



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**LARİNGEAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TANILI
HASTALARDA MPV, PDW, RDW, NLR VE PLR
DEĞERLERİNİN PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK
KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih KAYA

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**LARİNGEAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TANILI
HASTALARDA MPV, PDW, RDW, NLR VE PLR
DEĞERLERİNİN PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK
KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih KAYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Neslihan YAPRAK BARIT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, profesyonel yaklaşımı ve soğukkanlılığı öğreten anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat TURHAN'a, klinik bilgi ve cerrahi tecrübelerini büyük bir alçak gönüllülikle aktaran eski ana bilim dalı başkanımız emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Hasan Ümit ÖZÇAĞLAR'a, nezaketi ve asaletli duruşu öğrendiğim, aramızdan erken ayrılan merhum Prof. Dr. Bülent Veli AĞIRDIR'a, cesareti ve çözüm odaklı çalışmayı öğreten, cerrahi nosyonu aşıl原因an Prof. Dr. Kenan GÜNEY'e, mükkemmel etik yaklaşımı, yardımseverliği, mütevazılığı ile her anlamda örnek olan, mesleki olarak sürekli gelişmenin önemini anlamamı sağlayan Prof. Dr. Alper Tunga DERİN'e, mütemadiyen klinik ve cerrahi bilgi paylaşma isteğinin yanında çok yönlü kişiliğiyle bireysel olarak da birçok konuda yanımda olan Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI'ya, her anlamda yenilikçi bir bakış açısı kazandıran ve yeni yollar açan Prof. Dr. Üstün OSMA'ya, sakinliği ve insani yaklaşımı öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerine güvendiğim Doç. Dr. Aslı BOSTANCI TOPTAŞ'a, bana bir abla gibi hayatın farklı zorluklarıyla mücadelede yol gösteren, vicdanlı olmayı ve hasta odaklı yaklaşımı öğreten tez danışmanım Doç. Dr. Neslihan YAPRAK BARIT'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, anestezi teknikeri, sekreter, odyolog, odyometrist ve personel arkadaşlarıma ve tüm Akdeniz Üniversitesi çalışanlarına,

*Hayatım boyunca yanımda olup hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme,
Her durumda manevi desteklerini hissettiğim yol arkadaşım eşim ve kedimiz Mia'ya,*

Ve bana her anlamda destek olan isimsiz kahramanlara

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melih KAYA

Antalya, 2023

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Larinks	2
2.1.1 Larinks Embriyolojisi.....	2
2.1.2 Larinks Anatomisi	2
2.3. Larinksin Histolojisi.....	13
2.4. Larinks Fizyolojisi	14
2.2. Larinks Kanseri	14
2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	15
2.2.2. Risk Faktörleri.....	15
2.2.3. Larinks Kanseri Tipleri	17
2.2.4. Larinks Kanserlerinde Evreleme ve Prognozu Etkileyen Faktörler....	18
2.3. İmmünolojik ve Hücresel Olarak Tümör Oluşumu	21
2.4. Kan Hücresel Elemanları	22
2.4.1. Nötrofiller.....	22
2.4.2. Lenfositler	23
2.4.3. Bazofiller ve Eozinofil	23
2.4.4. Monositler ve Makrofajlar	23
2.4.5. Doğal öldürücü (NK) Hücreler	24
2.4.6. Dentritik Hücreler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET.....	42
8. ABSTRACT.....	43
9. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

a. veya A. : Arteria

AJCC: American Joint Comitte on Cancer

dL: Desilitre

Ex: Eksitus

gr: Gram

fl: Femtolitre

m. veya M.: Muskulus

MPV: Mean Platelet Volume, Ortalama Trombosit Hacmi

n. veya N. : Nervus

NK: Natural Killer, Doğal Öldürücü Hücreler

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Nötrofil Lenfosit Oranı

HB veya Hb: Hemoglobin

HPV: Human Papilloma Virüs

SHK: Skuamöz Hücreli Kanser

LFR: Laringofarengeal Reflü

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TNM: Tumor-Node-Metastasis

RDW: Red Cell Distribution Width, Eritrosit Dağılım Genişliği

PDW: Platelet Distribution Width, Trombosit Dağılım Genişliği

PLR: Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Trombosit Lenfosit Oranı

v. veya V. : Vena

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Larinksin membran ve ligamanları

Şekil 2.2: Larinksin intrinsek kasları

Şekli 2.3: Larinksin kıkırdak yapıları

Şekil 2.4: Larinksin sinirleri

Şekil 2.5: Larinksin damarları ve sinirleri

Şekil 2.6: Larinksin boşlukları ve bölümleri



ÇİZELGELER DİZİNİ

- Çizelge 2.1** Larinks Kanseri T Evresi
- Çizelge 2.2** Larinks Kanseri Patolojik N Sınıflaması
- Çizelge 2.3** Larinks Kanseri M Evresi
- Çizelge 2.4** Larinks Kanseri Evrelemesi
- Çizelge 3.1** Dışlama kriterleri
- Çizelge 4.1** Hastaların demografik özellikleri
- Çizelge 4.2** Tümörün klinik özellikleri
- Çizelge 4.3** Tümörün lokal invazyonu
- Çizelge 4.4** Hastaların nüks ve yaşam durumu
- Çizelge 4.5** Tümör derecesine göre kan parametreleri
- Çizelge 4.6** Lenf nodu derecelendirmesine göre kan parametreleri
- Çizelge 4.7** Yaşam durumuna göre kan parametreleri
- Çizelge 4.8** Perinöral invazyona göre kan parametreleri
- Çizelge 4.9** Lenfovasküler invazyona göre kan parametreleri
- Çizelge 4.10** Erken ve geç evreye göre kan parametreleri
- Çizelge 4.11** Nükse göre kan parametreleri
- Çizelge 4.12** Yerleşim yerine göre kan parametreleri
- Çizelge 4.13** Evreye göre ROC analizi değerleri
- Çizelge 4.14** Yaşam durumuna göre ROC analizi değerleri

1. GİRİŞ

Larinks, servikal 3. ve 6. vertebralar hizasında, trakea ile farenks arasında yer alan bir organdır (1). Solunum yolunun işlevi için bir sfinkter görevi gören aynı zamanda fonasyonda görevi olan larinks yapı olarak kartilajinöz ve musküloligamentöz elemanlardan oluşur (2).

Larinks kanseri Türkiye’de en sık, Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 2. en sık görülen baş boyun kanseridir (3). Larinks kanseri yeni tanı alan kanser vakalarının yüzde 1-2’sini oluşturmaktadır. İnsidansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 3-17/100.000 olarak tespit edilmiştir. %95’i skuamöz hücreli kanser (SHK) olan larinks kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin %25’ini meydana getirir (4).

Larinks kanseri için etyolojide bilinen risk faktörlerinde radyasyon, sigara, alkol, mesleki maruziyet (asbestoz gibi) gastroözofageal reflü ve laringofarengeal reflü bulunmaktadır (5). Larinks papillomlarının tamamında HPV izole edilmesine rağmen skuamöz hücreli kanserde yaklaşık %15-30 oranında izole edilmektedir.

Mevcut kanserin tanı anındaki evre durumu, primer kitle yerleşim yeri, histopatolojik differansiyasyon durumu, prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Sağkalımı etkileyen en önemli parametre ise evredir (6, 7).

Sağlıklı bir hücrede tümör süpresör genler ile protoonkogenler arasında denge vardır. Bu dengenin protoonkogen tarafına kayması sonrası kontrolsüz bölünme ve apoptoz meydana gelir bu da kanser hücrelerinin oluşumuna neden olur. Bağışıklık sistemimiz ise bu kanserli hücelere karşı yanıt oluşturmaktadır. Bu yanıt ile kan hücrelerinin kompozisyonunda farklılıklar oluşturabilmektedir (8).

Literatürü incelediğimizde farklı çalışmalarda çeşitli kanser türlerinde MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR gibi değerlerin prognostik gösterge olarak

kullanılmasına dair veriler mevcuttur. Ancak bu sonuçlar çelişkilidir. Bu nedenle çalışmamızda, laringeal skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerlerinin prognoz göstergesi olarak kullanımını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larinks

Larinks, servikal 3. ve 6. vertebralar hizasında, trakea ile farenks arasında yer alan bir organdır (1). Solunum yolunun işlevi için bir sfinkter görevi gören aynı zamanda fonasyonda görevi olan larinks yapı olarak kartilajinöz ve musküloligamentöz elemanlardan oluşur (2).

2.1.1 Larinks Embriyolojisi

Larinksin gelişimi intrauterin yaklaşık 3. haftadan başlar ve gebelik süresince devam eder. Laringotrakeal oluğun oluşumu embriyonik gelişimdeki ilk basamaktır (9). Bu oluk akciğer, bronşlar, larinks ve trakea dahil solunum yollarının öncülüdür. Embriyonel gelişimde üçüncü, dördüncü ve altıncı brankial arklar larinksin oluşumunu sağlarken, epitelyal döşemesi ise laringotrakeal oluğun endoderminden gelişir (10, 11).

2.1.2 Larinks Anatomisi

Larinks membranlar, kaslar, kıkırdaklar ve oluşturdıkları eklemler, eksternal ve internal ligamentler ile bu yapıları örten mukozadan oluşan kompozit organdır.

Larinksin Membranları

Tirohyoid Membran: Üstte hyoid kemiğin major kornusuna ve gövdesine, altta tiroid kıkırdağın süperior kornusuna ve üst kenarına yapışır. Yutkunma sırasında larinksin yukarıya doğru hareketini kolaylaştıran bursa ile hyoid kemiğin korpusudan ayrılır. Bu membranın medialde median tirohyoid ligaman kalınlaşır.

Süperior laringeal sinir ve arter bu membranı delerek larinkse girer (12). Membranın posteriordaki kenarını lateral tirohyoid ligamanlar meydana getirir. Bu membran ayrıca preepiglottik boşluğun anteriordaki sınırını yapar. İç yüzeyi piriform sinüsler ve epiglot ile komşu iken dış yüzü ise tirohyoid, sternohyoid, omohyoid kaslarala ve hyoid kemik ile komşudur (13).

Kuadrangüler Membran: Arkada aritenoid kartilajın vokal çıkıntısı ile önde epiglotun lateral sınırı arasında uzanır. Alt sınırı serbest iken ön arka sınırı sabittir (13). Vestibuler ligaman bu membranın alt kenarının kalınlaşmasıyla oluşurken ariepiglottik ligaman ise üst kenarının kalınlaşmasıyla oluşmuştur (14).

Konus Elastikus (Krikovokal membran): Ön üst kısmında tiroid kıkırdak, ön alt kısmında krikoid kıkırdaktan başlayarak posterior kısma doğru uzayarak aritenoidde tutunur. Bu membranın vokal çıkıntıya tutunan kısımları kalınlaşır ve vokal ligamanları meydana getirir. Alt kenarda ise krikoid kıkırdağa yapışmaktadır. Komşulukları ise; lateralde tiroaritenoid ve krikoaritenoid kas ile medialde larinks mukozasıdır (14).

Larinksin Ligamanları

Larinksin ligamanları larinks kıkırdakları arasındaki veya larinkse komşu yapılar arasında bulunurlar (14).

Tiroepiglottik ligaman: Broyles tendonunun üst ucu ile epiglotun petiolü arasındadır.

Ariepiglottik ligaman: Bilateral olan bu ligaman ariepiglottik plika içindedir.

Ventriküler Ligaman (Süperior Tiroaritenoid Ligaman): Aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzü ile Broyles tendonunun üst kısmı arasındadır. Bu ligaman ventrikülün serbest kenarını meydana getirir.

Median krikotiroid ligaman: Bu ligaman konus elastikusun ön kısmında kalınlaşması ile meydana gelmektedir. Tiroid kıkırdağın alt kenarı ile krikoid kıkırdağın üst kenarı arasında uzanır.

Vokal ligaman: Vokal plikaların içinde uzanan ligamandır.

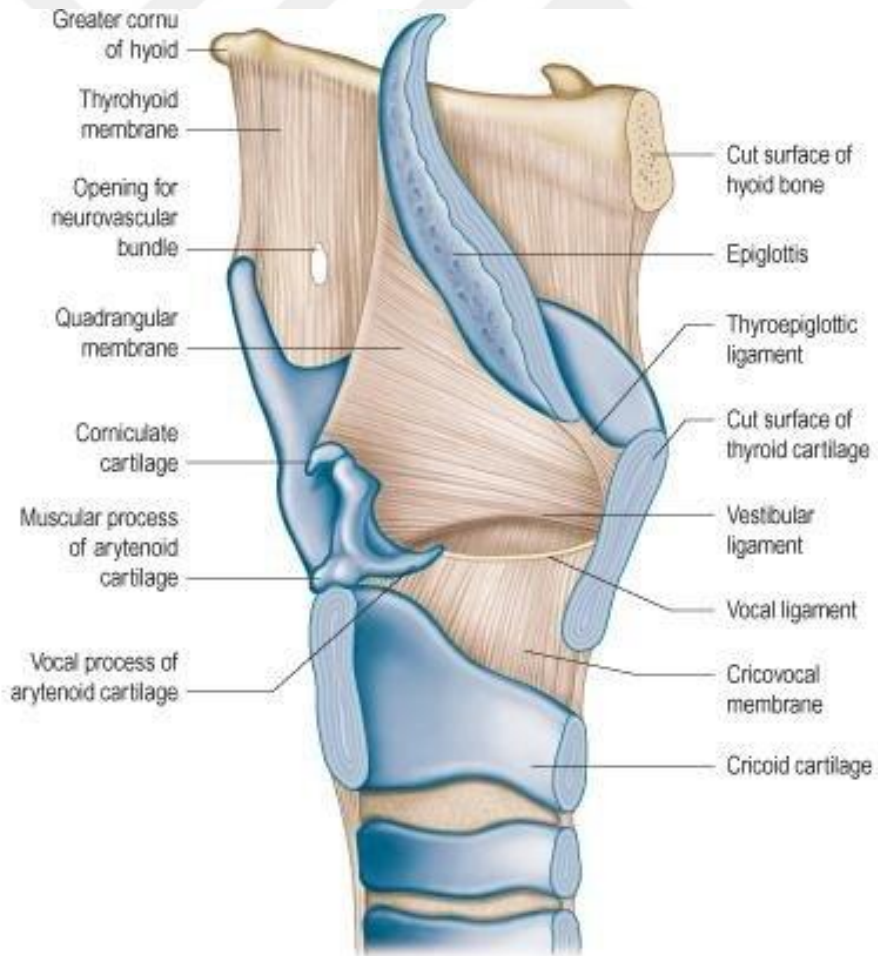
Stilohyoid ligaman: Hyoid kemiğin küçük kornusu ile temporal kemiğin tabanı arasında olup üst asıcı bağların en güçlülerindendir.

Hyoepiglottik ligaman: Hyoid kemik ile Epiglot arasında uzanmaktadır.

Farengoepiglottik ligaman: Epiglot ile farenksin yan duvarı arasında uzanan plikalarda seyreder ve üzeri mukoza ile örtülüdür.

Tirohyoid ligamanlar: Tirohyoid membranın kalınlaşması ile oluşmuştur. Tritisea kıkırdağı ise lateral tirohyoid ligamanın içerisinde bulunabilir.

Krikotrakeal ligaman: Birinci trakeal halkanın üst ucu ile krikoid kartilajın alt ucu arasında bulunur.



Şekil 2.1: Larinksin membran ve ligamanları (15)

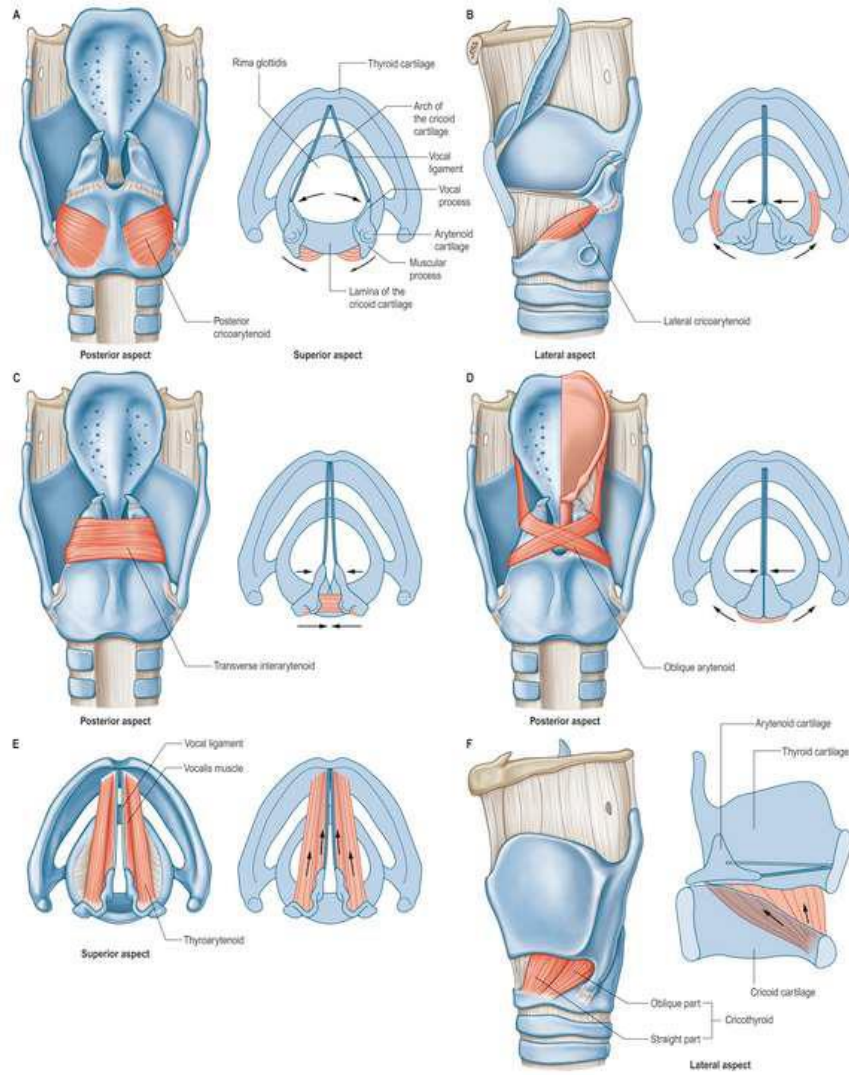
Larinks Kasları

Larinks kasları da ligamentleri gibi intrensek ve ekstrensek olmak üzere ikiye ayrılır.

Ekstrinsik larinks kasları larinksin hareketinden sorumludur. Bu kaslar suprahoid ve infrahyoid olmak üzere iki alt gruba ayrılır (14). Tirohyoid, sternotiroid, omohyoid ve sternohyoid kasları kasılarak larinksin depresyonunda görevli iken; stilohyoid, geniohyoid, digastrik ve milohyoid kasları ise larinksin elevasyonunda görevlidir. Bu kas gruplarının etkisi ile laringofarenksin uzunluk değişimi sayesinde sesin frekansında değişim meydana gelir (16).

İntrensek larinks kasları ise larinksin işlevinden esas sorumlu kaslarıdır (Şekil 2.2). Bu kaslar fonksiyonlarına göre abdüktör, addüktör ve tensör kaslar olmak üzere üç gruba ayrılır (14).

Krikotiroid, transvers interaritenoid, posterior ve lateral krikoaritenoid, ariepiglotik, oblik aritenoid, vokalis, tiroaritenoid, tiroepiglotik kaslar larinksin internal kaslarını oluşturur. Transvers interaritenoid kas hariç diğer kaslar bilateralidir. İntrinsik kasların siniri, krikotiroid kas (süperior laringeal sinirin ramus eksternusu) hariç vagus'un bir dalı olan rekürren laringeal sinirdir. Vokal kordların tek abdüktörü posterior krikoaritenoid kastır (m.postikus). Bu kasın hareketiyle vokal kordlar birbirinden uzaklaşır. Vokal kordları birbirine yaklaştıran kaslar ise addüktör kaslardır ve bu grubun en önemli üyesi lateral krikoaritenoid kastır. Vokal kordların tensör kasları da krikotiroid (eksternal tensör) ve tiroaritenoid (internal tensör, m. vocalis) kaslardır (14).



Şekil 2.2: Larinksin intrinsek kasları (17)

Larinks Kıkırdakları

Larinks kıkırdakları tek veya çift olarak bulunur. Epiglot, tiroid ve krikoid kıkırdak tek iken kuneiform, aritenoid ve kornikulat kıkırdaklar çift olarak larinkste yer almaktadır (Şekil 2.3).

Epiglot, dil kökü ve hyoid kemik arasında bulunan yaprak şekilli bir kıkırdaktır. Inferiora doğru daralan yapısı petiolus adındaki bağlantı ile tiroid laminaya yapışır. Epiglotun mukozası ön kısmında dil kökü ile bağlantıyı üç tane

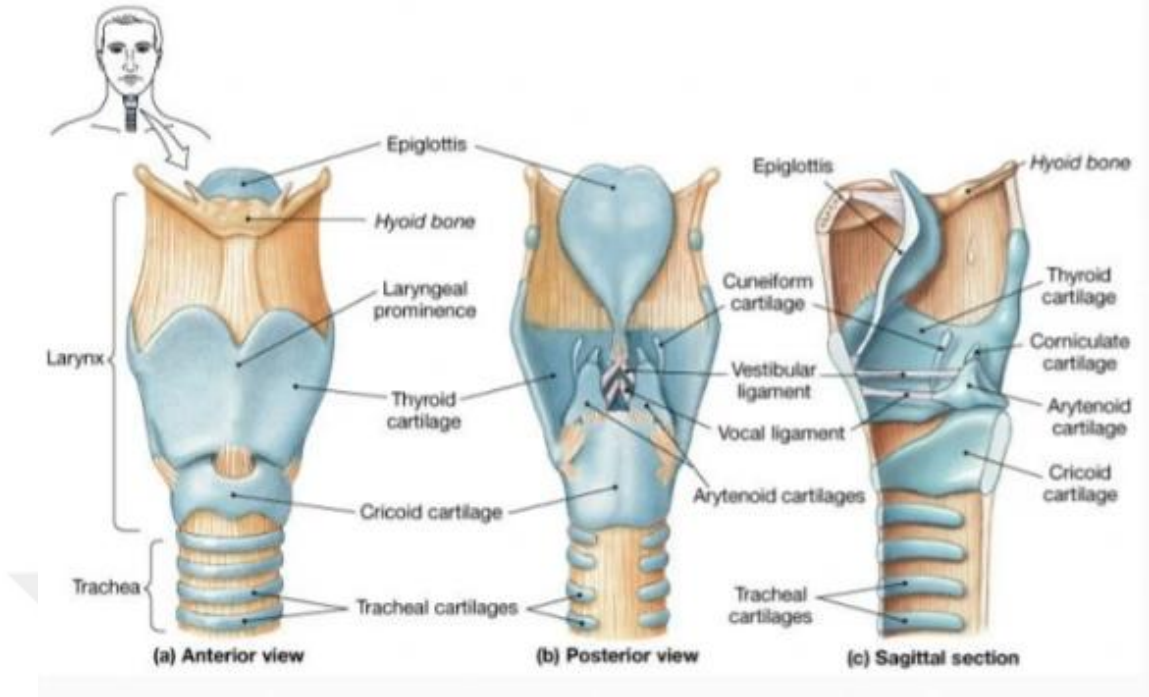
plika ile oluşturur. Bu plikalar lateral glossoepiglottik plikalar ve median glossoepiglottik plikadır. Plikalar arası çökük kısımlara vallekula adı verilir. Epiglotun en önemli özelliği, yutkunma esnasında öne ve yukarı doğru yer değiştirip larinks girişini kapatmasıdır. Bu sayede yiyeceklerin özofagusa geçişini sağlar.

Tiroid kıkırdak, en büyük larinks kıkırdağı olup bilateral dört köşeli iki adet laminadan oluşur (16). Bu iki lamina anteriorda birleşerek ‘Adem elması’ olarak bilinen, özellikle erkeklerde belirgin olan prominentia laryngea’yı oluşturur. Laminaların posterior kısımlarında alt ve üst olmak üzere kornular mevcuttur. Üst kornuya tirohyoid ligaman tutunurken alt kornu ise krikoid kartilaj ile krikotiroid eklemi meydana getirir. Linea obliqua laminaların dış yüzeyindedir ve buraya tirohyoid, sternotiroid ve inferior konstriktör farengeus kasları tutunur. Laminaların alt kenarına konus elastikus üst kenarına ise tirohyoid membran tutunur (4).

Krikoid kıkırdak, tam yuvarlak şeklinde olup larinksin en alt bölümündedir ve larinksin en kalın kıkırdağıdır. Önünde 5-7 mm yüksekliğinde bir ark mevcuttur. Bu ark, arkus krikoida adını alır ve inferiorunda yer alan 1. trakeal halka ile birleşir (4).

Aritenoid kıkırdak, yapı olarak üçgen bir piramide benzeyen ve çift olarak krikoid kıkırdağın üst-yan kenarına yerleşir ve laringeal fonksiyonda çok önemlidir (1, 18). Kıkırdağın ön köşesindeki çıkıntı vokal proçesi oluşturur ve vokal ligaman buraya yapışır. Bu kısım aynı zamanda rima glottisin lateral sınırını oluşturur.

Kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar, larinkste ki aksesuar kıkırdaklardır. Kornikulat kıkırdaklar ya da Santorini kıkırdakları aritenoidin tepesinde bulunur. Kuneiform kıkırdaklar ya da Wrisberg ve Morgagni kıkırdakları ise ariepiglottik plika içinde bulunurlar (14).



Şekli 2.3: Larinksin kıkırdak yapıları (19)

Larinks Eklemleri

Larinksin kıkırdakları arasında sinoviyal tipte eklemler bulunmaktadır. Bu eklemler krikotiroid ve krikoaritenoid eklemlerdir.

Krikotiroid eklem, krikoid ile tiroid kartilaj arasında bulunan sınırlı kayma ve rotasyon hareketi yapabilen larinks eklemidir. Rotasyon hareketi ile vokal kordun boyunda değişime neden olarak fonasyonda rol alır. Bu eklem fibröz bağlarla güçlendirilmiştir ve bir kapsülle çevrelenmiştir (14).

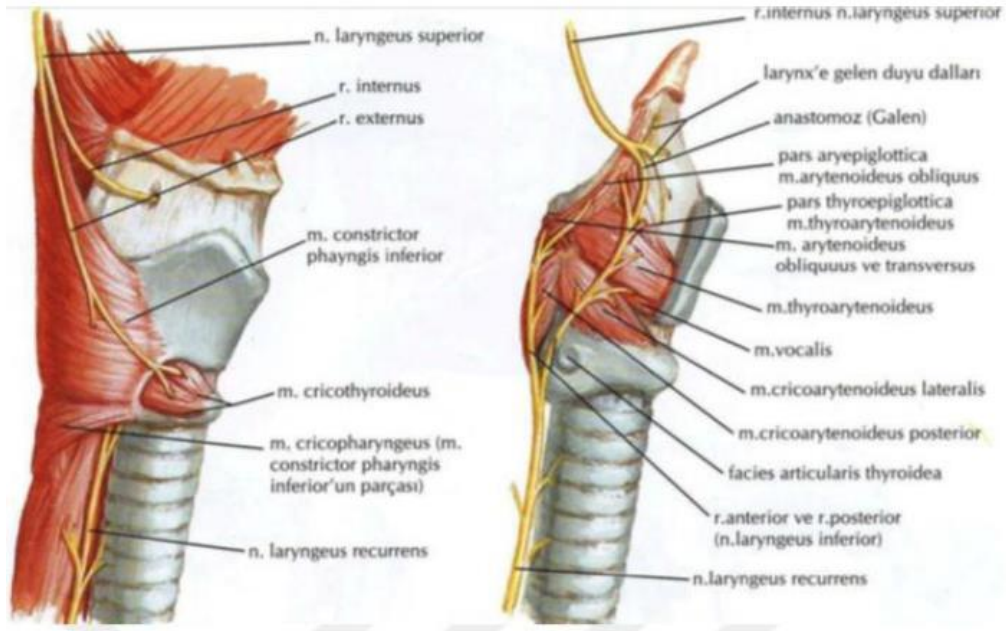
Krikoaritenoid eklem, krikoid ile aritenoid kartilaj arasında bulunan kayma ve rotasyon hareketi yapabilen larinks eklemidir. Rotasyon hareketi ile vokal proçesler dışa veya içe hareket edebilirler. Kayma hareketi ile de aritenoid kıkırdaklar öne-arkaya veya içe-dışa şeklinde hareket edebilir (14).

Larinks İnnervasyonu

Larinksin innervasyonu nervus vagus'un dalları olan inferior ve superior laringeal sinirler ile sağlanır (Şekil 2.4).

N. laringeus inferior (rekürren laringeal sinir), krikotiroid kas haricindeki tüm intrinsek larinks kaslarının motor innervasyonunu ile subglottik ve glottik larinksin duysal innervasyonunu sağlar. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler n. Vagustan farklı seviyelerde ayrılır. Sağ n. laringeus inferior subklavian arterin üzerinde n. vagustan ayrılır ve bir kıvrım yaparak süpero-mediale doğru ilerler. Trakeo-özofageal oluğa girişinden önce a. karotis kommunisi önden çaprazlar (20). Sol n. laringeus inferior ise n. vagusun torasik bölgeye girdiği seviyeden ayrılır ve arcusaortaya komşu olarak seyrederek. Trakeo-özofageal oluğa, lig. arteriozumun solundan geçerek girer (20).

N. laringeus superior, n. vagusun inferior vagal ganglionundan ayrılarak tirohyoid membrana doğru yönelir. Bu dal ön kısımda süperior sempatik ganglionu arka kısımda ise a. carotis interna'yı çaprazlayarak seyrederek (21). Bu sinir eksternal ve internal dallarına ayrılır. Eksternal dal pretrakeal fasyada inferior konstrüktör kasın yüzeyinde ilerler ve krikotiroid kasa ulaşır. İnternal dalı ise süperior laringeal arter ile birlikte tirohyoid membranı delerek larinkse ulaşır. Üç dala ayrılan internal dal, supraglottik alanın innervasyonu ile transvers aritenoid kasın innervasyonunu sağlar (21).



Şekil 2.4: Larinksin sinirleri (22)

Larinksin Vasküler ve Lenfatik Yapıları

- **Larinksin Arterleri**

Larinksin kanlanması inferior ve süperior tiroidal arterlerden kaynaklanan laringeal dallar ile sağlanır. İnferior tiroid arterden köken alan inferior laringeal arter, inferior laringeal sinirle birlikte seyrederek inferior konstriktör kasın derininden geçerek larinkse girer. Bu arter aritenoide tutunan kaslar ile ventrikülü besler. Süperior laringeal arter ise süperior tiroid arterden ayrılır ve tirohiyoid membranı delerek larinkse girer. Bu dal vokal korda kadar larinks bölümleriyle piriform sinüsün kanlanmasında görev alır. Bu iki arter anastomoz oluşturur (23) (Şekil 2.5).

- **Larinksin Venleri**

Venöz drenaj birçok organda olduğu gibi arteryal dolaşıma paraleldir. İnferior laringeal ven, tiroservikal trunkusa oradan da subklavian vene boşalırken, süperior laringeal ven ise internal juguler ven aracılığıyla brakiyosefalik vene dökülür (23) (Şekil 2.5).

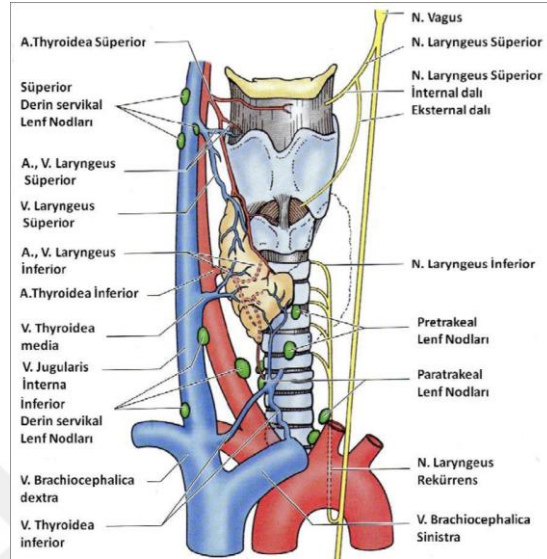
- **Larinksin Lenfatikleri**

Larinksin lenfatik drenajı her iki tarafta da kan akımıyla paralel seyreder. Lenfatiklerden fakir olan vokal kordlar, infraglottik ve supraglottik bölgeler arasında bariyer görevi görmektedir. Larinksin derin ve yüzeysel olmak üzere iki tane lenfatik ağı vardır. Bu ayrım lenfatiklerin yerleşim yerine göre değişmektedir. Yüzeysel lenfatikler larinks mukozasında bulunurken derin lenfatikler ise submukozada, boşluklar ve bağ dokusu arasında yer almaktadır.

Supraglottik bölgenin lenfatik drenajı üst ve orta derin juguler lenf nodlarına olur. Epiglot orta hatta olduğundan, lenfatik drenajı bilateraldir (16).

Subglottik bölge ise geniş bir lenfatik ağı sahiptir ve iki yolla drene olur. Birincisi subklavian, trakeoözofageal ve paratrakeal lenf nodlara olurken ikincisi ise larinksin her iki tarafından gelen lenfatikleri alıp, krikotiroid membranı delerek, prelaringeal (Delphians) ve orta derin juguler zincire boşalırlar.

Mediasten ile boyunun alt kısmı arasında lenfatik drenaj olmadığı için doğal bir bariyer vardır. Bu durum sayesinde larinks kanserleri yayılım açısından boyun bölgesinde sınırlı kalmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Larinksin damarları ve sinirleri (24)

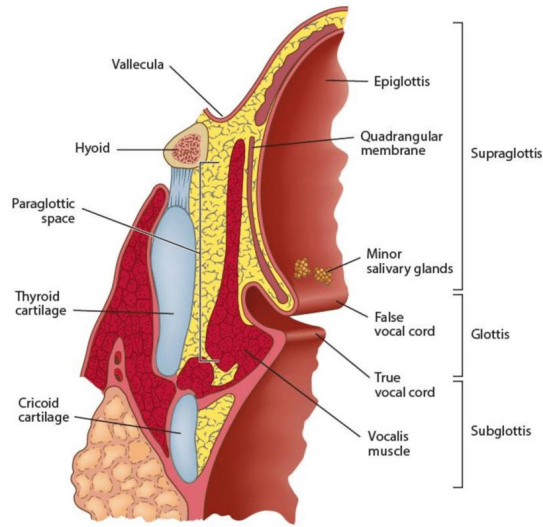
Larinksin Boşlukları

Larinkste preepiglottik, paraglottik ve reinke boşluğu olmak üzere 3 tane potansiyel boşluk mevcuttur (16).

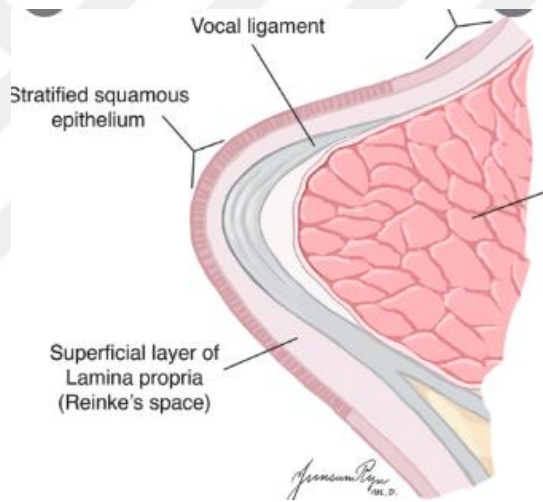
Preepiglottik boşluk ; önde tirohiyoid membran ile tiroid kıkırdak, üstte hyoepiglottik ligaman ve vallekula mukozası , altta petiol, arkada ise epiglot arasında kalan bölümdür. Bu boşluk lenfatik drenaj içermez. Yan taraflarda ise paraglottik alan ile ilişkilidir.

Paraglottik boşluğun sınırları üst kısımda ventrikül tabanı, yanlarda tiroid kartilaj, altta konus elastikus, içte kuadrangular ligamandır. Paraglottik boşluk larinks kanserinin ekstralaringeal ve transglottik yayılımında rol alır (Şekil 2.6).

Reinke boşluğu ise vokal ligaman ile vokal kordların epiteli arasındaki subepitelyal boşluktur. Vokal kord kanserlerinde bu boşlukta tutulumun olması lenfatik yayılımın göstergesidir (Şekil 2.7).



Şekil 2.6: Paraglottik boşluk (25)



Şekil 2.7: Reinke boşluğu (26)

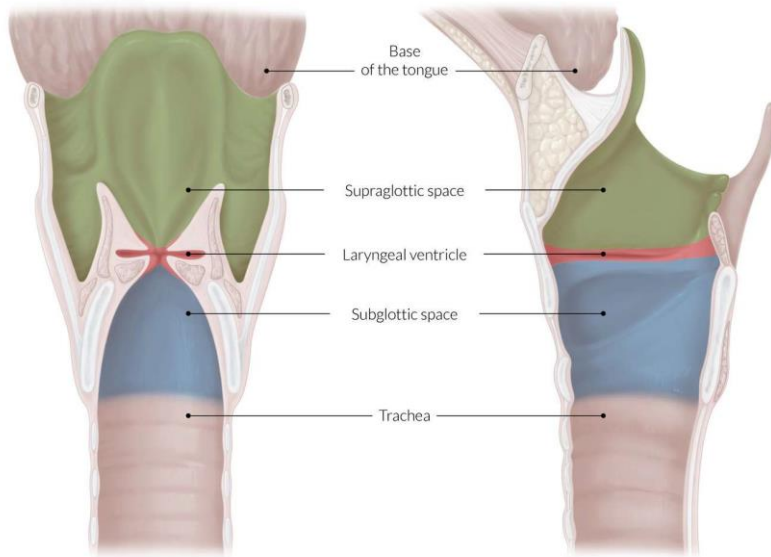
Larinksin Bölümleri

Larinks farklı embriyolojik kökenleri olması nedeniyle supraglottik, glottik ve subglottik olarak farklı bölgelere ayrılır. Bu bölgelerin sınırını vokal kord seviyesi belirler. Vokal kordun olduğu seviye glottik, üstündeki alan supraglottik, altında kalan alan ise subglottik bölgedir (Şekil 2.8). Supraglottik bölge bukkofarengeal ark (3. ve 4. arklar), glottik ve subglottik bölge ise trakeobronşial arktan (5. ve 6. arklar) gelişmiştir. Bu embriyonel farklılık nedeniyle lenfatik drenaj bölgeleri farklılık göstermektedir.

Supraglottik bölüm, anteriorda epiglotun serbest kenarı, posteriorda aritenoid kıkırdaklar, lateralde ariepiglottik plika, inferiorda ise ventriküler basise kadar olan bölgeyi içerir.

Glottis bölümü, vokal kordların yer aldığı bölümdür. Bu bölüm, her iki vokal kord, rima glottis ile ön ve arka komissürden oluşmaktadır. Vokal kordlar tiroid kartilajın orta kesiminden arkada aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısına doğru uzanan iki beyaz bant şeklindedir. Vokal kord açıklığı erişkinlerde üst solunum yolunun en dar kısmıdır.

Subglottik bölüm, trakea ile vokal kordlar arasındaki bölümdür. Yanlarda konus elastikus tarafından çevrelenmektedir (16).



Şekil 2.8: Larinksin bölümleri (17)

2.3. Larinksin Histolojisi

Elastik yapıda bir kartilaj olan epiglotun laringeal ve lingual olmak üzere iki tarafı vardır. Lingual tarafın tamamı ile laringeal tarafın üst kısmı çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Laringeal tarafın alt kısmı ise silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ile örtülüdür. Yalancı ve gerçek ses tellerinin üzerini örten mukozalar katlantılar vardır ve bu katlantılar farklı çeşit epitel ile örtülüdür. Yalancı ses

tellerinin üzeri solunum epiteli ile örtülüyken vokal kordları örten epitel ise non keratinize çok katlı yassı epiteldir. Larinksin diğer bölümleri solunum epiteli ile örtülüdür (27). Vokal kordlar ise non-keratinize çok katlı yassı epitel, lamina propria ve vokal kastan oluşan üç tabakalı bir yapıya sahiptir (27).

Larinks kıkırdakları da yapısal olarak bazı farklılıkları içermektedir. Epiglot, kornikülat ve küneiform kıkırdaklar elastik tip olup; tiroid, aritenoid ve krikoid kıkırdaklar ise hyalin tiptedir.

2.4. Larinks Fizyolojisi

Larinks fizyolojik olarak birçok önemli göreve sahiptir. Bunlar sfinkter, fonasyon, solunum ve öksürük görevleridir.

Sfinkter görevi larinksin ilk gelişen fizyolojik fonksiyonudur. Yutma sırasında larinksin kapanması ile aspirasyon önlenmektedir.

Fonasyon ise larinksin en gelişmiş fonksiyonu olarak kabul edilir. Artikülasyon ve rezonans ile konuşmanın temelini meydana getirir. Konuşma için larinksin görevi elzemdir.

Solunum fonksiyonu ise yerleşimi nedeniyle havanın geçiş yolunda bulunduğu bir pasaj olarak özetlenebilir.

Öksürük fonksiyonu ile larinks akciğer sekresyonlarının atılmasına yardımcı olur. Öksürük fonksiyonu sayesinde solunum yollarını koruyucu bir rol de üstlenir (16).

2.2. Larinks Kanseri

Larinks kanseri Türkiye’de en sık, Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 2. en sık görülen baş boyun kanseridir (3). %95’i skuamöz hücreli kanser (SHK) olan larinks kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin %25’ini meydana getirir (4). Larinks kanseri için etyolojide bilinen risk faktörlerinde radyasyon, sigara, alkol, mesleki maruziyet (asbestoz, nikel sanayi, benzin buharına maruz kalan iş sahaları,

boyacılık), gastroözofageal reflü ve laringofarengeal reflü bulunmaktadır (5). Larinks papillomlarının tamamında HPV izole edilmesine rağmen skuamöz hücreli kanserde yaklaşık %15-30 oranında izole edilmektedir. Larinks kanserlerinde sıklıkla görülen tipler ise 16, 18, 31 ve 33'tür (3). Yüksek risk HPV laringeal karsinogenez ile biyolojik olarak ilişkili gözükmemektedir. Bu görüş kanser hücre epigenetiğinde viral integrasyon ve hücre içi p16 proteininde ekspresyon artışı ile açıklanmaktadır. HPV ile ilişkili olan kanserler daha çok sigara içmeyen ve genç hastalarda gelişme eğilimindedir. Larinks kanseri hastalarının akciğerde veya üst solunum-sindirim traktında ikinci bir tümör gelişimi riski ise artmıştır (28).

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

ABD'de yılda yaklaşık 13.000'den fazla olgu bildirilmektedir (29). Türkiye'de larinks kanseri insidansı 6,7/100.000'dir (30). Erkek/kadın oranı ise 3,9/1'dir (31). Erkeklerde daha sık görülmesinin sebebi olarak risk faktörlerine maruziyetin daha fazla olması gösterilebilir. Larinks kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri, diğer baş boyun kanserleriyle benzerlik göstermektedir. Larinks kanserlerinin %90'ından fazlası 40 yaşın üzerindeki kişilerde görülür.

2.2.2. Risk Faktörleri

Tütün ve Alkol: Larinks kanseri için önemli iki risk faktörüdür. Tütün veya alkol tüketiminin yoğunluğu ve süresi ile orantılı olarak risk artmaktadır. Alkol veya sigara bırakıldıktan sonra risk azalır (32). Puro, filtreli ve filtresiz sigara gibi tütün kullanım şekline göre riskte farklılıklar oluşsa da en önemli risk faktörü tüketilen tütün miktarı ve maruz kalma süresidir. Alkol baş ve boyun kanseri riskini artırmakla birlikte, tütün ile beraber kullanımı sinerjistik etki göstererek kanser riskini artırır. Supraglottik kanserlerde alkol, glottik kanserlerde ise tütün kullanımı diğer risk faktörlerine kıyasla daha öne çıkmaktadır.

Laringofarengeal Reflü (LFR): Larinksin kronik inflamasyonu, larinks kanseri için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Özellikle sigara veya içki içmeyenlerde etyolojik faktör olarak suçlanmaktadır. LFR'nin kansere neden olabileceği endişesi 1980'lerde gündeme gelmiştir. LFR ve larinks kanseri

ilişkisinin bir sebep sonuç ilişkisi mi yoksa rastlantısal klinik antite mi olduğu tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Günümüzde LFR ile kanser arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Toksinler: Egzoz dumanı, asbest, organik çözücüler, sülfürik asit, hardal gazı, mineral yağlar, metal tozu, asfalt, ahşap tozu, taş tozu, mineral yün ve çimento tozu gibi çok sayıda kimyasal ajan larinks kanseri için risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Human papilloma virüsü (HPV): HPV, uzun zamandır serviks kanserine neden olan bir faktör olarak kabul edilmiştir. Günümüzde orofarengeal SHK'ye neden olduğu bilinmektedir. HPV ile larinks dahil olmak üzere baş boyun SHK'nin diğer alt tipleri arasındaki ilişki o kadar iyi kurulamamıştır. Diğer taraftan, tümör dokularının incelenmesinde yalnızca HPV DNA'nın varlığı, viral etiyoolojiyi kanıtlamak için yeterli değildir. E6/E7 mRNA gibi viral onkojenik aktivitenin biyobelirteçleri kullanılarak daha doğru bir sonuca ulaşılabilir. Yapılan çalışmalarda bu belirteçler kullanılarak laringeal SHK'de HPV virüsü fraksiyonunun %8,6 olduğu saptanmıştır (33). HPV'nin orofarengeal kanser hastaları arasında sağkalım için güçlü bir bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmışken, HPV ile laringeal SHK ile arasında böyle bir ilişki tanımlanmamıştır. Hem HPV ile laringeal SHK arasındaki ilişkinin kanıtlanamaması hem de p16 pozitifliğinin prognostik öneminin olmaması nedeniyle, laringeal kanser örneklerinde HPV'nin rutin testi şu anda önerilmemektedir.

Genetik Yatkınlık: Artan kanıtlar, laringeal SHK'ye genetik yatkınlık fikrini desteklemektedir. Tütün ve alkol metabolizma genlerindeki genetik polimorfizm varyasyonları baş boyun SHK riskini artırabilir. Faz I ve Faz II detoksifiye edici enzimlerin polimorfizmlerinin yanı sıra DNA onarım enzimlerinin polimorfizmleri de baş boyun kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Belirli gen mutasyonları ve kromozomal değişiklikler malignite ile de ilişkili olabilir. p53 genindeki mutasyonlar laringeal karsinomların %56,7'sinde bulunur. Baş boyun kanserleri nadiren ailevi sendromlardan (örneğin, kseroderma pigmentosum) kaynaklanır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda aile üyelerinden birinde baş boyun

kanseri görüldüğü takdirde diğer aile üyelerinde de artmış risk olduğunu göstermektedir (34).

Diyet: Lifli gıda alımının artması ve kırmızı et tüketiminin azalması koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu durumun baş boyun kanseri, kolon kanseri ve kardiyovasküler hastalık insidansının azalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

2.2.3. Larinks Kanseri Tipleri

Larinks kanserleri geliştiği yer itibarıyla 4 ana gruba ayrılır (6, 7).

Supraglottik Larinks Kanseri: Bu grup larinks kanserlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. İlk başvuru semptomu olarak genelde boğaz ağrısı, hemoptizi ve aspirasyon ile görülebilir. Neoplaziler en sık infrahyoid epiglottan gelişmektedir. İkinci sıklıkta ventrikül, üçüncü sıklıkta ise suprahoid epiglottan gelişmektedir. Çevre dokuya invazyon genellikle preepiglottik boşluğa ve dil köküne doğru olmaktadır. Supraglottik alan (3. ve 4. brankiyal ark) ile subglottik ve glottik alan (5. ve 6. brankiyal ark) farklı embriyolojik yapılardan geliştiği için bu farklılık invazyon için arada bir bariyer oluşturmaktadır.

Glottik Larinks Kanseri: Bu grup larinks kanserlerinin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Çoğunluğu erken evre tümörlerdir. İlk başvuru şikâyeti olarak genelde ses kısıklığı ve yutma güçlüğü ile karakterizedir. Bu grup tümörler sıklıkla vokal kord serbest kenarından ve orta 1/3 kısmından gelişip mukozası boyunca öne ve arkaya yüzeysel şekilde yayılır. Ayrıca subglottik alana ve tiroid kıkırdağa yayılım gösterebilir. Bu bölgede vasküler ve lenfatik yapılar göreceli daha az olduğundan lokal metastaz diğer bölgelere göre daha az görülmektedir. Reinke boşluğu ve conus elastikus bariyer görevi yaparak invazyonu engeller.

Subglottik Larinks Kanseri: Larinks kanserlerinin az bir kısmını oluşturan bu tümörler uzun süre sessiz kalabilmektedir. Tanı anında infiltrasyonlar görülebilir. Yayılım olarak lenfatik metastaz paratrakeal ve delphian lenf nodlarına olur. Sekonder yayılım ise alt juguler lenf nodlarına olur. Bu grup tümörlerde küratif tek tedavi seçeneği total larinjektomidir.

Transglottik Larinks Kanseri: Larinks kanserlerinin az bir kısmını oluşturlar. Larinksin bir alanından başlayıp diğer bir alanına yayılırlar. Bu grup tümörlerde servikal lenf nodu metastazı görülebilir. Piriform sinüs kanserleri ve postkrikoid kanserler farengeal kaynaklı kanserler olarak geliştiği düşünülmektedir.

2.2.4. Larinks Kanserlerinde Evreleme ve Prognozu Etkileyen Faktörler

Hastanın yaşı, erkek cinsiyet, sigara-alkol kullanımı ve düşük sosyoekonomik durum gibi faktörler hastalığın prognozu için önemlidir. Mevcut kanserin tanı anındaki evre durumu, primer kitle yerleşim yeri, histopatolojik differansiyasyon durumu, prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Sağkalımı etkileyen en önemli parametre ise evredir (6, 7). Larinks kanserlerinde kabul edilen evreleme sistemi 2016 yılında American Joint Committee on Cancer Staging and End Reporting'in (AJCC) modifiye ettiği TNM (tümör = T, Lenf nodu = N, Uzak metastaz = M) evreleme sistemidir (35) (Çizelge 2.1-2.4). Bu parametrelerden sağ kalımı belirlemede en önemlileri T ve N'dir. Nodal tutulum olması, oran olarak 5 yıllık sağ kalımı %64- %94,5'den %29-%54'e düşürmektedir (36). Erken evreler evre 1-2 iken, ileri evreler evre 3-4'tür. Erken evrede yakalanan hastalar ileri evrede yakalananlara göre daha uzun sağ kalım süresine sahiptir (37).

Çizelge 2.1 Larinks Kanseri T Evresi

TNM Sınıflaması	
Primer tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
Supraglottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör
T2	Larinks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, piriform sinüsün medial duvar mukozası, vb) invaze tümör

T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kıkırdağ ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış
Glottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle beraber vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu tutmuş tümör
T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketinde bozukluk
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kıkırdağın dış korteksine ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Çizelge 2.1 Larinks Kanseri T Evresi (Devamı)

Subglottis	
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Krikoid veya tiroid kıkırdağa ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Çizelge 2.2 Larinks Kanseri Patolojik N Sınıflaması

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek ipsilateral lenf nodu metastazı, 3 cm veya daha küçük ve Ekstranodal Ekstansiyon (ENE) negatif
N2	Tek ipsilateral lenf nodu metastazı, 3cm veya daha küçük ve ENE-pozitif; veya 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük ve ENE-negatif; veya multiple ipsilateral lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm'den küçük ve ENE-negatif; veya bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm'den küçük ve ENE-negatif
N2a	Tek ipsilateral veya kontralateral 3 cm'den küçük lenf nodu metastazı ve ENE-pozitif; veya tek ipsilateral lenf nodu 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük ve ENE-negatif
N2b	Multiple ipsilateral lenf nodu metastazı, hepsinin çapı 6 cm'den küçük ve ENE-negatif
N2c	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarına metastaz, hepsinin çapı 6 cm'den küçük ve ENE-negatif
N3	6 cm'den büyük lenf nodu metastazı ve ENE-negatif; veya tek ipsilateral lenf nodu, 3 cm'den büyük ve ENE- pozitif; veya multiple ipsilateral, kontralateral veya bilateral ENE-pozitif olan metastazlar
N3a	6 cm'den büyük lenf nodu metastazı ve ENE-negatif
N3b	Tek ipsilateral lenf nodu, 3 cm'den büyük ve ENE-pozitif; veya multiple ipsilateral, kontralateral veya bilateral ENE-pozitif olan metastazlar

Çizelge 2.3 Larinks Kanseri M Evresi

Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Çizelge 2.4 Larinks Kanseri Evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0

	T1, T2 veya T3	N1	
Evre 4a	T4a	N0, N1, N2	M0
	T1, T2 veya T3	N2	
Evre 4b	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	
Evre 4c	Herhangi T	Herhangi N	M1

Larinks kanserinin yerleşim yerine 5 yıllık sağkalım oranları (6);

- Glottik: T1: %90, T2: %85, T3: %60, T4:%5'ten az
- Supraglottik: T1: %85, T2: %75, T3: %45, T4:%5'ten az
- Subglottik: %40
- Transglottik: %50

Larinks kanserlerinde prognozu etkileyen bir diğer faktörde kanserin histopatolojik differansiyasyon derecesidir. İyi ve orta differansiye karsinomlar iyi, az diferansiye ve indiferansiye karsinomlar kötü prognozdur.

2.3. İmmünolojik ve Hücresel Olarak Tümör Oluşumu

Sağlıklı dokularda hücre ölümü ve çoğalması arasında bir denge vardır. Hücre ihtiyaç halinde bölünerek çoğalırken gerektiği zamanda ise bölünmeyi durdurur. Eğer hücrede bir hasar meydana geldiyse apoptozis mekanizmasıyla hücre ölümü meydana getirilir. Bu denge halinin bozulması tümör hücrelerinin meydana gelmesinde önemli bir faktördür. Bu kontrolsüz hücreler hızla çoğalmaya başlarken denetimli ölüm yeteneklerini ise yitirmişlerdir. Bu durumun meydana gelmesinde başta mutasyonlar olmak üzere onkogenler, onkojenik maddeler ve daha birçok faktörün etkisi vardır (38).

Sağlıklı bir hücrede tümör süpresör genler ile protoonkogenler arasında denge vardır. Bu dengenin protoonkogen tarafına kayması sonrası kontrolsüz bölünme ve apoptoz meydana gelir bu da kanser hücresinin oluşumuna neden olur. Bağışıklık sistemimiz ise bu kanserli hücrelere karşı yanıt oluşturmaktadır. Bu yanıt üç evreden oluşmaktadır (8).

Eliminasyon evresi; immün izleme karşılık gelen evre olarak tanımlanır. Bu evrede tümör hücrelerinin eliminasyonu sağlanır. Dört aşamada geleişen eliminasyonun birinci aşamasında stromojenik ve anjiojenik proteinlerin üretilmesiyle tümör  evre dokuları invaze etmeye başlar. Tümör çevresindeki dokularda inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıtta rol alan hücreler makrofajlar, T hücreleri ve doğal  ld r c  (NK) hücreleridir. İkinci aşamada bu hücrelerden salgılanan mediatörler ile tümör çevresindeki anjioenezisi inhibe eder. Bu inhibisyon sayesinde tümör hücreleri ölür ve ortamdaki inflamatuvar hücre sayısı artar.     nc  aşamada ise interferon gama ve interlökin-12 salınımı sonrası tümör nekrotizan faktör (TNF) salınır. TNF ile apoptozu arttıran moleküller salınır ve tümör hücre ölümü devam eder. Dördüncü ve son aşamada ise inflamatuvar hücreler tümör hücrelerini yok etmeye devam eder.

Denge evresinde ise konağın immün sistemi ile eliminasyon fazından kaçan tümör varyantları dinamik olarak dengededir. Bu evre eliminasyon ile kaçış evreleri arasındaki evredir ve en uzun süreli evredir. Bu evrede tümörün mutasyonel varyantları ortaya çıkabilir.

Kaçış evresi son evredir ve bu evrede immün saldırılara karşı dirençli olan tümör hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalır. Bu evre klinik olarak gözlenebilen malign hastalık bulgularıyla karakterizedir.

2.4. Kan Hücresel Elemanları

Kan hücreleri hematoblast adı verilen ortak bir hücreden köken alır. Bu hücre kemik iliğinde hematopoez denilen bölünme ve farklılaşma süreci ile farklı hücrelere dönüşür. Bu dönüşümde çeşitli interlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleri etkilidir.

2.4.1. Nötrofiller

Esas fonksiyonu fagositoz olan nötrofiller bu fonksiyonunu imm nglobinler veya kompleman faktör C3b'nin opsonizasyon etkisi ile yapar (39). Nötrofillerin karakteristik görünümleri barındırdıkları granüller sayesinde oluşur. Bu granüller

hem hücre aktivasyonu hem de öldürme süresinde görev almaktadır. Bu proteinler inflamasyon çevresindeki bağ dokuda ve ayrıca hedefte litik etki gösterebilir (40).

2.4.2. Lenfositler

Daha önce karşılaşılan patojenlere karşı immün yanıt oluşumunda görev alan ve immün sistemin merkezinde yer alan hücrelerdir. T ve B lenfositler ana grubu oluştururken düşük oranda NK hücresi de bulunmaktadır (41).

B lenfositler, antijene spesifik antikor üreterek yabancı maddelere karşı humoral immün cevabı meydana getirir. B lenfositler antijenlerin hücre yüzey immünglobulinlerine bağlanması sonrası aktive olur ve plazma hücresine dönüşür. Plazma hücreleri ise antikor sentezinden sorumludur (42).

T lenfositler hücrel immün cevabın oluşmasını sağlarlar. T lenfositler timusta olgunlaşırlar. CD4 ve CD8 reseptörlerinden yalnızca birinin varlığı ile iki gruba ayrılırlar. CD8+ olan hücreler, sitotoksik hücreler olup hedef hücreleri elimine ederken CD4+ hücreler ise; B lenfositler ve makrofajlar gibi diğer immün hücreleri aktive ederler (43).

2.4.3. Bazofiller ve Eozinofil

Nötrofiller gibi kendine özgü granüller barındıran ve kemik iliğindeki granülositik lökositlerden köken alan bu hücreler inflamatuvar ve alerjik olaylarda görev alırlar.

2.4.4. Monositler ve Makrofajlar

Granülositik lökosit öncüllerinden stimulan faktörler aracılığıyla sentezlenirler. Kandaki monositlerin çoğunluğu damar duvarlarına yerleşmiştir ve dokulara geçerken makrofaja dönüşmektedir. Fagositoz yapabilen bu hücreler nötrofillere oldukça benzeyen kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme özellikleri barındırmaktadır. Tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkileri de bulunmaktadır (44).

2.4.5. Doğal öldürücü (NK) Hücreler

Periferik kan lenfositlerinin çok küçük bir miktarını oluşturan NK hücreler, B ve T lenfositlerin karakteristik yüzey reseptörlerini bulundurmazlar. Doğal immün sistemin bir parçası olan bu hücreler antijene maruz kalmadan patojene spesifik olmayan immün yanıt verir (45). Sitolitik etki ile tümör hücrelerini öldürürler. Perforin ve granzin bu sitotoksiste de etkindir (44).

2.4.6. Dendritik Hücreler

Antijen sunumunda görev alan bu hücreler tümör hücreleriyle karşılaştıklarında çoğalırlar ve olgunlaşırlar. Tümör hücrelerini fagosite ettikten sonra hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerine antijen sunarlar (44).

2.5. Kan Parametreleri

Ortalama trombosit hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volume-MPV), trombositlerin ortalama hacim değerini belirtir ve normal değeri 7-11 fl arasında değişmektedir (46). Trombositlerin yaşı düştükçe MPV değeri de artmaktadır. İnflamasyon ve trombotik proseslerde MPV artışı fizyolojik olarak görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda proinflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF α gibi) MPV'yi artırdığı bulunmuştur (47). Bazı durumlarda MPV'de artış gözlemlenmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, serebral inme, bazı solunum yolu hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve romatoid artrit örnek olarak verilebilir. Hastalık aktivasyonu, ülseratif kolit ve SLE gibi bazı durumlarda ise MPV değerinde azalmalar görülmektedir. Kanselerde MPV değişiminde ise literatürde net veriler bulunmamaktadır (48, 49).

Platelet dağılım genişliği (PDW)

Platelet dağılım genişliği (Platelet Distribution Width-PDW), trombositlerin boyut farklılığının ölçülmesine yardımcı bir analiz yöntemidir. Trombositler arasındaki yapısal boyut farkı ne kadar fazla ise PDW değeri o kadar yüksektir.

Tersi şekilde ise trombositler ne kadar özdeş üretiliyorsa PDW değeri de o derecede düşüktür. PDW testi yalnızca boyut değişikliğini gösterir. Trombositlerin normalden küçük veya büyük olduğu hakkında bilgi vermez. Sonuç olarak, kemik iliğinde trombosit üretimini etkileyen herhangi bir hastalıktan şüphelenildiğinde PDW testinden yararlanılabilir. PDW testi, empedans ölçümüne göre ise 9.0-14.0 fl değerleri normal aralığı yansıtır. PDW yüksekliğine sebep olan hastalıkları, multiple myeloma ve lenfoma gibi bazı kanser türleri, diyabet, kalp ve damar hastalıkları, pulmoner emboli gibi solunum sistemi patolojileri. Kemoterapi ve radyoterapi, aplastik anemi ve kanama diyatezi bozuklukları ise PDW düşüklüğüne sebep olabilir (50, 51).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki değişkenliği yansıtan parametredir. Yani eritrosit anizositozunu gösterir (52). RDW'nin klinikte kullanımı demir eksikliği anemisi, talesemi ve mikrositik anemiler ile kısıtlıyken günümüzde artan literatür verileriyle beraber RDW yüksekliğinin kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, vasküler tıkalıcı patolojiler, aktif bağırsak hastalıkları, romatoid artrit gibi bazı romatolojik hastalıklar ve belirgin inflamasyon ile seyreden durumlarda arttığına dair veriler mevcuttur (53-55). Bu veriler inflamasyon ile oksitadif stresin RDW artımında rolü olabileceğine dair ipuçları vermektedir. Kanser kronik inflamatuvar bir süreçtir ve RDW'de değişime neden olabilmektedir ancak bu konuda literatürde net veriler mevcut değildir (56, 57).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR)

İnflamasyonun erken döneminde nötrofil sayısındaki artışa eşlik eden lenfosit sayısında azalma olması immün sistemdeki değişimleri yansıtır. Günümüzde NLR, hem akut inflamasyona işaret eden nötrofil artışını gösteren, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Majör kardiyak olaylarda mortalite tahmininde, inflamatuvar veya enfeksiyöz patolojilerin (pediatrik apandisit gibi) ve postoperatif komplikasyonlarının tahmininde NLR kullanılabilmektedir. Literatürde net bir

konsensus olmamasına rağmen NLR'nin gastrointestinal, üriner sistem ve over kaynaklı bazı kanser türlerinde prognostik gösterge olabileceğine dair veriler mevcuttur (58, 59).

Platelet-lenfosit oranı (PLR)

Trombosit agregasyonu birçok hastalığın patogenezinde rol alan önemli bir fizyolojik süreçtir. Platelet-lenfosit oranı (PLR) inflamatuvar bir belirteç olarak bulunmuş olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda PLR'nin bazı hastalıklarda ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda erken döneminde kullanılabileceğini ortaya koymuştur (60). PLR, sistemik inflamasyonu gösteren basit ve tekrarlanabilir bir testtir. Yüksek PLR akut koroner durumlar, kanser, hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Aynı zamanda bu hastalarda artmış PLR kötü prognozu da göstermektedir. KBY, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir, bu da kısmen kronik inflamasyon ile ilişkili olabilir (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Mart 2014 – Temmuz 2022 tarihleri arasında skuamöz hücreli larinks kanseri nedeni ile opere edilen hastalar retrospektif elektronik ve medikal dosyalarından tarandı. 160 hasta değerlendirildi ve MPV, PDW, RDW, NLR, PLR değerlerini etkileyebilecek (çizelge 3.1) akut enfeksiyon öyküsü, kronik enfeksiyon öyküsü, demir eksikliği anemisi ve kanama diyatezi bozukluğu gibi hematolojik patoloji varlığı, larinks kanseri dışı malignite öyküsü, koroner arter hastalığı varlığı, serebrovasküler hastalık varlığı, ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik vasküler patoloji varlığı, son dönem böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidizm veya hipertiroidizm varlığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, romatolojik hastalık varlığı, üriner sistem patolojisi varlığı, veri kaybı olan ve larinks kanseri dışı başka bir nedenle vefat eden 76 hasta çalışmadan dışlandı ve 84 hastanın demografik özellikleri kaydedildi.

Sigara içme durumları ve patoloji sonuçları not edildi. Hastaların preoperatif dönemde verdikleri tam kan sayımı incelenerek MPV, PDW, RDW, NLR, PLR değerleri not edildi. Hastaların evrelemesi American Joint Committee of Cancer’ın belirttiği şekilde yapılmıştır (63). Tüm ameliyatlar deneyimli iki cerrah (A.T.D. ve N.Y.B.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ameliyat tekniği ve postoperatif dönem bakımı tüm hastalara standardize olarak uygulanmıştır. Hastaların kendisine veya yakınına ulaşarak son durumları hakkında bilgi alındı.

Toplanan verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS ver. 22,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Numerik veriler için gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi (normal dağılıma uymuyorsa) veya Kruskal Wallis testi (normal dağılıma uymuyorsa) kullanılarak karşılaştırıldı. Kan parametrelerinin sensitivite ve spesifite değerlerinin hesaplanması için ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı. P değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çizelge 3.1 Dışlama kriterleri

Akut enfeksiyon öyküsü	Periferik vasküler patoloji varlığı
Kronik enfeksiyon öyküsü	Son dönem börek yetmezliği
Demir eksikliği anemisi ve kanama diyatezi bozukluğu gibi hematolojik patoloji varlığı	Kronik karaciğer hastalığı
Larinks kanseri dışı malignite öyküsü	Hipotiroidizm veya hipertiroidizm varlığı
Koroner arter hastalığı varlığı	İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı
Serebrovasküler hastalık varlığı	Romatolojik hastalık varlığı
İleri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Üriner sistem patolojisi varlığı
Veri kaybı	Larinks kanseri dışı başka nedenle vefat

4. BULGULAR

Çalışmaya 84 laringeal skuamöz hücreli karsinom tanısı ile opere edilen hasta dahil edildi. Bu hastaların 81'i (%96,4) erkek iken 3'ü (%3,6) kadındı. Yaş ortalaması $60,9 \pm 7,8$ yıl olan bu hastaların 78'nin (%92,9) sigara kullanım öyküsü vardı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Hastaların demografik özellikleri

Hasta grubu (n=84)	
Cinsiyet	
Erkek	81 (96,4)
Kadın	3 (3,6)
Yaş, yıl	$60,9 \pm 7,8$
Sigara	
Evet	78 (92,9)
Hayır	6 (7,1)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya frekans (%) olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı.

Tümörlerin klinik özellikleri incelendiğinde ise yerleşim yerine göre 41'i (%48,8) supraglottik, 25'i (%29,8) glottik, 3'ü (%3,6) subglottik ve 15'i (%17,9) transglottik yerleşim göstermekteydi. Tümör sınıflamasına göre dağılım T1 3 hasta, T2 18 hasta, T3 25 hasta, T4 ise 48 hastadan oluşmaktadır. Oran olarak en yüksek T4'dür ve %45,2 hastanın tümörünün sınıfıdır. Lenf nodu tutulumu göre N0 62 (%73,8), N1 10 (%11,9), N2 4 (%4,8) ve N3 8 (%9,5) hasta barındırmaktadır. Evreleme de ise evre 1 2 (%2,4), evre 2 13 (%15,5), evre 3 27 (%32,1), evre 4a 33 (%39,3), evre 4b 9 (%10,7), evre 4c ise 0 (%0) hasta mevcuttur. Uzak metastaz açısından değerlendirildiğinde ise hiçbir hastanın uzak metastazı yoktu (Çizelge 4.2).

Tümörlerin invazyon açısından değerlendirilmesinde 38 (%45,2) hastanın tiroid kartilaja invazyon olduğu görüldü. 46 (%54,8) hastanın ise tiroid kartilaja invazyonu yoktu. Perinöral invazyonu olan hasta sayısı ise 15 (%17,9) iken

olmayan hasta sayısı 69 (%82,1) idi. 16 (%19) hastanın ise lenfovasküler invazyonu mevcutken 68 (%81) hasta lenfovasküler invazyonu yoktu (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.2 Tümörün klinik özellikleri

Hasta grubu (n=84)	
Tümör yerleşim yeri	
Supraglottik	41 (48,8)
Glottik	25 (29,8)
Subglottik	3 (3,6)
Transglottik	15 (17,9)
Tümör sınıflaması	
T1	3 (3,6)
T2	18 (21,4)
T3	25 (29,8)
T4	38 (45,2)
Lenf nodu sınıflaması	
N0	62 (73,8)
N1	10 (11,9)
N2	4 (4,8)
N3	8 (9,5)
Evre	
Evre 1	2 (2,4)
Evre 2	13 (15,5)
Evre 3	27 (32,1)
Evre 4a	33 (39,3)
Evre 4b	9 (10,7)
Evre 4c	0 (0)
Uzak metastaz	
M0	84 (100)
M1	0 (0)

Veriler frekans (%) olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı.

Çizelge 4.3 Tümörün lokal invazyonu

Hasta grubu (n=84)	
Tiroid kartilaj invazyonu	
Evet	38 (45,2)
Hayır	46 (54,8)
Perinöral invazyon	
Evet	15 (17,9)
Hayır	69 (82,1)
Lenfovasküler invazyon	
Evet	16 (19)
Hayır	68 (81)

Veriler frekans (%) olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı.

84 hastanın 6'sında nüks görülürken 78 hastada ise nüks vakasına rastlanmamıştır. 11 (%13,1) hasta larinks tümörü nedeniyle kaybedilmiştir. 73 (%86,9) hasta ise yaşamına devam etmektedir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Hastaların nüks ve yaşam durumu

Hasta grubu (n=84)	
Nüks	
Var	6 (7,1)
Yok	78 (92,9)
Yaşam durumu	
Yaşıyor	73 (86,9)
Exitus	11 (13,1)

Veriler frekans (%) olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı.

Tümör derecesine göre kan parametreleri incelendiğinde MPV için T1 $8,5 \pm 1,2$, T2 $8,6 \pm 1,0$, T3 $8,8 \pm 1,1$, T4 $8,1 \pm 1,6$ idi. MPV değerleri tümör derecesine için gruplar arası karşılaştırıldığında T4'de fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,251$). PDW değerleri T1-4 için sırasıyla $45,6 \pm 9,3$, $38,4 \pm 19,5$, $36,6 \pm 21,9$, $35,5 \pm 18,4$ 'dür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,781$). RDW için gruplar arasında istatistiksel fark yoktur ($p=0,052$). Bu

değerler ise sırasıyla T1 $13,9 \pm 1,0$, T2 $13,8 \pm 1,7$, T3 $13,9 \pm 1,7$, T4 $14,9 \pm 1,8$ 'dir. NLR değerleri tümör derecesine göre sırasıyla, $8,1 \pm 2,2$, $5,5 \pm 4,0$, $5,1 \pm 4,1$, $5,6 \pm 3,6$ 'dir ve p değeri ise 0.226 olup anlamlı fark yoktur. PLR için p değeri 0,103'tür ve istatistiksel olarak 4 tümör derecesi arasında fark yoktur ancak değerler incelendiğinde T4 dereceli tümörlerde PLR oranı $198,26 \pm 127,0$ 'dır ve T2-T3'e göre daha yüksektir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 Tümör derecesine göre kan parametreleri

	T1 (n=3)	T2 (n=18)	T3 (n=25)	T4 (n=38)	p
MPV, fl	$8,5 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,0$	$8,8 \pm 1,1$	$8,1 \pm 1,6$	0,234 ¹
PDW, fl	$45,6 \pm 9,3$	$38,4 \pm 19,5$	$36,6 \pm 21,9$	$35,5 \pm 18,4$	0,781 ¹
RDW, %	$13,9 \pm 1,0$	$13,8 \pm 1,7$	$13,9 \pm 1,7$	$14,9 \pm 1,8$	0,052 ¹
NLR	$8,1 \pm 2,2$	$5,5 \pm 4,0$	$5,1 \pm 4,1$	$5,6 \pm 3,6$	0,266 ¹
PLR	$222,6 \pm 167,7$	$178,8 \pm 82,6$	$136,4 \pm 63,0$	$198,26 \pm 127,0$	0,103 ¹

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹ Kruskal Wallis test.

Lenf nodu tutulumu iki gruba ayrıldı. N0 tutulum olmayan grupken N+ lenf nodu tutulumu olan gruptu. MPV değeri N0 için $8,6 \pm 1,4$ iken, N+ için $8,1 \pm 1,2$ idi. PDW değeri N0 için $37,0 \pm 19,5$ olup N+ için $36,0 \pm 19,3$ 'du. RDW değeri $14,2 \pm 1,7$ 'dir ve N+ için $14,6 \pm 2,2$ 'dir. Bu üç kan parametresi için p değerleri sırasıyla 0,160, 0,643 ile 0,787 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu üç değerin aksine NLR ve PLR değerleri incelendiğinde p değerleri sırasıyla 0,026 ve 0,007 olarak hesaplandı ve N0 ile N+ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. NLR, N0 için $5,2 \pm 4,0$ idi. N+ içinse $6,3 \pm 2,9$ idi. PLR değerleri ise N0 ve N+ için sırasıyla $165,1 \pm 109,4$ ve $208,9 \pm 89,3$ olarak bulundu (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 Lenf nodu derecelendirmesine göre kan parametreleri

	N0 (n=62)	N+ (n=22)	p
MPV, fl	8,6 ± 1,4	8,1 ± 1,2	0,160 ¹
PDW, fl	37,0 ± 19,5	36,0 ± 19,3	0,643 ¹
RDW, %	14,2 ± 1,7	14,6 ± 2,2	0,787 ¹
NLR	5,2 ± 4,0	6,3 ± 2,9	0,026¹
PLR	165,1 ± 109,4	208,9 ± 89,3	0,007¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Koyu değer istatistiksel olarak anlamlılığı gösterir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹Mann-Whitney U test.

Tüm kan parametreleri yaşam duruma göre incelendiğinde iki grup arasında kan parametreleri açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. P değerleri sırasıyla 0,222, 0,162, 0,446, 0,806, 0,143'tür (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 Yaşam durumuna göre kan parametreleri

	Yaşıyor (n=73)	Exitus (n=11)	p
MPV, fl	8,4 ± 1,4	8,8 ± 1,1	0,222
PDW, fl	35,7 ± 19,1	44,0 ± 20,1	0,162
RDW, %	14,3 ± 1,8	14,6 ± 1,8	0,446
NLR	5,4 ± 3,6	6,2 ± 5,0	0,806
PLR	174,2 ± 108,5	192,3 ± 88,7	0,143

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹Mann-Whitney U test.

Perinöral invazyona göre hastalar iki gruba ayrılınca invazyon varlığının kan parametrelerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm parametreler için p değeri 0,05'ten büyüktü (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8 Perinöral invazyona göre kan parametreleri

	Perinöral invazyon var (n=15)	Perinöral invazyon yok (n=69)	p
MPV, fl	8,4 ± 1,6	8,5 ± 1,3	0,991 ¹
PDW, fl	31,0 ± 19,6	38,0 ± 19,2	0,181 ¹
RDW, %	14,8 ± 2,0	14,2 ± 1,7	0,229 ¹
NLR	5,1 ± 3,9	5,6 ± 3,8	0,687 ¹
PLR	174,8 ± 103,0	176,9 ± 107,1	0,829 ¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı

¹Mann-Whitney U test.

Lenfovasküler invazyona göre hastalar iki gruba ayrılınca invazyon varlığının kan parametrelerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm parametreler için p değeri 0,05'ten büyüktü (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 Lenfovasküler invazyona göre kan parametreleri

	Lenfovasküler invazyon var (n=16)	Lenfovasküler invazyon yok (n=68)	p
MPV, fl	8,3 ± 1,2	8,5 ± 1,4	0,669 ¹
PDW, fl	36,5 ± 20,9	36,8 ± 19,1	0,914 ¹
RDW, %	14,4 ± 1,8	14,3 ± 1,8	0,793 ¹
NLR	7,0 ± 4,3	5,1 ± 3,6	0,099 ¹
PLR	210,1 ± 167,2	168,7 ± 85,3	0,419 ¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹Mann-Whitney U test.

Tüm kan parametreleri erken ve geç evreye göre incelendiğinde iki grup arasında kan parametreleri açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. P değerleri sırasıyla 0,458, 0,372, 0,161, 0,930, 0,930'dur (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10 Erken ve geç evreye göre kan parametreleri

	Erken evre (n=15)	Geç evre (n=69)	p
MPV, fl	8,6 ± 1,1	8,4 ± 1,4	0,458 ¹
PDW, fl	40,3 ± 17,9	36,0 ± 19,7	0,372 ¹
RDW, %	13,8 ± 1,6	14,4 ± 1,8	0,161 ¹
NLR	5,5 ± 4,4	5,5 ± 3,7	0,930 ¹
PLR	180,1 ± 107,5	175,8 ± 106,2	0,930 ¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹Mann-Whitney U test.

Nüks durumuna göre kan parametreleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. P değerleri sırasıyla 0,126, 0,652, 0,195, 0,821, 0,931'dir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11 Nükse göre kan parametreleri

	Nüks var (n=6)	Nüks yok (n=78)	p
MPV, fl	9,0 ± 0,7	8,4 ± 1,4	0,126 ¹
PDW, fl	33,9 ± 21,2	37,0 ± 19,3	0,652 ¹
RDW, %	15,3 ± 2,0	14,2 ± 1,8	0,195 ¹
NLR	5,9 ± 4,0	5,5 ± 3,8	0,821 ¹
PLR	227,6 ± 248,7	172,6 ± 88,5	0,931 ¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹Mann-Whitney U test.

Yerleşim yerine göre sınıflandırılan kanserlerde kan parametreleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. Hepsi için p değeri > 0,05'tir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12 Yerleşim yerine göre kan parametreleri

	Supraglottik (n=41)	Glottik (n=25)	Subglottik (n=3)	Transglottik (n=15)	p
MPV, fl	8,6 ± 1,3	8,2 ± 1,3	9,0 ± 1,7	8,2 ± 1,5	0,593 ¹
PDW, fl	38,6 ± 19,6	39,3 ± 17,8	18,9 ± 13,9	31,1 ± 20,6	0,182 ¹
RDW, %	14,3 ± 1,8	14,1 ± 1,6	15,4 ± 2,8	14,5 ± 1,8	0,745 ¹
NLR	5,5 ± 3,8	6,1 ± 4,6	7,9 ± 3,9	4,1 ± 1,5	0,431 ¹
PLR	179,1 ± 111,3	171,4 ± 112,1	270,7 ± 126,6	159,4 ± 69,5	0,274 ¹

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kısaltmalar: n, hasta sayısı; fl, femtolitre; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

¹ Kruskal Wallis test.

Evreye göre kan parametrelerinin ROC analizi yapıldı ve her parametre için p değeri>0,05 olarak çıktı (Çizelge 4.13). Bu nedenle kesme değeri hesaplanmadı.

Çizelge 4.13 Evreye göre ROC analizi değerleri

	EAA	Std. Hata	p	%95 GA
MPV	0,439	0,073	0,458	0,295-0,582
PDW	0,426	0,077	0,372	0,275-0,577
RDW	0,616	0,079	0,161	0,461-0,770
NLR	0,507	0,077	0,930	0,356-0,658
PLR	0,507	0,087	0,930	0,338-0,677

Kısaltmalar: EAA, eğri altında kalan alan; GA, güven aralığı; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

Yaşam durumuna göre kan parametrelerinin ROC analizi yapıldı ve her parametre için p değeri>0,05 olarak çıktı (Çizelge 4.14). Bu nedenle kesme değeri hesaplanmadı.

Çizelge 4.14 Yaşam durumuna göre ROC analizi değerleri

	EAA	Std. Hata	p	%95 GA
MPV	0,615	0,084	0,223	0,450-0,779
PDW	0,631	0,085	0,162	0,464-0,799
RDW	0,572	0,090	0,446	0,394-0,749
NLR	0,523	0,102	0,806	0,323-0,723
PLR	0,638	0,089	0,143	0,462-0,813

Kısaltmalar: EAA, eğri altında kalan alan; GA, güven aralığı; MPV, mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi; PDW, platelet distribution width, trombosit dağılım genişliği; RDW, red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, trombosit lenfosit oranı.

5. TARTIŞMA

Amerikan kanser derneğinin 2022 verilerine göre yaklaşık 12.470 yeni larinks kanseri vakası bildirilirken bu erkek-kadın oranı yaklaşık 4/1'dir (64). Ülkemizde larinks kanserleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaya rastlamadık ancak üniversitemiz verilerine baktığımızda bu oran %96,4'e %3,6'dır. Bu farklılığın sebebi ülkemizde erkek sigara kullanım oranının kadınlara göre daha yüksek olması (65) ile çalışmamızda sadece cerrahi uygulanan hastaları ele almamız olabilir. T1 seviye hastaların radyoterapi ile tedavi edilme durumları olması nedeniyle çalışmamız erkek-kadın oranının literatür ile uyumsuz çıkması normaldir.

Laringeal kanserlerde sigara kuvvetli bir etyolojik faktördür ve sigara kullanım oranı %70-%95 arasında değişmektedir (66). Çalışmamızda ise %92,9 oranında sigara kullanım öyküsü vardı ve güncel literatür ile uyumluydu.

Larinks kanserleri ortalama tanı yaşı 65'dir (67). Ülkemizde bu alanda yapılan çalışma yoktur, ancak Ersoy ve ark. yayınladıkları makalesinde opere ettikleri 70 hastanın ortalama yaşını 61 olarak belirtti (68). Bizim çalışmamızda da tanı yaşı ortalama 61 idi. Dünya literatürü ile bizim çalışmamızdaki farklılık yukarıda bahsettiğimiz şekilde özel bir popülasyon ile çalışmamız olabilir. Ek

olarak ülkemizde sigara kullanım yaşı giderek düşmektedir (69). Erken yaş sigara içiciliği ve bazı bireyler için pasif içicilik kümülatif risk oluşturmakta ve erken kanser riskine sebep olabilmektedir.

Laringeal kanserlerin büyük bir kısmı (yaklaşık 2/3) glottik bölgeden kaynaklanır. Ardından supraglottik alan (yaklaşık %30) gelir. Transglottik ve subglottik tümörler genellikle daha az sıklıkta görülür (70, 71). Bu bakımdan kanser yerleşim yerlerimiz literatürle uyumsuz gözükmemektedir. Ancak Ersoy ve ark. yayınladığı makalede yerleşim yeri, çalışmamızdaki gibi en sık supraglottik bölgede yer almaktadır ve bu cerrahiyi içeren bu çalışma ile çalışmamızın verileri uyumludur (68).

Çalışmamızda N0 tümörü olan hastalarımız %73,8 idi. Kaur ve ark.nın yaptığı çalışmada ise bu oran %58 idi. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü 50 kadar olup çalışmamıza göre azdır. Ayrıca bu çalışmada metastatik vakaların mevcudiyeti fazladır, bu iki neden nodal metastaz oranının farklılığını açıklayabilir (72).

Çoğu hasta geç evrede (yaklaşık %75) tanı almaktadır (73, 74). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde yaklaşık %80 hastamız geç evrede tanı aldı ve opere edildi.

Ulusal kanser enstitüsü tarafından yayınlanan verilerde 2014 yılında 12.630 larinks kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %19'unda uzak metastaz görülmüştür (75). Bizim çalışmamızda ise uzak metastazı olan hastamız yoktu. Bu farkın nedeni çalışmamızda uzak metastazı olan hastaların opere edilmemesi ve onkoloji bölümünce takip edilmesidir.

Çalışmamızdaki hastaların %17,9'unda perinöral invazyon varken %19'unda lenfovasküler invazyon mevcuttu. Yılmaz ve ark. 1998 yılında larinks SHK'li hastaların larinjektomi spesmen incelemelerine göre yaptıkları çalışmada ise perinöral ve lenfovasküler invazyon oranı sırası ile %16,3 ve %11,8 idi. Bu bulgular çalışmamız ile benzerdi (76).

TNM evrelemesine göre kartilaj invazyonu hastanın seviyesini T4 yapmaktadır (35). Bizim çalışmamızda da T4 hastalarımız ile tiroid kartilaj invazyonu olan hastalarımız aynı oranda mevcuttu.

Bandstorp-Boesen ve ark. prospektif olarak yaptığı ve 2016 yılında yayınladığı bir çalışmada, larinks SHK tanısı olan 1615 hastayı takip etti ve bu hastaların %23'ünde nüks gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ise bu oran sadece %7,1 idi. Bunun iki sebebi olabileceğini düşündük. Birincisi bahsi geçen çalışmanın takip süresi 17 yıl iken bizim çalışmamızda bu süre 8 yıldır. İkinci ve en önemli sebep Bandstorp-Boesen ve ark. cerrahi dışı tedavi gören hastaları da çalışmalarına dahil ettiler. Radyoterapi sonrası rekürrensın olması bu oransal farklılığı açıklamakta kullanılabilir (77).

Nutting ve ark. Galler ve İngiltere'de yaptığı çalışmada larinks kanseri sonrası erken evre tümörlerde 5 yıllık sağ kalımı %90 olarak buldular (78). Bizim çalışmamızda ise bu oran %86,9'du. Bu farklılığın nedeni bizim ileri evre hastaları da dahil etmemiz olabilir.

Artmış ortalama trombosit hacmi, trombosit aktivasyonunun erken bir belirticidir (79). Çeşitli kanserlerde prognostik belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Inagaki ve ark. 26 ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastasını değerlendirdiği çalışmasında düşük MPV'nin düşük yaşam süresiyle olan ilişkisini ortaya koydular (80). Bu çalışmadan sonra Kumagai ve ark. yapmış olduğu çalışmada rezeksiyon uygulanmış küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarını inceledi ve benzer şekilde düşük MPV'nin kötü prognostik olabileceğini buldular (81). Xin Wang ve ark. da mesane kanserli 218 hastanın MPV değerlerini incelemiş ve düşük MPV'nin kötü prognozla ilişkisini buldu (82). Ancak literatüre baktığımızda 2022 yılında Demir ve ark. retrospektif olarak 122 invazif oral kanseri olan hastayı taradı ve yüksek MPV değerlerinin yüksek eksitus oranıyla ilişkili olabileceğine dair veriler sundu (83). Yine Na Li ve ark. 509 kolorektal kanser hastasının verilerini incelediğinde yüksek MPV'nin kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini buldular (84). Kara ve ark. larinks SHK hastalarında MPV değerlerini inceledi ve MPV değerlerinin prognostik olarak anlamlı sonuçlar vermediğini buldu (85). Bizim çalışmamız bu açıdan Kara ve ark.

çalışması ile uyumlu olmakla beraber literatürde yer alan bazı çalışmalarla çelişmektedir. Bu farklılığın nedeni kanser tiplerindeki farklılık olarak gösterilebilir.

PDW, trombosit hacmindeki ortalama değişimi yansıtan trombosit hacmi göstergelerinden biridir ve bu değer inflamatuvar durumlarda kullanılabilmektedir (86). Bu nedenle güncel literatürde birçok kanser türünde prognostik belirteç olarak kullanımına dair çalışmalar yapıldı. Cui ve ark. küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarını inceledi ve 270 hastanın verileri sonucunda PDW'nin azalışının sağkalım üzerine olumsuz bir prediktör olduğunu buldu (87). Lui ve ark., Cui ve ark. benzer şekilde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarını inceledi. 803 hasta ile yapılan bu çalışma da benzer şekilde PDW'nin progresyonda ve prognozda bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini gösterdi (88). Xin Zhang ve ark. da gastrik kanserlerde PDW'yi inceledi ve 294 hastalık veriler sonrası azalmış PDW'nin olumsuz prognostik faktör olduğunu ortaya koydu (89). Takeuchi ve ark. meme kanserli 327 hastanın kan parametrelerini incelediler ve PDW'nin yüksekliğinin nüks ile ilişkili olduğunu buldular (90). Yu YJ ve ark. ise tiroid kanserli hastalarda PDW'yi inceledi. 280 hasta ve 280 kontrol grubu ile yapılan çalışmada PDW'nin diagnostik olarak kullanılabileceğine dair sonuçları ortaya koydular. Ancak bu çalışma prognoz açısından bilgi vermemektedir (91). Zhang ve ark. 241 laringeal kanser tanılı hastayı inceledi ve PDW'nin artışının düşük oranda sağ kalım ile ilişkili olduğu bulundu. Bu çalışma ayrıca PDW'nin sağ kalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi (92). Ancak literatürde çelişkili olabilecek sonuçlar da vardır. Bunlardan biri Qian ve ark. yaptığı çalışmadır. 153 kolorektal kanseri olan hastanın retrospektif olarak tarandığı bu çalışmada, yaşam süresi açısından anlamlı sonuçlar bulunamadı (93). Yine bizim çalışmamızda da PDW değeri yaşam, evre ve invazyon açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı veriler elde edilemedi. Ancak eksitus olan hastalarımızın PDW değerlerinin yaşayan gruba göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Literatür ile çelişen bu sonucumuz düşük örneklem büyüklüğünden kaynaklanabileceği gibi laringeal tümör türünden de kaynaklı olabilir. Zhang ve ark. tüm laringeal tümörleri değerlendirerek PDW'nin prognostik etkisini elde ettiler (92), biz ise sadece larinks SHK'li hastaları değerlendirdik.

RDW son dekatlarda anemi tipini ayırt etmek için kullanılan bir parametredir. Ancak son dönemlerde bu basit kan tetkikinin çeşitli kanser türlerinde prognostik bir faktör olabileceğine dair veriler mevcuttur ve prognostik değeri tartışmalıdır. Koma ve ark. 332 akciğer kanseri hastanın incelediler. RDW yüksekliğinin daha kısa hayatta kalma ile ilişkili olup hastaların genel durumunu belirlemek ve akciğer kanseri hastalarının ölüm riskini tahmin etmek için uygun bir belirteç olarak kullanılabileceğini buldular (94). Qin ve ark. ise over kanseri 145 hastanın RDW değerlerini inceledi. RDW'yi overyan kanser ile ilişkili ve progresyonunun potansiyel bir belirteci olarak buldular (95). Hsueh ve ark. 809 larinks SHK hastasını inceledikleri çalışmada yüksek RDW düzeylerinin yüksek ölüm oranları ve ileri tümör evresi ile anlamlı şekilde ilişkili buldular ve RDW'yi bağımsız prognostik faktör olarak tanımladılar (96). Bozkurt ve ark. 103 larinks kanseri hastanın yüksek RDW değerlerinin kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkisini buldular (97). Kara ve ark. da larinks SHK hastalarında RDW değerlerinin eksitus hastalarında anlamlı yüksek olduğunu buldular. ROC analizi ile kesme değeri sonrası hastaları iki gruba ayıran Kara ve ark. lokal rekürrens, lenf nodu metastazı, progresyonun olmadığı zaman ve sağ kalım süresi açısından ise anlamlı sonuçlar elde edemedi (85). Bizim çalışmamızda ise eksitus açısından RDW değerleri ROC analizinde anlamlı sonuç vermedi ancak RDW değerleri, lenf nodu metastazı, ileri evre, nüks ve eksitus hastalarında yüksekti ve larinks kanseri hastalarında yapılan çalışmalar ile uyumluydu. Ancak RDW'nin prognostik değeri ile ilgili çelişkili derlemeler mevcuttur. Montagnana ve ark yaptığı RDW ve kanser adlı derlemesinde şu sonucu çıkardılar: RDW artışının solid ve hematolojik kanserlerde kanser riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığını doğrulamaktadır. Buna rağmen diğer hematolojik ve inflamatuvar parametreler için düzeltme yapıldıktan sonra RDW'nin kanser riski ve mortalitesi ile ilişkili olmadığı, RDW ve kanser arasındaki bağlantının RDW'nin inflamasyondaki rolünü yansıttığına dair veriler mevcuttur (98). Hu ve ark. yayınladığı meta analizde, RDW'nin kanserli hastalarda potansiyel bir prognostik belirteç ve yüksek RDW'nin kötü prognozla da ilişkili olabileceğini gösterdiler (99). Sonuç olarak RDW vücutta oksidatif stres ve inflamatuvar süreçler gibi birçok durumda artması güvenilir bir belirteç olarak kullanılmasında kısıtlılık yaratmaktadır (100).

Kum ve ark. benign ve pre-malign laringeal lezyonu hastaların NLR'nin kıyasladılar ve NLR'nin inflamatuvar bir belirteç olarak bu iki lezyonun ayrımında kullanılabileceğini buldular (101). Kum ve ark. benzer şekilde Düzlü ve ark. da larinks karsinomunda NLR'nin önemli ölçüde arttığını buldu. Ancak bu artış tümör boyutu ve evresi ile anlamlı bulgular sunmamaktaydı. Bu çalışma NLR'nin malign karakteri ortaya koymada etkili olabileceğine dair veriler sundu (102). Selim ve ark. da NLR'yi nüks veya metastatik olan baş boyun SHK'lerinde inceledi ve bağımsız risk faktörü olarak anlamlı sonuçlar buldular. NLR'si yüksek olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu buldular (103). Kara ve ark. ise NLR'nin eksitus üzerinde etkili olduğuna dair veriler bulamadı ve prognostik bir faktör olmadığını gösterdiler (85). Literatürde kanser hastalarında NLR değerlerini incelediğimizde larinks SHK'li hastalarda farklı sonuçlar çıkabileceğini gördük. Bizim çalışmamızda ise NLR eksitus olan hastalarımızda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Öztürk ve ark. PLR'nin erken evre dil kanserlerinde lokal nüksü öngörebileceğini buldular ama ortalama yaşam üzerinde prognostik etkisinin olmadığını gördüler (104). Chen ve ark. ise PLR'nin oral kanser rezeksiyonu sonrası hastalarda ortalama yaşam üzerinde etkisi olduğunu buldular (105). Ancak bu makale yazarlar tarafından geri çekilmiştir (106). Kara ve ark. ise PLR yüksekliğinin ölüm oranını 4,5 kat artırdığını buldu (85). Tüm bu literatür verilerine rağmen yüksek PLR ile kötü prognoz arasındaki ilişki hala net olarak aydınlatılamamıştır. Biz de çalışmamızda eksitus grubunda literatür ile uyumlu olarak PLR oranını yüksek bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yönleri vardır. T1 hastalarının çoğunluğunun radyoterapi tedavisi alması hasta popülasyonumuzda homojenliği bozmaktaydı ve düşük örneklem büyüklüğü çalışmamızın kısıtlılığı iken, çalışmamızın güçlü yönü ise larinks SHK'li hastaların birçok kan parametresini inceleyerek literatüre katkı yapmasıydı.

6. SONUÇLAR

Laringeal skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerleri eksitus olan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulgular bulmadık. Yapılan ROC analizlerinde ölüm ve evre açısından anlamlı bulgular elde edemedik. Larinks SHK'li hastalarda MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerlerinin yüksekliği dikkat edilmesi gereken bir faktör olabilir ancak net veriler için daha büyük hasta popülasyonuna sahip, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Laringeal skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerlerinin prognoz göstergesi olarak kullanımını araştırmak.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2014 – 2022 tarihleri arasında skuamöz hücreli larinks kanseri nedeni ile opere edilen hastalar retrospektif olarak elektronik ve medikal dosyalarından tarandı. MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerlerini etkileyen kronik veya akut hastalık öyküsü olan hastalar ile veri kaybı olan veya larinks kanseri dışı bir nedenle öldüğü tespit edilen hastalar dışlandı ve 84 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: T seviyesi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, nüks ve erken-geç evre açısından hastaların MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerleri karşılaştırıldığında tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilemedi. Tüm kan parametreleri eksitus grubunda yüksekken bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR değerleri larinks SHK'lerinde prognoz tayininde kullanılamaz.

Anahtar kelimeler: Larinks kanseri, MPV, PDW, RDW, NLR ve PLR

8. ABSTRACT

Objective: To investigate the use of MPV, PDW, RDW, NLR and PLR values as prognostic indicators in patients with laryngeal squamous cell carcinoma.

Method: Patients who were operated for squamous cell laryngeal cancer between 2014 and 2022 in Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery were retrospectively scanned from their electronic and medical files. Patients with a history of chronic or acute disease affecting MPV, PDW, RDW, NLR, and PLR values, as well as patients with data loss or who were found to have died from a cause other than laryngeal cancer were excluded and 84 patients were included in the study.

Results: When the MPV, PDW, RDW, NLR and PLR values of the patients were compared in terms of T level, perineural invasion, lymphovascular invasion, recurrence and early-late stage, statistically significant findings were not obtained for all parameters. While all blood parameters were higher in the exitus group, this elevation was not statistically significant.

Conclusion: MPV, PDW, RDW, NLR and PLR values cannot be used to determine prognosis in laryngeal SCCs.

Keywords: Larynx cancer, MPV, PDW, RDW, NLR and PLR

9. KAYNAKLAR

1. Blitzer A, Brin MF, Ramig LO. Neurologic disorders of the larynx: Thieme; 2009.
2. Hiatt JL. Textbook of head and neck anatomy: Jones & Bartlett Publishers; 2020.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
4. Lee KJ. Essential otolaryngology: head and neck surgery: McGraw-Hill; 2012.
5. Barnes L, Eveson JW, Sidransky D, Reichart P. Pathology and genetics of head and neck tumours: IARC; 2005.
6. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's diagnostic surgical pathology: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
7. Rosai J. Special techniques in surgical pathology. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 2004:37-91.
8. Ishak H. Hur cancer utvecklas trots immunförsvaret.
9. Wind J. On the phylogeny and the ontogeny of the human larynx. A morphological and functional study. 1970:89-108.
10. Moore KL, Persaud T, Torchia MG. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects (with Student Consult Online Access): Elsevier Health Sciences; 2007.
11. Brennan PA, Mahadevan V, Evans BT. Clinical head and neck anatomy for surgeons: CRC Press; 2015.
12. Williams and Warwick. Gray's Anatomy 36 th British Edition W.B. Saunders Company Philadelphia Churchill Livingstone. 1980.
13. Cummings CW: Otolaryngology Head and Neck Surgery, Third edition Mosby-Year Book St Louis 1998.
14. Ömür M, Dadaş B. Klinik baş ve boyun anatomisi. Cilt. 1996;1:181-213.
15. Manzoor T, Muneer F, Ibrahim M, Tahira S, Azmat R. Effectiveness of voice therapy in dysphonia: A speech-pathologist perspective 2015.

16. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
17. Standring S. Gray's Anatomy: Elsevier Limited; 2021.
18. Warwick R, Williams P. Gray's anatomy. 35th British ed. Philadelphia: WB Saunder's Company. 1973.
19. Clark A. Rosen CBS. Operative Techniques in Laryngology 2008.
20. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. The Laryngoscope. 2002;112(2):386-92.
21. Sant'Ambrogio G, Mathew O, Fisher J, Sant'Ambrogio F. Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. Respiration physiology. 1983;54(3):317-30.
22. FH N. Atlas of Human Anatomy 2008.
23. Ballenger JJ. Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck: Lea & Febiger; 1991.
24. Moore KL DA. Clinically Oriented Anatomy 2010.
25. Thompson L. Carcinomas of the Hypopharynx, Larynx and Trachea Histopathology Reporting Guide 2018.
26. Lee SH. Surgical Anatomy for Vocal Fold Injection. Vocal Fold Injection: Springer; 2021. p. 17-22.
27. Rosen CA, Simpson CB. Operative techniques in laryngology: Springer Science & Business Media; 2008.
28. J. R. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed: Elsevier; 2015.
29. Armstrong WB. Malignant Tumors of the Larynx. Cummings otolaryngology, head and neck surgery. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2021.
30. Zeynep İSKENDER EMEKLİ AÜİ. Larinks Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Preoperatif Değerlendirme. Larinks Kanserlerinde Guncel Yaklasimler Ozel Sayisi. 2017;10.
31. Shin JY, Truong MT. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: A population-based analysis of 24,069 patients. The Laryngoscope. 2015;125(7):1667-74.
32. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. Journal of internal medicine. 2002;252(3):206-24.

33. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(6):djv403.
34. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1995;121(2):157-60.
35. American Joint Committee on Cancer. Oropharynx (p16-) and Hypopharynx. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 123-135.
36. Köybaşıoğlu A, İleri F, Kemaloğlu Y, İnal E, Ataoğlu O, Güngör C, et al. Larenks kanserlerinde lenfatik metastaz bölgeleri. *Türk ORL Arşivi*. 2000;38(2):73-9.
37. Teppo H, Koivunen P, Hyrynkangas K, Alho OP. Diagnostic delays in laryngeal carcinoma: professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2003;25(5):389-94.
38. Yılmaz T, Hoşal A, Gedikoğlu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1999;256(3):139-44.
39. Turgeon ML. *Clinical hematology: theory and procedures*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
40. Dale D, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*. 2008;112(4):935-45.
41. Odunsi K, Old LJ. Tumor infiltrating lymphocytes: indicators of tumor-related immune responses. *Cancer immunity*. 2007;7(1).
42. Coates T, Baehner R. *Leukocytosis and Leukopenia* 1995.
43. Greenberg PD. Mechanism of Tumor İmmünology. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, eds. *Medical İmmünology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 568-57.

44. Cornutte JOINT: disorders of phagocytic function. In Benz J, Cohen HJ, Furie B, et al: Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1994,pp 792-818.
45. Coates T, Baehner R; Leukocytosis and leukopenia. In Benz J, Cohen HJ, Furie B, et al: Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1994,pp 769-784.
46. Jackson S, Carter J. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. Blood reviews. 1993;7(2):104-13.
47. Aydınyılmaz F, Aksakal E, Pamukcu HE, Aydemir S, Doğan R, Sarac I, et al. Significance of MPV, RDW and PDW with the Severity and Mortality of COVID-19 and Effects of Acetylsalicylic Acid Use. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2021;27:10760296211048808.
48. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. Mediators of inflammation. 2019;2019.
49. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;8(1):148-56.
50. Zheng Y-y, Wang L, Shi Q. Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) predict clinical outcome of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience. 2022;101:221-7.
51. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome. Disease Markers. 2017;2017.
52. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. American heart journal. 2009;158(4):659-66.

53. Gunebakmaz O, Kaya MG, Duran M, Akpek M, Elcik D, Eryol NK. Red blood cell distribution width in 'non-dippers' versus 'dippers'. *Cardiology*. 2012;123(3):154-9.
54. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Internal Medicine*. 2012;51(17):2271-6.
55. Emrullah D. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. 2011.
56. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC cancer*. 2005;5(1):1-9.
57. Spell DW, Jones Jr DV, Harper WF, Bessman JD. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer detection and prevention*. 2004;28(1):37-42.
58. Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancermedicalscience*. 2016;10.
59. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017;10(1):12.
60. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(4):217-21.
61. Erdem E, Coşkun K, KARATAŞ A, Dilek M, Akpolat T. Neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-term mortality in hemodialysis patients. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;30(2):129-32.
62. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015;19:718-24.

63. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):122-37.
64. Key Statistics for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers 2022 [Available from: <https://www.cancer.org/>].
65. Öztoprak S, Günay T. Sağlık açısından toplumsal cinsiyet ve tütün kontrolü/Gender and tobacco control for health. Turkish Journal of Public Health. 2013;11(3):197-206.
66. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
67. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics. 2019;31(1):1-11.
68. ERSOY A, PINAR E, ÇALLI Ç, ÖNCEL S, ÇALLI A. Larenks kanserlerinde tümör yerleşimine göre invazyon derinliği ve tümör çapının değerlendirilmesi. The Turkish Journal of Ear Nose and Throat. 2008;18(5):284-8.
69. Sigara içme yaşı 7'ye düştü 2012 [Available from: <https://www.haberturk.com>].
70. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. The Laryngoscope. 2006;116(S111):1-13.
71. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. Hippokratia. 2013;17(4):313.
72. Kaur K, Sonkhya N, Bapna AS. Nodal metastases from laryngeal carcinoma and their correlation with certain characteristics of the primary tumor. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;54(4):255-63.
73. Ciolofan M, Vlăescu A, Mogoantă C-A, Ioniță E, Ioniță I, Căpitănescu A-N, et al. Clinical, histological and immunohistochemical evaluation of larynx cancer. Current health sciences journal. 2017;43(4):367.

74. Menach OP, Patel A, Oburra HO. Demography and histologic pattern of laryngeal squamous cell carcinoma in kenya. *International journal of otolaryngology*. 2014;2014.
75. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results SEER Stat Fact Sheet: Larynx, 2014, [Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>]. .
76. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gırsel B. Prognostic significance of vascular and perineura invasion in cancer of the larynx. *American journal of otolaryngology*. 1998;19(2):83-8.
77. Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Folkvard Evensen J, Boysen M, Brøndbo K. Risk of recurrence in laryngeal cancer. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164068.
78. Nutting C, Robinson M, Birchall M. Survival from laryngeal cancer in England and Wales up to 2001. *British Journal of Cancer*. 2008;99(1):S38-S9.
79. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. 1988.
80. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;83(1):97-101.
81. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):197-201.
82. Wang X, Cui MM, Xu Y, Liu L, Niu Y, Liu T, et al. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(40):68115-22.
83. Demir B, Abuzaid G. Association Between Mean Platelet Volume, Platelet Count, and Distribution Width With Depth of Invasion in Oral Cancers. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2022:01455613211032532.
84. Li N, Yu Z, Zhang X, Liu T, Sun Y-x, Wang R-t, et al. Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2017;7(1):10261.

85. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(1):535-42.
86. Oncel M, Kiyici A, Oncel M, Sunam GS, Sahin E, Adam B. Evaluation of platelet indices in lung cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(17):7599-602.
87. Cui M-m, Li N, Liu X, Yun Z-y, Niu Y, Zhang Y, et al. Platelet distribution width correlates with prognosis of non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3456.
88. Liu C, Zhang H, Qi Q, Zhang B, Yue D, Wang C. The preoperative platelet distribution width: A predictive factor of the prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*. 2020;11(4):918-27.
89. Zhang X, Cui MM, Fu S, Li LL, Liu YS, Liu ZP, et al. Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(12):20213-9.
90. Takeuchi H, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Kobayashi R, Osoegawa A, et al. The prognostic impact of the platelet distribution width-to-platelet count ratio in patients with breast cancer. *PloS one*. 2017;12(12):e0189166.
91. Yu YJ, Li N, Yun ZY, Niu Y, Xu JJ, Liu ZP, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. *Neoplasma*. 2017;64(4):594-8.
92. Zhang H, Liu L, Fu S, Liu YS, Wang C, Liu T, et al. Higher platelet distribution width predicts poor prognosis in laryngeal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(29):48138-44.
93. Qian W, Ge XX, Wu J, Gong FR, Wu MY, Xu MD, et al. Prognostic evaluation of resectable colorectal cancer using platelet-associated indicators. *Oncol Lett*. 2019;18(1):571-80.
94. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PloS one*. 2013;8(11):e80240.

95. Qin Y, Wang P, Huang Z, Huang G, Tang J, Guo Y, et al. The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6752.
96. Hsueh C-Y, Lau H-C, Li S, Tao L, Zhang M, Gong H, et al. Pretreatment level of red cell distribution width as a prognostic indicator for survival in a large cohort study of male laryngeal squamous carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:271.
97. Bozkurt G, Korkut AY, Soytaş P, Dizdar SK, Erol ZN. The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2019;85:357-64.
98. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med*. 2016;4(20):399.
99. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(9):16027-35.
100. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(9):1247-9.
101. Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Kum NY, Yilmaz YF, Gungor V, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(17):7351-5.
102. Düzlü M, Karamert R, Tutar H, Karaloğlu F, Şahin M, Cevizci R. Neutrophil-lymphocyte ratio findings and larynx carcinoma: a preliminary study in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015.
103. Salim DK, Mutlu H, Eryılmaz MK, Salim O, Musri FY, Tural D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(4):839-42.
104. Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M, Gode S, Uluoz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(12):4425-9.

105. Chen F, Lin L, Yan L, Qiu Y, Cai L, He B. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of oral squamous cell carcinoma: a large-sample prospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(6):1275-82.
106. Chen S, Guo J, Feng C, Ke Z, Chen L, Pan Y. RETRACTED: The preoperative platelet–lymphocyte ratio versus neutrophil–lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma? *Therapeutic advances in medical oncology*. 2016;8(3):160-7.

