



## OROFARİNGİYAL YUTMANIN FİZYOLOJİ VE NÖROLOJİSİ

### PHYSIOLOGY AND NEUROLOGY OF OROPHARYNGEAL SWALLOWING

Cumhur ERTEKİN İbrahim AYDOĞDU Yaprak SEÇİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: yutma, orofarinks, yutma fizyolojisi, nörojenik disfaji

Key Words: swallowing, oropharynx, swallowing physiology, neurogenic dysphagia

### ÖZET

*Disfaji, nöroloji alanında çok sık görülen ve hastalık gidişini kötüleştiren bir semptom kompleksidir. Disfaji ile mücadele edebilmek için önce bu olayı elektrofizyolojik olarak objektif bir şekilde ortaya koymak gerekir. Şimdiye dek geliştirilen tek bolus analizi ve disfaji limiti gibi basit nörofizyolojik yöntemlerle bu kolaylıkla sağlanabilir. Bu şekilde sadece disfajinin varlığı ortaya konmuş olmaz, ayrıca tanı, tedavi ve prognoza yönelik bilgiler elde edilir. Bu yöntemler basit, her EMG laboratuvarında uygulanabilen çok zaman almaya yönelik yöntemlerdir. Bu yöntemlerle birlikte orofaringiyal yutmanın fizyolojisi ile nörolojisini bu gözden geçirmede sunuyoruz.*

### SUMMARY

*Dysphagia is a symptom complex causing difficulties in disease progress and frequently seen in neurological disorders. To treat dysphagia, first of all, we try to put forward dysphagia by electrophysiological methods objectively. We can easily obtain this by single bolus analysis and dysphagia limit methods. By this way, not only we achieve etiological factors of dysphagia, but also we can get more information about treatment and prognosis. These type of methods are simple and easily applicable in every EMG laboratories and not taking too much time to apply. In this paper, we present this review including physiology and neurology of oropharyngeal swallowing.*

### GİRİŞ

Yutma, kompleks bir sensorimotor olaydır. Hem istemli hem de istemsiz devinimleri içerir. Belirli bir zaman sırası içinde dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak, farinks, larinks, özefagus 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 (1). SSS içindeki yapılar, Yazışma adresi: Cumhur Ertekin, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 08.10.2002; kabul tarihi: 10. 10. 2002

kraniyal sinirler ve çizgili kaslar hep birlikte orofaringiyal 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 (2,3).

Acil hekimlikte %13-14 oranında disfaji sorunu ile karşılaşmaktadır (4). Genel popülasyonda ise yutma bozukluğunun %6 oranında ortaya çıktığı öne sürülmüştür (2,3).

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 (5, 6, 7).

Nörolojik kökenli yutma bozukluklarının bu denli yüksek sıklıkta görülmesine karşın, bu konuya nörolog ve nörofizyologların ilgi ve dikkatleri çok düşük düzeyde kalmıştır (8). Bir örnek vermek gerekirse, Amerikan Nöroloji Akademisi'nin son 5 yıldaki yıllık toplantılarında 4500 özet yayınlanmıştır ve bunların içinde ancak 5 özet yutma ile ilgili bulunmuştur. Bundan daha da kötüsü, nörologların çoğu disfajiyi nörolojiye ait bir problem olarak görmemektedirler (9).

Disfajinin bir çok tanımı vardır. En basit deyiş ile gıdaların ağızdan mideye hareket etme zorluğu şeklinde söylenebilir (4). 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 orofaringiyal 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). Birinci başlangıç dönemi oral dönem (oral hazırlama fazı da dahildir), faringiyal dönem ve özefagiyal dönem.

### YUTMANIN ORAL DÖNEMİ

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 farinkse doğru gönderilmiş olur. Burada dil ve dil tabanı çok aktif görev almaktadır. Ağız

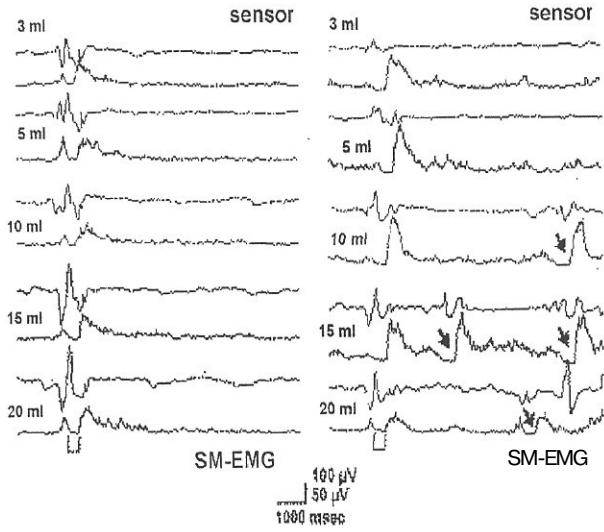
tabanında bulunan suprahoid-submental kasların dili yukarı kaldırmada önemli görevleri vardır. Submental (SM) kaslar bunu yaparken hyoid kemik ile bağlantıları nedeni ile dolaylı olarak larinksin yukarı çekilmesini tetikler. Bu dönem içinde dudak ve yanak kaslarının kontraksiyonu (orbikularis oris, buccinator kaslar gibi) çok önemlidir. Bu şekilde ağız boşluğunun sıkıca kapatılması katı veya sıvı lokmaların dışarıya kaçmasını engeller. Ağız ve çenenin kapatılmasında masseter gibi çene kapatıcı kasların rolü de vardır (V ve VII. kraniyal motor sinirler). Bu dönem, yutmanın faringiyal döneminin tetiklenmesi ile sonlanır.

Yutmanın oral dönemden faringiyal döneme geçişini hazırlayan nöral mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak burada eylem olarak dilin (XII. Kraniyal sinir) ve ağız tabanı kasları yani SM kaslarının istemli yutmanın başlamasında çok önemli olduğu görülmektedir. Bu kasların sıralı ve koordinasyon içinde kasılmalarında kortikobulber kontrol ve sürümün gerekli olduğunu özellikle istemli yutma işlevinde belirgin olduğunu bilmekteyiz, istemli yutma dışında bilinç dışı (uyku ve yemek araları) salya yutma gibi spontan ve/ya refleks yutmalar olduğunu da bilmekteyiz. Bu tür yutmalar bilincimiz dışında oluşmaktadır ve bunlar için kortikobulber sürüme gereksinim olmaz (11). Daha çok ağız içinde biriken salyanın otomatik ve periyodik yutma devinimleri içinde atılmasına yönelik bir görevi üstlenmişlerdir. Bununla beraber gerek istemli yutmada gerekse spontan yutmada bir refleks mekanizma söz konusudur. Ağız içinde tonsilla kıvrımları dil tabanı ve orofaringiyal mukoza gibi bölgelerdeki reseptörlerden kalkan duysal girdilerin istemli başlatılan yutmaların tetiklenmesinde önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır (IX ve X. Kraniyal duyum sinirleri). Duysal girdiler, tükürük, sıvı veya katı gıdaların yutulması sırasında dil ve palatofaringiyal mekanoreseptörlerin ve orofaringiyal mukoza reseptörlerinin aktivasyonu ile uyartılıp, SSS'ye gönderirler (12- 14). Bununla beraber orofaringiyal yutmada mukozal reseptörlerin etkisi çok fazla tartışma konusu olmuştur (15-19). Son zamanlarda istemli yutmayı tetiklemede orofaringiyal mukoza reseptörlerinden yükselen duysal girdilerin rolü gösterilmiştir ve bu mukozal reseptörlerin topikal anestezisi ile yapay olarak orofaringiyal disfaji ve laringiyal aspirasyon meydana gelmektedir (20) (Şekil 1). Yinelemek gerekirse orofaringiyal mukozada oturan duysal reseptörler, istemli başlatılan yutmada yutmanın güvenli gitmesi açısından gereklidir ve SSS'ye yutulmakta olan lokmanın hacmi ve kıvamı konusunda bilgiler gönderirler (8, 11, 21-23).

### YUTMANIN FARİNGİYAL DÖNEMİ

Anatomik olarak bakıldığında ağız boşluğu ve farinks ayrılmış iki bölge gibi görünürler. Ancak fizyolojik olarak ele alındıklarında bu iki bölgenin birbiri ile integre 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 faringiyal dönemin birbiri ile yüksek derecede ilgi ve integrasyon içinde olduğu görülür. Fonksiyonel açıdan her iki bölgeyi birbirinden ayırmak çok zordur. Bu yakın ve anlamlı ilişki nedeniyle OROFARİNGİKS ve OROFARİNGİYAL YUTMA terimleri sıklıkla kullanılır. Bununla beraber, oral dönemin istemin ve korteksin kontrolü altında olduğunu, faringiyal dönemin ise bir tür refleks veya sıralı otomatik kas yanıtı olduğunu ve buna hava yolunu koruyucu bazı reflekslerin de katılacağını vurgulamak gerekir (8, 22, 24-26).



Şekil 1. Laringiyal sensor sinyali her trasede üstte olan kısımda gösterilmiştir, traselerin alttaki ikinci bölümü CP-EMG kaydını göstermektedir. Normal bir olguda topikal anestezi öncesi (A) ve sonrası (B) distaji limiti incelemesi sonucunda anestezi öncesi normal olan limitin (A), anestezi sonrası 10 mL'ye düştüğü görülmektedir (Literatür 20'den alınmıştır).

Oral kaviteden faringiyal 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 (27). Tetiklemeden sonra faringiyal dönemin tüm olayları özefagiyal döneme dek istem dışıdır ve başlıca beyin sapı yutma merkezinin kontrolü altında oluşurlar (10, 14, 28-30). Bu refleks ya da otomatik devinimler şöyle sıralanabilir.

a) Herşeyden önce yutarken hava yolu korunur. Bunun için nazal, laringiyal ve trakeal yollar korunmalıdır. Velofaringiyal istmusun kapanması, larinksin kapanıp yukarı çekilmesi ile bu durum sağlanır. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksin kapatır. Larinksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır. Bunun için submental/suprahoid kasların kontraksiyonu ile hyoid kemiğin ve dolayısıyla larinksin

yukarı çekilmesi söz konusudur. Bu aksiyon aynı zamanda laringiyal vestibulun kapatılması ve larinksin dil tabanı altında antero-superior olarak yer değiştirmesini kolaylaştırır (4).

b) Dilin bir pompa gibi lokmayı farinks ve özefagusa itişii ikinci önemli vital işlemdir. Bunun hemen arkasından farinks arkadan saran faringiyal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farinkste bulunan materyali süpürür, temizler ve özefagusa iter (1).

c) Üst özefagiyal sfinkter farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Üst özefagiyal sfinkter fibroelastik yapıya ilaveten çizgili kastan oluşmuş olan bir yapıdır. Sfinkter kasına da "krikofaringiyal kas (CP)" adı verilir. Yutmalar dışında bu kas tonik olarak kasılıdır ve EMG olarak aktiftir. Yutma sırasında bu sfinkterin suprahoid kasların larinksin 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 (11, 25, 31-33).

Bununla birlikte yutmanın faringiyal dönemi tamamlanır ve artık üst özefagiyal sfinkter bir sonraki yutmaya dek kapalı kalır. Keza, faringiyal dönemin sonlanması ile orofarinks bir kere daha solunum ve fonasyon görevlerine açık hale gelir.

## YUTMADA ÖZEFAGİYAL DÖNEM

Özefagiyal dönem temel olarak otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve tamamen istem dışıdır, yutmanın en yavaş kısmını oluşturur. Orofaringiyal disfajinin %75'inden çoğu nörolojik hastalıklar ile birlikte görüldüğünden (5,6) bu derleme sadece orofaringiyal yutma ve bozukluklarına sınırlı kalacaktır. Özefagiyal dönemden daha fazla söz edilmeyecektir.

## OROFARİNGİYAL YUTMADA NÖROFİZYOLOJİK İNCELEME

SSS hastalıkları, periferik ve kraniyal nöropatiler, çizgili kas hastalıkları nörojenik disfajiye yol açabilirler. Disfajik hastalarda lokmalar doğru şekil ve hızda özefagusa yönlendirilemez ve lokmanın yanlış yönelimi ile gıda parçacıkları, burun boşluğu, larinks ya da trakeaya kaçar. Disfajinin en önemli ve ciddi akut sorunu ya hava yolunun ani tıkanması ya da aspirasyon pnömonisidir. Daha kronik ve ciddi olan sorun ise dehidratasyon ve nutrisyonel bozukluktur. Bunların bir kısmını ve disfajiyi dikkatli biryatak-

başı muayenesi ile ortaya koyabiliriz. Ancak bu iki nedenden dolayı yeterli değildir.

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. (34,35,36). Bu nedenle ileri testlere gereksinim vardır.

b) İleri incelemeler yutma bozukluğunun mekanizmasını anlamak bakımından önemlidir ve ona göre tedavi ve koruma önlemleri alınacaktır (4,22).

Bu nedenle nöroloji içinde ve dışında çeşitli yardımcı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Disfajili hastayı inceleme yöntemleri (Literatür 22'den değiştirilerek hazırlanmıştır).

1-Yatak başı muayenesi: -Dil ve ağız motor kontrol bakışı -Oral/faringiyal refleksler -palatal refleks -öğürme refleksi (gag refleksi) -öksürme refleksi -Ağız içi duyu muayenesi -Laringoskop ile larinksin muayenesi (KBB uzmanı) - Akciğerlerin klinik ve radyolojik muayenesi - Nutrisyon ve hidrasyon muayenesi
2-Su yutma testleri
3-Videofluoroskopik, diğer radyolojik çalışmalar ve radyoizotop çalışmaları
4-Manometrik çalışmalar ve diğer faringo özefajiyal motilite testleri ve endoskopi
5-Klinik Nörofizyolojik çalışmalar
6-Kortikal uyarmı ve PET çalışmaları
7-Diğer (elektroglottografi, akustik analiz)

Bu testlerden 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, otolaringoloji klinikleri veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler son organ ile ilgili yöntemlerdir ve beyin, beyin sapı ve periferik sinir mekanizmalarına ışık tutucu değildirler (8,22).

Daha ileri radyolojik, manometrik ve ileri elektrofizyolojik testlerin kullanılmasından önce basit tarama testleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu hasta bir bardaktan su içerken

klinik gözlemlere ve sübjektif değerlendirmelere dayanır. Yutulan sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bir kol saati yardımıyla her bir yutmadaki laringiyal vertikal devinimler sayılabilmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu su yutma testleri yatakbaşı bakışından daha değerli bulunmuş olmakla beraber, güvenli ve her hastaya uygulanabilir yöntemler değildirler. Ayrıca disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler (36-40).

Aslında SSS ve yutmanın çevresel-sentral bağlantıları ile ilgili normal yutma fizyolojisine ait bilgilerimiz hala deneysel düzeydedir. Hemen hemen bütün bilgilerimiz koyun, siçan ve maymun deneylerinden gelen bilgilerden toplanmıştır. İnsan ve yutmanın nöral temeli konusunda bilgilere gereksinim vardır.

Son yıllarda yutma fizyolojisi ve nörojenik disfajiye ait bilgilerimiz nörolojinin iki dalında ilerleme göstermiştir. Bunlar nörogörüntüleme ve nörofizyolojidir.

## NÖROGÖRÜNTÜLEME VE NÖROFİZYOLOJİ

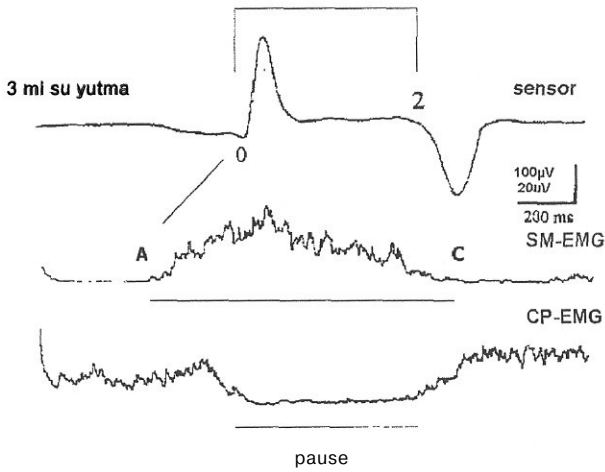
Yeni insan çalışmalarında anatomik "imaging" (CT scan, konvansiyonel MRI, volumetrik MRI ve fonksiyonel imaging- PRT, SPECT ve fMRI) çalışmaları SSS'nin bir çok bölgesinin yutma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında sensorimotor korteks, anterior insula, lateral ve mezial premotor kortikal bölgeler, serebellum ve subkortikal bölgeler sayılabilir. Genel olarak yutmayı temsil eden bölgelerde bu temsiliyetin "bilateral" olduğu bulunmuştur. Bunların başında sensorimotor korteks gelir (41-45). Bu bulgular yutma işlevinde SSS'nin geniş bir kompensasyon ve plastisite özelliği taşıdığı sonucuna vardırırmaktadır.

## NÖROFİZYOLOJİ

Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki elektrofizyolojik yöntemler yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir (8,20,21,23,25,26,31,32,46).

Faringiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeysel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştırılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus anterior (V.kraniyal sinir) ile geniohyoid kasından (XII.kraniyal sinir) total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldıracı olarak larinksin yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar (1,4,10,31,47-49). Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofaringiyal yutmanın total süresini de verir.

Yutma sırasında boyundaki tiroid ve krikoid kıkırdaklarının vertikal devinimleri kolaylıkla izlenir. Eğer buraya tiroid ve krikoid kıkırdakları arasına bir piezoelektrik devinim sensörü yerleştirilirse bu sensör yutma sırasında larinksin devinimlerini monitorize eder (31,50). Larinksin yukarı çıkışı önce ve iniş hareketi sonra olmak üzere iki defleksiyon meydana gelir. Bu iki defleksiyonun ölçülmesi bize indirek olarak faringiyal dönemin süresini verir. Ayrıca larinksin yükselme ve inişindeki zamansal ilişkiler hakkında bilgiler yansıtır. Laringiyal sensör ile SM-EMG birlikte kaydedilirse, örneğin verilen 3 mL suyun yutulması öncesi tetiklenme süresi hakkında da fikir sahibi olunur. SM-EMG'nin başlangıç noktasından, larinksin yükselmesini gösteren ilk defleksiyona dek olan zaman aralığı kortikobulber tetiklenme süresini bize verir. Bu ilişkiler Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Normal bir olgudan elde edilen larinks sensor sinyali, SM-EMG ve CP-EMG kaydı görülmektedir. 0-2, A-0 ve A-C süreleri ile CP-EMG pause kaydı üzerinde gösterilmiştir (literatür 26'dan alınmıştır).

Üst özefagiya sfinkterin krikofaringiyal kası (CP) konantrik bir iğne elektrod yardımı ile (veya tel elektrod) perkütan yolla direkt olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik değişkenlerle birlikte ölçülebilir (CP-EMG) (33).

Dudaklar, dil ve faringiyal konstriktör kaslar yutmanın değişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir (51). Laringiyal addüktör kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir (52). Bütün bu kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter kasına yüzeysel elektrodlarla yaklaşılabılır (51).

#### TEK LOKMA ANALİZİ

Şekil 2'de görüldüğü gibi 3 mL su verildiğinde, bireyin SM-kasları, CP-kası ve larinks devinimleri kolaylıkla incelene-

bilir. En üstte laringiyal sensörden elde edilen kayıt görülmektedir. Normalde larinkste iki devinim ve dolayısıyla sensörde iki defleksiyon oluşur. Bunlardan birinci defleksiyon ("0") yukarı larinks devinimini, ikinci defleksiyon ise ("2") ise aşağı larinks devinimini göstermektedir. Bu iki defleksiyonun başlangıç noktaları arasındaki interval (Şekil-2'de 0-2 intervali) bize larinksin yükselmesi, kapanması ve yukarıda kalması için gerekli olan zamanı yansıtır. Şekildeki ikinci trase yutma sırasındaki SM-EMG aktivitesini göstermektedir. SM-EMG'nin total süresi (A-C) yutmanın başlangıcı ve süresi hakkında yararlı bilgiler verir. Yukarıda değinildiği gibi SM-EMG'nin başlangıcından (A), larinksin yukarı devinimi başlangıcına (0) kadar olan zaman intervali ise (A-0 intervali), dil ve SM-EMG kaslarının istemli devinimi ile yaratılan faringiyal yutma zamanının tetiklenme süresini verir (Şekil-2'de A-0 intervali). Bu intervalin kortikobulber motor lifler tarafından kontrol edildiği, buna karşılık SM-EMG'nin geri kalan kısmının ise, bulber yutma merkezi tarafından kontrol edildiği saptanmıştır (11). Şekilde en altta görülen trase üst özefagiya sfinkterin CP-EMG sine ait aynı zamanda EMG kaydını göstermektedir. İstirahatte yüksek frekanslı bir tonik EMG aktivitesi bulunurken, bu tonik aktivite yutma sırasında ortadan kalkar (Şekil 2'de "pause"). Bu 400-600 msn süreli "CP-EMG pause" larinksin yukarı hareketi ile birlikte başlar ve larinksin aşağı deviniminden hemen önce sona erer ve bir rebound aktivite artışı ile sfinkter kapanır (31-33,53). Bu elektrofizyolojik olayların araştırılması, yutmanın değerlendirilmesi bakımından büyük önem taşır. Bu tip bir teste "single bolus analysis" (tek lokma analizi) diyoruz. Buradaki normal ölçümlerden sapma olduğunda disfajik hastada nasıl bir fizyopatolojik mekanizmanın işlediği hakkında fikir ediniriz (Tablo 2).

Tablo 2. Normal kontrol olgularında yapılan su yutma çalışmalarında elde edilen parametrelerin üst limitleri (Literatür 32'den alınmıştır).

Yaş Grubu	Disfaji Limiti (ml)	0-2 laringiyal relokasyon süresi	Yutma jitteri (msn)	Submental EMG süresi (msn)	A-0 intervali (msn)
17-39	>20	726	174	1064	495
40-59	>20	702	180	986	520
60-81	>20	688	216	1250	492

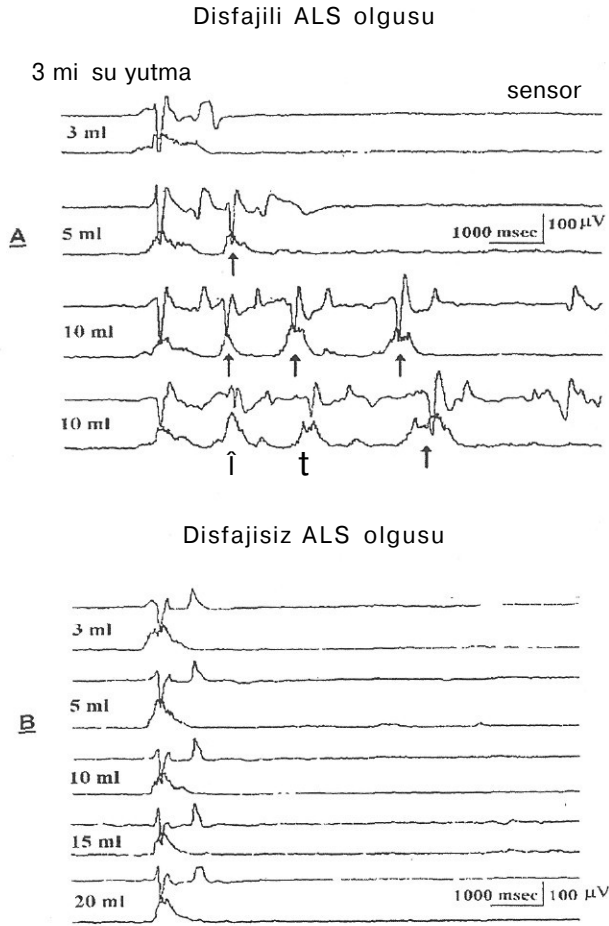
\* Distaji limiti 20 ml da altı kabul edilmiştir.

"A-0 intervali SM-EMG başlangıcı ile laringiyal sensörün ilk defleksiyonu arasındaki zaman dilimidir.

#### DISFAJİ LİMİTİ

"Single bolus analysis"ın yanısıra, disfaji varlığından kuşku duyulan bir hastada pratik olarak tanıyı destekleyen bir başka yöntem daha vardır. Dysphagia Limit (DL)= Disfaji limiti. DL, "piecemeal deglutition"= parçalayarak yutma denen bir fizyolojik yöntemdir. Normal bireyler 20 mL civarındaki suyu bir kerede yutarlar. Yutma bozukluğu olan hasta bunu yapamaz ve 8 saniyelik bir süre içinde 20 mL veya daha az miktarlardaki suyu iki veya daha fazla kerede yutma ihtiyacı duyar. Normal

bireyler 20 mL'den fazla su hacimlerinde iki veya daha çok yutma gösterirlerken, nörojenik disfajide 20 mL'den daha az su hacimlerinde bile iki ya da daha çok yutma olayı gözükür. Şekil 3'de görüldüğü gibi disfajili bir ALS hastası verilen su miktarlarını 5 mL sudan itibaren çift yutmaya başlamıştır. Bu hasta için 5 mL su onun disfaji limitidir (Şekil 3 A). Oysa disfajisi olmayan bir ALS hastası normal bireyler gibi 3'den 20 mL'ye dek artan hacimlerde verilen su miktarlarını tek defada yutmaktadır (Şekil 3 B). DL metodu, orofaringiyal disfajiyi objektif olarak gösteren çok duyarlı ve spesifik bir testtir. Hastanın disfajisinin şiddeti ile DL birbirine uyumlu hareket eder (22,25,32). Bu nedenle de disfajik hastayı izleme olasılığını da verir.



Şekil 3. 2 ALS olgusundan 3-20 mL su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir. (A) Disfajik ALS olgusu 5 mL den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerede bölerek yutmaktadır (ok ile gösteriliyor) Bu olguda disfaji limiti 5 mL. (B) Disfajisi olmayan bir ALS olgusunun ise 20 mL ye kadar verilen su miktarlarını bir kerede yuttuğu görülmektedir.

### NÖROJENİK DİSFAJİ MEKANİZMALARI

Sistematik olarak çalışıldığında çok değişik türdeki nörolojik hastalıklarda başlıca 4 tipte farklı disfaji mekanizması olduğunu söyleyebiliriz. Bu 4 farklı tipte nörojenik disfajiyi aşağıda olduğu gibi sıralamak olasıdır.

- I) Bulber yutma merkezi üzerine gelen kortikobulber eksitan ve inhibitör kontrolün yitimi.
  - II) Bulber yutma merkezinin bozukluğu.
  - III) Orofaringiyal kaslar üzerine ekstrapiramidal kontrol eksikliği.
  - IV) Orofaringiyal yutmada çizgili kas ve sinirlerinin bilateral disfonksiyonu.
- Bazı hastalar ve hastalıklarda birden çok mekanizma söz konusu olabilmektedir.

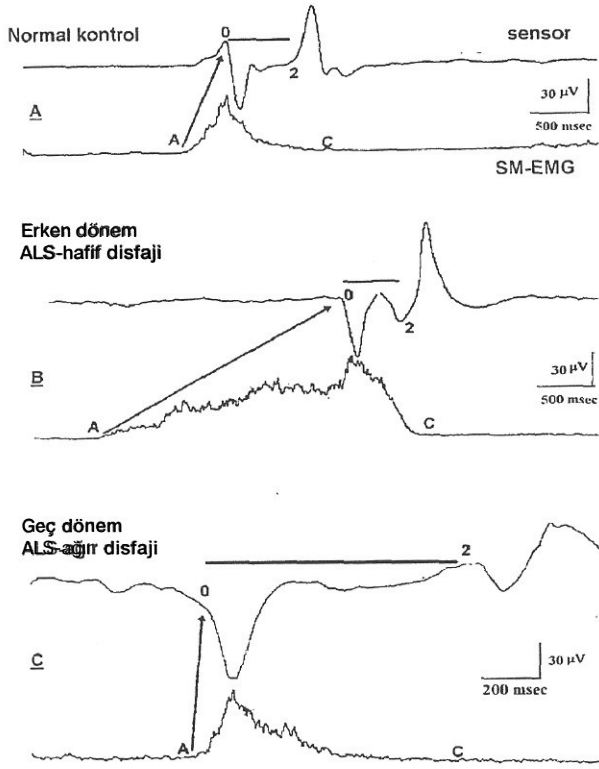
### I) BULBER YUTMA MERKEZİ ÜZERİNE KORTİKO-BULBER EKSİTAN VE İNHİBİTÖR SUPRASEG-MENTAL KONTROLÜN KAYBI

Bu tip bir patofizyolojik mekanizmayla oluşan disfajiye en çok Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığında rastlıyoruz. Bu hastalarda istemli başlatılan yutmanın tetiklenmesi gecikmiştir ve zamanla abolize olur, oysa spontan/refleksif yutmalar ve yutmanın faringiyal dönemi korunmuştur (Şekil 4). Bu bulguya ek olarak, CP-sfinkter kası, hiperrefleksif, hipertonic, diskoordine ve disinhibe hale gelmiştir. Bu değişimleri CP-EMG'deki kendine özgü değişimlerden anlamaktayız (Şekil 5). Tüm bunların sonucunda yutma olayında lokmanın transportunu sağlayan sistem ile larinksli bu sırada koruyan sistem arasında koordinasyon bozulur. Bu fizyopatolojik değişimler sonucu disfaji ve aspirasyon fenomenleri ortaya çıkar. Aspirasyon genellikle bir yutmayı izleyen dönemde olur. Çünkü yutulacak materyalin bir kısmı, hiperrefleksik üst özefagiyal sfinkter nedeni ile farinkste kalmıştır. Bu rezidüel gıda parçaları yutmayı izleyen hava yolu açılması sırasında kolaylıkla larinkse kaçır. Eğer protektif refleksler ve öksürük refleksi de bozulmuşsa, bir aspirasyon bronkopnömonisi oluşur. Tüm bu değişimler, kortikobulber inhibitör ve eksitator piramidal liflerin progresif dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar (21,30).

Multipl laküner enfarktlarla giden suprabulber felçli olgularda disfaji mekanizması ALS'dekine benzer. Burada ek olarak ekstrapiramidal sistemin disfonksiyonu da araya girmiştir. Çünkü bu hastalarda orofaringiyal yutma yavaşlamıştır, otomatik yutmalar azalmıştır ve ağızda bu nedenle salya birikimi ortaya çıkar (46,50, 54).

Disfaji, beyin sapı ve unilateral hemisferik "strok" olgularında çok sık meydana gelir. Yutma bozukluğunda ortaya çıkan tablonun özelliği ve derecesi, inmenin lokalizasyonuna ve inme sonrası yapılan incelemenin zamanına bağlıdır. Hemisferik tek taraflı infarktlarda yutmanın oral dönemi bozulmuştur ve faringiyal dönem yutmanın tetiklenmesi uzamıştır. Bunu yine uzamış A-0 zaman intervalinden anlamaktayız. Bununla beraber bu hastaların çoğunda disfaji birkaç hafta içinde düzelir (55,56). Tek yanlı hemisferik infarktlarda düzelmenin temel nedeni yutmanın kortikal temsiliyetinin bilateral olmasındandır. Buna ek olarak leze olmayan hemisferde faringiyal

temsiliyetin daha büyümesi yani yeni bir hemisferik reorganizasyon sonucu düzelme olmasındandır (57,58).



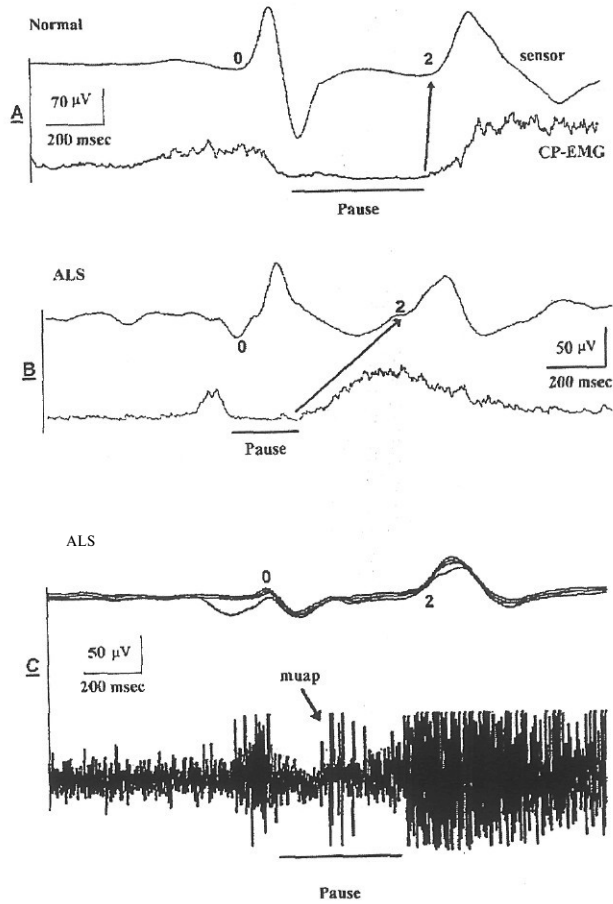
Şekil 4. Burada normal bir kontrol olgusu ile iki disfajik ALS olgusundan elde edilen traseler görülmektedir. Erken dönem hafif disfajik ALS olgusunda çok belirgin olarak A-0 ve A-C intervallerinde uzama saptanırken, ileri dönem ciddi disfajik olan ALS hastasında A-0 intervalinin belirgin kısaldığı ve hastanın refleks yutmaya başladığı görülmektedir (literatür 21'den alınmıştır).

Normal bir kontrol olgusu ile iki disfajik ALS olgusundan elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir. Erken dönem hafif disfajik ALS olgusunda çok belirgin olarak A-0 ve A-C intervallerinde uzama saptanırken, ileri dönemde ve ağır disfajisi olan ALS hastasında A-0 intervalinin belirgin kısaldığı ve hastanın refleks yutmaya başladığı görülmektedir. Larinksin yukarıda kalış süresinde (0-2 intervali) ise belirgin değişme olmamaktadır. Not: A ve B traselerinde tarama zamanlarının 500 msn, C trasesinde ise 200 ms olduğuna dikkat ediniz, (literatür 21'den alınmıştır).

## II) BULBER YUTMA MERKEZİNİN BOZULMASI

Medulla oblongata (bulbus) solunum ve yutma gibi yaşamsal işlevlerin bulunduğu bir düzeydir. Bulbusun her iki yanını kapsayan geniş lezyonları yaşamı tehdit altında bırakır. Buna beyin ölümü de dahildir. Hastalar ventilatör ve diğer önemli yaşam destekleri ile yaşamak zorunda kalırlar. Bu nedenle bir tek istisna ile hastalık halinde iken bulber yutma merkezini araştırmak çok zor ya da olanaksızdır. Tek istisna ise Wallenberg sendromudur. Burada tek yanlı lateral medüller infarkt ile yutma merkezlerini de içine alan bir disfonksiyon ortaya çıkar.

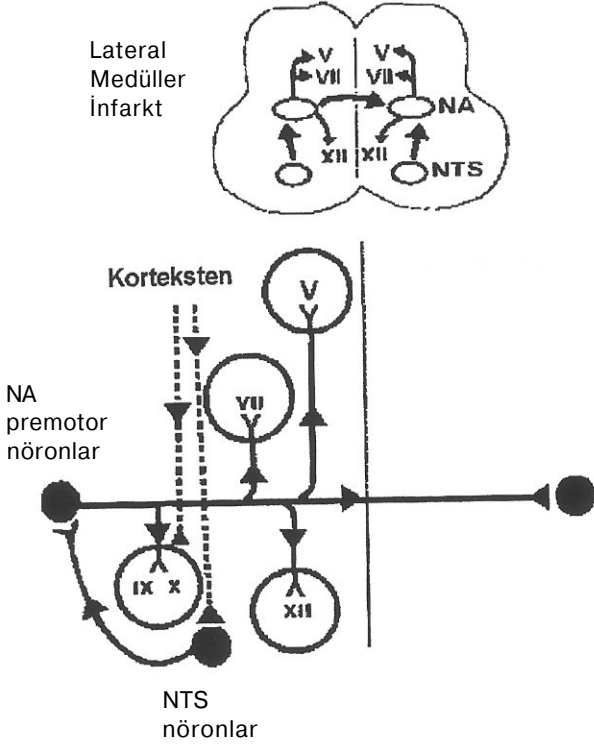
Wallenberg sendromuna geçmeden önce kısaca bulbus-taki yutma ile ilgili yapılara göz atmak gerekir.



Şekil 5. 3 ml su yutma sırasında bir normal kontrol olgusu (A) ve iki disfajik ALS olgusundan (B,C) elde edilen laringiyal sensor ve CP-EMG traseleri görülmektedir. CP-EMG'de saptanan pause süresi ALS'li olgularda belirgin olarak kısadır (B) ve CP-EMG pause larinks henüz yukarı pozisyonda iken erkenden sonlanmaktadır (A ve B de oklar ile gösteriliyor). Ayrıca diğer ALS olgusunda pause süresinde kısalmaya ek olarak pause dönemi içerisinde beklenmedik-ani motor ünit patlamaları ortaya çıkmaktadır (C,ok). (A ve B traseleri 5 yanıtın ortalamasıdır. C trasesi ise 3 yanıtın süperpozisyonudur). (literatür 21'den alınmıştır).

Medulla oblongata içinde hayvan deneylerine göre, yutma ile ilgili iki bölge ayırt edilmiştir. Bulbusun daha dorsalinde Nükleus Traktus Solitarius (NTS) yer alır. Bunun içinde ve civarında bulunan retiküler nöronlar, premotor nöronlar yutma merkezinin dorsal bölgesini yapar (Şekil 6). Bir de ventral bölge vardır. Burası da Nükleus Ambiguus (NA) ve bunu çevreleyen retiküler ağa uymaktadır. (28,59-62). Dorsal ve ventral bölgeler beyin sapında iki yanlı temsil edilirler ve birbiri ile sıkı bağlantılar içindedir. Böylece her iki yarı birlikte olarak yutmanın faringiyal ve özefagiyal dönemlerini koordine edebilirler (63-66). Bu nedenle bulbusun her iki yanında bulunan çift yutma merkezi, bunların V,VII,IX,X ve XII.kraniyal motonöron havuzlarına yoğun ulaşımı ve bağlantıları bizim Wallenberg sendro-

munda disfajinin doğasını daha iyi anlamamıza hizmet eder. Lateral medüller infarkt'ta NTS ve özellikle NA ve bunların yakını tek yanlı olarak bulbusta iskemiyeye maruz kalmışlardır. Ancak bulber infarktın tek yanlı olmasına rağmen, orofaringiyal yutma üzerine bilateral olumsuz etkisi söz konusudur. Şu halde burada bir akut diskonneksiyon sendromu meydana gelmiştir. Her iki yandaki yutma merkezlerini birbirinden ayırmıştır (30) (Şekil 6). NA civarındaki ara nöronlar (veya premotor nöronlar) bu infarktla primer olarak zedelenmişlerdir. Bunun yanısıra bu nöronlardan iki yandaki motor nöron havuzlarına uzanan liflerde de fizyolojik impuls bloku vardır (diskonneksiyon). Bu durum Wallenberg sendromundaki disfajiyi ortaya çıkartır. İpsilateral ve kontralateral olarak geri kalan sağlam bulber premotor nöronlar, tedricen çalışmaya başlarlar ve zaman içinde disfaji giderek düzelir. Bu hastalarda gerek istemli gerekse spontan yutmalar, elektrofizyolojik olarak yazdırdıklarında orofaringiyal yutmanın ileri derecede yavaşladığı görülebilir.



Şekil 6. Lateral medüller infarkt'ta (LMI) etkilenen bölgeler ve yutma ile ilişkili beyin sapı merkezleri. Üstteki şemada boyalı alan LMI'da etkilenen NTS ve NA'nın konumunu göstermektedir. Ayrıca alttaki şekilde premotor nöronların ve onların ipsilateral kranial sinir bağlantılarının (V, VII, IX, X ve XII) ve karşı yutma merkezi ile olan bağlantılarının şematik görünümü mevcuttur (literatür 30'dan alınmıştır).

### III) OROFARİNGİYAL KASLAR ÜZERİNE EKSTRAPİRAMİDAL KONTROL YETERSİZLİĞİ

Parkinson hastalığında laringiyal ve faringiyal kasların disfonksiyonu, ses ve konuşma üretimi sırasında hemen anlaşılır. Buna karşılık disfajiye daha az sıklıkta rastlanır

ve hastalığın terminal dönemine dek oldukça selim seyirli gider. Bununla beraber videofluoroskopik/manometrik çalışmalar yolu ile Parkinson hastalarının yaklaşık %50'sinde subklinik orofaringiyal işlev bozuklukları bulunmuştur (67,68,69,70). Ayrıca elektrofizyolojik yöntemlerde yüksek sıklıkta disfaji olduğu gösterilmiştir (32,54).

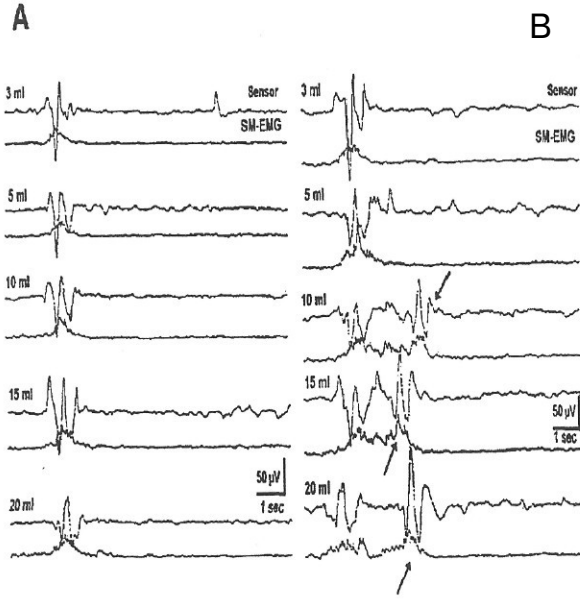
Bu hastalarda kortikobulber liflerin sağlam olmasına rağmen yutma refleksinin tetiklenmesi bozulmuştur. Bu durum muhtemelen diğer kaslarda da görülen bir temel defektten kaynaklanmaktadır. Yani dilin istemli kasılmasından, faringiyal dönem refleks yutmaya dönüşte bir defekt vardır (71,72). Bu hastalarda yutmanın faringiyal dönemi de aşırı bir şekilde uzamıştır. Faringo-laringiyal kaslardaki hipokinezi ve rijidite bu yavaşlamaya yol açmış olabilir. Parkinson hastalığında 3. bir anormallik de spontan/otomatik yutma ritminde azalma meydana gelmesidir. Bu durum tıpkı diğer otonomik devinimlere benzer, örneğin spontan göz kırpmaya devinimlerinin azalması gibi (32,50,54). Bu durum, Parkinson hastalığında ağız içinde salya birikimine ve ağızdan dışarıya salya akışına yol açar. Parkinson hastalığındaki yutma disfonksiyonu sadece nigro-striatal dopamin yetmezliği ile ilgili değildir ve muhtemelen dopamin metabolizması dışındaki nöromediatörler disfajide ön plana geçebilirler (73,74). Nitekim, Huntington koresi ve Parkinson plus sendromlarında rastlanan disfajinin farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı öne sürülebilir. Kranioservikal distonilerde görülen disfajinin temeli nörojeniktir. Ancak mekanik ve farmakolojik etmenlerde rol alabilir.

### IV) OROFARİNGİYAL YUTMADA ÇİZGİLİ KASLAR VE SINIRLERİN BİLATERAL DİSFONKSİYONU

Disfajinin ön plana geçebileceği hastalıklar arasında Myastenia Gravis, inflammatuar myopatiler ve miyotonik distrofi sayılabilir. CP-sfinkter kası tutulmadığı sürece, temel sorun lokmayı pompalama gücünde azalma (ağızdan yemek borusuna) ve larinksin yukarı kaldırılmasındaki güçsüzlüktür. Bu durum dil ve SM-kaslarının direk olarak parezi veya güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda da kas güçsüzlüğüne bağlı olarak faringiyal dönem yutma uzamıştır. Krikofaringiyal sfinkter kası ise kas hastalığının özelliğine bağlı olarak normal kalabilir veya hastalık prosesine yakalanabilir. CP-kası miyastenide normaldir (75).

CP-kasının hastalık gidişatı nedeni ile tutulduğu hastalıkların başında polimiyozit/dermatomyozit gelir. Sıklıkla en fazla "Inclusion body myositis"de sfinkter tutuluşu görülür. Sfinkter tutulduğu taktirde disfaji çok önemli ve ciddi yutma sorunlarına neden olur (76). Ancak gerek miyastenia gravis ve gerekse inflammatuar miyopatilerde spesifik tedavi ile disfajinin paralel bir şekilde düzeldiği görülür (Şekil 7) (25,75,76).





Şekil 7. Disfajik bir miyastenia gravis hastasının antikolinesteraz tedavi sırasında (A) ve tedavisiz durumda (B) elde edilen disfaji limiti traseleri. Tedavi altında (A trasesi) disfaji limiti normaldir, tedavinin kesilmesi sonrasında ise (B trasesi) limit 10 ml'ye düşmüştür (literatür 75'den alınmıştır).

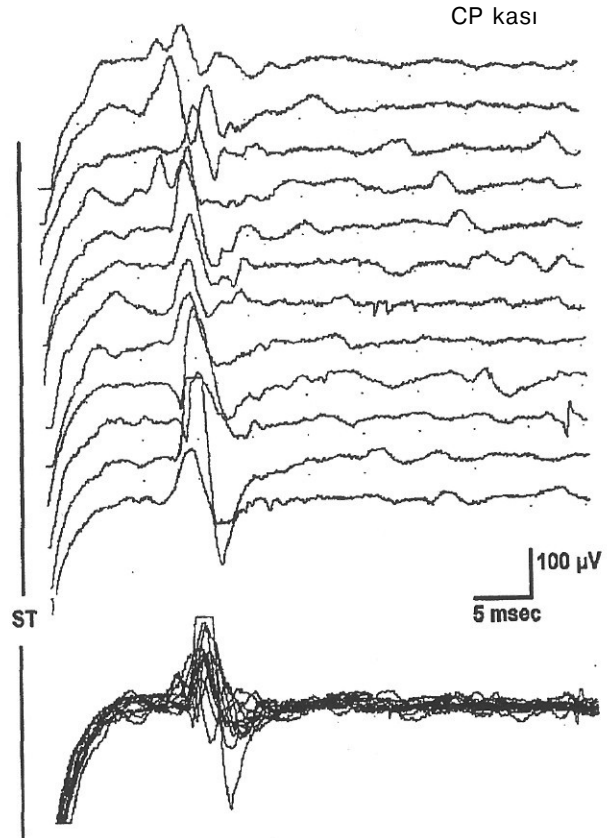
Orofaringiyal disfaji miyotonik distrofide en sık görülen özelliklerden bir tanesidir. Hastalardaki sosyal ve emosyonel apati nedeni ile bu bulgu kendilerince algılanmayabilir. Oysa hem miyotonik fenomen hem de miyopatik kas zaafı sıklıkla tespit edilir ve orofaringiyal disfonksiyona yol açar. Miyotonik distrofide yutma refleksinde tetiklenme güçlüğü ve CP-sfinkterde görülen bazı anormalliklerin oluşmasında bulbustaki SSS tutuluşunun da katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (77).

Fasiyal, trigeminal, hipoglossal, glossofaringiyal ve vagal sinirler orofaringiyal yutmada yer alan çizgili kasları innerve ederler. Bu kranial sinirlerin çoğunlukla bilateral ve bazen unilateral tutuluşlarında değişik derecede disfaji karşımıza çıkar. Bu durumda ortaya çıkan disfajinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları çizgili kas hastalıklarında ortaya çıkanlara benzer. Bunun en tipik örneklerinden birisi Guillain-Barre sendromudur. Disfaji alt kranial motor sinirlerin tutuluşuna bağlı olarak akut dönemde karşımıza çıkar, fakat hastalığın genel tablosunun düzelmesi ile birlikte orofaringiyal yutmada da düzelme olur. Guillain-Barre sendromunun bazı spesifik türleri tanımlanmıştır. Bunlarda özellikle farinks ve larinks ön düzeyde tutulabilir (78). Sıklıkla unilateral VII, IX, X ve XII. kranial sinirlerin tutuluşu bir yutma bozukluğuna yol açabilir. Fakat, diğer taraftaki normal kranial sinirlerden gelen kompensasyon ve yutma sırasında bazı spesifik baş ve boyun postürleri ile disfaji ve aspirasyon engellenir veya kompanse edilir (29,79).

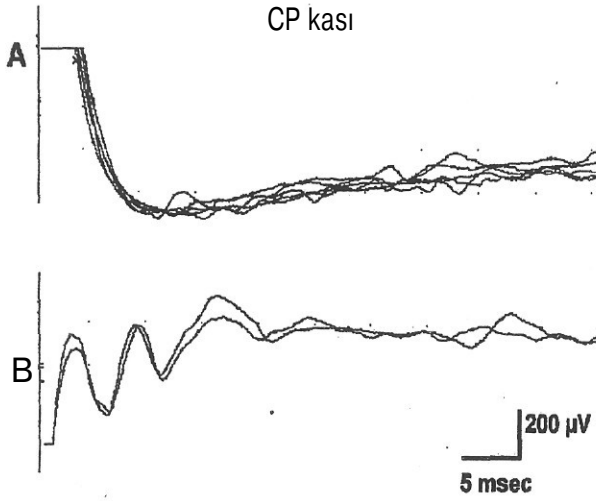
## KORTEKS UYARIMI VE YUTMA

İnsanda motor korteksin transkranial manyetik uyarımı (TMS) genellikle yararlı bir nörofizyolojik test olarak kullanılır. Böylece santral motor yolların incelenmesi olanaklı duruma gelir. Ekstremiteler kaslarının kortikal temsiliyeti ve inisi motor yolları yoğun bir şekilde çalışılmıştır. TMS ile orofaringiyal yutmaya katılan kaslar da incelenebilir. Burada daha sıklıkla ağız yolu ile bir faringo-özefagiyal kateter farinks ve özefagus çizgili kaslarından EMG aktivitesi alacak şekilde yerleştirilir ve TMS ile motor "evoked" potansiyeller alınır (80-83). Bu çalışmalarda farinks ve özefagus elektrodları üst özefagiyal sfinkterin alt sınırından 3 cm yukarı ve aşağı yerleştirilir. Ancak yutma sırasında bu kateter elektrodun aşırı mobilitesi nedeni ile CP-kası incelenememiştir. Oysa yutma olayının merkezindeki kas CP-sfinkter kasıdır. Bu kasa perkütan girilerek motor yanıtları da incelenmiştir (53).

CP-sfinkter kası kafa saçlı derisinde Cz elektrod pozisyonunda uyartılarak kortikal kökenli kas yanıtları elde edilebilmiştir. Ayrıca kasın siniri olan vagus da intrakranial sistemal olarak uyartılır. CP-kasının kortikal eşliği yüksektir ve aktivasyonu bilateral olmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8. Normal kontrol olgusundan verteksten transkranial magnetik stimulyasyon ile elde edilen ardışık CP-sfinkter kası motor uyarılmış potansiyelleri (MEPs). Alttaki trasede üstteki 12 trase süperpoze edilmiştir. MEP'lerdeki amplitüd değişikliği dikkat çekicidir (literatür 53'den alınmıştır).



Şekil 9. Pseudobulber palsy tanılı bir hastadan elde edilen CP-kası motor uyarılmış potansiyelleri (MEP). Verteksten transkraniyal magnetik stimülasyon ile kortikal MEP elde edilemezken (A trasesi), suboksipital bölgeden manyetik stimülasyon ile periferik MEP'ler elde edilmektedir (B trasesi). Şekil-8 ile karşılaştırmız, (literatür 53'den alınmıştır).

CP kasının kortikal yanıtları ve diğer faringoözefagiyal çizgili kaslara ait yanıtlar, yutma sırasında fasilitasyon gösterirler (43,53,57,58,80,81). Ancak TMS ile insanda tam bir yutma devinimi yaratılamamıştır. Bu nedenle

#### KAYNAKLAR

1. Donner MW, Bosma JF, Robertson DL Anatomy and physiology of the pharynx. *Gastrointest Readiol* 1985;10:169-212.
2. Groher ME. *Dysphagia-Diagnosis and management*. 3rd. Edition Butterworth-Heinemann, Boston 1997.
3. Tally NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. IM-Onset and disappearance of gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1991; 136:165-177.
4. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second Edition. Pro Ed. Austin, Texas, 1998.
5. Shaker R, Barden E. *Management of swallowino disorders*. In:Corazziari, E(Ed). *Neurogastroenterology*, De Gruyter, Berlin, 1996. Pp:243-275.
6. Trate D, Perkinen H, Fisher R. Dysphagia:Evaluation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 1996;23:417-432.
7. Staff AM, Shaker R. Oropharyngeal dysphagia and associated disorders. In: Brandt, LJ (Ed). *Clinical practice of gastroenterology*. Vol 1,1999, Churchill-Livingstone, Philadelphia. Pp:66-74.
8. Ertekin C, Palmer JB. Physiology and electromyography of swallowing and its disorders. *Clinical Neurophysiology suppl*. 2000;53:134-148.
9. Leopold NA. Neurologic disease and dysphagia. In:DRS, IXth Annual Dysphagia Research Society Meeting, 2000. Pp:45-46.
10. Miller AJ. *De-glutition*. *Physiological Review* 1982;62:129-184.
11. Ertekin C, Kyrioglu N, Tarlaci S and et al. Voluntary and reflex influences on the initiation of swallowing reflex in man. *Dysphagia* 2001;16:40-47.
12. Manşon IQ, Sandberg N. Oropharyngeal sensitivity and elicitation of swallowing in man. *Açta Otolaryngol* 1975;79:140-145.
13. Miller AJ. Significance of sensory inflow to the swallowing reflex. *Brain Res* 1972;43:147-159.
14. Miller AJ. *The neuroscientific principles of swallowing and dysphaoia*. Singular Publ. 1999, San Diego.London.
15. Manşon IQ, Sandberg N. Effect of surface anesthesia on deglutition in man. *Laryngoscope* 1974;427-437.
16. Ali GN, Laundl TM, Wallace KL et al. Influenoe of mucosal receptors on deglutitive regulation of pharyngeaf and upper esophageal sphincter function. *Am J Physiol* 1994;267:G644-649.
17. Hacker JF, Cattau EL. Effect of nasopharyngeal cocaine or benzocaine on oesophageal motility. *Am J Gastroenterol* 1978;82:127-129.
18. Hollshwander CH, Brenman HS, Friedmann HF. Role of afferent sensors in the initiation of swallowing in man. *J Dent Res* 1975;54:83-88.
19. Nishino T. Swallowing as a protective reflex for the upper respiratory tract. *Anaesthesiology* 1993;79:588-601.

kortikal uyarım ya yutma olayının periferik apareyi olan sentral pattern jeneratörünü by-pass ederek direk NA motor nöronlarının aktivasyonuna yol açar ya da korteksten TMS ile elde edilen inisi sinyaller bir yutmayı meydana getirecek ve sentral pattern jeneratörünü uyarabilecek güçte değildir. Eğer CP-sfinkter kasına ulaşan kortikal yanıtın latansı diğer kraniyal kaslardakilerle karşılaştırılırsa, örneğin dil kasları (84), laringiyal kaslar (52,85) gibi, CP-kasının korteksle oligosinaptik bir bağlantı içinde olduğu öne sürülebilir (33,53).

ALS veya multipl laküner infarkt nedeni ile suprabulber felç klinik tablosu ortaya çıktığında, kortikal TMS, CP-kasında yanıt ortaya çıkartamaz ancak kraniyal sistemadan uyarım ile vagal-periferik motor yanıt kolaylıkla belirir. Böylesi hastalarda hiperrefleksik CP-kası söz konusudur. Bu yüzden CP-sfinkter kasında kortikal yanıt alınmaması, kortikobulber inisi motor liflerin tutuluşunu gösterir. Buna karşılık CP-sfinkter kasının hiperrefleksik ve dışınıhbe oluşu ise (Şekil-9), kortikobulber inhibitor ve eksitator liflerin yitimini gösterir (11,21,32,33).

20. Ertekin C, Kiylioglu N, Tarlaci S et al. Effect of topical mucosal anesthesia on oropharyngeal swallowing. *Neurogastroenterology and Motility* 2000;12:567-572.
21. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, et al. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000;123:125-140.
22. Ertekin C. Clinical diagnosis and electrodiagnosis of swallowing disorder. In: Swenson MR, editör. Disorders of speech and swallowing. American Association of Electrodiagnostic medicine, 19<sup>th</sup> Annual Continuing Education Course, Minneapolis (MN): Johnson Printing Company, 1996. Pp:23-33.
23. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N et al. Effects of bolus volumes on the oropharyngeal swallowing: an electrophysiological study in man. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2049-53.
24. Cook IJ. Cricopharyngeal function and dysfunction. *Dysphagia* 1993;8:244-251.
25. 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.
26. Ertekin C, Aydogdu I. Neurogenic causes and mechanisms of dysphagia and aspiration. *Oto Rhino Laryngology Head and Neck Surgery*. Volume 2 (Ed. K.Jahnke, M.Fischer) Monduzzi Editöre, Bologna, 2000. pp:789-793.
27. Logemann JA. Screening, diagnosis and management of neurogenic dysphagia. *Semin Neurol* 1996; 16:319-327.
28. Jean A. Brainstem control of swallowing: Neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001 ;81:929-969.
29. Ertekin C, Kesin A, Kiylioglu N et al. The effect of head and neck postures on oropharyngeal swallowing. A clinical and electrophysiological study. *Arch Physical Med Rehabil* 2001;82:1255-60.
30. Aydogdu I, Ertekin C, Tarlaci S et al. Dysphagia in lateral medullary infarction (Wallenberg's syndrome). An acute disconnection syndrome in premotor neurons related to swallowing activity? *Stroke* 2001;32:2081-87.
31. Ertekin C, Pehlivan M, Aydogdu I et al. An electrophysiological investigation of deglutition in man. *Muscle Nerve* 1995;18:1177-86.
32. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N et al. Electrodiagnostic methods for neurogenic dysphagia. *Electroencephalogr Clin neurophysiol* 1998;109:331-40.
33. Ertekin C, Aydogdu I. Invited Review. Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 2003 (inpress).
34. Linden P, Siebens AA. Dysphagia:predicting laryngeal penetration. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:181-184.1983
35. Logemann JA. Upper digestive tract anatomy and physiology. In: Bailey, B (Ed). Head and neck surgery-otolaryngology. Philadelphia, JB Lippincott, 1993. pp:485-491.
36. Splaingard ML, Hutchins B, Sultan LD, Chaudri G. Aspiration in rehabilitation patients:videofluoroscopy vs bedside clinical assessment. *Arch Phys Med* 1988;69:637-640.
37. De Pippo, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-02 water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992;49:1259-1261.
38. Gordon C, Hower RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ* 1987;295:411-414.
39. Nathadwarawala KM, Nicklin J, Wiles CM. A timed of swallowing capacity for neurological patients. *JNNP* 1992;55:822-825.
40. Nilson H, Ekberg O, Sjöberg S, Olsson R. Pharyngeal constrictor paresis: an acute indicator of neurological disease? *Dysphagia*. 1993;8:239-243.
41. Aziz Q, Anderson JLR, Valind S et al. Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 1997;113: 50-59 .
42. Mosier K, Patel R, Liv W et al. Cortical representation of swallowing in normal adults: functional implications. *Laryngoscope* 1999;109:1417-1423.
43. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A et al. Cortical activation during human volitional swallowing an event-related fMRI study. *Am J Physiol* 1999;277:G219-G225.
44. Zaid DH, Pardo JV. The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann Neurol* 1999;46:281-186.
45. Daniels SK. New modalities of CNS imaging. DRS, Ninth Annual Dysphagia Research Society Meeting. 2000.pp:55-57.
46. Ertekin C, Aydogdu I, Tarlaci S et al. Mechanisms of dysphagia in suprabulbar palsy with lacunar infarct. *Stroke* 2000; 31:1370-1376.
47. Jacob P, Kahrilas PJ, Logemann JA et al. Upper esophageal sphincter opening and modulation during swallowing. *Gastroenterology* 1989;97:1469-1978.
48. Gay T, Rendeli JK, Spiro J. Oral and laryngeal muscle coordination during swallowing. *Laryngoscope* 1994;104:341-349.
49. Perlman AL, Christensen J. Topography and functional anatomy of the swallowing structures. Ed. Perlman AL, Delrieus KS. Deglutition and its disorders. San Diego, Singular Publishers group. 1997, pp:15-42.
50. Pehlivan M, Yüceyar N, Ertekin C et al. An electronic device measuring the frequency of spontaneous swallowing:digital phagometer. *Dysphagia* 1996;11:259-64.
51. Özdemirkıran T. Yutmanın oral döneminde masseter ve perioral kasların önemi (uzmanlık tezi), İzmir 2002.

52. Ertekin C, Çelik M, Seçil Y et al. The electromyographic behaviour of the thyroarytenoid muscle during swallowing. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000;30:274-280.
53. Ertekin C, Turman AB, Tarlacı S et al. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. *Clin Neurophysiol* 2001; 12:86-94.
54. Ertekin C, Tarlacı S, Aydogdu I et al. Electrophysiological evaluation of pharyngeal phase of swallowing in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 (in press).
55. Aydogdu I, Tarlacı S. Akut inme ve yutma bozukluğu. Akut iskemik inme# (Ed. Emre Kumral). Argos İletişim, 2001.
56. Tarlacı S. inmede yutma bozukluğunun klinik ve elektrofizyolojik incelenmesi (uzmanlık tezi). EÜTF Nöroloji Kliniği, 2000.
57. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet* 1997;350:686-692.
58. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology* 1998;115:1104-1112.
59. Jean A, Car A. Inputs to swallowing medullary neuron's from the peripheral afferent fibers and swallowing cortical area. *Brain Res* 1974;178:567-572.
60. Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol* 1984;25:109-116.
61. Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the principal receptors. A Review. *J Auton Nerv Sys* 1986; 10:225-233.
62. Kessler JP, Jean A. Identification of the medullary swallowing regions in the rat. *Exp Brain Res* 1985;57:256-263.
63. Doty RW, Richmond WH, Storey AT. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol* 1967;17:91-106.
64. Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler AM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneural passage of pseudo-rabies virüs. *Gastroenterology* 1994; 107:728-737.
65. Vanker-Van Haagen AJ, Hartman W, Wolvekamp WTC. Contributions of glossopharyngeal nerve and pharyngeal branch of the vagus nerve to the swallowing process in dogs. *Am J Vet Res* 1986;47:1300-1307.
66. Vanker-Van Haagen AJ, Hartman W, Vanden Brom WE, Wolvekamp WTC. Continuous electromyographic recordings of pharyngeal muscle activity in normal and previously denervated muscle in dogs. *Am J Vet Res* 1989;50:1725-1728.
67. Logemann J, Blonsky E, Boshes B. Dysphagia in Parkinsonism. *JAMA* 1975;231:69-70.
68. Ali GN, Wallace KL, Schwartz R et al. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996;110:383-392.
69. Bushman MM, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's Disease. *Neurology* 1989;39:1309-1314.
70. Wintzen AR, Badrising VA, Raymond ACR, Vielvoje J, Liauw L, Pauwels EKJ. Dysphagia in ambulant patients with Parkinson's disease: common, not dangerous. *Can J Neurol Sci* 1994;21:53-56.
71. Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987;110:361-378.
72. Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989;4(supp1):S26-S37.
73. Hunter PC, Cramer J, Austin A, Wroldward MC, Hughes AJ. Response of Parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *JNNP* 1997;63:579-853.
74. Jin YX, Sekizawa K, Ohru T, Nakayuma K, Sasaki H. Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Physiol* 1998;274:R76-R80.
75. Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *JNNP* 1998;65:848-856.
76. Ertekin C, Seçil Y, Yüceyar N, Aydogdu I. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. 2003 (in editorial consideration).
77. Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001e;70:363-371.
78. Kashira K, Shiro Y, Koga M, Yuki N. IgG anti GT1a antibodies which do not cross react with GQ1b ganglioside in a pharyngeal-cervical-brachial variant of GBS. *JNNP* 1998;65:799-781.
79. Seçil Y, Aydogdu I, Ertekin C. Peripheral facial palsy and dysfunction of the oropharynx. *JNNP* 2002;72:391-393.
80. Aziz Q, Rothwell JC, Hoson A et al. Esophageal myoelectric responses to magnetic stimulation of the human motor cortex and the extracranial vagus nerve. *Am J Physiol* 1994;264:G827-G835.
81. Aziz Q, Rothwell JC, Thompson DG. Modulation of oesophageal responses to magnetoelectric stimulation of human brain by swallowing and by vagal stimulation. *Gastroenterology* 1995; 109:1437-1445.
82. Aziz Q, Rothwell JC, Hamdy S et al. The topographic representation of esophageal motor function on the human cerebral cortex. *Gastroenterology* 1996; 111:855-862.

83. Hamdy S, Aziz Q, Rothweel JC et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nature Medicine* 1996;2:686-692.
84. Meyer BU, Liebsch R, Rörich S. Tongue motor response following transcranial magnetic stimulation of the motor cortex and proximal hypoglossal nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:15-23.
85. Thumfart WF, Pototsching C, Zorowka P, Eckel HE. Electrophysiologic investigation of lower cranial nerve disease by means of magnetically stimulated neuromyography of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:629-634.