

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

I.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

**TOTAL LARENJEKTOMİLİ HASTALARDA
NAZAL MUKOSİLİYER KLİRENS ÖLÇÜMÜ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. MAHMUT DENİZ

İSTANBUL 2005

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA.....	27
ÖZET.....	34
KAYNAKLAR.....	36

GİRİŞ

Respiratuvar mukozal yüzeylerin, üzerlerinde biriken yabancı partikülleri temizleme yeteneği ve bu yüzeylerin nemli ve taze tutulması normal fizyoloji için vazgeçilmezdir. Bu yetenek efektif siliyer aktivite ve havayolu yüzey sıvılarının düzenli yenilenmesine bağlıdır. Bu iki özellik ortak olarak mukosiliyer aktivite olarak adlandırılır. Mukus ve siliyer sistemin kombine etkisi mukosiliyer klirens ölçümü ile değerlendirilebilmektedir. Mukosiliyer klirens, inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyon süresinin ölçümü ile belirlenebilir(1). Siliyer fonksiyon sıcaklık, PH, osmotik basınç, enfeksiyonlar, genetik faktörler, cerrahi sonrası iyatrojenik faktörler vb. sebeplerle değişiklik gösterebilmektedir. Anormal siliyer fonksiyon üst ve alt solunum yollarının kronik sepsisine neden olabilmektedir ve bununda duyarlı kişilerde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmektedir (2,3,4).

Ayrıca uzun yıllar sigara içmenin siliotoksik etkilerinden dolayı normal siliya sayısı azalmakta ve mukusun viskoelastik özelliklerindeki bozulma ile mukosiliyer klirens değişebilmektedir(5). Öte yandan toplumda çok karşılaşılan bir hastalık olan Diyabetes Mellitus hastalığının nazal membranda kuruma, nazal mukus viskositesinde artış, küçük damarlarda yaptığı anormallikleri nedeniyle de nazal mukosiliyer klirens normal popülasyona göre farklılık göstermektedir (6).

İleri evre larenks kanserlerinde öngörülen tedavi yöntemi total larenjektomidir. Günümüzde total larenjektomi endikasyonları sınırlı kalmış ve daha az başvurulan bir ameliyat şekli olmuştur. Parsiyel ameliyat yöntemlerinin ve radyoterapinin gelişmesi bunda önemli rol oynamıştır. Total larenjektomi sonrası hastaların kliniği parsiyel olanlara göre daha rahat seyredir. Hastanede yatış süreleri daha kısadır. Total larenjektomi sonucu respiratuvar kanal ile digestif kanal birbirinden bağımsız olur. Larenks alınınca normal fonatuvar sistem

bozulur(7). Trakeostomi nedeniyle solunan havanın burun mukozasıyla irtibatı kesilmekte ve nazal mukozal yüzeyde yapısal değişiklikler , mukosilyer klirenste kısa dönemde ve uzun dönemde değişiklikler olmaktadır(8).

Bu çalışmada total larenjektomi yapılan hastalarda nazal mukosilyer aktivite ölçümü yapılmış kendi aralarında, sigara içenler, diyabetik olanlar ve normal popülasyonla karşılaştırmıştır ve total larenjektominin erken ve geç dönemdeki nazal mukozadaki etkileri araştırılmıştır .

GENEL BİLGİLER

A) LARENKS KANSERİ

1) Giriş:

Larenks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en çok görülen kanserlerdendir. Larenks kanserinin tedavisi son 30-40 yılda konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki yeni buluşlar sayesinde değişikliğe uğramıştır(64). Ancak total larenjektomi yapılan hastaların kliniği rahat seyretmekte respiratuvar ve digestif sistemin birbirinden ayrılması ile aspirasyon riski ortadan kalkmaktadır. Larenks'in malinitelerinin çoğunluğunu epitelyal kökenli olan yassı hücreli kanserler oluşturur (%95-98). Bunun dışındaki maliniteler (verriköz, bazosellüler, fusiform hücreli karsinomlar, adenokarsinom, adenokistik karsinom ve mezaşimal kaynaklı sarkomlar gibi) malignitelerin görülme insidansları oldukça azdır(10).

Larenks kanserleri tüm kanserlerin %2-5'ini kapsar. Baş-boyun kanserlerinin %45'ini larenks kanseri oluşturur. En sık 50 yaş üzerinde görülür. 30 yaşın altında görülme sıklığı %1'dir. Erkek: Kadın oranı 10:1 şeklindedir. Ancak son zamanlarda kadınlarda sigara içimindeki artış, Avrupa ve ABD'deki kadınlardaki larenks kanseri insidansında artışa yol açmış ve son zamanlarda oranlar 5-6:1 şeklinde değiştiği konusunda bir çok çalışma bulunmaktadır(66,67).

Larenks kanseri bulunan bir hastada aynı anda (senkron) birden fazla karsinom görülme oranı yaklaşık %1'dir. Metakron primer tümör ihtimali ise %5-10'dur. Başka bir tümörle en fazla beraber olabilen tümör larenks kanseridir(68,17).

Larenks kanserlerinde etyolojide birden fazla faktör rol oynar. Bunların içinde en iyi bilineni sigaradır. İkinci olarak sigara ile birlikte sinerjik etkisi gösterilen alkoldür(69,70). Nikotin karsinojen olmamakla beraber sigara dumanındaki katranın içerdiği polisiklik hidrokarbonlar karsinojenik etki gösterirler. Ayrıca lökoplaziler, akut ve kronik larenks enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar; sesin kötü kullanımı, larenksi etkileyen her türlü irritan ajanlar, mesleki maruziyetler örneğin odun tozu ağır metaller ve kömür, heredite, anatomik varyasyonlar, iyonize radyasyon, Plummer-Vinson sendromu da risk faktörleri arasında sayılabilir(71,72).

Larenks kanserleri, diğer organ maligniteleri ile prognostik açıdan kıyaslandığında nispeten daha iyi tümörlerdir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, bu hastalığa erken tanı konabilme şansının yüksek olmasıdır. Erken belirtiler, larenkste tümörün yerleştiği bölgelere göre farklılıklar gösterebilir. Bununla beraber larengeal bölgelerdeki değişik yerleşimler, tümörün yayılımı, lenfatik drenajı ve prognozu açısından da önem taşır. Örneğin vokal kordlardaki tümörler genellikle iyi diferansiye olmalarına rağmen hipofarenks, piriform sinüs ve ariepiglottik tümörler düşük diferansiyasyon gösterirler. Bundan dolayıdır ki, larenks tümörleri anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik olarak 3 ayrı grupta incelenir ve değerlendirilirler. Bu anatomik bölgelerden 2 ya da 3'ü (genellikle supraglottik ile glottik bölge) birlikte tutulduklarında bu tip yayılımlara transglottik tümörler adı verilmektedir(17,26).

Larenks kanserleri, komşuluk ile direkt veya lenfatik yolla yayılım yapabilir. Ancak larenksi çevreleyen anatomik bariyerler yayılımın güç olmasını sağlamaktadır. Vokal kordlarda lenfatiklerin yok denecek kadar az olması, tiroid kıkırdağın iyi bir bariyer oluşturması, yayılımın yavaş olmasını sağlayan en önemli faktörlerdir(21,22).

2) Semptomlar:

- **Disfoni:** En çok görülen belirtidir. Vokal kordların düzgünlüğünün kaybolması yada hareketinin kısıtlılığı ya da kitle etkisine bağlı olabilir. Glottik tümörlerde erken bir bulgudur. Ses kısıklığı iki haftadan fazla sürdüğü durumlarda mutlaka larenks kanseri akla gelmeli ve dikkatli bir KBB muayenesi ve gerekli tetkikler yapılmalıdır.

- **Disfaji (yutma güçlüğü):** Daha çok supraglottik, dil kökü, hipofarenks ve fossa piriformis yerleşimli kanserlerin belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazen de hastalar bunu boğazda gıcıklanma, dolgunluk, yabancı cisim hissi, boğazı sürekli temizleme ihtiyacı hissi veya takılma hissi gibi tarif ederler. Gerçek odinofaji (ağrılı yutma) ise dil kökünü tutan veya postkrikoid ve özofagusun üst kısımlarına yayılan ilerlemiş kanserlerde görülür.

- **Dispne ve stridor:** Larenksteki tümör kitlesi hava pasajını daralttığına ortaya çıkan bir semptomdur. Supraglottik bölgeye yerleşmiş bir tümörün hava yolunu daraltabilmesi için glottik veya subglottik tümörlere oranla daha büyük hacimlere ulaşması gerekmektedir.

- **Otalji (Kulak ağrısı):** Özellikle supraglottik larenks kanserlerinde vagus'un dalı olan Arnold siniri yolu ile ağrı kulakta hissedilebilir.

- **Öksürük:** Tümörün larenksin duysal innervasyonunu sağlayan n.larengeus superior'u tutması yada etkilemesi halinde bu bölgede ortaya çıkan duysal kusur yada sekresyonların yutulamadığı durumlarda ortaya çıkar. Ülsere tümörlerde öksürükle birlikte hemoptizi de görülebilir.

- **Boyunda şişlik:** Larenks veya hyoid altı bölgede boyunda görülen şişlik larenks içindeki tümörün tiroid kıkırdak veya tirohyoid membran bariyerini aşmış doğru cilt altına (bazen ciltten de dışarı çıkar) yayıldığı zaman görülür ve bu durum hastalığın ileri evrede olduğunu gösteren bir bulgudur. Boynun ön kısmında larenksle birleşmiş bir kitle palpe edilir. Bazı hallerde kriko-tiroid veya tirohyoid membranlar hizasında larenks önünde

bulunan lenf bezlerine (Delphian Nodu) metastaz dolayısı ile de boynun ön kısmında şişlik görülebilir.

Boyunun lateralinde palpe edilen şişlikler ise larenks kanserinin boyun lenf nodlarına metastazı yaptığını düşündürmelidir(9,10,26,17).

3) Tanı:

- **İndirekt larengoskopi:** Tanının ilk basamağıdır. Tümörün yer ve yayılımı, vokal kordların mobilitesi iyice gözden geçirilmelidir.

- **Mikrolarengoskopi:** Çok önemli bir basamaktır. Bu yöntemle tümörün yeri ve yaygınlığı, ventrikül ve sinüs piriformis gibi gizli köşelerin durumu, ayrıca tümörün yüzeysel karakterleri (nodüler, ekzofitik, granümatöz, ülser vb. gibi) hakkında çok değerli bilgiler elde etmek mümkündür. Hastalığın histopatolojik tanısının da konması için bu aşamada biopsi alınmalıdır.

- **Görüntüleme yöntemleri:** Konvansiyonel grafilerin tanısal amaçlı kullanımı yoktur. BT ya da MR görüntüleme yöntemleri tanıdan çok tümörün dağılımı ve cerrahi planlama için gerekmektedir(23).

3) Ayırıcı tanı:

- Larenks kanseri diğer larengeal lezyonlarla karışabilir. Ayırıcı tanıda en önemli aşama uygun yerden alınan biopsinin histopatolojik olarak incelenmesidir.

- Kronik larenjit, benign tümörler, tüberküloz ve sifilis öncelikle ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır. Organize olmuş hematoma, kontakt ülser, amiloidozis, lenfoma gibi nadir hastalıklar larenks kanseri ile karışabilir ancak görünüşleri ve biopsi ile kolaylıkla ayırıcı tanıları yapılabilir(24).

4) Tedavi:

- Cerrahi:

a) Konservatif Cerrahi: Bu tedavi şeklinde amaç hastanın yutma, solunum ve konuşma gibi fonksiyonlarını koruyarak tümörün vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Hasta seçimi temel olarak tümörün yerleşim ve yaygınlığı ile hastanın genel durumuna bağlıdır. Serebral bozukluğu olan yaşlı hastalar, ameliyat sonrası oluşabilecek yutma problemlerine karşı yutma eğitimi alamayacak, akciğer fonksiyonları yeterli olmayan hastalar genellikle konservatif cerrahi için uygun hastalar değildirler. Konservatif (Parsiyel) larenjektomiler çok çeşitlidir ve tanımlanmış 20-30 cerrahi yöntem bildirilmiştir(17). Bunlardan bazıları;

- Kordektomi: Yalnız bir kord vokal üzerinde izole, yüzeysel ve kordun hareketlerini bozmamış, ön komissürü tutmamış lezyonlarda uygulanır. Prognoz çok iyidir. Hastalıktan tamamen kurtulma oranları %90'ın üzerindedir.

- Vertikal parsiyel larenjektomi(Vertikal hemilarenjektomi veya frontolateral hemilarenjektomi): Lezyon vokal kord ön komissürüne yada Processus vokalis'e kadar uzanıyorsa, ventrikül tabanını ve subglottik bölge tutulumu (5mm. kadar) olan vokal kord tümörü varsa, lezyon bir kordda sınırlı ancak hareketi azalmış ise, vokal kord kanseri radyoterapiye rağmen devam ediyorsa bu cerrahi yöntem uygulanabilir. Bu yaklaşım ile hastaların 3/4'ü hastalıktan kurtulmaktadır(65).

- Supraglottik horizontal larenjektomi: Larenksin band ventrikülleri üzerinde kalan kısımda bulunan tümörler için uygulanabilecek cerrahi yöntemdir. Bu yöntemde epiglot, band ventriküller çıkarılıp vokal kordlar korunur(27,65).

b) Total Larenjektomi: Tümörün yayılımının konservatif bir cerrahiye olanak tanınmaması ya da hasta fonksiyonel olarak parsiyel cerrahiye tolere edemeyecek ise total larenjektomi uygulanır. Bu durumda hastada kalıcı trakeostomi açılır, iyileşme

sonrasında beslenme ilgili bir değişiklik olmaz. Hasta, sesini çıkaramaz. Ancak bu sorun çeşitli yollarla bertaraf edilebilir. Bunlar;

* Özofagus sesini kullanılması. Özofagus sesi denilen ses hastanın hava yutarak, bu havayı özofagusun üst tarafında tutması ve bu hava ile kelimeleri söylemesidir. Eğitim ile çok daha kaliteli bir ses elde edilebilir(72,73).

* Cerrahi trakeoözefageal fistül oluşturarak veya protez kullanarak akciğer havasının özofagus ve hipofarenkse aktarılması yoluyla. Protezlerin kullanımına ve bakımına bağlı olarak belirli aralıklarla değişmesi gerekmektedir.

* Özel elektronik aletlerin kullanılması (elektrolarenks). Bu aletler boyuna sıkıca bastırılır ve farenks kaslarının titreşimlerini konuşma şeklinde verir, fakat monoton ve robotik bir ses çıkarması en büyük dezavantajlarıdır.

c) Boyuna yaklaşım: Boyun diseksiyonlarında, muhtemel lokal nüks ve metastazı önlemek amacı ile boyun lenfatiklerinin temizlenmesi amaçlanır. Larenks kanseri bulunan bir hastada boyunda palpabl lenf nodu varsa mutlaka boyun diseksiyonu yapmak gerekir. Bunun dışında boyun metastaz riski olan bölgelerde yerleşim gösteren (supraglottik, subglottik) tümörlerde boyunda palpabl lenf nodu olmasa bile profilaktik boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Yine tümörün yerleşimi ile ilgili olarak, aynı anda ya da aralıklı olarak boynun iki tarafına diseksiyon gerekebilmektedir.

Boyun diseksiyonları;

- § Radikal boyun diseksiyonu
- § Modifiye radikal boyun diseksiyonu
- § Selektif boyun diseksiyonu
- § Supraomohyoid boyun diseksiyonu
- § Posterolateral boyun diseksiyonu

- § Lateral boyun diseksiyonu
- § Anterior kompartman boyun diseksiyonu
- § Genişletilmiş radikal boyun diseksiyonu olarak sınıflandırılır.

- Radyoterapi:

Genellikle larenks kanserlerinde cerrahi tedavi daha çok kullanılan ve tercih edilen bir tedavi şekli ise de bazı vakalarda radyoterapi de faydalı olmaktadır. Ön komissür, vokal çıkıntı, subglottik bölgeye uzanım göstermeyen, hareket kısıtlılığı yapmayan bir ya da iki vokal kordu tutan küçük tümörlerde, epiglotun serbest kenarında 1 cm.den küçük tümörlerde, cerrahi riski çok fazla olan ve cerrahiye kabul etmeyen hastalarda primer tedavi seçeneği olarak radyoterapi uygulanabilir. Bunların dışında kalan diğer larenks kanseri lezyonlarında (çeşitli parametrelere dayanarak) radyoterapi, cerrahiye yardımcı olmak üzere ameliyattan önce veya sonra kullanılır. Ayrıca yaygın inoperabl vakalarda palyatif amaçlarla da uygulanabilir(23,25,17).

- Kemoterapi:

Primer tedavi şekli olarak tercih edilmez. Genellikle uzak metastaz riski olan hastalarda cerrahi veya radyoterapiye ek olarak verilir. İleri vakalarda palyasyon amaçlı uygulanabilir. Sıklıkla kullanılan ajanlar methotrexate ve 5-fluorouracil'dir.

6) Prognoz:

Larenks ve larengofarengeal tümörlerin prognozları farklıdır. Saf larengeal tümörlerde prognoz daha iyidir. Ekstralarengeal lezyonlarda, yani sinüs piriformis, postkrikoid bölge, farenksin yan ve arka duvarlarına yayılmış lezyonlarda prognoz kötüdür. Prognozu belirleyen en önemli faktörler, primer lezyonun yeri (glottik en iyi), lezyonun büyüklüğü, servikal metastazın olup olmadığı ve hücrel diferansiyasyondur(17).

B) TOTAL LARENJEKTOMİ

1) Tarihçe:

Patrik Watson'un 1866 da ilk total larenjektomiyi yaptığı düşünülse de onun bu ameliyatı yaptığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Kendisi de zaten raporunda hasta hayatta iken sadece trakeotomi açtığını ve hasta ex olduğunda sifilitik larenkse total larenjektomi yaptığını kabul etmektedir. 13.12.1873 de Billroth larenks kanserinde ilk total larenjektomiyi uygulamıştır. Bu hastaya ilk önce vertikal krikotirotomi ile lokal intralarengeal eksizyon ve rekürens sebebiyle de bir ay sonra daha radikal cerrahi yapmıştır. Hastada geniş farengokutanöz fistül oluşmuştur. Billroth ve Gussenbauer hastanın 7 ay sonra ex olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan Bottini 1875de bir hastaya total larenjektomi yapmış ve hasta 10 yıl yaşamıştır. Thiersch 1880 de yine uzun sürveyi olan bir total larenjektomi yapmıştır(9).

Lange (1879), Amerika'da ilk total larenjektomiyi yapmıştır. Geniş saha larenjektomi ise Jackson ve Babcock(1931) tarafından çok yaygın tümörlerde uygulanmıştır. Gluck ve Soerensen (1894) sistematik olarak larenjektomiyi ortaya attı. Gluck trakeayı ayırıp bir trakeostoma yaparak aspirasyon pnömonisi tehlikesini önledi. Farenksin permanent kapatılmasını önerdi. Rethi (1922), mukozanın gergin olmadan dikilmesini sağlamak için hiyoidin rezeksiyonunu bildirmiştir. Cerrahi ve anestezideki ilerlemeler ve radyoterapinin sınırlı etkisi nedeni ile cerrahi ön plandadır(10).

2) Genel özellikler:

İleri evre larenks kanserlerinde öngörülen tedavi yöntemi total larenjektomidir. Tümörün lokalizasyonu ve yayılma özelliği arasında ilişki vardır. Subglotik bölgeye infiltrasyon olan tümörlerde, tiroid ve krikoid kıkırdak invazyonu, krikotiroid membrandan larenks dışında invazyon ve intrinsek kaslarda invazyon sıklığı yüksektir. Subglotik uzanımda lokal

rekürens oranı artar. Vokal kord fiske ise tiroaritenoid adale invaze olup kas boyunca tümör kolayca yayılır. Posterior komisüre infiltre olanlarda krikoid kıkırdak piriform sinüse ilerler. Ventriküle geçen tümörlerde paraglotik bölge tutulumu olabilir. Larenks, postkrikoid bölge, servikal özofagusun üst bölümünün kanserlerinde tiroid bezine invazyon olabilir(10). Transglotik kanserlerde tiroid kıkırdak veya krikotiroid membran yan tarafından komşu tiroid lobu direkt olarak infiltre olabilir. Subglotik kanserde lenfatik drenaj, krikotiroid membrandan geçerek alt derin juguler zincire, prelarengeal nodlara olur. Lenf kapillerleri delphian nodundan aşağı doğru tiroid istmusunun altında yer alan lenf nodlarına gider. Tiroid istmusu bu yolla invaze olabilir. Subglotik bölgenin diğer lenfatik drenajı üst paratrakeal ve alt derin servikal nodlardır. Paratrakeal nodlar tiroid loblarının alt kutuplarında ve üst mediastende yer alır. Postkrikoid, servikal özofagus, subglotik ileri ön komisür kanserlerinin bu nodlara olan metastazları tiroide yayılabilir. Subglotik sınırlı tümörlerin tiroid invazyonu zayıftır. En çok transglotik tümörlerde tiroid beze invazyon riski vardır. Hatta postkrikoid, subglotik tümörlerde total tiroidektomi gerekebilir. Boyun diseksiyonunda tiroidektomiye bağlı olarak hastaların %25'inde hipotiroidi olduğu bildirilmiştir. Postoperatif radyoterapi eklenmişse hipotiroidi görülme sıklığı dahada artar. Larenksde ileri evre kanserlerde tiroid invazyonu daha fazla görülür. Total tiroidektomi ve bilateral paratrakeal ve pretrakeal lenf nodu diseksiyonu tiroid kıkırdak invazyonu olanlarda yapılmalıdır. Ön komisürü tutan, subglotik yayılan ve yaygın transglotik kanserlerde profilaktik olarak ipsilateral tiroid lobu ve istmusu spesmene katılmalıdır. Yoksa her larenks kanserinde larenjektomi ile birlikte tiroid lobunun çıkarılması şart değildir. Larenjektomi sırasında çıkarılan tiroid lobu incelemelerinde %37'sinde tiroidit, adenom, kanserin invazyonu, guvatr, primer tiroid kanseri gibi bulgular saptanmıştır(9). Larenjektomili hastalarda burun mukozasında psödostratifiye silyalı silindirik epitelyum görünümü değişmez. Lamina propriada Goblet hücrelerinde artma olur. Buna karşılık trakea mukozasında normal solunum mukozası çok katlı yassı epitele dönüşüp kronik

enflamasyon ortaya çıkar. Silyalı hücreler metaplaziye uğrar. Total larenjektomili hastalarda akciğer grafisi normal olduğu halde akciğer fonksiyonlarında azalma meydana gelir.

3) Endikasyonları:

I. Larenks ve hipofarenks kanserlerinde,

- Transglotik, ventrikül ve vokal korda inen, kord paralizisi yapan, bilateral aritenoid, posterior komisür, tiroid veya krikoid kıkırdağa invaze olan kanserler,
- Bilateral kord vokal fiksasyonu olan veya olmayan anüler lezyonlar,
- Postkrikoid mukozaya uzanan hipofarenks tümörler,
- Supraglotik lezyonu olan ve genel durumu veya akciğer fonksiyonları bozuk olanlar,
- Ekstralarengeal yayılım gösteren kıkırdak erozyonu yapan ileri kanserler,
- Radyoterapi veya konservatif cerrahiye rağmen rekürens olan kanserler,
- Konservatif cerrahinin yetersiz kaldığı durumlarda tamamlayıcı cerrahi olarak,
- Larenksi invaze eden tiroid tümörleri ve yaygın boyun metastazları,
- Radyorezistan olan rabdomiyosarkom, kondrosarkom, fibrosarkom, adenokanser, malign melanom vs. gibi yaygın tümörler,
- Larenkste radyonekroz olan ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen durumlar,
- Piriform sinüsün, larenkse uzanan ve kord fiksasyonu yapan apeksi tutan yaygın tümörleri,
- Yukarıda vallekula, dil köküne uzanan lezyonlar.

II. Kronik aspirasyon durumlarında,

III. Acil larenjektomi; yaygın büyük hacimli ve solunumu engelleyen ve stridor yapan veya subglotik yayılıp lümeni tıkayan tümörler.

Bu hastalara acil trakeotomi yapılırsa peristomal rekürens şansı artar. Bunu önlemek için larenjektomi yapılır. Daha önce radyoterapi veya parsiyel cerrahi yapılmış ancak nüks olan hastalarda kurtarma cerrahisi olarak total larenjektomi yapılır. Buna karar verebilmek için endoskopik muayene, komputere tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi incelemeler gerekir. Epiglot radyoterapiden çok etkilenir. Radyoterapiye bağlı olarak larenks mukozasında özellikle aritenoidlerde ödem meydana gelir. Mukozada ülserasyon, ağız kokusu olur. Sekestrize kıkırdak parçaları bazen öksürükle dışarı atılır. Aspirasyon pnömönisi gelişebilir. Enfekte durumda biyopsi alınırsa kıkırdak nekrozu olasılığı artar. Kaşeksi, sepsis, ülserasyon olur. Lokal rekürens riski fazlalaşır.(10)

C) NAZAL MUKOSİLİYER FONKSİYON

Nazal mukoza üzerindeki değişiklikler çeşitli mukosilyer fonksiyon çalışmalarıyla araştırılmaktadır. Bu amaçla üç teknik kullanılmaktadır:

1. Siliyer hareket
2. Mukosilyer klirens
3. Siliyaların histolojik özellikleri

Siliyer Hareket: Siliyer hareket ölçümü, nazal mukozadan rastgele seçilen alanların siliyer vurum frekansının fotometrik olarak ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Fotosensitif (ışığa hassas) hücreler, vurum yapan siliyalardan yansıyan ışığı bir osiloskop ekranına yansıtarak elektrik akımına çevirirler. Bu modelin özelliği, alınan siliyanın mukustan uzak dolayısı ile stres, hormon sekresyonu yada inflamatuvar medyatörler gibi faktörler olmaksızın incelenebilmesidir (18). Ancak diğer taraftan invitro siliya kültürleri, nazal mukusun

koruyucu özelliklerini tam olarak taşımadıklarından nazal mukozanın mukosiler fonksiyonunu tam anlamıyla gösterememektedirler (19,20).

Mukosilyer Klirens: Mukus ve siliyer sistemin kombine etkisi mukosilyer klirens ile değerlendirilmektedir. Mukosilyer klirens inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyonun ölçümüdür. Siliyer fonksiyon sıcaklık, PH, osmotik basınç, enfeksiyonlar, genetik faktörler, cerrahi sonrası iyatrojenik faktörler vb. sebeplerle değişiklik gösterebilmektedir. Mukosilyer klirens üst ve alt hava yollarının savunma mekanizmasında anahtar rol oynamaktadır. Anormal siliyer fonksiyon üst ve alt solunum yollarının kronik sepsisine neden olabilmektedir ve bununda duyarlı kişilerde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmektedir (2,3,4). Sakarin testi ise bu ölçüm için kullanılan yöntemlerden biridir(58). Bu yöntemle ¼ sakarin tablet alt konka ön kısmına konulur, hastadan ilk tat duyusunu alana kadar sakın olarak (hapşırma, burun çekme, yeme-içme ya da başı öne eğmeden) oturması istenir. Normal sakarin klirens süresi 9-17 dakika olup, 25 dakikanın üstü patolojiktir (18).

Siliyaların Histolojik Özellikleri: Siliyaların histolojik özellikleri kantitatif olarak elektron mikroskopisi ile değerlendirilebilir. Normal bir kolumnar hücre yüzeyinde 6-8 mikron uzunluğunda 200 siliya bulunmaktadır . Ayrıca bu yöntem ile birleşik siliya sayısı, santral ve periferik mikrotübül defekti, iç ve dış dynein kolları ve siliyer oryantasyon da gözlemlenebilir(18).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. KBB Kliniği'nde Mayıs 2005- Eylül 2005 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya Ocak1998- Ağustos 2005 yılları arasında total larenjektomi uygulanan 39 hasta ve 36 gönüllü kontrol grubu sağlıklı birey katılmıştır. Total larenjektomi yapılan hastalardan 11 tanesi diyabetes mellitus ve 26 tanesi sigara içmektedir. Aynı şekilde kontrol grubunda da 8 tanesi diyabetes mellitus ve 24 tanesi sigara içmektedir. Total larenjektominin nazal mukozada kısa dönemdeki ve uzun dönemdeki etkilerini araştırmak için 2 grup oluşturuldu. Uzun dönemdeki etkileri değerlendirmek için ağustos 2003 ten önce ameliyat olanlar >2yıl grubu olarak ayrı incelendi. Kısa dönemdeki etkilerini değerlendirmek için ağustos 2003-Ağustos 2005 arası ameliyat olanlar <2yıl grubu olarak ayrıldı.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna sakarin testi ile mukosilyer klirens ölçümü uygulanılmıştır. Hastaların kendi aralarında (diyabet olanlar-olmayanlar, sigara içenler-içmeyenler) mukosilyer klirens ölçümü yapılarak farklılık gösterip göstermediğine bakılmıştır.

Mukosilyer Klirens Ölçümü: Test oda sıcaklığında, hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyondayken uygulandı. Öncelikle hastadan burnundaki sekresyonları temizlemesi istendi. 1x1x1mm (1/4 sakarin tablet) boyutlarında sakarin tableti, port koton yardımıyla, nazal kavitelere birinde inferior turbinat medial yüzeyinin ön sınırlarından 1cm posteriora yerleştirildi. Hastadan hapşırması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istendi. Hastadan 30sn'de bir yutkunması ve tadı hissettiği anı söylemesi istendi. Hastanın tadı hissettiği an hangi dakikanın 30 saniyesine yakınsa, buna tamamlanarak klirens süresi olarak kabul edildi.

BULGULAR

İstatiksel Analiz:

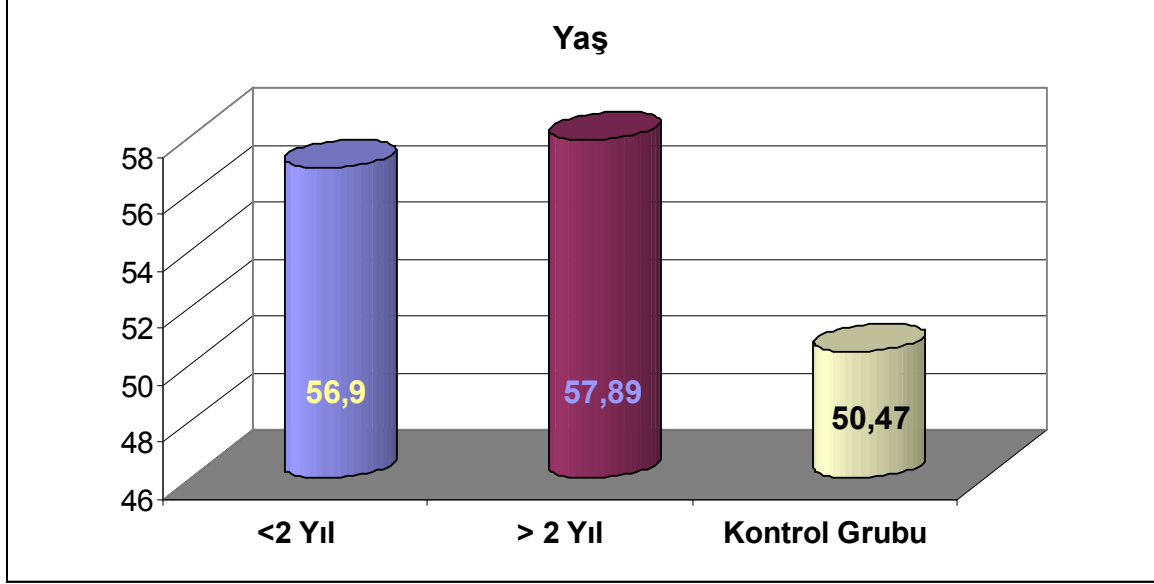
Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (F) alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. DM varlığı, Sigara varlığı ve cinsiyet dağılımlarında grup sayıları göz önüne alınarak parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi (KW) alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi (MWU) , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Tablo1: Grupların Yaş ortalamaları

	<2 Yıl	> 2 Yıl	Kontrol Grubu	F	p
Yaş	56,9±8,42	57,89±7,71	50,47±9,52	1,83	0,167

Ağustos 2003-Ağustos 2005 yılları arası ameliyat olan grupta (<2 yıl grubu) hastaların yaş ortalaması 56,9 ağustos 2003'ten daha önce ameliyat olan grupta (>2 yıl grubu) hastaların

yaş ortalaması 57,89 kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50,47 olarak bulundu. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:1,83 p=0,167).



Grafik 1: Grupların yaş ortalamaları

Tablo 2: Grupların Cinsiyet, sigara varlığı ve DM varlığı dağılımları

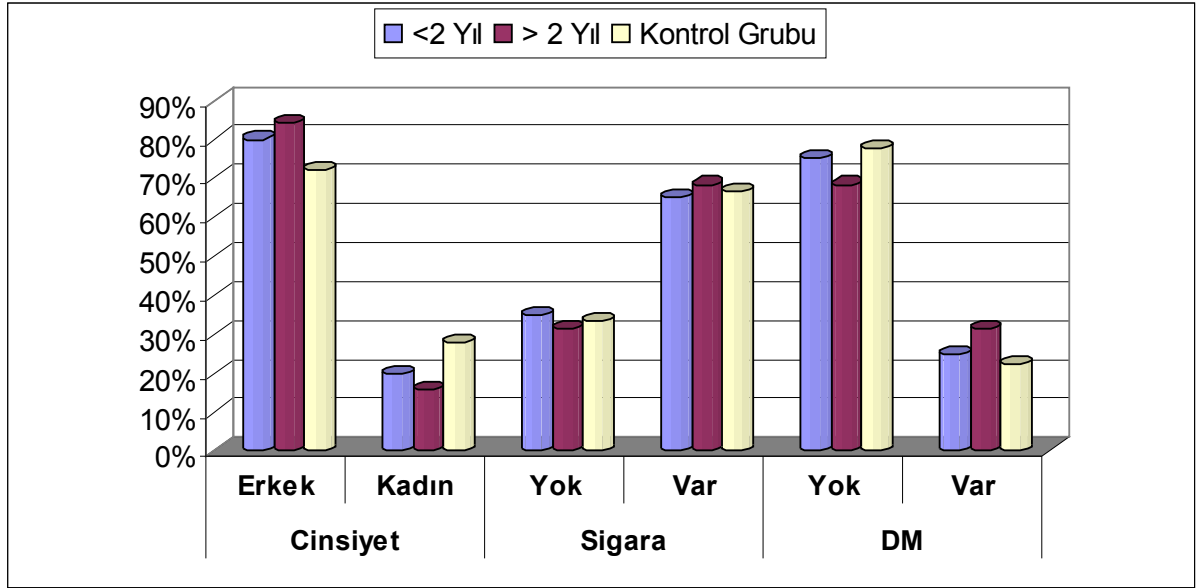
		<2 Yıl		> 2 Yıl		Kontrol grubu		
Cinsiyet	Erkek	16	80,0%	16	84,2%	26	72,2%	$\chi^2:1,13$ p=0,568
	Kadın	4	20,0%	3	15,8%	10	27,8%	
Sigara	Sigara (-)	7	35,0%	6	31,6%	12	33,3%	$\chi^2:0,61$ p=0,736
	Sigara (+)	13	65,0%	13	68,4%	24	66,7%	
DM	DM (-)	15	75,0%	13	68,4%	28	77,8%	$\chi^2:0,51$ p=0,975
	DM (+)	5	25,0%	6	31,6%	8	22,2%	

Ağustos 2003 ten sonra ameliyat olan grupta (<2 yıl grubu) 16 erkek (%80,0) 4 kadın(%20,0), Ağustos 2003 ten önce ameliyat olan grupta (>2 yıl grubu)16 erkek (%84,2) 3 kadın (%15,8) kontrol grubunda ise 26 erkek(%72,2) 12 kadın (%28,8) mevcuttu.

Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2:1,13$ $p=0,568$).

Ağustos 2003 ten sonra ameliyat olan grupta (<2 yıl grubu) sigara içen erkek sayısı 13(%65,0) kadın sayısı (%35,0), Ağustos 2003 ten önce ameliyat olan grupta (>2 yıl grubu) sigara içen erkek sayısı13 (%68,4) kadın sayısı 6 (%31,6) kontrol grubunda ise sigara içen erkek sayısı 24 (%66,7) 12 kadın (%33,3) idi. Grupların sigara kullanımı dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2:0,61$ $p=0,736$).

Çalışmaya alınan < 2 yıl grubundaki 5 hastada , > 2 yıl grubundaki 6 hastada ve kontrol grubundaki 8 hastada diyabetes mellitus mevcuttu. Grupların diyabetes mellitus varlığı dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2:0,57$ $p=0,749$).



Grafik 2: Grupların Cinsiyet, sigara varlığı ve DM varlığı dağılımları

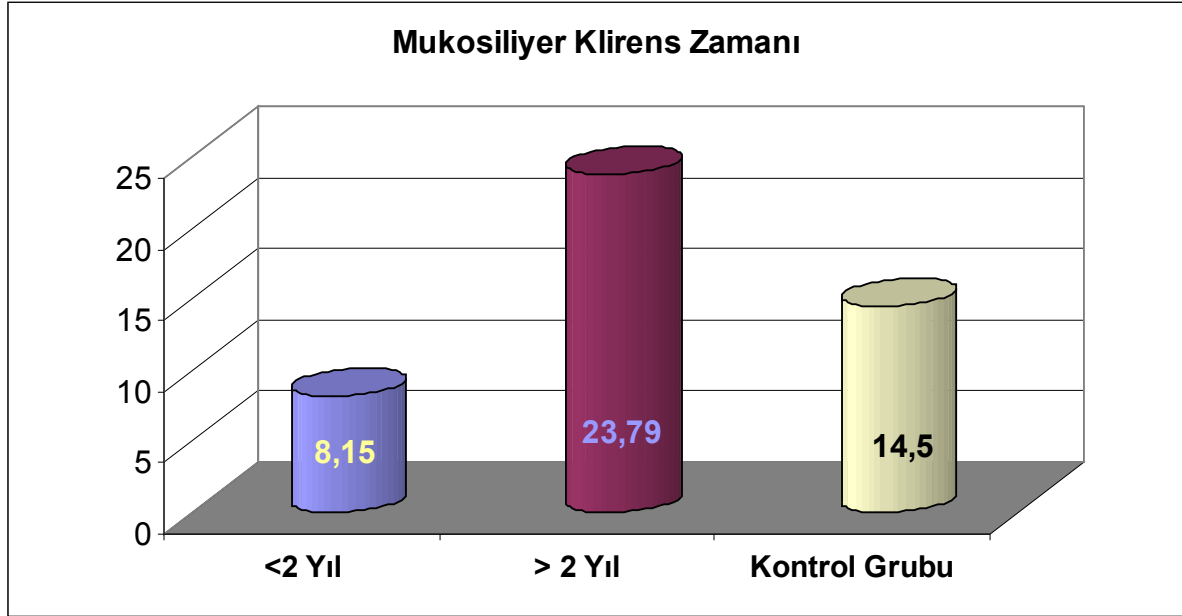
Tablo 3a : Grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları

	<2 Yıl	> 2 Yıl	Kontrol Grubu	F	p
Mukosilyer Klirens Zamanı	8,15±2,06	23,79±5,58	14,5±3,55	80,25	0,0001

Tablo 3b : Grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamalarının çoklu karşılaştırmaları

	Mukosilyer Klirens
Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Zamanı
<2 Yıl / > 2 Yıl	0,0001
<2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001
>2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001

Grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (F:80,25 p=0,0001). <2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001),

**Grafik 3** : Grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları**Tablo 4a** : Grupların DM varlığına göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları

	<2 Yıl	> 2 Yıl	Kontrol Grubu	KW	p
DM (-)	7,27±1,39	21,85±4,56	13,29±2,83	44,05	0,0001
DM (+)	10,8±1,3	26,83±7,41	18,75±2,38	12,78	0,002
MW	1,5	3,5	15,5		
p	0,001	0,037	0,0001		

Tablo 4b : Grupların DM varlığına göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları çoklu karşılaştırması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	DM(-)	DM(+)
<2 Yıl / > 2 Yıl	0,0001	0,0001
<2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001	0,017
>2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001	0,025

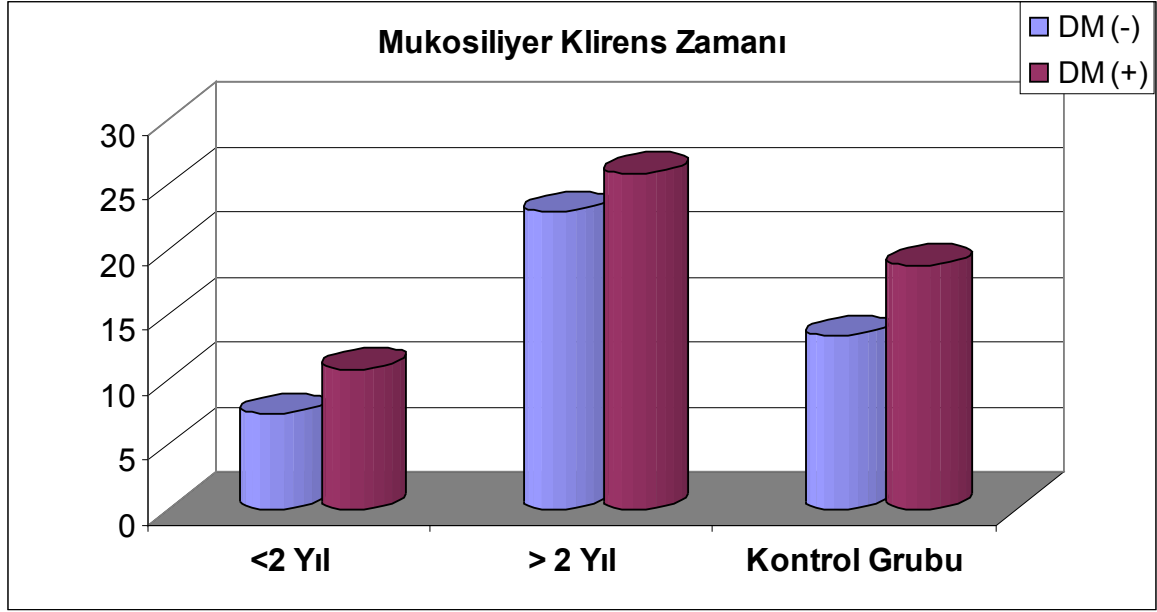
< 2yıl grubunda DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:1,5 p=0,001).

> 2yıl grubunda DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:3,5 p=0,037).

Kontrol grubunda DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:15,5 p=0,0001).

DM (-) grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:44,05 p=0,0001). <2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001).

DM (+) grupların Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:12,78 p=0,002). <2yıl grubunun Mukosiliyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,017, p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosiliyer Klirens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur<0,025).



Grafik 4 : Grupların DM varlığına göre Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları

Tablo 5a : Grupların cinsiyete göre Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları

	<2 Yıl	> 2 Yıl	Kontrol Grubu	KW	p
Erkek	8,31±2,02	22,06±4,01	14,15±3,55	41,69	0,0001
Kadın	7,5±2,38	23±3	15,4±3,57	12,04	0,002
MW	24,5	28	104,5		
p	0,468	0,543	0,366		

Tablo 5b : Grupların cinsiyete göre Mucosiliyer Klerens Zamanı ortalamaları çoklu karşılaştırması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Erkek	Kadın
<2 Yıl / > 2 Yıl	0,0001	0,0001
<2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001	0,003
>2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001	0,0001

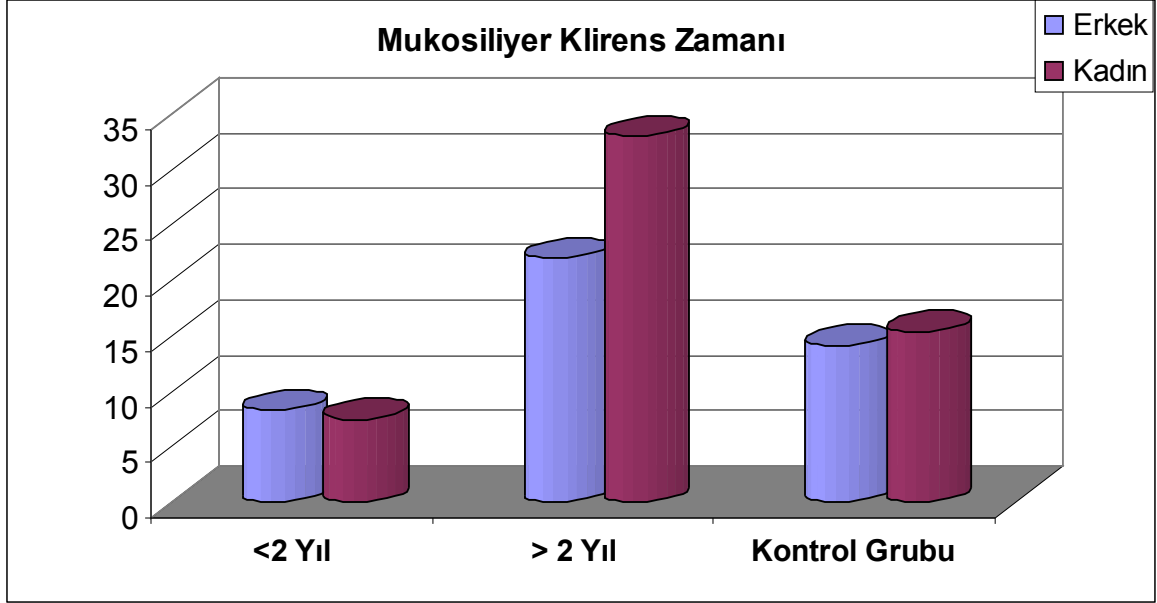
< 2yıl grubunda Kadın ve Erkek gruplarının Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (MW:24,5 p=0,468).

> 2yıl grubunda Kadın ve Erkek gruplarının Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (MW:28 p=0,543).

Kontrol grubunda Kadın ve Erkek gruplarının Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (MW:104,5 p=0,366).

Erkeklerden oluşan grupların Mukosiliyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:41,69 p=0,0001). <2yıl grubunun Mukosiliyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosiliyer Klerens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001).

Kadınlardan oluşan grupların Mukosiliyer Klerens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:12,04 p=0,002). <2yıl grubunun Mukosiliyer Klerens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuştur (p<0,003, p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosiliyer Klerens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001).



Grafik 5 : Grupların cinsiyete göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları

Tablo 6 a : Grupların Sigara varlığına göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları

	<2 Yıl	> 2 Yıl	Kontrol Grubu	KW	p
Sigara (-)	6,29±0,49	20,17±6,40	12,42±3	19,53	0,0001
Sigara (+)	9,15±1,86	25,46±4,48	15,54±3,39	38,67	0,0001
MW	6,5	13,5	68		
p	0,001	0,022	0,01		

Tablo 6b : Grupların sigara varlığına göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları çoklu karşılaştırması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Sigara (-)	Sigara (+)
<2 Yıl / > 2 Yıl	0,0001	0,0001
<2 Yıl / Kontrol Grubu	0,001	0,0001
>2 Yıl / Kontrol Grubu	0,0001	0,0001

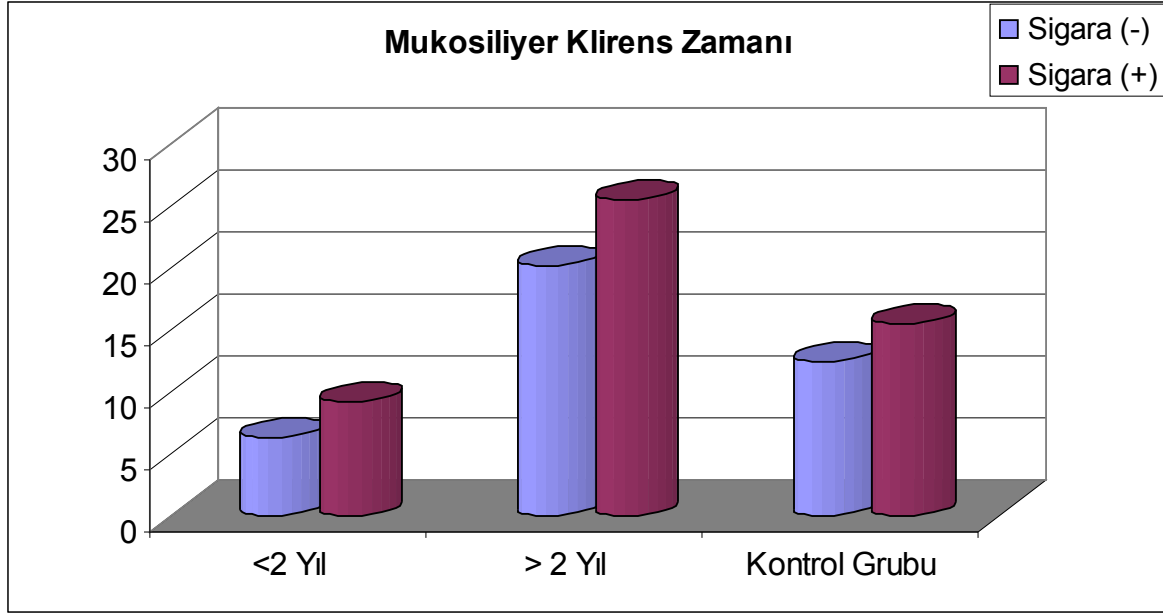
< 2yıl grubunda Sigara (-) grubun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları Sigara (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:6,5 p=0,001).

> 2yıl grubunda Sigara (-) grubun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları Sigara (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:13,5 p=0,022).

Kontrol grubunda Sigara (-) grubun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları Sigara (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:68 p=0,01).

Sigara (-) grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:19,53 p=0,001). <2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,026, p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001).

Sigara (+) grupların Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (KW:38,67 p=0,0001). <2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuş (p<0,0001), >2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,0001).



Grafik 6 : Grupların sigara varlığına göre Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları

TARTIŞMA

Mukosilyer klirens nazal solunum epitelinin en önemli savunma mekanizmasıdır. Zararlı olabilecek maddeler bu mukus örtü içinde tutulur ve siliyaların hareketleri ile nazal kaviteden uzaklaştırılırlar (74). Mukosilyer etkileşim çevresel sıcaklıkla (28), nemle (29,30), parsiyel oksijen basıncıyla PO₂ (31), pH (32), travma ve sülfür dioksit gibi inhale ajanlar (29,33), formaldehit, ozon, klor (34), sigara içimi (35,36), ile değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda mukosilyer klirens viral enfeksiyonlarla (33), kronik sinüzitle (37,38), kronik ve alerjik rinitle (39,40), adenoid hipertrofiyle (41), kistik fibrozisle (42), kronik bronşitle (43), septum deviasyonu gibi anatomik engellerle, ameliyatlara sekonder, bronşiyel astımla (44), ve diyabetes mellitus hastalığıyla (6) farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir.

İleri evre larenks kanserinde ön görülen tedavi yöntemi total larenjektomidir. Fakat günümüzde total larenjektomi endikasyonları sınırlı kalmış ve daha az başvurulan bir ameliyat şekli olmuştur. Parsiyel ameliyat yöntemlerinin ve radyoterapinin gelişmesi burada önemli rol oynamıştır. Total larenjektomi sonrası hastaların kliniği parsiyel olanlara göre daha rahat seyreder. Hastanede yatış süreleri daha kısadır. Total larenjektomi sonucu respiratuvar kanal ile digestif kanal birbirinden bağımsız olur. Total larenjektomi sonrasında nazal mukozada atrofi oluşabilmektedir(59,60).Trakeostomi ile üst solunum yollarının hava ile irtibatı kesilmektedir. Bu da nazal mukozada birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Daha önceki çalışmalarda larenjektomi sonrası hastaların hipoosmi- anozminin olacağı bunun da larenks ile burun arasındaki nöronal etkileşimin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Total larenjektomili hastalarda olfaktuar aktivitenin değerlendirilmesi için birtakım çalışmalar yapılmıştır. Megumi ve arkadaşlarının 29 hastalık çalışmalarında olfaktuar aktivite olfaktometre ile preop ve postop 3,6 ve 12. ayda yapılan çalışmalarında hastaların preop ve

postop olfaktometre değerleri anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların nazal mukozasında atrofi görülmesine rağmen olfaktuar mukozada bir değişiklik olmadığını gözlemlediler (63). Bazı larenjektomili hastalarda ise bukofarengal havayı kullanarak konuşabildiği ve koku alabildiği saptanmıştır. Moore ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu hastalarda olfaktuar aktivitenin sağlam olduğu ancak nazal mukozada havalanma olmadığı için hastaların koku almadığını belirtmişlerdir (8).

Bizim yaptığımız çalışmada gerek kontrol grubunda gerekse ameliyat grubundan total 19 diyabetik hasta incelendi. Bu hastaların mukosilyer klirensini sakarin testi ile değerlendirdik ve diyabetinde mukosilyer klirens üzerindeki etkilerini araştırdık. Diyabetes mellitusta kan akımının bozulmasına bağlı septal perforasyonlar ve enfeksiyona yatkınlıklar gözlenebilmektedir (45). Cody 1981 yılında kontrolsüz diyabet hastalarında fungal enfeksiyonların daha fazla olduğunu kaydetmiştir (46). Yue yaptığı çalışmada nazal membrandaki kurumaya bağlı nazal mukosilyer sistemde bozulmalar olabileceğini kaydetmiştir. Nazal mukustaki artan viskositeye bağlı olduğunu düşünmüştür. Tüm vücuttan elektrolit ve su kaybına bağlı ozmotik diürez ile küçük damar anormalliklerine bağlı viskosite artışıının sonucunda nazal mukosilyer klirens bozulmaktadır (6). Bu sebeple diyabetik hastaların nazal problemlerinin tedavisinde nazal mukozayı nemlendiren solüsyonların kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda < 2yıl grubunda (ağustos 2003-ağustos2005 arası ameliyat olan grup) DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:1,5 p=0,001). > 2yıl grubunda (ağustos 2003 ten önce ameliyat olan grup) DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:3,5 p=0,037). Aynı şekilde kontrol grubunda DM (-) grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı ortalamaları DM(+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:15,5 p=0,0001).

Literatürle uyumlu olarak ameliyat grubundaki diyabetik hastaların mukosilyer klirens zamanı diyabetik olmayanlara göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlam içermekteydi. Aynı şekilde kontrol grubundaki diyabetik hastaların mukosilyer klirens zamanı diyabetik olmayanlara göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uygun olarak diyabet hastalığının vücudun tüm organlarını etkilemesi gibi nazal mukozada da etkileri olduğu ortaya çıkmıştır.

Mukosilyer klirensin bozulmasında etkili diğer bir faktörde sigaradır. Mukusun visko elastik özelliklerindeki değişiklikler, sigaranın silyotoksik etkileri mukosilyer klirensi bozmaktadır (47,48). Vastag ve arkadaşlarının 71 kişilik sigara içen hasta üzerinde yapmış olduğu mukosilyer klirens incelemesinde aynı zamanda kronik bronşit rahatsızlığı olan hastalarda mukosilyer klirensin daha da kötü olduğunu tespit etmişlerdir (75).

Stanley ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 29 sigara içen ve 27 hiç sigara içmemiş kontrol grubunda sakarin testi ile nazal mukosilyer klirens zamanı ölçtüler. Sigara içenlerde mukosilyer klirens zamanı ortalamasını 20.8 dk sigara içmeyenlerde mukosilyer klirens zamanını 11.1 dk olarak ölçtüler ve sigara içenlerde mukosilyer klirensin bozulduğunu tespit ettiler. Aynı çalışmada nazal mukozanın mikroskopik incelemesinde düzenli sigara içenlerde silyaların sayısında azalma ve mukusun viskoelastik yapısındaki değişiklikler mukosilyer klirensi bozmakta olduğunu gösterdiler (5). Bizim çalışmamızda da ameliyat ve kontrol gruplarında sigara içenler mevcuttu. Her iki grupta da sigara içenler ve içmeyenlerin mukosilyer klirens zamanları ölçülerek karşılaştırma yapıldı. < 2yıl grubunda (ağustos 2003-ağustos 2005 arası ameliyat olan grup) sigara içmeyenlerin mukosilyer klirens zamanı ortalamaları sigara içenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:6,5 p=0,001). > 2yıl grubunda (ağustos 2003'den önce ameliyat olan grup) sigara içmeyenlerin mukosilyer klirens zamanı ortalamaları sigara içenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:13,5 p=0,022). Aynı şekilde kontrol grubunda

sigara içmeyenlerin mukosilyer klirens zamanı ortalamaları sigara içenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (MW:68 p=0,01). Bunun sonucunda sigara içenlerde içmeyenlere göre mukosilyer klirens zamanı uzamış olarak bulundu.

James ve arkadaşlarının, yaşın nazal mukosilyer klirens ile ilişkisi olup olmadığını anlamak için yapmış olduğu çalışmada yaşları 11 ile 90 arasında değişen gönüllü bireylerin nazal mukosilyer klirens zamanını incelemişlerdir. Bu çalışmada silyer vurum frekansının azaldığını ve silyaların santral mikrotübüllerinde düzensizlikler olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sebepten 40 yaş ve üzerinde nazal mukosilyer klirensin azaldığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada cinsiyetin mukosilyer klirens üzerinde etkisi olmadığını fark etmişlerdir (61). Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, radyoaktif madde klirensi ile mukosilyer klirens ölçümlerinde yaşa bağlı çok belirgin bir farklılık bulunmamıştır (62). Çalışmamızda ağustos 2003'ten önce total larenjektomi yapılan hastaların yaş ortalaması $57,89 \pm 7,71$, ağustos 2003-ağustos 2005 arası ameliyat olanların yaş ortalaması $56,9 \pm 8,42$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $50,47 \pm 9,52$ olmasına rağmen patolojik bir mukosilyer klirens oranına rastlanmadı. Ayrıca çalışmamızda 17 kadın ve 58 erkek mevcuttu bunların kendi aralarında yapılan mukosilyer klirens zamanı karşılaştırmasında literatürle uyumlu olarak cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Total larenjektomili hastalarda nazal kavitedeki hava akımının kesilmesine bağlı endonazal sıcaklıkta (38,49,50) ve nem miktarındaki artış (51) ve mukustaki kıvamındaki değişiklikler (52), nazal siklusun kaybolması (53), endonazal kan akımının azalması (54) sonucu erken dönemde mukosilyer klirens artmaktadır. Öte yandan nazal fonksiyonun olmamasına bağlı trakeabronşiyel seviyede filtrelenmemiş hava akımının direkt etkisine göre bağlı erken dönemde hipersekretuar faz oluşmakta ve mukosilyer klirens artmaktadır (55). Maurizi ve arkadaşları 1986 yılında yaşları 40 ile 70 arasında değişen 40 erkek hastaya, total larenjektomi yapılmadan önce ve yapıldıktan 2 ay sonra sakarin testi ile nazal mukosilyer

klirens ölçümü yaptılar. Hastaların postop 2. ayda nazal mukosilyer klirens zamanını düşük buldular ve mukosilyer klirens hızında artış saptadılar ve bunu erken hipersekretuar faza bağlı olduğunu belirttiler(7).

Dixon ve arkadaşları larenjektomili hastaların nazal mukozasını incelediler ve normalde silyer inaktivite olan bölgelerde belirgin bir aktivite artışı ve skuamoz epitelin silyalı kolumnar epitele dönüştüğünü tespit ettiler. Nazal mukozal transit zamanının hızlanmış olduğunu ve nazal mukozada pembe renkten hafif mor renge dönüşüm olduğunu tespit ettiler (51).

Todisco ve arkadaşlarının yapmış olduğu 21 total larenjektomi ve 10 konservatif larenjektomi yapılan hastanın mukosilyer klirens incelemesinde total larenjektomiden 2 ay sonra hipersekretuar faza bağlı mukosilyer klirens artış saptadılar. Aynı çalışmada total larenjektominin 1. yılında progresif bronşiyel obstrüksiyon ile trakeanın bakteriyel enfeksiyonlarında artış saptamışlardır. Bu yüzden de total larenjektomi yapılan hastaların preop ve postop dönemde akciğer fonksiyonları, hava yolu dinamikleri, mukosilyer fonksiyon ve trakeal bakteriyoloji açısından bir bütün olarak değerlendirilmesinin uzun dönem prognoz ve tedavi açısından faydalı olacağını belirttiler (55).

Aynı şekilde Moore ve arkadaşlarının 23 kişilik larenjektomili hasta ve 10 kişilik kontrol grubu içeren çalışmasında Larenjektomili hastaların nazal mukozasını elektron mikroskopisi ile incelediler ve daha yoğun silyalı nazal epitel tespit ettiler. Aynı çalışmada nazal sakarin klirens zamanını $13,4 \pm 1,25$ dk kontrol grubunda ise $18 \pm 1,47$ dk olarak tespit ettiler. Böylece total larenjektomili hastalarda nazal mukosilyer klirensin artmış olduğunu gösterdiler(8). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da total larenjektomi yapılmış hastalarda erken dönemde mukosilyer klirens zamanı kısalmış olarak bulundu. Ağustos 2003-05 arası ameliyat olan grupta (< 2 yıl grubunda) nazal mukosilyer klirens zamanı ortalaması $8,15 \pm 2,06$ dk, ağustos 2003'ten önce total larenjektomi olan grupta (>2 yıl grubu) nazal

mukosilyer klirens zamanı ortalaması $23,79 \pm 5,58$ dk, kontrol grubunda nazal mukosilyer klirens zamanı ortalaması $14,5 \pm 3,55$ olarak bulunmuştur. <2yıl grubunun Mukosilyer Klirens Zamanı > 2 yıl grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuştur ($p < 0,0001$) sonuç olarak total larenjektomi yapılan hastalarda erken dönemde nazal mukosilyer artmakta ve klirens zamanı düşük bulunmaktadır.

Maurizi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada total larenjektomi yapılan hastalarda uzun dönemde kısa dönemdekinin tam tersine mukosilyer klirens zamanı uzamış olarak bulunmuştur(7). Benzer çalışmalarda bu mukosilyer klirensin uzamasını saprofitik bakteriler için uygun koşullar oluşması neticesinde ikincil enfeksiyonlar gelişmesi, bunun da kronik inflamatuvar olaylara bağlı epitelyal değişiklikler ve mukozal atrofiye bağlı olduğu gösterilmiştir (39,41,56,57). Çalışmamızda total larenjektomi yapılmış hastalarda uzun dönemdeki nazal mukozadaki değişiklikleri anlamak için ağustos 2003 ten önce ameliyat olmuş 19 hastanın mukosilyer klirens zamanı ölçüldü ve kontrol grubu ve postop erken dönemdeki hastalarla karşılaştırıldı. Uzun dönemde hastaların mukosilyer klirens ölçüm ortalaması $23,79 \pm 5,58$ dk olarak hesaplandı ve normal değerlerden (normal aralık 9-17 dk) uzun bulundu. Kronik dönemde nazal mukozadaki farklılaşmalar sonucunda mukosilyer klirens zamanında uzama olmakta bunun da saprofitik bakteriler ile oluşan ikincil kronik enfeksiyonlardan kaynaklanan nazal mukozadaki atrofi, nem miktarındaki azalma, endonazal sıcaklıktaki azalma vb değişikliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak total larenjektomi yapılan hastalarda trakeostomi nedeniyle respiratuvar ve digestif sistemin birbirinden ayrılmasına bağlı nazal mukozada erken dönemde hipersekretuar faz oluşmakta ve erken dönemde nazal mukosilyer klirens artmaktadır. Öte yandan uzun dönemde ise kronik enfeksiyonlara bağlı nazal mukozada atrofi oluşmakta ve buna bağlı olarak nazal mukosilyer klirens bozulmaktadır. Ayrıca Diyabetes Mellitus hastalığında tüm vücuttan elektrolit ve su kaybına bağlı ozmotik diürez ile küçük damar

anormalliklerinden kaynaklanan viskosite artışının sonucunda nazal mukosilyer klirens bozulmaktadır. Benzer şekilde sigara içenlerde sigaranın siliyotoksik etkilerinden kaynaklanan siliyaların sayısında azalma ve mukusun viskoelastik yapısındaki değişiklikler nazal mukosilyer klirensi bozmakta olduğunu göstermiştir . Bunların dışında cinsiyet nazal mukosilyer klirens üzerinde belirgin bir fark yaratmamaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada total larenjektomi yapılan hastalarda nazal mukosilyer aktivite ölçümü yapılmış kendi aralarında, sigara içenler, diyabetik olanlar ve normal populasyonla karşılaştırmıştır ayrıca total larenjektominin erken ve geç dönemdeki nazal mukozadaki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamıza Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ocak 1998 ve ağustos 2005 tarihleri arasında total larenjektomi olmuş 39 hasta ile 36 sağlıklı gönüllü birey katılmıştır. Total larenjektomi yapılan hastalar nazal mukozadaki erken ve geç değişiklikleri tespit etmek için ağustos 2003'ten önce ameliyat olanlar(>2yıl grubu) ve ağustos 2003'ten sonra ameliyat olanlar(<2yıl grubu) olmak üzere 2 grupta incelendi. Aynı zamanda çalışma grubumuzdaki diyabetik hastalar ve sigara içenler için ayrı gruplandırmalar yapıldı.

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mayıs 2005- eylül 2005 arasında Kulak Burun Boğaz kliniği'nde yapılmıştır. Tüm hastalara ve kontrol grubuna sakarin testi ile mukosilyer klirens ölçümü uygulanılmıştır. Hastaların kendi aralarında (diyabet olanlar-olmayanlar, sigara içenler-içmeyenler) mukosilyer klirens ölçümü yapılarak farklılık gösterip göstermediğine bakılmıştır. Ağustos 2003-05 arası ameliyat olan grupta (< 2 yıl grubunda) nazal mukosilyer klirens zamanı ortalaması $8,15 \pm 2,06$ dk, ağustos 2003'ten önce total larenjektomi olan grupta (>2 yıl grubu) nazal mukosilyer klirens zamanı ortalaması $23,79 \pm 5,58$ dk, kontrol grubunda nazal mukosilyer klirens zamanı ortalaması $14,5 \pm 3,55$ olarak bulunmuştur. Ameliyat grubunda diyabetes mellitusu olan hastaların nazal mukosilyer klirens zamanı, diyabet olmayanlara göre daha uzun bulundu ve istatistiksel bir anlam içermekteydi. Aynı şekilde kontrol grubunda da diyabeti olan hastaların nazal mukosilyer klirens zamanı, diyabet olmayan hastalara göre daha uzun olarak tespit edildi. Diğer bir

parametre olan sigara içimi de grupların kendi içlerinde karşılaştırıldığında, sigara içenlerin nazal mukosilyer klirens zamanı sigara içmeyenlere göre daha uzun bulundu.

KAYNAKLAR

1. Keleş N: Nazal spreylerde kullanılan benzalkonyum klorürün mukozal etkileri. *Turk Arch otolaryngol* 2003;41:31-35
2. Houtmeyers SE , Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur respir J* 1999;13:1177-1188(medline) .
3. Bush A.Cole P, hariri M, Mackay I, Philip SG, O callaghan C, Wilson R, Warner JO. Primary ciliary dysknesia : diagnosis and standarts of care. *Eur respir J* 1998;12: 982-988(medline)
4. Tsang Kw, rutman A, Kanthakumar K, Belcher J, Lund V, Roberts De, Cole PJ, Wilson R. Haemophilus influenzae infection of human respiratory mucosa in low concentrations of antibiotics. *Am. J respir crit Care med* 1993;48: 201-207.
5. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, MacWilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1986; 41: 519-23.
6. Yue W.L. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Laryngology and Otology* 1989; 103: 853-55.
7. Maurizi M., Paludetti G., Almadori G., Ottaviani F., and Todisco T. Mucociliary clearance and mucosal surface characteristics before and after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1986; 102: 136-145.
8. Moore-Gillion V. The nose after larygectomy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1985; 78: 435-9.

9. Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Richardson M.A., Schuller D.E.: Otolaryngology head & neck surgery. 1998; 116: 2229-36.
10. Kaya S.. Larenks hastalıkları. 2002; 22: 684-703.
11. Boca E.: Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Ann Otol* 100:261,1991.
12. Goepfert H, et al: Treatment of cancer of the supraglottic larynx. In: CE Silver ed. Laryngeal Cancer, thieme medical publ. New York 1991, 176.
13. Johnson JT. Et al: Outcome of open surgical threaphy for glottic carcinoma. *Ann Otol* 102: 752, 1993.
14. Lawson W, Biler H, Suen JY: Cancer of the larynx. In Myers E, Suen JY eds. Cancer of the Head and Neck, 2nd ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1989, 533.
15. Martin H: Surgery of head and neck tumors, 3rd ed. Hoeber Harper Book New York 1961, 345.
16. Murty GE, Diver JP, Bradley PJ: Carcinoma insitu of the glottis. *Ann Otol Rhinol* 102: 592, 1993.
17. Basut 0, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı.htm 2005(medline)
18. Lale A.M., Mason J.D., Jones N.S.: Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol* 1998;23: 388-96.
19. Scadding G.K.: Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 2000;22: 893-5.
20. Richards D.H.: Preservation of nasal sprays. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 595-6.

21. Bailey BJ: glottic carcinoma in BJ Bailey, HF Biler eds. *Surgery of larynx*. WB Saunders Comp philadelphia 1985,257
22. Oguthorpe JD, Putney FJ: Open surgical management of early glottic carcinoma. *Otol clin North Amerika* 30 :87,1998.
23. Hoyt DJ, et al: The effect of head and neck radiation therapy on voice quality. *Laryngoscope* 102:477,1992.
24. Mc Quirt wf, Browne JD: Management decisions in laryngeal carcinoma in situ. *Laryngoscope* 101:125,1991.
25. Smel W , et al: Role of radiation therapy in the management of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope* 103: 663,1993
26. Tucker HM: *The Larynx* , 2nd edition Thieme med. Publ New York 1993,298.
27. Bailey BJ: Partial laryngectomy and laryngoplasty. *Trans Amer Acad Ophth Otolaryng* 70:559,1966
28. Mercke U, Hakansson CH, Toremalm NG. The influence of temperature and mucociliary activity. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1974; 78: 444-50.
29. Dalhamn T. Mucus flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant agents. *Acta Physiol Scand* 1956; 36: Suppl. 1231.
30. Andersen I, Lundqvist B, Proctor GE. Human response to 78-hour exposure to dry air. *Arch Environ Health* 1974; 29: 319-24.
31. Wanner A. State of the art. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Resp Dis* 1977; 116: 73-125.
32. Breuninger H. Über das physikalisch-chemische Verhalten des Nasenschleims. *Arch Ohr Nas Kehlk-Heilkd* 1964; 184: 133-8.

33. Andersen I, Lundqvist B, Jensen PL, Proctor GE. Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Arch Environ Health* 1974; 28: 31-9.
34. Asmundsson T, Kilburn KH. In: Dulfano MJ: Sputum. Springfield: Charles C. Thomas, 1973.
35. Dalhamn T. The effect of cigarette smoke on ciliary activity in the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol* 1959; 70: 166-8.
36. Wanner A, Hirsch JA, Greneltch DE. Tracheal mucous velocity in beagles after chronic exposure to cigarette smoke. *Arch Environ Health* 1973; 27: 370-1.
37. Reimer A, Von Mecklemburg C, Toremalm NG. The mucociliary tract. III. A functional and morphologic study of humans and animals with special reference to maxillary sinus diseases. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1978; Suppl. 335.
38. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96: 651-4.
39. Maurizi M, Paludetti G, Todisco T, Almdori G, Ottaviani F, Zappone C. Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis. *Rhinology* 1984; 22: 233-40.
40. Wanner A. Allergic mucociliary dysfunction. *Laryngoscope* 1983; 93: 68-70.
41. Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Almdori G, Zappone C. Adenoid hypertrophy and nasal mucociliary clearance in children. A morphologic and functional study. *Int J ped Otorhinolaryngol* 1984; 8: 31-42.

42. Sanchis J, Dolovich M, Eng P, Rossman C, Wilson W, Newhouse M. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1973; 288: 651-654.
43. Pavia D, Sutton PP, Agnew JE. Measurement of bronchial mucociliary clearance. *Eur J Resp Dis* 1983; 64: Suppl. 127.
44. Sackner MA. Mucociliary transport. *Ann Otol* 1978; 87: 474-83.
45. Montgomery, W.W. (1979) *Surgery of the Upper Respiratory System* First ed. Lea & Febiger, Philadelphia, p.343.
46. Cody, D. T. R., Kern, E. B. And KPearson, B. W. (1981) *Diseases of the Ear, Nose, and Throat*, First ed., Year Book Medical Publishers Company Inc., Chicago, p.184.
47. Kensler GJ, Battista SP. Components of cigarette smoke with ciliary depressant activity. *N Engl J Med* 1963; 269: 1161-6.
48. Ballenger JJ. Experimental effect of cigarette smoke on human respiratory cilia. *N Engl J Med* 1960; 263: 832-5.
49. Simon H, Drettner B, Jung B. Messung des Schleimhauttransportes in menschlichen Nase mit Cr markierten Harzkugelchen. *Acta Otolaryngol* 1977; 81: 515-24.
50. Frances R, Alessandro D, Lippman M, Proctor DF, Albert RE. Effect of cigarette smoke on particle transport on mucociliary mucosa of donkeys. *Arch Environ Health* 1970; 21: 25-31.
51. Dixon FW, Hoerr NL, McCall JW. The nazal mucosa in laryngectomized patients. *Ann Otol* 1949; 58: 535-47.
52. Ewert G. On the mucous flow rate in the human nose. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1965; Suppl.200.

53. Keuning J. On the nasal cycle. *Rhinology* 1968; 6: 1-2.
54. Bende M. Blood flow in human nasal mucosa after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96: 529-31.
55. Todisco T, Maurizi M, Paludetti G, Dottorini M, Merante F. Laryngeal cancer: long-term follow-up of respiratory functions after laryngectomy. *Respiration* 1984; 45: 303-15.
56. Mygind N, Viner AS, Jackman N. Histology of nasal mucosa in normals and in patients with perennial rhinitis. A blind study of plastic embedded specimens. *Rhinology* 1974; 12: 131-6.
57. Maurizi M, Tricarico L, Paludetti G, Pitzurra L, Altissimi G, Vissani P. La flora batterica del naso faringe e trachea prima a dopo laringectomia. *Nuovo Arch It Otol* 1980; 4: 661-71.
58. Corbo M G, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole P J. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Archives of Disease in childhood*, 1989; 64:546-550
59. Hoye, R.C., Ketcham, A.S and Henkin, R.I. Hypoosmia following paranasal sinus exenteration or laryngectomy. *Am.J.Surg*, 1970;120:485-491
60. Henkin R.I, and Larson A.L. On mechanisms of hypoosmia following laryngectomy in man. *Laryngoscope* 1972;82:36-843
61. Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., Lam W.K., Zheng L., Tipoe G.L., Sun J., Leung R., and Tsang K.W. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001; 163:983-88.
62. Mortensen J, Lange P, Jorgen N, Groth S. Lung mucociliary clearance. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 953-961.

63. Fujii M., Fukazawa K., Hatta C., Yasuno H., and Sakagami M. Olfactory acuity after total laryngectomy. *Chem Senses*, 2002; 27: 117-21.
64. Welsh L W, Welsh JJ, Rizzo TA: Internal anatomy of the larynx and spread of the cancer. *Ann otol Rhinol Laryngol* 1989;98:228
65. Som ML: Conservation surgery for carcinoma of supraglottis. *J Laryngol otol* 1970;84:665
66. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th ed, St Louis: Mosby, 1996; 313-329
67. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th edition, Philadelphia: WB Saunders Company 1994; 745-6
68. Stevens A, Lowe J. Pathology. London: Mosby, 1995; 212-7
69. Maier H, Gewelke U, Dietz A, et al. Risk factors of cancer of the larynx: Results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngol Head Neck surg* 1992;107(4):577-582
70. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1992;69(9):2244-51
71. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(6):441-48
72. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP, carcinoma of the subglottic area. *Laryngoscope* 1975;85(9):1417-1423
73. Clevens RA, Esclamado RM, Hartson DO, et al. Voice rehabilitation after total laryngectomy and tracheoesophageal puncture using nonmuscle closure. *Ann otol Rhinol laryngol* 1993;102(10):792-6

74. Deitmer T. Physiology and pathology of the mucociliary system. Special regards to mucociliary transport in malignant lesions of the human larynx. *Arc Otorhinolaryngol* 1989; 43: 1-136.

75. Vastag E., Matthys H., Zsomboki G., Köhler D., & Daikeler G. Mucociliary clearance in smokers. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 107-113.