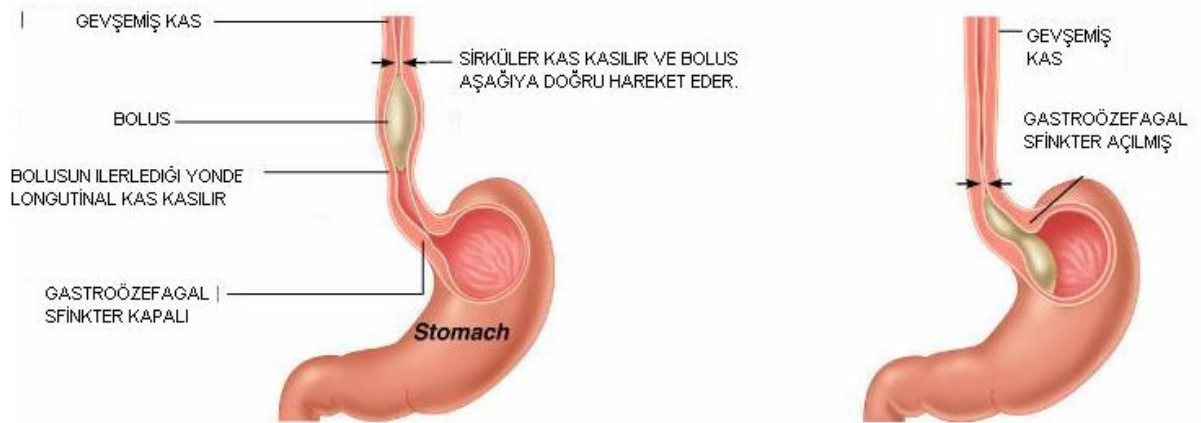
3-Üst ösefageal sfinkter farenks ile ösefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali ösefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Üst ösefageal sfinkter fibroelastik yapıya ilaveten çizgili kastan oluşmuş olan bir yapıdır. Sfinkter kasına da "Krikofarengeal kas" adı verilir. Yutmalar dışında bu kas tonik olarak kasılıdır ve elektromiyografik (EMG) olarak aktiftir. Yutma sırasında bu sfinkterin suprahyoid kasların larinksi yukarı çekmesi ile birlikte gevşediği ve EMG aktivitesinin kesildiği görülür. Bu sırada sfinkter fizik olarak açılmıştır ve sonra bir "rebound" aktivite artışı ile sfinkter tekrar kapanır (28,60,61,63).

2.2.3. Ösefageal Faz:

Esofageal dönem temel olarak otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve tamamen istem dışıdır, yutmanın en yavaş kısmını oluşturur.



Şekil 8: Ösefegeal faz



Şekil 9: Bolusun gastroösefegeal bileşkededen geçişi

2.2.4. Orofarengeal Yutmada Nörofizyolojik İnceleme :

SSS hastalıkları, periferik ve kranial nöropatiler, çizgili kas hastalıkları nörojenik disfajiye yol açabilirler. Disfajik hastalarda lokmalar doğru şekil ve hızda ösefagusa yönlendirilemez ve lokmanın yanlış yönelimi ile gıda parçacıkları, burun boşluğu, larinks ya da trakeaya kaçar.

a) Disfaji ve sessiz aspirasyonları klinik olarak ortaya konulamayabilir, atlamak mümkündür, çünkü klinik yaklaşım çok kesin değildir. En deneyimli klinisyenler bile yatakbaşı muayenesinde aspire eden hastaların %40-60'ını ayırt etmede yetersiz kalabilirler. Bu nedenle ileri testlere gereksinim vardır (60,61).

b) İleri incelemeler yutma bozukluğunun mekanizmasını anlamak bakımından önemlidir ve ona göre tedavi ve koruma önlemleri alınacaktır (55,59).

Videofluoroskopik/sinefluoroskopik yöntemlerle manometrik ölçümler, disfajili bazı olgularda çok gerekli olabilirler, fakat bu yöntemler pahalıdır, çok zaman alıcıdır. Bazen nörolojik tablosu ağır disfajik hastalarda bu yöntemleri kullanmak zorlaşabilir. Bu yöntemler genellikle radyoloji, gastroenteroloji, otolarenjoloji klinikleri veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır (55). Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki elektrofizyolojik yöntemler yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir (24,56,45,46). Farengal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofarengal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeysel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştirılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus anterior (V. kraniyal sinir) ile geniohyoid kasından (XII.kraniyal sinir) total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar (56). Bu kaslar tüm orofarengal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofarengal yutmanın total süresini de verir.

Üst ösefageal sfinkterin krikofarengal kası konsantrik bir iğne elektrod yardımı ile (veya tel elektrod) perkütan yolla direk olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik değişkenlerle birlikte ölçülebilir(49). Dudaklar, dil ve farengal konstriktör kaslar yutmanın değişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir .

Larengal adduktor kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir. Bütün bu

kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter kasına yüzeysel elektrodlarla yaklaşılabılır (3).

Pek çok patolojik yutma bulgusuna elektrofizyolojik olarak ulaşılabilir ve takibi yapılabilir. Bunlardan şüphesiz nöromusküler bozukluklarda en çok karşılaşılanı parçalı yutma yani piece-meal deglütisyonudur.

Önceki bölümde bahsedildiği gibi inferior farengeal konstrüktör kasın iki komponenti olan tirofarengeal kas ve krikofarengeal kaslardır. Krikofarengeal kas tek olması ve elektrofizyolojik olarak her bir kas lifinin vagus sinirinden ayrı bir farengeal dal alması nedeniyle daha çok ilgi toplamaktadır. Tirofarengeal kas hızlıca kasılarak orofarengeal içeriği ösefagusa iterken krikofarengeal kasın tonik kasılması ve gastroösefageal reflülü hastalarda tonik kasılmasının çok daha kuvvetli olması nedeniyle ösefagusa itilen içeriğin ancak bir bölümünün ve gittikçe azalan bir bölümünün geçişine izin verir. Orofarengeal içeriğin bu şekilde birkaç girişime bölünerek yutulmasına parçalı yutma veya piece-meal deglütisyon denir.

2.3. HÜCRE ÖLÜMÜ VE APOPTOZİS

Doğada hücre ölümünün iki çeşit biçimi mevcuttur. Nekrozis, en sık olarak koagülasyon tipi nekrozis şeklinde görülür, dokunun akut olarak belli toksinlere maruziyeti veya beslenmesinin bozulması ile gelişir. Hücrelerde şişme, protein denatürasyonu ve organel hasarı ile histopatolojik olarak kendini gösterir. Apoptozis ise patolojik ve aynı zamanda fizyolojik durumlar altında hücrelerin programlanmış olarak ölmesidir. Organizmanın gelişimsel süreci esnasında örneğin embriyogenez, organogenez, hormona bağlı involüsyonlar gibi apoptozis ile hücreler kontrollü olarak yok edilir.

Organizmadaki genetik kodlar fizyolojik sınırlar dahilinde hangi hücre grubunun ne zaman ve ne sayıda yok edileceğini belirler. Apoptozis bu anlamda genetik olarak kodlanmıştır. Yani her hücrenin üretildiği anda ne zaman yok edileceği de bellidir. Bu genetik kontrol üzerinde gelişen mutasyonlar sonucunda neoplastik süreçler ortaya çıkmaktadır. Apoptozisin genetik kontrolü p53, Bcl-2, Bcl-x, Bax, Bag, Bad gibi çeşitli genler üzerinden sağlanmaktadır.

Bcl-2: B cell lymphoma (B hücreli Lenfoma) vakalarında yüksek oranda eksprese olması üzerine bu isim verilmiştir. Melanoma, meme, prostat akciğer neoplazmlarda Bcl-2 aşırı ekspresyonu gözlenmiştir. Bcl-2 geni p53 geninin apoptozisi indükleyen mekanizmasına karşı antiapoptotik bir protein sentezleterek hücreyi apoptozisten korur.

Bax: Açılımı "Bcl2- Associated X protein olan" gen p53 geni aracılığıyla indüklenir ve ekspresyonun artması hücreyi apoptozise götürür. Neoplastik bir süreçte klinik olarak alınan doku örneklerinde Bax değerlerinin düşük olması kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmektedir. Bax ve Bcl-2 birbirine zıt yönde çalışırlar (64). Bax proteini mitokondrial iç membran permeabilitesini artırarak sitokrom c' nin salınımına neden olur ki bu sitokrom c kaspaz şelalesini başlatır.

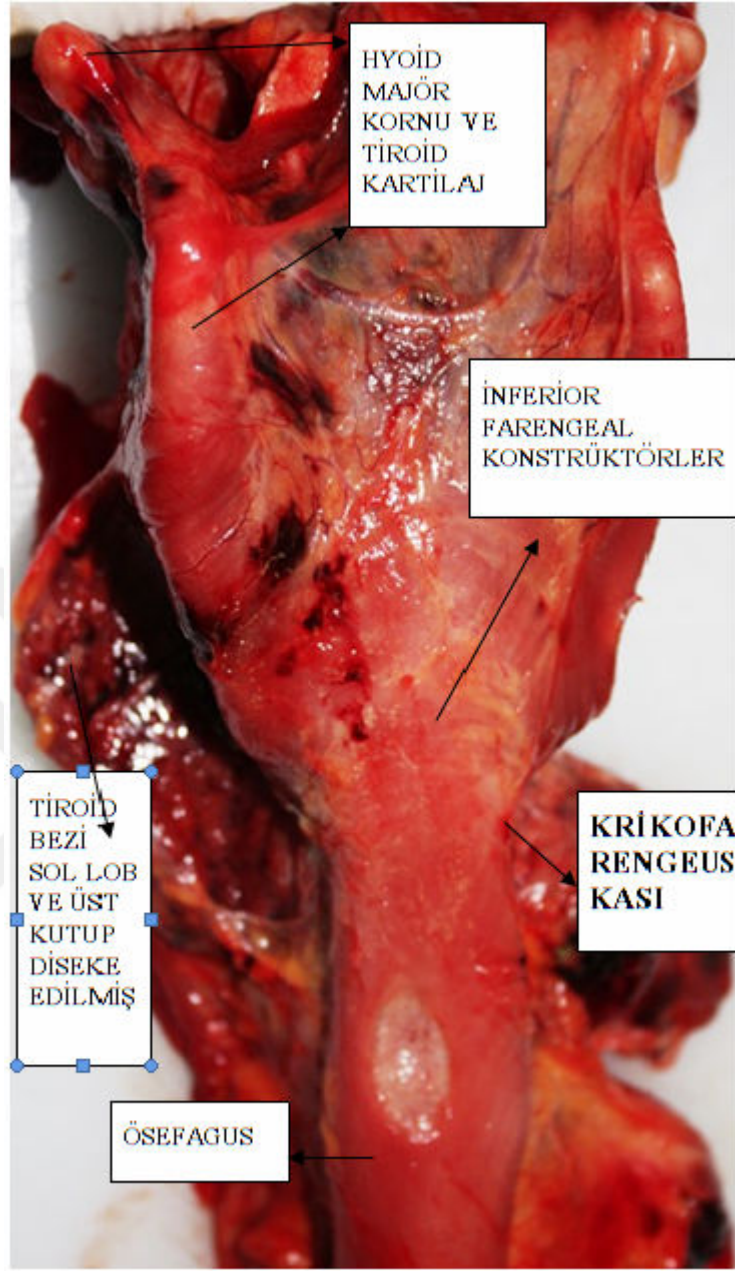
Kaspaz : Kaspazlar apoptozis esnasında önemli rol oynayan sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Açılımı; "Cysteine Aspartate Specific ProteASEs- KASPAZ" şeklindedir. Öncelikli olarak inaktif proteinler olarak sentezlenen bu enzimler çeşitli yollarla aktive edilirler ve hücre hedeflerindeki hedefleri ve mevcut substratı, bir karboksil tarafından ayırır. Hücre ölümü sırasında meydana gelen pek çok hücrel ve şekilsel değişimler, bu enzimlerin rol oynadığı birtakım süreçler neticesinde gelişir. Memelilerde yaklaşık 14 kaspaz tanımlanmıştır (64). Kaspazlar apikal (inisiyasyon sağlayan) ve efektör kaspazlar olarak iki grupta incelenir. Çalışmamızda kullanılan kaspaz 3 (CPP32) efektör bir kaspazdır. Apikal kaspazların başlattığı sürecin ardından efektör kaspazlar hücre yıkımında görevli protein substratları keserek aktive eder. Bu da geri dönüşümsüz olarak hücre yıkımını başlatır.

3. MATERYAL VE METOD

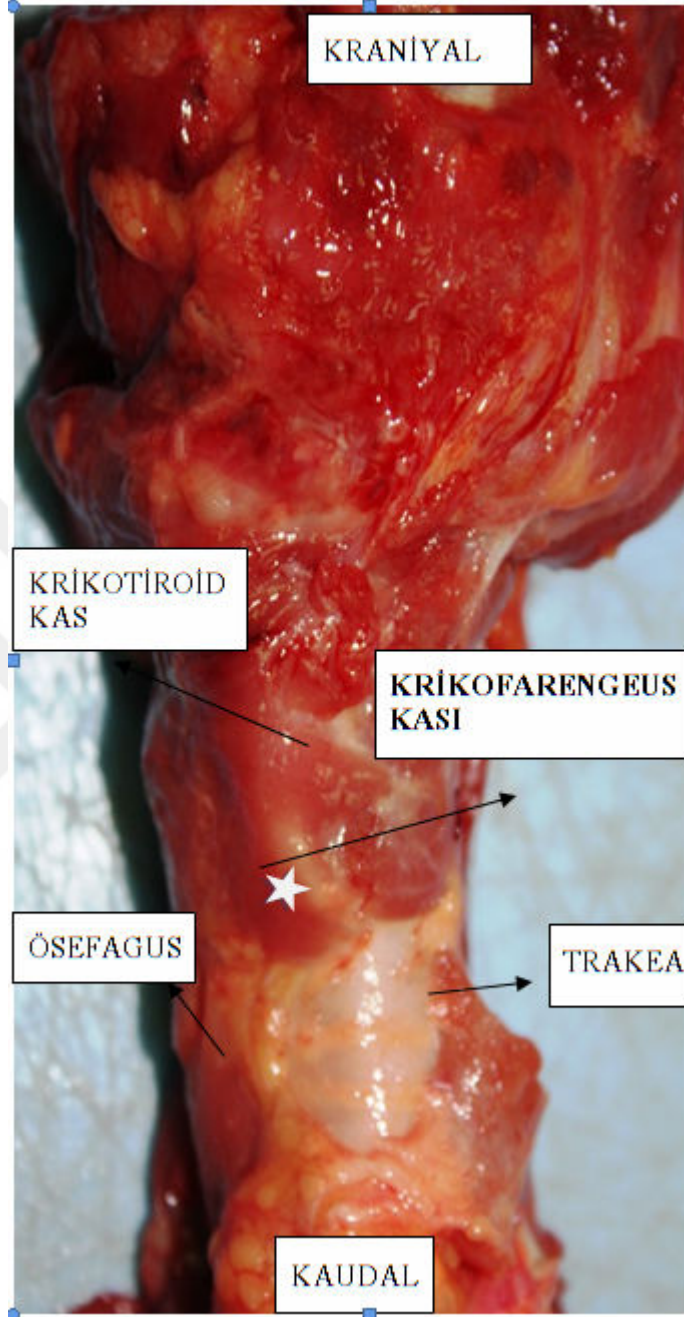
T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu etik kurul onayı ile Haziran 2010- Mart 2011 tarihleri arasında Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde ölüm üzerinden 12 saat ve daha kısa süre geçmiş olan taze kadavralar çalışmaya dahil edildi. Vakalar 40 yaş üzeri (15 vaka) ve 40 yaş altı (15 vaka) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ası vakaları, kesici-delici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, künt boyun travmaları, baş boyun bölgesine cerrahi uygulanmış vakalar, kranial yönde büyüme gösteren tiroidal hastalığı olan vakalar, yanık vakaları, kronik nörojen ve miyojen hastalığı olan ve adenitöz olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Rutin otopsi esnasında boyuna ek insizyon yapılmadan larengeal kartilajlar gözlendi. Krikoid kartilaj posterolateral yönde takip edilip krikofarengeal kas ortaya kondu. Kasın pars obliquasına uyan bölgeden 2 taraflı olarak 1x1 cm boyutunda kas demeti eksize edildi. Ösefagus direkt bakı ile gözlendi. Divertikül, web ve benzeri anatomik bozukluklar not edildi.

Ösefagokardiak bileşkede ösefagus alt ucundan 1 cm kalınlığında sirküferensial olarak tam kat ösefagus parçası eksize edildi. Materyaller formol çözeltisine konularak uygun şartlar altında transport edildi.



Şekil 10: Larenks , farenks ve ösefagusun posteriordan bakışı



Şekil 11: Trakeoösophageal tünelin lateralden bakışı

3.1. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Formaldehitte fikse edilmiş, parafine gömülü bloklardan 4-5 mikronluk kesitler yapılarak, H&E boyanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Ösefagokardiak bileşkenen yapılan örnekler reflü ösefajit varlığı / yokluğu açısından değerlendirildi. Skuamöz epitelde bazal hücrelerde veya epitelin orta kısımlarında interselüler ödem, epitelyum içine lenfosit girişi, skuamöz epitelde rejenerasyon olması durumu, balon hücre varlığı, epitelde ülserasyon ve erozyon ösefajit olarak kabul edildi.

İmmünohistokimyasal Yöntem:

Bax, Bcl-2alpha, Kaspaz-3 immünohistokimya yöntemi ile değerlendirildi. Antikorların detaylı tanımı Tablo 1’de verildi.

Tablo 1:Bax, Bcl-2 alfa ve Kaspaz-3 immünohistokimyasal antikorların detaylı tanımları

Antikor	Klon	Dilüsyon oranı	Antikor Kaynağı
Bcl-2alpha	MS-123-P	1/100	Thermo Scientific
Bax	2D2	1/50	Thermo Scientific
Kaspaz-3	CPP32	1/50	Leica

Değerlendirme semi kantitatif yöntemle yapıldı. Boyanmada yaygınlık ve yoğunluk ayrı ayrı değerlendirildi.

Yaygınlık aşağıdaki şekilde değerlendirildi;

0 = %1 den az boyanma,

1+ = %1-10 arasında boyanma,

2+ = %11-50 boyanma,

3+ = %51- 80 boyanma,

4+ = >%80 boyanma.

Yoğunluk ise;

1: zayıf

2:orta

3:şiddetli olarak skorlandı.

“1+yoğunluk/3” formülü kullanılarak genel skor bulundu.

Formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. 15 dakika içinde beş defa ksilenden geçirilmek suretiyle deparafinizasyona devam edildi. Daha sonra 20 dakika içinde üç farklı %99'luk etil alkol ve üç farklı %96'lık alkolden geçirilerek kesitler hidrate edildi. Distile suda beş dakika yıkandı. Mikrodalga fırında 4 defa 5 dakika 0.01M' lik sitrat buffer uygulaması yapıldı. Mikrodalgadan sonra, 20 dakika oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Distile su ile yıkandı. Phosphate buffered salinde (PBS) 2 kez 3'er dakika bekletildi. %3'lük Hidrojen peroksit ile 15 dakika bekletildikten sonra yine PBS'de 2 kez 3'er dakika bekletildi. Ultra V Blok damlatılarak 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Yıkamadan sonra galektin-3 primer antikoru damlatılarak 1 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. PBS'de 2 kez 3'er dakika geçirildi. “Polyvalent secondary antibody” ile 30 dakika inkübe edildi. PBS'de 2 kez 3'er dakika bekletildikten sonra 30 dakika süreyle Streptavidin Peroksidaz serumu uygulandı. Tekrar PBS'den geçirilen dokular 15 dakika inkübe edildi. Renk alan camlar çeşme suyunda yıkandıktan sonra mayer hematoksilende bir dakika bekletildi. Son olarak kesitler su bazlı bir balsam ile kapatıldı. Preperatlar ışık mikroskobu ile incelendi. Preperatlarda tüm kesit tarandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Veriler SPSS 16.0 programında analiz edildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Ki kare testi, tek değişkenli t testi, Spearman korelasyon analizi testleri uygulandı. $p < 0,05$ anlamlılık olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Toplam 27 kadavradan (9 kadın, 18 erkek) 54 KFK kesiti, 27 esofagokardiak bileşke kesiti değerlendirildi. Fiksasyon problemi yaşanan 4 ösefagus numunesi ve 1 KFK kesiti çalışma dışı bırakıldı. Toplamda ortalama yaşları 54 olan (41-74) 40 yaş üzeri 11 erkek, 7 kadın vaka ve ortalama yaşları 29 (14-37) olan 40 yaş altı 7 erkek, 2 kadın kadavradan örnekler alındı. Her kadavradan sağ ve sol olmak üzere 2 adet KFK örneği alındı. KFK örnekleri, ösefagus kesitlerinde reflü esofajit saptanan ve saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kadınlarda ortalama bcl değeri 3,25, erkeklerde 3,38 idi. Bax ve Kaspaz değerleri kadın ve erkeklerde sırasıyla; 1,06; 1,50 , 2,68 ; 2,66 idi. Ortalama Bax, Bcl, Kaspaz değerlerine bakıldığında yaş ile anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,94$). Vakaların sağ ve sol tarafları ile yaş arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağ taraf KFK Bax skorlarının yaş ile anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi ($p=0,026$). Sol taraf krikofarengal kas Bax ve bcl değerleri yaş ile anlamlı olarak arttığı bulundu (Bax için $p=0,035$; Bcl-2 için $p= 0,049$). Ösefagusu değerlendirilmeye alınan 23 vakadan 4'ü 40 yaş altı gruptan, 6 'sı 40 yaş üzeri gruptan olmak üzere 10 vakada ösefajit bulguları mevcuttu. Ösefajitli vakaların KFK'ında ortalama apoptotik marker değerlerine bakıldığında anlamlı bir ilişki gözlemlendi (bcl-2 sağ-sol $p= 0,311-0,105$; bax sağ-sol $p= 0,462-0,022$; kaspaz sağ-sol $p= 0,649-0,687$).

Tablo 2: Vaka gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	40 yaş ve üstü		40 yaş altı	
	n	%	n	%
Erkek	11	61,11	7	77,77
Kadın	7	38,89	2	22,23
Toplam	18	100,00	9	100,00

Tablo 3: Ösefajitin yaşlara göre dağılımı

Reflu Ösefajit	40 yaş ve üstü		40 yaş altı	
	n	%	n	%
Var	6	42,86	4	50,00
Yok	8	57,14	4	50,00
Toplam	14	100,00	8	100,00

Tablo 4: Sağ ve sol KFK bax, bcl-2 ve kaspaz skorlarının yaşla ilişkisi

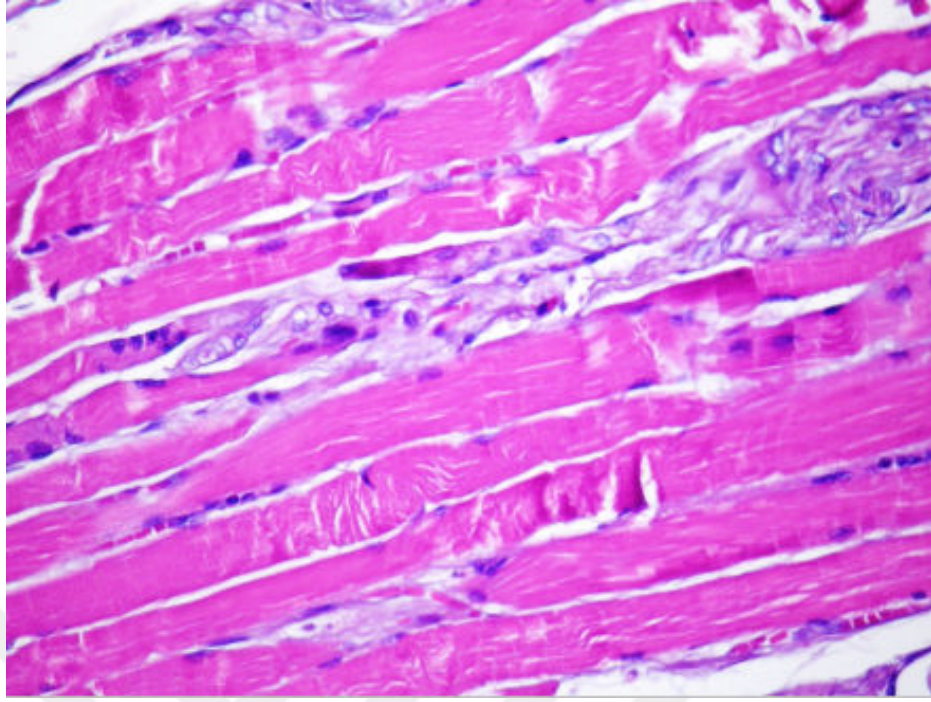
	40 YAŞ ALTI	40 YAŞ VE ÜSTÜ	
	Mean± ss	Mean± ss	
Bcl-2 skor sağ	3,44±1,424	3,18±1,236	P=0,640
Bax skor sağ	1,55±1,013	1,118±1,237	P=0,412
Kaspaz skor sağ	3,00±1,118	2,29±1,404	P=0,205
Bcl-2 skor sol	3,60±1,014	3,28±0,895	P=0,049
Bax skor sol	0,78±0,667	1,72±1,274	P= 0,035
Kaspaz skorsol	2,67±1,581	2,89±1,132	P=0,677

Tablo 5: Ösefajit varlığı ile sağ ve sol KFK apoptotik marker skorları arasındaki ilişki

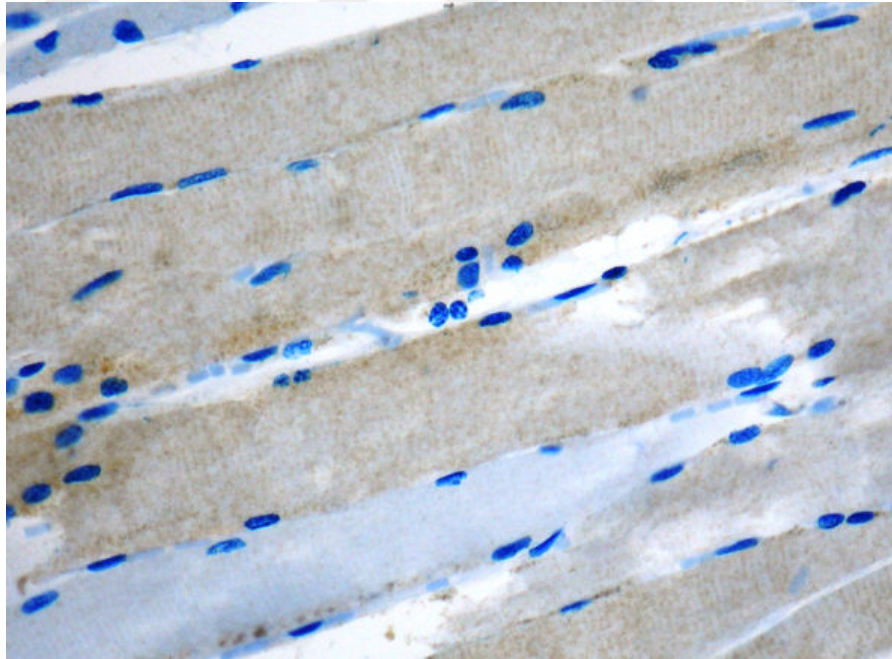
	ÖSEFAJİT VAR	ÖSEFAJİT YOK	
	Mean± ss	Mean± ss	
Bcl-2 skor sağ	3,60± 1,075	3,00±1,537	P=0,311
Bax skor sağ	1,30±1,059	1,67± 1,231	P=0,462
Kaspaz skor sağ	2,30± 1,636	2,58±1,240	P=0,649
Bcl-2 skor sol	3,80±0,879	3,15±0,987	P=0,105
Bax skor sol	2,20±1,317	1,08±0,862	P=0,022
Kaspaz skor sol	3,00± 1,414	2,77± 1,235	P=0,687

Tablo 6: Sağ ve Sol Krikofarengal kas apoptotik marker skorlarının cinsiyet ile ilişkisi

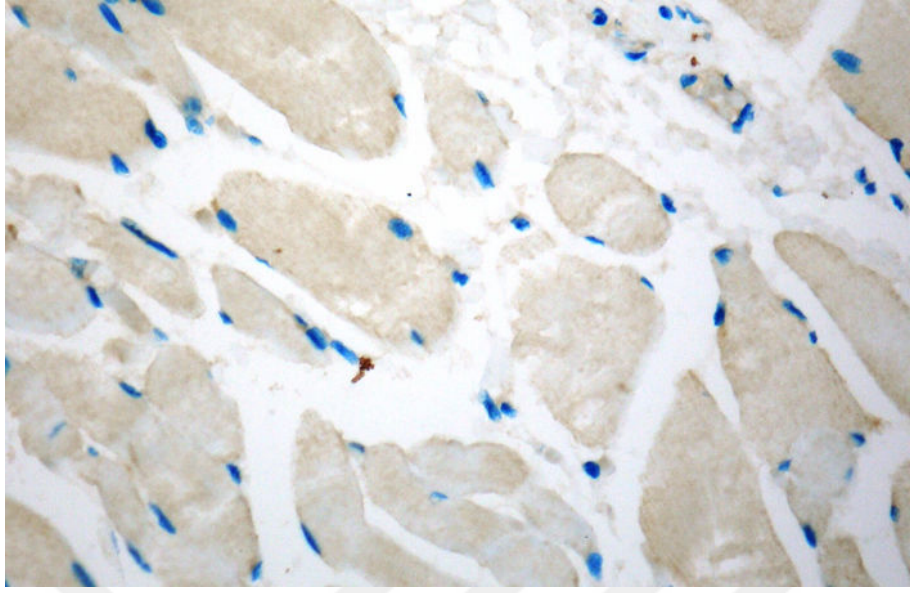
	ERKEK	KADIN	
	Mean± ss	Mean± ss	
Bcl-2 skor sağ	3,22±1,263	3,38±1,408	P=0,797
Bax skor sağ	1,50±1,150	0,88±1,126	P=0,216
Kaspaz skor sağ	2,44±1,542	2,75±0,707	P=0,600
Bcl-2 skor sol	3,56±0,856	3,00±1,000	P=0,176
Bax skor sol	1,50±1,339	1,22±0,833	P=0,576
Kaspaz skor sol	2,89±1,451	2,67±0,866	P=0,677



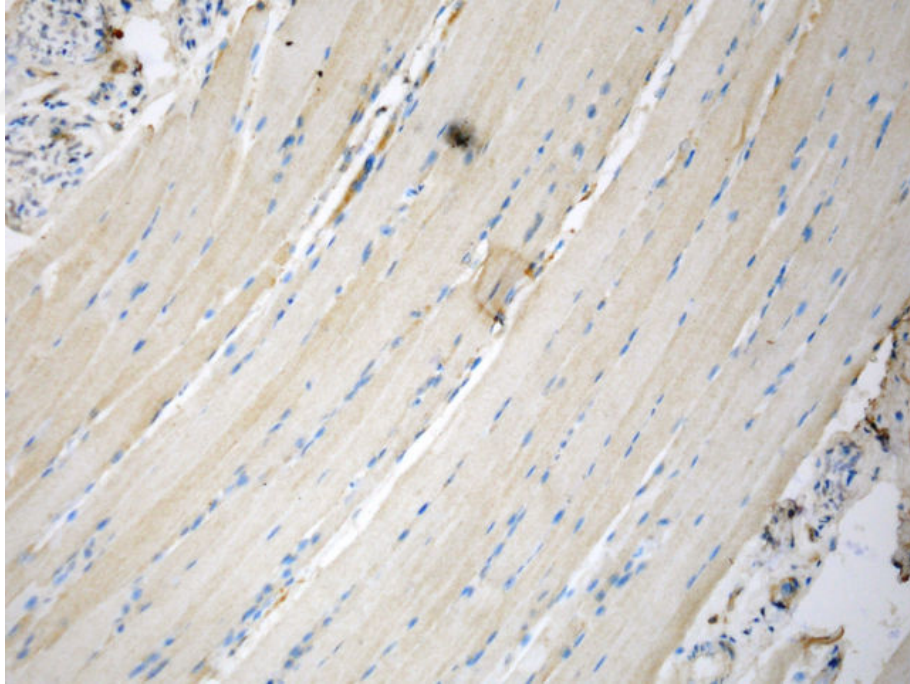
Şekil 12: Krikofarengeal kas H&E boyama



Şekil 13: Krikofarengeal kas Bcl-2 immünohistokimyasal olarak pozitifliği



Şekil 14: Krikofarengeal kas Bax immünohistokimyasal olarak pozitifliği



Şekil 15: Krikofarengeal kas kaspaz -3 immünohistokimyasal olarak pozitifliği

5. TARTIŞMA

Fonksiyonel bir ÜÖS başarılı bir yutma için temeldir. Bu kasın fonksiyon bozukluğu hayatı tehdit edici disfaji ile sonuçlanabilir (52). Bu kasın yutmadaki rolünü anlamak için birçok çalışmada KFK'nın elektrofizyolojik incelemelerine başvurulmuştur. Bizim çalışmamızda da bu sebeple yutmanın en önemli kaslarından biri olan ve sfinkter kası olan bu önemli kasın yaşlanmayla değişimlerinin postmortem incelenmesi amaçlanmıştır.

Yutma değişiklikleri ortalama yaşam süresinin artması ile beraber yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyen önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Yaşlı insanlarda oral, farengeal ve ösefageal aşamaların yeterli ölçüde senkron olmadığı bilinmektedir. Ancak yutma bozukluklarının yaşlanmanın kendisinden mi yoksa gelişen patolojik sürecin bir sonucundan dolayı mı olduğu net bilinmemektedir. Yeni çalışmalar bolus transport süresinin, hareketinin ve pek çok diğer olayın yaşlanma sürecinden etkilendiğini göstermektedir (53). Bu güne kadar yapılan çalışmalarda bu kasın yaşlanma ile olan değişiklikleri gerek nörofizyolojik, gerek manometrik gerekse radyolojik olarak incelenmiş ancak histopatolojik değişiklikleri incelenmemiştir. Ekberg ve ark. in yaptıkları dinamik yutma çalışmasında en sık disfonksiyon oral safhada bulunmuştur (3, 4, 54). Bu çalışmada ortalama yaşı 83 olan ve disfaji tariflemeyen 56 hastanın videofloroskopik ve radyografik çalışmaları yapılmış. %16 hastada normal yutma bulunurken, %63 ünde oral faz anomalileri bulunmuştur. Bu anomaliler gıda içeriğini alma, kontrol etme ve bolus oluşturup bolusun transfer

edilmesi sorunlarıdır. Farengal disfonksiyon ise yani bolus retansiyonu ve farengal konstrüktör parezi oranı %25, farengoösefageal segment anomalileri ise %39 oranında bulunmuştur. Farengoösefageal segment anomalileri arasında en sık sebep olarak KFK disfonksiyonu bu çalışmada gösterilmiştir. Geri kalan %36 hastada temelinde motor disfonksiyonun daha fazla olduğu ösefageal anomaliler bulunmuştur. Farengoösefageal segmentin değişmiş fonksiyonu defektif KFK açılması olarak görülmüştür. Farengoösefageal disfonksiyonun en sık anatomik problemlere bağlı olduğu bunların içinde de birinci sırayı weblerin aldığı gözlenmiştir (55). Genç hastalardaki normal yutma sıklığı ise %20 olarak bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda 40 yaş altı ve üstü nörolojik ve miyojenik hastalığı olmayan baş boyun bölgesine travma almamış dişi olan (dentilöz) kadavralar değerlendirildi. Vakaların anatomik kadavra diseksiyonu sırasında tüm ösefagusları ve orofarenksi incelendi. Her hangi bir anatomik bozukluğa rastlanmadı. Bizim çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak daha düşük bir yaş grubundan oluşmaktaydı. 40 yaş altı hasta grubunun yaş ortalaması 29 (14- 37), 40 yaş üstü grubun yaş ortalaması 52 idi (41-74) idi. Aferent uyrırlara karşı gelişen cevabın programlanması üzerine yaşın etkisi incelendiğinde yaş arttıkça gelen uyarının değerlendirilmesi sonrasında progresif olarak giderek uzayan bir reaksiyon süresi tespit edildi (56). Larish ve ark çalışmasında yaşlı hastalarda kas gruplarının hareketlerinin sırasında değişiklik olmadığı ancak daha yavaş olduğu tespit edildi (51). Kullman ve ark çalışmasında da kas gücü yaşla azalmaktadır. Bu primer olarak azalan kas kitlesi ve aynı zamanda değişen morfoloji ve biyokimyaya da bağlanmıştır. Bu da hızlı kasılan tip 2 liflerin ebatlarındaki azalmaya bağlanmıştır (52). Campbell ve ark. kasılan motor ünitelerin sayısının da yaşla azaldığını bulmuş kalan motor ünitelerin de genişlediğini bunların da daha az hızlı kasılan tip 2 liflerden oluştuğunu ortaya koymuştur. Bu genişleyen motor ünitelerin toplam gücü azalsa da kısmen kas kitlesinin koruduğu düşünülmektedir (53). Moeller ve ark. çalışmasında aynı zamanda oral transit zamanının yaşla azaldığı ve bazı nöromotor mekanizmalardaki zafiyetin kemosensorial duyunun azalmasına bağlı olduğu, bu durumdan koku ve tad almadaki bozuklukların da etkisinin olduğu belirtilmiştir (54). Aynı zamanda farengoösefageal segmentin kompliansının yaşlanmayla azaldığı ve maksimal açılma zamanının azaldığı Shaw ve ark. çalışmasında gösterilmiştir (45).

Bu iki çalışmada da disfajili hastalarda yaşlanma ile KFK disfonksiyonu ilişkisine dikkat çekilmiştir. Bu koordinasyon bozukluğu diğer yutma zorlukları ile çapraz ilişki halinde kendini gösterir ancak Tores ve ark.ın patofizyoloji çalışmasında kasta yaşla gelişen yüksek fibrozis bulunmuştur. Kastaki fibrozis ardışık yutmalar esnasındaki yutkunmada kas içinde oluklar oluşturarak yutmalar arasında defektif kapanmaya neden olmaktadır. Ekberg ve ark.ın çalışmasında gözlenen fonksiyonel değişimler primer yaşlanmaya bağlı olabileceği gibi, sekonder yaşlanmaya neden olabilecek hastalıkların santral aferent ve eferent bozukluklarına bağlı olup olmadığı tam olarak ayırt edilememiştir. Aynı çalışmada primer veya sekonder yaşlanmaya bağlı asemptomatik aspirasyonlar olsa da majör aspirasyonun primer hastalıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

Parish ve ark çalışmasında KFK farengoösefageal bileşkenin bekçisi olarak tanımlanmıştır. (56). KFK'ın primer fonksiyonunun ösefageal respirasyonun ve aerofajinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Paget ve ark. ın üst GIS çalışmalarındaki 1900 adet 65 yaş üstü asemptomatik %38 erkekte %15 kadınlarda hipofarengal disfonksiyon ile sonuçlanan nörolojik disfonksiyon görmüşlerdir. Bunlar hipofarengal hipotonisite, KFK gevşeme güçlüğü, vallekula ve piriform sinüslerde göllenme olarak sayılabilir (57). Belsey ve ark. KFK akalazyanın patogenezinde reflü olduğunu, larenkse gastrik asid aspirasyonundan korumak amaçlı aşırı kasılan KFK'ın spazma girdiğini iddia etmiştir (58). Winship ve ark. gastroösefageal reflüde ÜÖS basıncının hangi mekanizmayla arttığına dair yaptığı çalışmasında net bir açıklama getirememiştir (59).

Son yıllarda GÖR mekanizmaları arasında antireflü bariyerlerdeki zafiyete dikkat çekilmiştir. KFK'da antireflü bariyerlerden kabul edilen ÜÖS' i oluşturan kastır. Bu kasın manometrik çalışmalarında artan intraösefageal basınç veya asit sonucunda ÜÖS istirahat basıncında kompensatris olarak artma gözlemlenmiştir. Son çalışmalarda ÜÖS'de reflüye reaktif gelişen kontraktil cevapdan bahsedilmiştir (64). Reflü semptomlarından olan larengospazmın mukozanın düşük ph' lı reflü içeriğiyle temasından sonra refleks olarak laringeal kasların kasılmasıyla sonuçlanan nörojenik refleks bir mekanizmanın sonucu olduğu düşünülmektedir. Reflü ve globus arasındaki güçlü ilişki önceden ortaya konmuştur. Farengosfinkterik kontraktil refleks ve farengoglottal kapanma refleksi bu ilişkiden sorumlu tutulmuştur (10).

Farengosfinkterik kontraktıl refleks düşük ph lı içeriğe mukozanın uzamış maruziyetini önler. Farengoglottal kapanma refleksi de asidik materyalin aspirasyonunu engeller. Asidik materyal teması refleks arklar sayesinde ÜÖS' de daha kuvvetli kasılmaya neden olur. Aferent sensoriyal yolların disfonksiyonu bu iki yutma bozukluğu bulgusunun temelini oluşturur. Bu sebeple çalışmamızda da yaşlanmanın yanı sıra reflünün ÜÖS'le ilişkisini ortaya koymak amaçlandı. Bariyerlerden bir diğeri olan gastroösefageal bileşkeden alınan tam kat mukozadaki esofajit bulguları değerlendirildi. ÜES kası olan KF kastaki apopitotik markerlarla herhangi bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Ösefagus örnekleri toplamda 27 adet olup 4'ü fiksasyon artefaktı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasında ösefajit görülmesi bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,796$).

Apoptozis, hücre tarafından çeşitli enzimler aracılığı ile nükleer DNA'nın, nukleusun ve sitoplazmanın degrade olması ve bu yolla olan programlı hücre ölümüdür. Apoptozis çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda izlenebilir. Apoptozis pek çok yolla başlayan, kaspazın aktivasyonu ile sonlanan, moleküler olaylar zinciridir. Bu olaylar intrinsik ve ekstrinsik (mitokondriyal) yollar ile başlayabilir. Bcl-2 ailesi Bcl-2 geni tarafından kodlanarak apoptozis regüle eder. Ekstrinsik yolda rol oynar. Bcl-2 antiapoptotik bir gen dir, ancak yine Bcl-2 gen ailesinde yer alan Bax pro-apoptotik bir gen dir. Çeşitli çalışmalarda yaşlanmada apoptozisin rolü araştırılmıştır. Bazı hayvan deneylerinde Bcl-2 ve Bax regulasyonda apoptozisin artmasına yönelik değişiklikler ortaya konmuştur. Ayrıca apoptoziste önemli rolü olan kaspazların ekspresyonunun da yaşlanmada arttığını belirten çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise primer yaşlanmayı objektif olarak değerlendirmek için apoptozisin immunhistokimyasal göstergelerin olan Bax, Bcl-2 ve Kaspaz-3 değerlendirildi. Sonuç olarak sfinkter kası olan KFK'ın primer yaşlanma sürecinde apoptozisten etkilenmediği ortaya kondu. Her ne kadar bu genler ve proteaz apoptoziste etkili rol oynayan major pteinler olsa da apoptozis kompleks bir olaydır. Literatürde de bazı çalışmalarda Bcl-2, Bax ve kaspazın çeşitli organlarda yaşlanma ile gelişen apoptoziste etkili olmadığı, apoptoziste etkili başka enzim ve genlerin olduğu belirtilmiştir. Lemos ve ark. kadavra ve canlı böbrek nakli donörleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada kadavradan alınan böbrek dokularından iskemi sonrası reperfüzyonun 30. dakikasında alınan örneklerde Bcl-2 ve Bax değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Canlı dokudan ve kadavradan

alınan donör böbrekleri kıyaslandığında, kadavra böbreklerindeki Bcl-2 /Bax oranının azalmış olduğu gözlemlenmiştir. Bcl-2' nin bu azalmış ekspresyonunun apopitozise yatkınlık sağlayarak greft fonksiyonlarında gecikmeye neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (67).Bizim çalışmamızda ölüm süresi 12 saati geçmemiş taze kadavralar alınsa da ölüm süresi yarım saattin altında değildir. Apopitotik ve anti-apopitotik belirteçlerin yaşlanma ile ilişkisinin saptanmaması, ölüme bağlı apopitotik değişiklikler nedeniyle de olabilir.

Lemos ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi Bax ve Bcl-2 skorlarında yaş ile anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (66). Castro Riberio ve ark.' ın glioblastoma multiforme prognozu üzerine yaptığı immünohistokimya çalışmasında vakaların yaşları ile Bcl-2, p53 skorları arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır(p=0,062) (90). Bizim çalışmamızda da sol taraf Bcl-2 skorlarını yaşla artması anlamlı olmakla birlikte ilişki zayıftır (p=0,049).

Zhou ve ark. 'ın oksidatif stres ve nikotinin kardiyak miyositler üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmasında nikotin grubunda Bcl-2, Pax3, Bmp4 gibi markerların azalmış olduğu, Bax ve Msx1' in ise artma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Nikotinin apopitozise karşı koruyucu özellikleri bilinmektedir (7,68).Bizim çalışmamızın limitasyonları arasında postmortem bir çalışma olduğu için sigara bağımlılığı ve nikotin maruziyeti sorgulanamamıştır.

Piro ve ark.'ın çalışmasında myokardiyal enfarktüs ile ölen kadavralarda yapılan otopsiler esnasında kasta Bax, Bcl-2, cyp32, FAS çalışılmış ve TUNEL metodu ile yapılan immünohistokimyasal boyamaların negatif olduğu gözlenmiştir. Literatürde Bcl-2 değerlerinin ölüm sonrası ilk 6 saatte yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Piro ve ark.'ın çalışmasında Bcl-2 nin negativitesi ölüm üzerinden 24 saat geçmiş olmasına ve dolayısıyla otolizin daha yüksek oranda gelişmiş olmasıyla açıklanmıştır (64). Bizim çalışmamızda örnekler Bcl-2 ile boyanmış olup bu durum ölüm üzerinden 12 saatten kısa süre geçmiş olduğu için otolizin olmaması şeklinde açıklanabilir.

KF kasın direkt olarak davranışını değerlendiren Çelik ve ark. çalışmasında reflülü grupta ön patlama süresinin uzadığı ve reflü epizod sayısı ile korelasyon gösterdiği ortaya çıkmıştır ve bu sonuçla da ön patlamanın diğer bir koruma mekanizması olduğu düşünülmüştür. Böylece ÜES in elektrofizyolojik olarak asid

temasında daha abartılı refleks mekanizmalarının ortaya çıkması ile daha fazla kontrakte olmasını açıklamaktadır (62). Ulualp ve ark.' ın yaptıkları çalışmada GERD hastalarda reflesi başlatacak likid miktarı normal popülasyona göre daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bu da bozulmuş sensorial mekanizmalara bağlanmıştır (9). Sonuç olarak kasın yapısal değil de sensorinöral bütünlüğünün bozulduğu düşünülmüştür. Kawamura ve ark. ın çalışmasında da bu refleks sistemlerinin cevap verebilme sıklığının yaşlı insanlarda gençlere göre daha azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada yaş ile larengo-ÜES kontraktıl refleksin başlatılması için gereken hava miktarının (eşik değeri) yaşla arttığı ancak kasın verdiği cevabın azalmadığı ortaya konmuş böylece eferent yolağın değil sensorinöral aferent yolun yaşla ile bozulmasına bağlamıştır (2).

Sfinkter kası olan ve hayatının çoğunu kasılı olarak geçiren KFK' ın hayatı tehdit eden disfaji ve aspirasyonla başedebilecek kadar güçlü olduğu görülmektedir. Reflü, yaşlanma, nörolojik hastalıklar gibi pek çok hastalıkta kasın aşırı gevşemeden ziyade aşırı kasılarak relaksasyon sorunları ile klinik verdiği görülmektedir. Bu sebeple kas spazmı ve akalazyasında çoğunlukla kasa kimyasal veya cerrahi hasar uygulanır. Kasın kasılmasını önlemede cerrahi miyotomi, dilatasyon, farengeal pleksus nörektomisi ve 1994 yılından beri de Botox-A injeksiyonu ÜÖS disfonksiyonuna da uygulanmaktadır. Bu kasa yapılacak olan Botox miktarı normal nörojen hasar sonucunda gelişen kas spastisiterinde uygulanan miktarın çok üzerindedir (100 Mikroünite).

Bu kasın sfinkterik özellikleri şöyle sıralanabilir; inervasyonu bilateraldir, Stein ve ark. çalışmasına göre unilateral miyotomi uygulanan vakalarda dahi ÜES reflü bariyeri olma özelliğini kaybetmemektedir. Bu çalışmada kasın bu özelliğinin miyotomiden sonra kasta kompansatris olarak gelişen aksial uzamaya bağlı olduğu düşünülmüştür (63). KFK pleksus paringeus, nervus laringeus süperiorun eksternal dalı ve rekürren laringeal sinir tarafından taşınan dallarla inerve olur. Bu inervasyon her bir kas için ipsilateralidir. Kadavra ve elektrofizyolojik çalışmalarda kasın inervasyonunun hem rekürren laringeal sinirden hem de süperior laringeal sinirden olduğu gösterilmiştir (62). Bu şekilde pek çok santral seviye tarafından kontrol edilen, birçok sinir lifinden ve dual olarak ipsilateral inervasyonunun olması bu kasın sfinkterik özelliklerini kaybetmesini önlemektedir.

6. SONUÇ

Yutma sfinkteri olan KFK' ın primer yaşlanmayla dejenere olmadığı hücresel düzeyde gösterilmiştir. Kimyasal hasar oluşturduğu bilinen reflü varlığından etkilenmediği histopatolojik olarak ortaya konmuştur. Doğa yaşamın devamlılığı için vageçilmez olan beslenme ihtiyacını korumak için pek çok savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Yutma işlevinin en önemli kası olan KFK' ın yaşlanmaya ve kimyasal hasara karşı olan bu direncinin altında, aslında organizmanın canlılığını devam ettirmek için gösterdiği çaba yatıyor gibi görünmektedir. KFK' ın bu dayanıklılığı üzerine çalışmalar ilerletilerek yaşlanma ve ölüme karşı direnç mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Aviv JE, Parides M, Fellowes J, Close LG. Endoscopic evaluation of swallowing as an alternative to 24-hour pH monitoring for diagnosis of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;184(Suppl):25-27.8.
2. Kawamura O, Easterling C, Aslam M, Ritmann T ve ark. Laryngo-Upper Esophageal Sphincter Contractile Reflex in Humans Deteriorates With Age, , *Gastroenterology* 2004;127:57–64.
3. Ekberg O, Nylander G. Cineradiography of the pharyngeal stage of deglutition in 150 individuals without dysphagia. *Br J Radiol* 1982;55:255-257.
4. Michael J. Feinberg MJ. Altered Swallowing Function in Elderly Patients Without Dysphagia: Radiologic Findings in 56 Cases *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jun;156(6):1181-4.
5. Soergel KH, Zboralske FF, Arnberg JR. Presbyesophagus: esophageal motility in nonagenarians. *J Clin Invest* 1964;48:1472-1478.
6. Hollis JB, Castell DO. Esophageal function in elderly men: a new look at “presbyoesophagus.” *Ann Intern Med* 1974;80:371-374.
7. Miller L, Vegesna A, Karla A, Besetty R ve ark. New observations on gastroesophageal antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 2007 36(3):601-17.
8. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):584-8.
9. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* 1998;108:1354–1357.

10. Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanism of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009Jan;266(1):17-24.
11. Ertekin C, Aydoğdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol* 2003 114(12):2226-44. Review.
12. Colin W. Howden, MD. Management of Acid-Related Disorders in Patients with Dysphagia. *Am J Med.* 2004;117(5A):44S–48S.
13. Williams and Warwick. *Gray's Anatomy 36 th British Edition* W.B . Saunders Company Philadelphia Churchill Livingstone . 1980.
14. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336:924-932.2.
15. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1978;74:598-619.
16. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1-78.
17. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987; 92:466-471.
18. FCAT (Federative Committee on Anatomical Terminology). *Terminologia anatomica.* Stuttgart: Thieme; 1998.
19. Lang J, Fischer K, Nachbaur S. Über den pharyngoeophagealen Übergang. *Gegenbaurs morphol Jahrb* 1989;135:439-54.
20. Mu L, Sanders I. The innervation of the human upper esophageal sphincter. *Dysphagia* 1996;11:234-8.81
21. Ertekin C, Aydoğdu İ, Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 2002;26(6):729-739.
22. Sasaki CT. Understanding the motor innervation of the human cricopharyngeus muscle. *Am J Med* 2000;108:38-39.
23. Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 2000;108:27-37.
24. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *JNNP* 1996;61:491-496.

25. Bonington A, Mahon M, Whitmore I. A histological and histochemical study of the cricopharyngeus muscle in man. *J Anat* 1988;156:27-37.
26. Schulze SL, Rhee JS, Kulpa JJ, Danielson SK ve ark. Morphology of cricopharyngeal muscle in Zenker and control specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:573-8.
27. Bonington A, Whitmore I, Mahon M. A histological and histochemical study of the cricopharyngeus muscle in the guinea-pig. *J Anat* 1987;153:151-6.
28. Brownlow H, Whitmore I, Willan LT. A quantitative study of the histochemical and morphometric characteristics of the human cricopharyngeus muscle. *J Anat* 1989;166:67-7.
29. Sasaki CT, Kim YH, Stevenson H, Czibulka A. Motor innervation of the human cricopharyngeus muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:1132-9.
30. Mu L, Sanders I. Neuromuscular organisation of the human upper esophageal sphincter. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:370-7.
31. Kirchner JA. The motor activity of the cricopharyngeal muscle. *Laryngoscope* 1958;68:1119-1159.
32. Beneragama T, Serpell JW. Extralaryngeal bifurcation of the inferior laryngeal nerve: a common variation. *ANZ J Surg* 2006;76:928-31.73
33. Schweitzer V, Dörfl F. The anatomy of the inferior laryngeal nerve. *Clin otolaryngol* 1997;22: 362-9.
34. Yalçın B, Tuğcu H, Cantürk N, Ozan H. Laryngeal branching pattern of the inferior laryngeal nerve, before entering the larynx. *Surg Radiol Anat* 2006;28:339-42.
35. Çakır BÖ, Ercan İ, Şam B, Turgut S. Reliable surgical landmarks for the identification of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:299-302.
36. Jacop P, Kahrilas PJ, Logeman JA, Shah V ve ark. The upper esophageal sphincter opening and modulation during swallowing. *Gastroenterology* 1989;97:1469-1478.78
37. Lang IM, Shaker R. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 1997;103:50S-55S.
38. Kristmundsdottir F, Mahon M, Froes MMQ, Cumming WJK. Histomorphometric and histopathological study of the human cricopharyngeus muscle: in health and in motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990;16:461-475.
39. Henderson RD, Hanna WM, Henderson RF ve ark. Myotomy for reflux-induced cricopharyngeal dysphagia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:428-433.

40. Cruse JP, Edwards DAW, Smith JF ve ark. The pathology of cricopharyngeal dysphagia. *Histopathology*. 1979;3:223-232.
41. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Journal* 2002;81:(Suppl 2)7-9.
42. Tally NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. IM-Onset and disappearance of gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1991;136:165-177.
43. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second Edition. Pro Ed. Austin, Texas, 1998.
44. Ertekin C, Aydogdu I. Neurogenic causes and mechanisms of dysphagia and aspiration. *Oto Rhino Larngology Head and Neck Surgery*. Volume 2 (Ed. K.Jahnke, M.Fİscher) Monduzzi Editöre, Bologna, 2000. pp:789-793.
45. Shaw DW, Cook IJ, Dent J, et al. Age influences oropharyngeal and upper esophageal sphincter function during swallowing. *Gastroenterology* 1990;98:A390.
46. Ertekin C, Aydogdu I. İnvited Review. Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 2003 (inpress).
47. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N ve ark. Electrodiagnostic methods for neurogenic dysphagia. *Electroencephalogr Clin neurophysiol* 1998;109:331-40.
48. Martin RE, Sessle BJ. The role of the cerebral cortex in swallowing. *Dysphagia* 1993;8:195-202.
49. Jacobs JR, Logemann J, Pajak TF, Pauloski BR ve ark. Failure of cricopharyngeal myotomy to improve dysphagia following head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Sep;125(9):942-6.
50. Ekberg O, Feinberg MJ. Altered Swallowing Function in Elderly Patients Without Dysphagia: Radiologic Findings in 56 Cases *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Jun;156(6):1181-4.
51. Larish DD, Stelmach GE. Preprogramming, programming, and reprogramming of aimed hand movements as a function of age. *J Motor Behavior* 1982;14:322-40.
52. Kullman DA, Plato CC, Tobin JD. The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J Gerontol* 1990 May;45(3):M82-8.
53. Campbell MJ, McComas AJ, Petito F. Physiological changes in aging muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973 Apr;36(2):174-82.
54. Moeller T. Sensory changes in the elderly. *Dent Clin North Am* 1989;33:25-31

55. Torres WE, Clements JL, Austin GE, Knight K. Cricopharyngeal muscle hypertrophy: radiologic-anatomic correlation. *AJR* 1984;141:927-9.
56. Parrish RM. Cricopharyngeus dysfunction and acute dysphagia. *Can Med Assoc J* 1968;99:1167-71.
57. Paget F, Fouillet J. Le pharynx et l'oesophage seniles: etude clinique, radiocinematographique. *J Med Lyon* 1959;40:951-6.
58. Belsey R. Functional disease of the oesophagus. *Postgrad Med J* 1963;39:290-98.
59. Winship DH. Upper esophageal sphincter: does it care about reflux? *Gastroenterology* 1983; 85:470-72.
60. Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanism of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Jan;266(1):17-24.
61. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1978;74:598-619.
62. Celik M, Alkan Z, Ercan I, Ertaşoglu H, Alkım C, Erdem L, Turgut S, Ertekin C. Cricopharyngeal muscle EMG in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005 Jan;115(1):138-42.
63. Stein M, Williams AJ, Grossman F, Weinberg AS ve ark. Cricopharyngeal dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990 Feb;97(2):347-52.
64. Piro FR, di Gioia CR, Gallo P, Giordano C. ve ark. Is apoptosis a diagnostic marker of acute myocardial infarction? *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jun;124(6):827-31.
65. Lemos F, Ijzermans M, Zonfdervan P, Peeters A ve ark. Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after Ischemia-Reperfusion *J Am Soc Nephrol*. 2003 Dec;14(12):3278-87.
66. Schwarz C, Hauser P, Steininger R, Regele H ve ark. Faillure of Bcl-2 up-regulation in proximal tubular epithelial cells of donor kidney biopsy specimens is associated with apoptosis and delayed graft function. *Lab Invest*. 2002 Jul;82(7):941-8.
67. Ribeiro Mde C, Coutinho LM, Hilbig A. The role of apoptosis, cell proliferation ind bax, bcl-2, and p53 in glioblastoma prognosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Jun;62(2A):262-70.
68. Zhou X, Sheng Y, Yang R, Kong X. Nicotine Promotes Cardiomyocyte Apoptosis via Oxidative Stress and altered Apoptosis-Related Gene Expression. *Cardiology* 2010;115:243-250.