



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

**TOTAL LARENJEKTOMİZE HASTALARDA
FARİNGOKUTANÖZ FİSTÜL GELİŞİMİ VE BUNA NEDEN
OLABİLECEK ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra Özge REŞİTOĞLU

Antalya, 2022



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

**TOTAL LARENJEKTOMİZE HASTALARDA
FARİNGOKUTANÖZ FİSTÜL GELİŞİMİ VE BUNA NEDEN
OLABİLECEK ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra Özge REŞİTOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alper Tunga DERİN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca mesleksen hayatımda yardımlarını esirgemeyen her zaman arkamımda olduğunu hissettiren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat TURHAN'a, çalıştığımız süre boyunca engin klinik bilgi ve tecrübelerini aktaran eski anabilim dalı başkanımız emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Hasan Ümit ÖZÇAĞLAR'a mesleki bilgisini, deneyimini, sabrını esirgemeyen ve aramızdan çok erken yaşta ayrılan rahmetli Prof. Dr. Bülent Veli AĞIRDİR'a, cesur olmayı ve sakin kalmayı öğreten cerrahi nosyonu bana aşıl原因 Prof. Dr. Kenan GÜNEY'e, çalışkanlığı, dürüstlüğü, cerrahi disiplini ve kişiliğiyle her zaman örnek aldığım üzerimde çok emeği olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Alper Tunga DERİN'e, asistan sorumlusu olan her sorunumuza ailenin bir ferdi gibi yaklaşıp çözüm bulan Doç. Dr. Aslı BOSTANCI TOPTAŞ'a, beraber çalıştığımız süre boyunca bana yol gösteren, tecrübelerini aktaran ,mesleki bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen Doç. Dr. Neslihan YAPRAK BARIT'a

Birlikte çalıştığım ve çalışmakta olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm Akdeniz Üniversitesi Kulak Burun Boğaz çalışanlarına;

Hayatım boyunca yanımda olup hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli aileme çok teşekkür ederim;

Emeği olan herkese; bana destek olan ve yardımda bulunanlara sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Semra Özge Reşitoğlu

Antalya, 2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Larenks Anatomisi	3
2.1.1. Larenks Kıkırdakları	3
2.1.2. Larenks Eklemleri	5
2.1.3. Larenks Membranları	5
2.1.4. Larenks Ligamanları	6
2.1.5. Larenks Kasları	7
2.1.6. Larenks İnnervasyonu	9
2.1.7. Larenks Kanlanması	11
2.1.8. Larenksin Lenfatik Drenajı	12
2.1.9. Larenks Boşluğu	12
2.1.10. Larengeal Boşluklar	13
2.2. Larenks Kanseri	13
2.2.1. Larenks Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.2.2. Larenks Kanseri Etiyolojisi	14
2.2.3. Larenks Kanseri Patolojisi	14
2.2.4. Larenks Kanserinde Tanı	15
2.2.5. Larenks Kanserinde Evreleme	15
2.2.6. Larenks Kanserinde Tedavi	18
2.2.6.1. Erken Evre Larenks Kanserinde Tedavi	18
2.2.6.2. İleri Evre Larenks Kanserinde Tedavi	19
2.2.6.1. Larenks Kanserlerinde Boyuna Yaklaşım	20
2.3. Total Larenjektomi	20
2.2. Faringokutanöz Fistül	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Verilerin Toplanması	24
3.2. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	36
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	39
9. KAYNAKLAR	41



SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

- a. veya A. :** Arteria
AJCC : American Joint Comitte on Cancer
BT : Bilgisayarlı Tomografi
cm : Santimetre
dL : Desilitre
DM: Diyabetes Mellitus
Ex: Exitus
gr : Gram
HB veya Hb : Hemoglobin
HPV : Human Papilloma Virüs
HT : Hipertansiyon
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT : Kemoterapi
KRT : Kemoradyoterapi
m. veya M. : Musculus
mm : milimetre
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
n. veya N. : Nervus
PCF : Faringokutanöz Fistül
PET – BT : Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi
RT : Radyoterapi
TNM : Tumor-Node-Metastaz
Tx : Transplantasyon
v. veya V. : Vena

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Larenksin, hyoid kemik ve trakea ile beraber lateral görüntüsü (solda). Larenks sagital olarak orta hattın kesildiğinden krikoid ve aritenoid kıkırdaklar arasındaki ilişki (sağda)
- Şekil 2.2.** Larenksin intrinsik kasları
- Şekil 2.3.** Larenksin innervasyonu
- Şekil 4.1.** Preoperatif ve postoperatif hemoglobin düzeyleri
- Şekil 4.2.** Fistül gelişimi ile N evresi arasındaki ilişki



ÇİZELGELER DİZİNİ

- Çizelge 2.1.** Larenks Kanseri T Evresi
- Çizelge 2.2.** Larenks Kanseri Patolojik N Evresi
- Çizelge 2.3.** Larenks Kanseri M Evresi
- Çizelge 2.4.** Larenks Kanseri Evrelemesi
- Çizelge 4.1.** Hastaların toplanan verilerinin dağılımı
- Çizelge 4.2.** Patolojilerin alt tipleri ve evreleme
- Çizelge 4.3.** Hastaların veri dağılımları -2
- Çizelge 4.4.** Yaş, cinsiyet, ameliyat türü ve patolojinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması
- Çizelge 4.5:** Albumin ve hemoglobin değerlerinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması
- Çizelge 4.6:** Hastaların evrelerinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması
- Çizelge 4.7:** Diğer parametrelerin fistül gelişimi ile karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Larenks kanseri, tüm vücut maligniteleri incelendiğinde %1-5'ini, baş ve boyun bölgesi malignitelerine bakıldığında ise %25'ini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 Türkiye verilerine göre tüm vücut maligniteleri için %1.8 i oluşturmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 'nın 2017 verilerine göre larenks kanseri, erkeklerde tüm vücut maligniteleri içinde %5,7 oranında, kadınlarda ise %0.4 oranında görülmektedir (1). Larenks kanserinde cinsiyete bakıldığında erkek/kadın oranı 5/1-20/1 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, erkeklerle aynı işlerde çalışan ve sigara içen kadın sayısında artma ile birlikte aradaki fark yıllar geçtikçe azalmaktadır. Yaş dağılımına bakıldığında en sık 5. ve 7. dekadlar arasında görülmektedir (2).

Baş boyun kanserlerinin prognozunda; hastalığın evresi, primer bölge ve komorbit durumlar belirleyici olur (3). Bunlardan en önemli olanı hastalığın evresi olarak görülmüştür. 5 yıllık sağ kalım oranları, erken evre hastalıkta %80 olup ileri evre hastalıkta bu oran daha da düşmektedir. Bölgesel lenf nodlarına yayılım ve uzak organ metastazı varlığında 5 yıllık sağ kalım oranı %30 olarak bulunmuştur (4).

Hastaların önemli bir yüzdesine ileri evrede tanı koyulması nedeniyle tedavi seçiminde cerrahi, günümüzde halen birinci sıradadır. Bazı özellikli hastalar dışında ileri evre larenks kanserlerinde uygulanan cerrahi tedavi total larenjektomidir (5). İleri evre larenks kanseri hastalarının tedavisinde indüksiyon kemoterapisi sonrası definitif radyoterapi ile primer cerrahi (tipik olarak total larenjektomi) sonrası postoperatif radyoterapiyi karşılaştırmak amaçlı yapılan VA (The Department of Veterans Affairs) çalışmasında 2 yıllık (%64) ve 3 yıllık (%53 ve %56) sağ kalım oranlarına bakıldığında benzer bulunmuş. Ama bu çalışmada indüksiyon kemoterapi verilen hastalarda tedavi sırasında veya sonrasında en azından kısmi yanıt vermeyen veya hastalık progresyonu olan hastalar cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edilmiş (69).RTOG(Radiation Therapy Oncology Group) 91-11 çalışmasında ise konkomitan kemoradyoterapi ile indüksiyon kemoterapisi sonrası definit radyoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında açıklanamayan ölümlerin konkomittan kemoradyoterapi ile daha ilişkili olduğu ve indüksiyon kemoterapi sonrası radyoterapi alan hastalarda sağ kalımın daha yüksek olduğu saptanmış (70).

Total larenjektomi; hyoid kemik, üst trakeal halkalar ve sıklıkla strep adeleler ile birlikte tüm larinksin rezeke edildiği, trakeanın cilde ağızlaştırılması olan kalıcı trakeostomi ile sonuçlanan cerrahi yöntemdir(2). Total larenjektominin erken komplikasyonları: kanama, lenfatik fistüller, hematoma, seroma, yaranın ve/veya komşu dokunun enfeksiyonu, dren

komplkasyonları, farengotrakeal veya farengokütanöz fistüllerdir. Geç komplkasyonlar arasında farengoözofageal stenoz, stoma stenozu, atelektazi ve hipotiroidizm vardır (6, 7). Lokal komplkasyonlar %25 oranında görülmekle birlikte farengokütanöz fistül içlerinde en sık görüldür ve komplkasyonların %20'sini oluşturmaktadır (8).

Farinks ile boyun cildi arasında oluşan bağlantıya faringokutanöz fistül (PCF) denir. Bu bağlantı cilt yüzeyine tükürük sızıntısına neden olabilir (9). Fistül gelişimi, uzamış hastane yatış süresi, oral alımın gecikmesi, adjuvan tedavinin gecikmesi, bronkopnömoni, mediastinit ve karotid arter erozyonuna sekonder ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle postoperatif 8-13. günler arası ortaya çıkar (10).

Bu çalışmada 2014-2021 yılları arasında hastanemizde total larenjektomi yapılan hastalarda faringokutanöz fistül gelişimi sıklığı ve buna yola açabilecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. Bu sayede önlenabilir bir komplkasyon olan fistül gelişiminin ana risk faktörlerini belirleyip, bundan sonra larenjektomi uygulanacak hastalarda bu risk faktörlerini ortadan kaldırmak veya buna yönelik önlemler almayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Anatomisi

Larenks trakea ve farenksi birbirine bağlayan boyun ön tarafında yerleşmiş bir organdır (11). Ön kısmı deri, fasiya ve hiyoid kemiğin depresör kasları ile örtülüdür ve tiroid bezinin üst kutbu ile yakın ilişkilidir (12). Larenksin temel görevi solunum işlevinin kontrolüdür. Trakea ve farenks arasında yerleşiminden dolayı nefes alıp vermede bir geçit görevi görür. Yabancı cisimlerin kaçmasını önleyip, alt havayolunu korumada önemli bir role sahiptir. Yutma ve öksürme gibi fonksiyonların düzenlemesinde rol oynar (13). Larenks aynı zamanda bir fonasyon organıdır, ses üretimini ve modülasyonunu sağlamaktadır (14).

Doğumda C1- C4 vertebralar arasında konumlanan larenks , ergenliğe kadar yavaşça aşağıya iner. Puberte sonrası erkeklerde daha fazla olmak üzere büyüyerek C3- C6 vertebralar arasındaki yerini alır (15).

Hyoid kemik; dil kemiği olarak da bilinir, bir korpus, birer çift büyük ve küçük kornulardan oluşan U şeklinde bir kemik olup anatomik olarak larinksin bir yapısı değildir ama ekstrasik kaslar ve tirohyoid membranın tutunmasıyla fonksiyonel olarak larenksin bir parçasıdır (16). Ekstrasik kaslar hyoid kemiğe göre infrahyoid ve suprahyoid olarak isimlendirilir ve hyoid kemiğin korpusuna yapışır (12).

2.1.1. Larenks Kıkırdakları

Larenks tiroid, epiglot ve krikoid kıkırdak olmak üzere 3 tek, aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklar olmak üzere 3 çift toplam 9 adet kıkırdaktan oluşmaktadır (12).

a) Tiroid kartilaj: Tiroid kartilaj larenks kıkırdaklarının en büyüğü olup, dört kenarlı iki adet laminanın V şeklinde orta hatta birleşmesiyle ve superior ile inferiorda bulunan iki adet kornudan oluşur (12). İncisura tiroidea superior adı verilen çentik bu birleşim yerinin en üst kısmındadır ve erkeklerde daha belirgin olmak üzere subkutan hissedilen prominensia laringea (thyroid notch) adı verilen halk arasında 'Âdem Elması' olarak da bilinen bir çıkıntı mevcuttur.

Arkaya bakan 'V' şeklinde birleşen laminalar, posteriorda iki adet kornu yapar. Üst kornu daha uzun olup lateral tirohyoid ligamentlerin yapışma noktasıdır. Alt kornular daha kısa olup krikoid kartilaj ile krikotiroid eklemi yapar.

Tiroid kartilajın hem iç hem de dış perikondrium ile örtülü olup, iç yüzde prominensia laringea ile alt kenarın arasındaki mesafenin yaklaşık olarak ortasında küçük bir kabartı bulunmaktadır (2). Perikondrium içermeyen bu bölgeye Broyle ligamanı adı verilen ön komissür tendonu yapışır. Bu bölge kanser invazyonu açısından önemlidir. Bu bölgenin 1 cm

kadar üzerine tiroepiglottik ligaman ile epiglot petiolü yapışır. Tiroid kartilajın alt kenarına krikotiroid membran ve ligaman, üst kenarına tirohyoid membran yapışır (18).

b) Krikoid kartilaj: Krikoid kartilaj, tiroid kartilaja göre daha güçlü ve daha daha kalın olmasına rağmen daha küçüktür ve tam halka şeklindedir. Ön kısmı 5-7 mm yüksekliğinde olup arkus krikoida adını alır (18). Arkus krikoida inferiorunda 1. trakeal halkaya krikotrakeal ligaman vasıtasıyla birleşir. Posterioru daha geniş olup kadınlarda 18-22 mm, erkeklerde 20-30 mm uzunluğunda geniş bir laminadır. Arytenoid kartilajlarla eklem yapan yüzeyi bu laminanın ön üst tarafındadır. Posterolateralinde ise tiroid kartilajın inferior kornuları ile eklem yapan yüzeyi mevcuttur (16).

c) Epiglot: Larenks girişini oluşturan kıkırdaktır. Dil kökü ve hyoid kemik arasında yerleşmiş yaprak şeklinde elastik kıkırdaktan oluşmuş bir kartilajdır. (16) Üst kısmı yuvarlak ve geniş olup alt kısmı sap şeklinde daralmaktadır ve bu sap kısmı petiolus adını alır ve tiroid laminaya yapışır (11). Epiglot hyoeepiglottik ligaman ile hyoid ön alt yüzeyine yapışır. Yutkunma esnasında epiglot larinksi kapamak için yukarı ve öne doğru hareket eder ve bu hareketinde epiglotun larengeal yüzünde bulunan tiroepiglottik ligaman ile sınırlı yağ yastığı önemli rol oynar. Epiglot dile glossoepiglottik plika ile tutunur burada oluşan çököklük ise vallekula olarak adlandırılır (2).

d) Aritenoid kıkırdaklar: Krikoid kartilajın üzerine oturan piramidal şekilli yapıdır ve tabanı konkav olup krikoid kartilaj ile eklem yapar (11). Larengeal fonksiyonda krikoid ile larenksin en önemli yapılarını oluşturur. Çift kıkırdakların en büyüğüdür. Krikoid kartilaj ile yaptığı konkav yüzeyine transvers aritenoid kas yapışır. Bu yapı dışında apeksi, lateralde musküler çıkıntı ve anteriorunda vokal çıkıntı mevcuttur. (15). Anterolateral yüzde arkuat bir çıkıntı mevcut olup burada iki çukur oluşturur. Superiorundaki çukura ventrikuler plika, inferiorundaki çukura ise vokal adele ve lateral krikoaritenoid kas yapışır. Rima glottisi interkartilajinöz bölümünün lateral sınırını oluşturur (16).

e) Kornikulat kıkırdaklar: Fibroelastik yapıda aritenoid kartilajın tepesiyle eklem yapan Santorini kıkırdakları olarak da bilinen iki küçük kıkırdaktır. Arieplottik plikanın müköz membranının içinde posterior kısmı bulunmaktadır (16).

f) Kuneiform kıkırdaklar: Morgagni ve Wrisberg kıkırdakları olarak da bilinen ariepiglottik plika içinde fibroelastik yapıda kıkırdaklardır. Her zaman bulunmayabilir (16).

2.1.2. Larenksin Eklemleri

a) Krikotiroid Eklem: Tiroid kartilaj ile krikoid kartilaj arasında sinovyal yapıda bir eklemdir. Eklem bir yüzünü tiroid kartilajın inferior kornusunun iç yan duvarı diğer yüzünü ise krikoid kartilajın arkusunun kenarları oluşturur (12). Sesin kalınlaşmasını sağlayan bu eklem ön arka ve alttan güçlendirilmiş bağlarla sarılı bir kapsülle çevrelenmiştir. Tiroid kartilajın alt kornularından geçen transvers bir hat üzerinde rotasyon hareketi ile sınırlı bir kayma hareketi yapar (15).

b) Krikoaritenoid Eklem: Krikotiroid eklem gibi sinovyal bir eklem olup, krikoid kartilajın larninasının ön üst yüzeyi ile aritenoid kartilajın tabanı arasında oluşmuş bir eklemdir. Rotasyon ve kayma hareketi mevcuttur. Oblik bir hatta meydana gelen rotasyon hareketi ile vokal kordlar abduksiyon ve adduksiyon hareketi yapar. Kayma hareketi ise aritenoidlerin birbirine yaklaşip uzaklaşmasını sağlar. Aritenoidlerin krikoid kartilaja doğru aşırı kaymaması posterior krikoaritenoid ligaman ile sağlanır (15).

2.1.3. Larenksin Membranları

a) Tirohyoid Membran: Üstte hyoid kemiğin gövdesine ve major kornusuna, altta tiroid kartilajın üst kenarına ve süperior kornusuna yapışır. Yutkunma esnasında larenksin yukarıya doğru yer değiştirmesini kolaylaştıran bursa ile hyoid kemiğin korpusunun posteriorundan ayrılır. Median tirohyoid ligaman bu membranın medialde kalınlaşmış halidir. Süperior larengeal arter ve sinir tiroid üst kornusunun 1 cm yukarısında bu membranı delerek larenkse girer (15). Membranın posterordaki sınırını lateral tirohyoid ligamanlar oluşturur. Tirohyoid membran preepiglottik boşluğun anteriordaki sınırını oluşturmaktadır. Dış yüzü hyoid kemik ve tirohyoid, sternohyoid, omohyoid kaslarla komşu olup, iç yüzü epiglot ve priform sinüsler ile komşudur (19).

b) Kuadrangüler Membran: Önde epiglotun lateral sınırından başlar, arkada aritenoid kartilajın vokal çıkıntısına doğru uzanır. En altta ön kısımda epiglotun petiolüne, arkada

aritenoidin vokal çıkıntısına doğru uzanmaktadır. Ön arka sınırı sabit olup, üst alt sınırı serbesttir (19). Arieplottik ligaman membranının üst serbest kenarının, vestibuler ligaman ise membranının alt serbest kenarının kalınlaşmasıyla oluşmuştur (16).

c) Konus Elastikus (Krikovokal membran): Ön tarafta üst sınırı tiroid kartilajdan, alt sınırı krikoid kartilajdan başlayarak arkaya doğru konkav bir hat izleyerek aritenoid kartilajın konkal çıkıntısına tutunur. Membranın tiroid kartilajdan başlayıp vokal çıkıntıya tutunan kenarı kalınlaşarak medial ve lateral yüzlerinde vokal ligamanı oluşturur. Alt kenarı krikoid kıkırdağa yapışmaktadır. Bu membran lateral yüzünde tiroaritenoid ve krikoaritenoid kas ile komşu olup medial yüzü ise larenks mukozası ile örtülüdür (16).

2.1.4. Larenksin Ligamanları

a) Tiroepiglottik ligaman: Epiglotun petiolü ile Broyles tendonu (ön komissür tendonu) üst ucu arasındadır.

b) Arieplottik ligaman: Arieplottik plika içinde yer alan bilateral olan ligamandır.

c) Superior Tiroaritenoid ligaman (Ventriküler Ligaman): Broyles tendonunun üst kısmı ile aritenoid kartilajın anterolateral yüzü arasında olan ve ventrikülün serbest kenarını meydana getiren ligamandır.

d) Median krikotiroid ligaman: Orta hatta krikoid kartilaj üst kenarı ile tiroid kartilaj alt kenarı arasında uzanır. Konus elastikusun kalınlaşmış ön kısmından meydana gelmektedir.

e) Vokal ligaman: Broyles tendonunu aritenoid kıkırdağa bağlayan vokal plika içerisinde uzanan ligamandır.

f) Stilohyoid ligaman: Üst asıcı bağların en güçlülerinden olup, temporal kemiğin tabanından hyoid kemiğin küçük kornusuna uzanır.

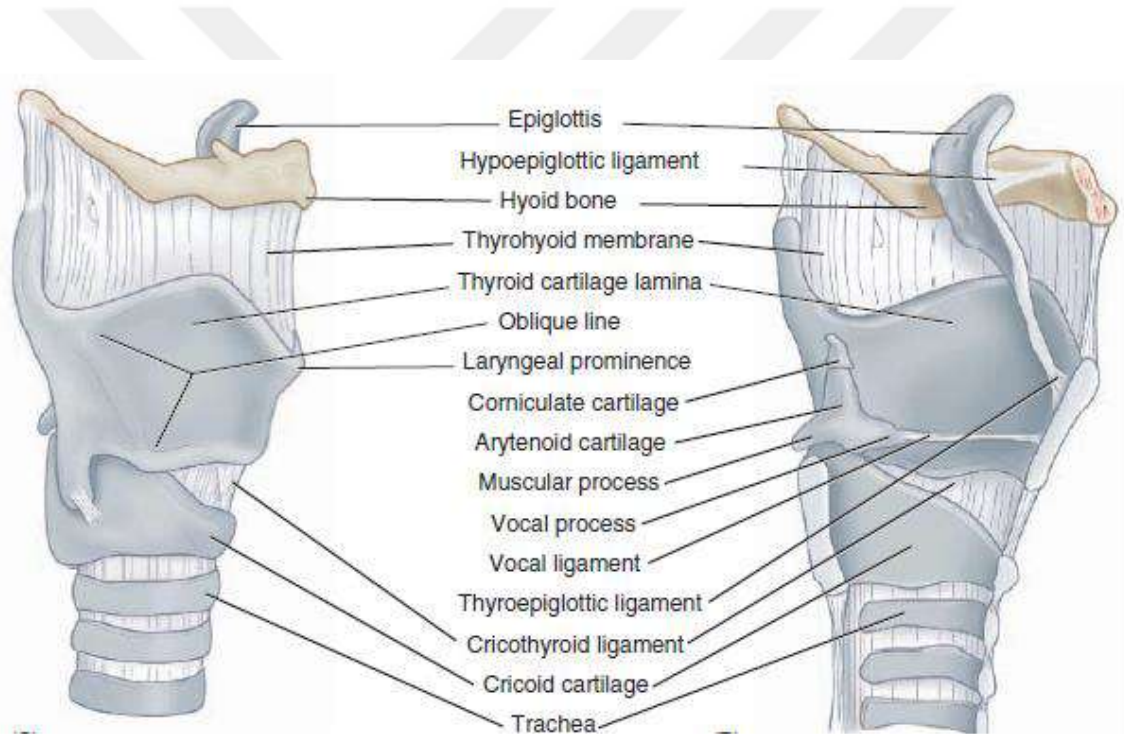
g) Hyoepiglottik ligaman: Epiglot ile hyoid kemiğin korpusu arasında uzanmaktadır.

h) Farengoepiglottik ligaman: Üzeri mukoza ile örtülü farenksin yan duvarı ile epiglot arasında bulunan plika içinde seyreden ligamandır.

i) Tirohyoid ligamanlar: Tirohyoid membranın kalınlaşmasıyla oluşmuş olup, lateral tirohyoid ligamanın içerisinde tritisea kıkırdağı bulunur.

j) Krikotrakeal ligaman: Krikoid kartilaj alt ucu ile birinci trakeal halkanın üst ucu arasında yer almaktadır.

Yukarıda bahsedilen ilk 5 ligaman larenks kıkırdakları arasındaki ligamanlar olup, sonraki 5 ligaman ise larenksi komşu yapılara bağlayan ligamanlardır (16).



Şekil 2.1.: Larenksin, hyoid kemik ve trakea ile beraber lateral görüntüsü (solda). Larenks sagittal olarak orta hattan kesildiğinden krikoid ve aritenoid kıkırdaklar arasındaki ilişki (sağda)

2.1.5. Larenksin Kasları

Larenksin kasları intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere ikiye ayrılır.

a) Larenksin intrinsik kasları

Krikotiroid, posterior krikoearitenoid, lateral krikoaritenoid , aritenoid ve tiroaritenoid kaslar intrinsik kaslardır. Aritenoid kas hariç diğerleri çifttir. Hava yolunun kontrolü , sfinkter işlevi, fonasyon gibi larenksin temel fonksiyonlarında rol oynarlar. Krikotiroid kas süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile diğer kaslar ise rekürren larengeal sinirle innerve edilirler (2).

i) Abdüktör Kaslar: Vokal kordları birbirinden uzaklaştırarak hava yolu açıklığını artıran tek kas posterior krikoaritenoid (m.postikus) kastır. Vokal kordlar abduksiyon yaptırır ve aritenoidleri çekerek vokal kordların gerginleştirilmesinde krikotiroidlere yardımcı olur.

ii) Addüktör Kaslar: Vokal kordlar birbirine yaklaşır. En önemlisi lateral krikoaritenoid kastır. Ayrıca tiroaritenoid kasın eksternal kısmı ve interaritenoid kasın transvers kısmı da bu görevi yapar.

ii) Tensör (Gerici) Kaslar: Krikotiroid kas eksternal tensör, tiroaritenoid internal kısmı yani musculus vokalis interal tensör görevi görür.

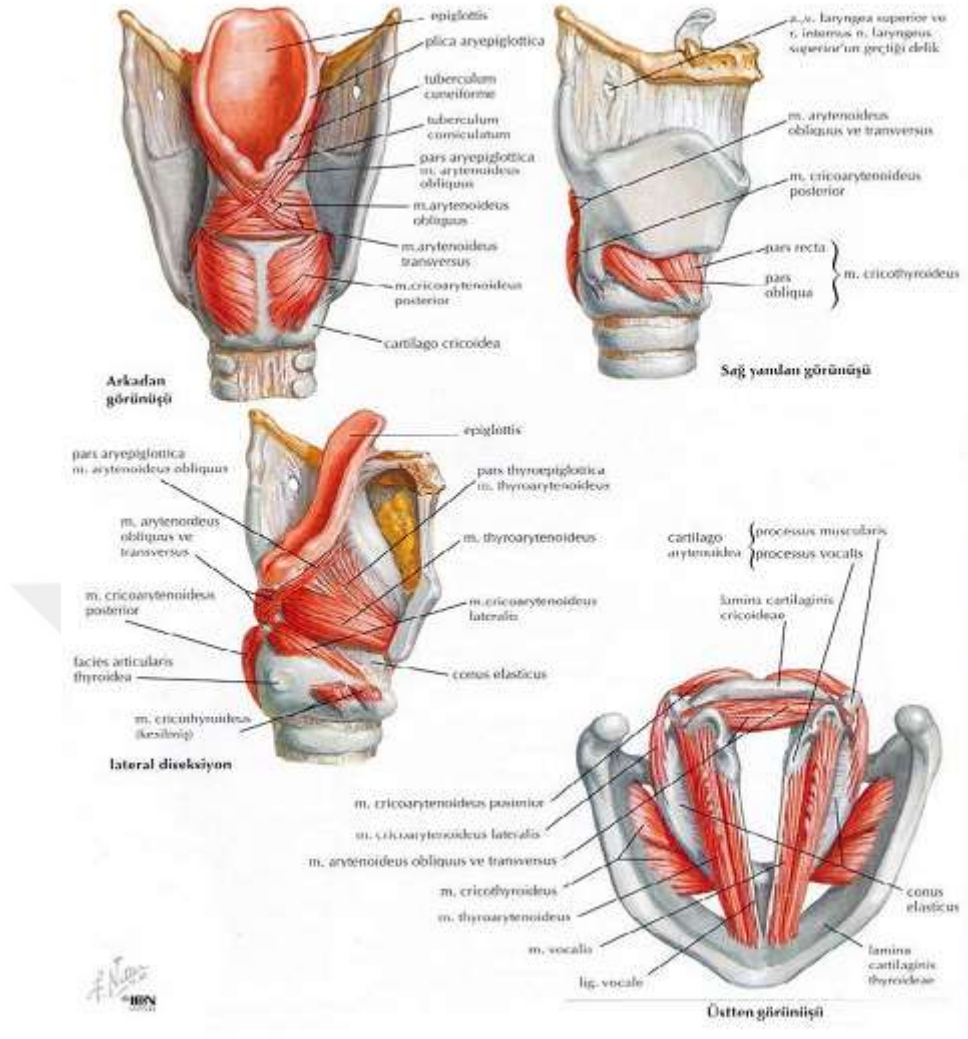
Tiroaritenoid kasın eksternal kısmının addüksiyon görevi dışında, tiroepiglottik kası oluşturur ve superior kısmı gevşetici etki yapar (12).

b) Larenksin ekstrinsik kasları

Ekstrinsik kasları çalışma şekillerine göre elevatör ve depresör kaslar olarak ikiye ayırabiliriz. Larenksin hareketinden ve fiksasyonundan sorumludurlar.

Elevatör kaslar; stilohyoid, digastrik, geniohyoid, stilofaringeus kaslarıdır. Bu kaslar yutkunurken larenksin yukarıya ve anteriora kaymasında etkilidir.

Depresör kaslar ise; sternohyoid, sternotiroid, omohyoid ve tirohyoid kaslardır. Nefes alırken larenksin aşağıya doğru yer değiştirmesinde rol oynarlar. (12)



Şekil 2.2.: Larenksin intrinsik kasları

2.1.6. Larenksin İnnervasyonu

Larenksin sinirsel innervasyonu vagal sinirin dalları olan süperior ve inferior larengeal sinirler tarafından sağlanır. Otonom innervasyonu ise adrenerjik ve kolinerjik innervasyon sırası ile üst servikal ganglion ve vagustan alır.

a) N.Laringeus Superior:

Vagusun farengeal dallarını hemen vermeden üzerindeki inferior vagal gangliondan süperior larengeal sinir ayrılır ve tirohyoid membrana doğru yönelir. Önden süperior sempatik gangliyonu (burada gangliyondan dal da almaktadır.), arkadan ise a. carotis interna'yı çaprazlar (17). Mediale doğru giderek yine internal karotid arterin posteriorunda eksternal ve internal

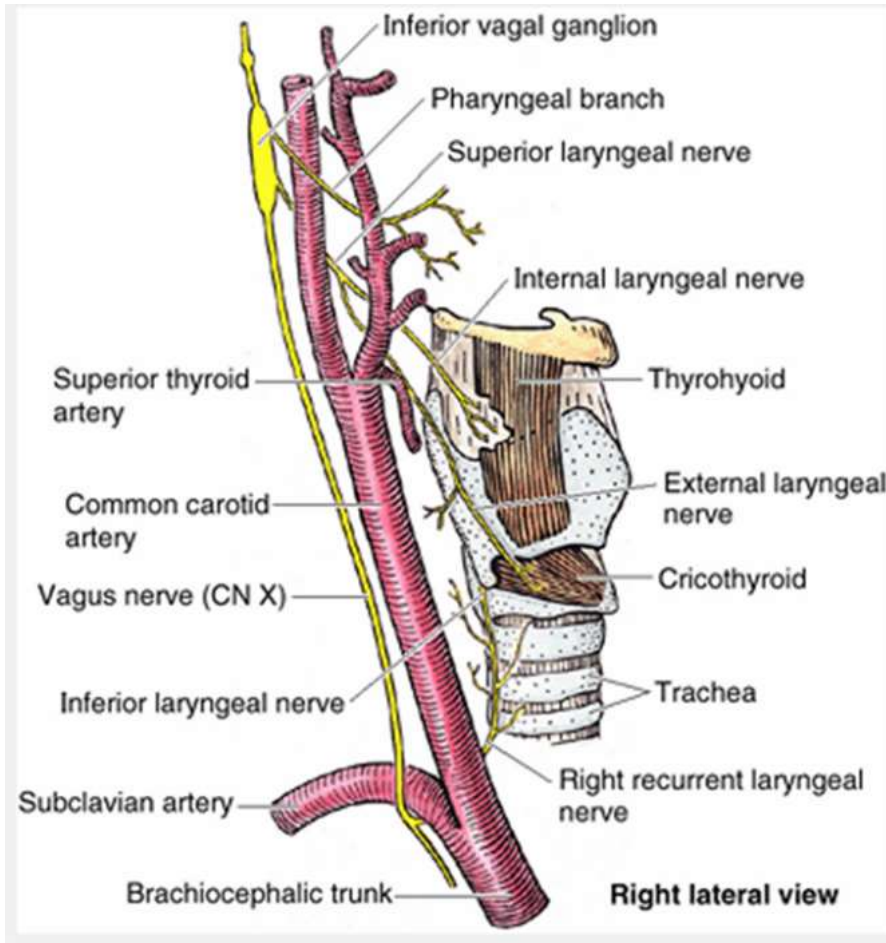
dallarına ayrılır. Eksternal dalı a.carotis communis'i arkadan çaprazlayarak a.tiroidea superior'un posteriorundan aşağıya doğru yönelir. Mediale doğru yönelen pretrakeal fasya içerisinde inferior konstrüktör kasın yüzeyinde seyrederek Superior tiroid arterin dalı olan krikotiroid arter ile tiroid kıkırdağın oblik çizgisinden ilerleyerek krikotiroid kasa ulaşır (2).

N.laringeus süperior'un internal dalı ise hyoid kemiğin büyük kornusundan aşağıya doğru ilerler. Süperior tiroid arterin dalı olan süperior larengeal arter ile tirohyoid membranı delerek larenks içine girerler. Üç dala ayrılır ve supraglottik alanın innervasyonunu sağlar (12). Inferior liflerinden çıkan dallar ise transvers aritenoid kasların innervasyonuna katılır (2).

b) N. laringeus İnförör (Rekürren laringeal sinir)

Krikotiroid kasın dışındaki larenksin tüm intrensik kaslarının motor innervasyonunu ve glottik ile subglottik larenksin sensitif innervasyonunu sağlar. Sağ ve sol n. laringeus inferior vagustan farklı düzeylerde ayrılır.

Sol inferior laringeal sinir vagusun toraksa girdiği düzeyde vagustan ayrılır ve arcus aortanın anterolateralindedir. Ligamentum arteriozumun solundan geçerek medialde trakeoözofageal oluğa girer. Arkus aortanın altında dirsek yapıp trakeoözofageal oluktan yukarıya doğru ilerler. Sağ rekürren laringeal sinir ise subklavian arterin hemen üzerinde vagustan ayrılır. Subklavian arterin medial ve inferiorunda bir dirsek yaparak medial ve yukarı doğru ilerler. A.karotis kommunişi önden çaprazlayarak trakeoözofageal oluğa girer (20). Fakat hem sağda hem de solda sinir, tiroid loblarının posteriorunda trakeaya paralel olarak ilerleyerek alt farengeal konstrüktör kasın hemen inferiorundan krikotiroid ekleminde larinkse ulaşır.(21)



Şekil 2.3.: Larenksin innervasyonu

2.1.7. Larenksin Kanlanması

Superior ve inferior tiroid arterlerden çıkan larengeal arterler ile sağlanır. Superior larengeal arter (superior tiroid arterin dalı) tirohyoid membranı delerek larenkse girer ve vokal kordlara kadar olan larenks bölgesinin ve piriform sinüsün kanlanmasını sağlar. Inferior tiroid arterin dalı olan inferior larengeal arter ise larenkse inferior konstriktör kası derininden girer. Aritenoide tutunan kasları ve ventrikülü besler. İki arterin dalları arasında anastomoz vardır (15).

Larenksin venöz drenajı arteriyel beslenme ile benzerdir. Süperior larengeal ven internal juguler vene , inferior larengeal ven ise subklavian vene trunkus tiroservikalis aracılığı ile dökülür (22).

2.1.8. Larenksin Lenfatik Drenajı

Vokal kordlar yani glottik bölge lenfatik yönden zayıf bir dolaşıma sahiptir bu durum supraglottik ve subglottik bölgede arasında bir bariyer görevi sağlar. Yüzeyel lenfatikler supraglottik ve subglottik bölgenin mukozasına yerleşmiştir ve yaygın anastomoz yaparlar. Derin lenfatik ağ ise mukoza altında, komşu bağ dokuları ve larengeal boşluklarda bulunur ve kanser yayılımında daha ön plandadır.

Supraglottik bölgenin lenfatik drenajı orta ve üst derin juguler zincire olur. Embriyolojik olarak orta hat yapısı olduğu için lenfatik akım bilateralidir.

Subglottik bölgede ise lenfatik drenaj iki şekilde olur, ilki inferior tiroid damarları takip ederek subklavian, paratrakeal ve trakeoözofageal lenf nodları aracılığı ile olur. İkinci yol ise larenksin subglottik bölgede her iki yönden gelen lenfatiklerini alıp krikotiroid membranı geçerek, prelarengeal (Delphian nodu) ve orta derin juguler zincire drene olurlar (12).

2.1.9. Larenks Boşluğu (Endolarenks)

Larenks boşluğu, üstte farenksle komşu olan larengeal girişten, altta trakea ile komşu krikoid alt kenarına kadar olan bölümdür. Vokal kordlar larenksi 3 bölüme ayırır; vokal kord seviye glottik bölge, üstünde kalan alan supraglottik bölge, altta kalan alan ise subglottik bölge olarak adlandırılır. Embriyolojik olarak supraglottik bölgenin bukkofarengeal ark (3. ve 4. arklar), glottik ve subglottik bölgenin trakeobronşial ark (5. ve 6. arklar) kökenli olmakta ve lenfatik drenajın bölgelere göre farklılık göstermektedir.

a) Supraglottik Bölge: Önde epiglot serbest kenarı, arkada aritenoid kıkırdaklar ve arasındaki kasları örten mukoza, yanlarda ariepiglottik plikanın serbest kenarı inferiorda ise ventriküler tabana kadar olan bölgeyi kapsar. Üç bölümde incelenir; Vestibulum larenks, ventrikuler bantlarla larenksin girişi arasındaki yer olup önde epiglot serbest kenarı, arkada aritenoid kıkırdaklar ve arasındaki kasları örten mukoza, yanlarda ariepiglottik plikanın serbest kenarı ile sınırlıdır. Ventriküler bantlar ise yalancı kordlar olarak da bilinir, Petiolün hemen altına yanlarda tiroid kıkırdağa ve arkada aritenoidlerin anterolateral yüzüne yapışır. Mukozası çok sayıda seröz ve muköz bez içerir. Son olarak ventrikül ise üstte ventriküler bant altta vokal kordlar arasındaki girintidir. Önde tirois kartilaj ile oluşturduğu boşluğa ise sakkulus (ventrikuler appendix) denir.

b) Glottis: Vokal kordlar, önde fikse olduğu tiroid kartilaj orta kısımdan , arkada hareketli olduğu aritenoid kartilajın vokal çıkıntısına doğru uzanan iki beyaz bant şeklindedir. Rima glottis veya glottis, önde vokal kordlar(intermembranöz bölüm), arkada da aritenoid kartilajların vokal çıkıntıları ve tabanları arasındaki (interkartilajinöz bölüm) açıklıktır. Yetişkinlerde üst solunum yolunun en dar kısmı olup , glottisin ortalama uzunluğu yetişkin erkekte 23mm, kadınlarda 17 mm kadardır. Reinke boşluğu ise vokal kord mukozası altında fibröz yapıdan zayıf subepitelyal bağ dokusudur. Kordun serbest kenarından 2 mm uzaklıktadır. Vokal kord kanserlerinde bu aralığın tutulması lenfatik yayılımın başladığını göstermektedir.

c) Subglottik bölge: Vokal kordlar ile trakea arasındaki olan bölümdür. Vokal kordların alt iç yüzeyinden krikoid kartilaj alt seviyesine kadar uzanır. Yanlarda konus elastikus bulunmaktadır. Üstte eliptik şekilde başlayıp altta sirküler hale geçerek trakea ile devam eder (15).

2.1.10. Larengeal Boşluklar

a) Preepiglottik boşluk: Yukarıda vallekula mukozası ve hiyoepiglottik ligamandan başlayıp, altta petiole uzanan, önde tirohyoid membran ve tiroid kartilajla sınırlanan boşluktur. Yanlarda paraglottik mesafe ile ilişkilidir.

b) Paraglottik boşluk: Yukarıda ventrikül tabanı lateralde tiroid kartilajın iç perikondriumu ve krikotiroid membran, altta konus elastikus, medialde kuadrangüler membran, ventrikül ve konus elastikus ile sınırlandırılmıştır. Subglottik mesafe ile ayrımını konus elastikus sağlar. Tümörlerin ekstralarengeal ve transglottik yayılımlarında yerleşimi nedeni ile önemlidir. Preepiglottik boşluk ile anterosüperiorda ilişkilidir. (12)

2.2. Larenks Kanseri

2.2.1. Larenks Kanseri Epidemiyolojisi

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en sık görülen baş boyun bölgesi kanseri tiroid kanserinden sonra larenks kanserleridir. Tüm kanserler içinde görülme sıklığına bakıldığında 16.sırada olup totale baktığımızda %1,8 lik bir oran oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın Globocan Raporuna göre ülkemizde 2020'de 1469 kişi Larenks kanseri nedeniyle yaşamını

yitirmiştir ve bu oran tüm kanserlere bağlı ölüm oranına baktığımızda %1,2 lik bir orana karşılık gelir (23).

5 yıllık sağ kalım oranı %60.9 olarak tespit edilmiş olup bu oranın yıllara göre değişiklik göstermemiş olması hastalığın önemini koruduğunu göstermektedir (5).

Larenks kanseri en sık 5.–7. dekadlar arasında görülmekte olup erkek/kadın oranı 5/1 - 20/1 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen sigara içen ve erkeklerle aynı işlerde çalışan kadınların sayısının artmasıyla aradaki fark yıllar geçtikçe azalmaktadır. (2)

2.2.2. Larenks Kanseri Etyolojisi

Etyolojide başlıca suçlanan etken sigaradır. Tütünde kanserojen etkiyi polisiklik aromatik hidrokarbonları içeren rezidü katranın yaptığı nikotin kanserojen etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Sigara bırakılsa bile 15 yıla kadar etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Sigaradan sonra ikinci suçlanan etken sigara ile de sinerjistik etki de gösteren alkoldür. Supraglottik larenks kanserlerine bakıldığında ise alkol bağımsız risk faktörü olarak sayılabilir.

Düşük doz radyasyonun larengeal skuamöz hücreli kanserlerde, fibrosarkomlarda, asinik hücreli kanserlerde predispozan olduğu tahmin edilmektedir. Aşırı yağlı diyetin larengeal kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Hardal gazı, asbest, odun talaşına maruz kalma da larenks kanser riskini artmaktadır. Hastalarda saptanan yüksek doz arilhidrokarbon hidroksilaz düzeyleri ise larenks kanserinde herediter geçişten sorumlu tutulmaktadır.

Laringofarengeal reflünün özellikle anterior 2/3'ü tutan glottik kanserlerde risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (24).

Orofarengeal tümörlerde risk faktörü olduğu bilinen HPV, son yıllarda larenks kanserinde de risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Değişik çalışmalarda larenks kanserli hastalarda prevalansı %20-30 arasında değişmektedir (25,26) .

2.2.3. Larenks Kanseri Patolojisi

Larenks malign neoplazm larda %95-98 oranla en sık tanı yassı hücreli karsinom olup, kalanları yassı hücreli karsinomun bir alt tipi olan verrüköz karsinom , sarkomlar, minör tükrük bezi tümörleri, lenfomalar nörendokrin tümörler oluşturur. En sık uzak organ metastazı akciğerlere olmak üzere, mediasten kemik ve karaciğere de metastaz yapar. Tedavi sonrası 5 yılda %11-19 oranında sekonder primer gelişebilmektedir. Bu gelişen sekonder malignitelerin büyük kısmı akciğerlerde ortaya çıkmaktadır (27).

2.2.4. Larenks Kanserlerinde Tanı

Hastalarda detaylı bir anamnez, fizik muayane ve görüntülemeler büyük oranda tanıya yaklaştırırken kesin tanıyı patolojik inceleme koydurur. Tümörün yerleşim yerine göre semptomlar değişebilmektedir. Supraglottik bölgeyi tutmuş olan bir tümör daha çok, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, kulaklara vuran ağrı olarak semptom verirken; glottik bölgede olan bir tümör yine ses kısıklığı ve nefes darlığı ile prezente olup; subglottik bölgede olan bir tümör ise kendini nefes darlığı ile gösterir. Fizik muayenede boyunda lenf nodu veya kitle ile kendini gösterebilir. Hastalara muayenede yapılacak olan indirekt laringoskopi, fleksibl nazofaringolarinoskopi, videolarinoskopi gibi yöntemlerle tümör görülebilmektedir.

Radyolojik olarak ise primer lezyonun büyüklüğü, çevre yapılarla ilişkisi ve metastaz taraması açısından manyetik rezonans inceleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (28). Daha sıklıkla kullanılan BT’de, 1 mm yada daha küçük kesit aralıkları ile boyundaki kitlenin lokalizasyonu ve çevre dokular ile ilişkisi, extralarengeal yapılar, boyundaki lenf nodları taranmaktadır. Larengeal boşlukların ve yumuşak dokuların görüntülenmesinde ise MRI daha üstündür. BT kıkırdak invazyonunun tanısında MR’a göre daha az sensitiftir. BT’de görülen ekstralarengeal yayılım, sklerozis, erozyon ve lizis kıkırdak invazyonunu düşündürür.

Pozitron emisyon tomografi (PET) BT ile çekildiğinde (PET-BT) malign tümörlerin metastazlarını tespit ederek evrenlenmesinde ve larenks kanseri nedeniyle kemoterapi/radyoterapi almış hastaların tedavi cevabını belirlemede kullanılabilir (77).

Anestezi ile yapılan mikrolaringoskopik muayenede larengeal yapılar ve çevre dokular detaylı muayene edilebilir. Ayrıca biyopsi alınarak histopatolojik olarak tanı koymaya olanak sağlar (12).

2.2.5. Larenks Kanserlerinde Evreleme

AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen TNM sınıflamasının 8. versiyonu Aralık 2016’da güncellenmiş ve 2017’den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Klinik ve patolojik olarak TNM sınıflaması yapılabilir. Primer tümörün yayılımını (T), bölgesel lenf nodlarının varlığını veya yokluğunu ve yayılımını (N) ve uzak metastaz olup olmadığını (M) göstermektedir (29).

Çizelge 2.1: Larenks Kanseri T Evresi

TNM Sınıflaması	
Primer tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
Supraglottis	Primer tümör(T)
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör
T2	Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, priform sünüşün medial duvar mukozası, vb) invaze tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse 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 kıkırdak ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özefagus 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 larenkse 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 larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özefagus vb) invaze tümör

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

Çizelge 2.2. : Larenks 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 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
	ENE: Ekstranodal Ekstansiyon

Çizelge 2.3.: Larenks Kanseri M Evresi

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

Çizelge 2.4.: Larenks Kanseri Evrelemesi

Larenks Kanserlerinin Evreleri			
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

2.2.6. Larenks Kansерlerinde Tedavi

2.2.6.1. Erken Evre Larenks Kansерlerinde Tedavi

TNM sınıflamasına göre erken evre kanserler evre 1 ve 2 olarak kabul edilmektedir. Erken evre larenks kanserlerinde organ koruyucu tedaviler daha çok tercih edilmektedir ve

larenksin fonksiyonunu koruyabilmesi için iki temel prensibi karşılamalıdır; Hava yolunun güvenliğini sağlanması için en az bir krikoaritenoid kompleksin çalışıyor durumda olması ve hava yolu bütünlüğünün sağlanması için krikoid kıkırdak korunmalıdır (30).

Erken evre glottik ve supraglottik larenks kanserlerinde transoral lazer cerrahisi son yıllarda tedavi amaçlı uygulanan cerrahi prosedürlerden biri olmuştur (31). Transoral lazer cerrahisinde güvenli cerrahi sınır 2 mm olarak kabul edilmiştir. Ön komissürde bulunan tümörlerde broyle ligamanının yapıştığı yerde perikondrium bulunmaması ve karşı kord hasarı riski artması nedeni ile bu cerrahi sınır koruyabilmek pek mümkün olmamaktadır (32,33,34). Radyoterapi ise küratif amaçlı yapıldığında yine erken evre glottik ve supraglottik larenks kanserlerinde etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada radyoterapinin ve transoral lazer cerrahisinin erken evre glottik ve supraglottik larenks kanserlerinin tedavisinde hastalığın kontrolü ve sağkalım açısından benzer sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (31). Ön komissür tümörlerinde güvenli rezeksiyon yapılamayacağı düşünüüyorsa, radyoterapi seçenek olarak düşünülmelidir.

Transoral cerrahinin mümkün olmayacağı ve radyoterapiden kaçınmak isteyen hastalarda açık cerrahi prosedürler uygulanmaktadır. Bunlar; çeşitli vertikal parsiyel larenjektomiler, suprakrikoid larenjektomi ve supraglottik larenjektomi uygulanmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda, açık cerrahilerin de erken evre kanserlerde radyoterapi ile benzer sonuçları olduğu gösterilmiştir (34).

Subglottik bölge kanserleri genelde tanı anında geç evrede saptanır, çünkü semptomlar tümörün yerleşim yeri nedeni ile çoğunlukla geç ortaya çıkmaktadır. Erken evre subglottik kanserlerde organ koruyucu tedavi amaçlı radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanabilir (35).

2.2.6.2. İleri Evre Larenks Kanserlerinde Tedavi

Evre 3-4 kanserler ileri evre kabul edilmektedir. T3-T4 tümörler ve tümör evresinde bakılmaksızın metastatik lenf nodu varlığı ileri evre kabul edilmektedir (5). Larenks kanseri tanısı koyulan hastaların tanı anında yaklaşık %60 ı ileri evredir (36).

Bazı seçilmiş hastalar dışında ileri evre larenks kanserinde temel tedavi total larenjektomi olup ileri evre hastalık için kemoradyoterapi ile kıyaslandığında sağ kalım sonuçları daha iyi görülmüştür (37). T3N0 ve T3N1 hastalarda kemoradyoterapinin total larenjektomiye kıyaslandığında hastalık kontrolünde benzer sonuçlar izlendiği görülmüştür (38). Ama büyük tümör varlığında ve radyoterapinin başarısız olduğu durumda yapılacak olan kurtarma cerrahilerinde cerrahinin başarı oranı düşmekte ve komplikasyon oranı yükselmektedir. (38,39). Bazı seçilmiş T3 vakalarda organ koruyucu cerrahiler uygulanabilir

ama sonrasında adjuvan radyoterapi ihtiyacı ve güvenli cerrahi sınırlara ulaşmada zorluk olabilir (5). Kötü larengeal fonksiyonları olan, yaygın T3 veya T4 hastalığı bulunan, kıkırdak invazyonu görülen ve ekstralarengeal tümör saptanan hastalarda organ koruyucu tedaviler önerilmemektedir.

2.2.6.3. Larenks Kanserlerinde Boyuna Yaklaşım

Klinik olarak N0 boyunda, okült metastaz oranları %20 ve üzerinde ise elektif boyun disseksiyonu önerilmektedir (31).

Larenks kanserlerinde supraglottik kanserler, glottik ve subglottik kanserlere göre daha fazla boyuna lenfatik metastaz yapma eğilimindedirler. Kanserin T evresine göre değişmekle birlikte, ariepiglottik fold tümörlerinin ve suprahoid epiglot tümörlerinde %48-%57, diğer supraglottik tümörlerde ise %32-41 oranında boyuna lenfatik metastaz yapabilmektedir. Boyuna lenfatik yayılım ise sıklıkla seviye 2, 3, 4 e olmaktadır. Glottik larenks kanserleri ise o bölgenin lenfatik drenajının kısıtlı olması nedeni ile supraglottik ve subglottik tümörlere göre daha az oranda lenfatik metastaz yaparlar. T1 glottik kanserler %5-10, T2 glottik kanserler %10-20, T3 glottik kanserler %25'i, T4 glottik kanserler ise %40 oranında boyuna lenfatik metastaz yapabilmektedir. Boyuna lenfatik yayılım ise yine supraglottik kanserlerde olduğu gibi sıklıkla seviye 2, 3, 4 e olmaktadır. Subglottik kanserlerde ise boyuna lenfatik metastaz oranı yine evresine göre değişmekle birlikte %20 olup ama burada lenfatik metastazın paratrakeal ve mediastinal lenf nodlarına olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (40).

Sonuç olarak; T2 ve daha yüksek evreli supraglottik tümörlere, T3 ve daha yüksek evreli glottik ve subglottik tümörlere elektif boyun disseksiyonu önerilmektedir (41). Boyunda metastatik lenf nodu varlığında ise terapötik boyun disseksiyonu uygulanır (42).

2.3. Total Larenjektomi

Total larenjektomi; hyoid kemik, üst trakeal halkalar ve sıklıkla strep adeleler ile birlikte tüm larinksin rezeke edildiği, trakeanın cilde ağızlaştırılması olan kalıcı trakeostomi ile sonuçlanan cerrahi yöntemdir (2). Larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi cerrahisi ilk kez 1873 yılında Billroth tarafından yapılmıştır (43).

Total larenjektomi endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz;

- Kıkırdak destruksyonu ve anterior ekstralarengeal yayılımı olan ileri evre tümörler
- Sirkumferansiyel submukozal tümörler
- Bilateral aritenoid kıkırdak tutulumu veya posterior komissür tutulumu olan tümörler

- Postkrikoid mukozadan köken alan veya postkrikoid mukozaya yayılmış olan hipofarenks tümörleri

- Supraglottik larinjektomiye uygun olmayıp, subglottik uzanımı olan tümörler

- Konservasyon cerrahisi ve agresif endoskopik rezeksiyon sonrası başarısızlık durumlarında

- Konservasyon cerrahisi ve radyoterapi sonrasında rekkürens gösteren tümörler

- Radyoterapinin başarısız olduğu tümörler

- Hastanın düşük akciğer fonksiyonu nedeni ile parsiyel larenjektomi yapılamayan hastalarda

- Endoskopik rezeksiyon, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile kür sağlanamayacak ileri evre adenokarsinom, sarkom, iç hücreli sarkom, minör tükürük bezi tümörü ve büyük nöroendokrin tümörlerde

- Masif boyun metastazı olan hastalarda ve laringeal iskelet dışında iki tarafta tutulumu olan tiroid tümörlerinde

- Farinjektomi gerektiren laringeal sensöriyel ve motor denervasyon yapan tümörler

- Tümör kontrolüne rağmen, antibioterapi ve hiperbarik oksijen tedavisine yanıt vermeyen larenkste radyoterapiye bağlı nekroz durumu

- Ciddi önlenemeyen aspirasyon durumu (2,43).

Cerrahi teknikten bahsedecek olursak; Laringeal obstruksiyonu olmayan olgularda orotrakeal entubasyon ile operasyona başlanır. Krikoid kartilaj seviyesinden ve her iki sternokleidomastoideus kasının arasından geçecek şekilde boyun insizyonu yapılır. Subplatismal planda yukarıda hyoid kemiğin üst kenarına kadar ve altta servikal trakeanın bitimine kadar flep kaldırılır. Her iki tarafta sternokleidomastoideus kasının anterior sınırı ortaya konur. Servikal fasyanın derin yaprağının yüzeysel katı yukarıda hyoid kemikten, aşağıda klavikulaya kadar insizyon yapılarak ayrılır. Strep kaslar inferiorda sternal orjininden ayrılarak eleve edilir ve tiroid bezine ulaşılır. Lezyon tarafındaki tiroid lobu, istmus ile birlikte spesmene dahil edilecek çıkarılır. İpsilateral süperior ve inferior tiroid vasküler pedikül, orta tiroid venle birlikte bağlanarak kesilir. Kontralateral tiroid lobu ve paratiroid bezi medialden laterale doğru laringeal iskeletten disseke edilir. Hyoid kemik üst sınırı; myolohyoid, geniohyoid, digastrik ve hiyoglossus kaslardan ayrılarak sketilize edilir. Hyoidin alt kenarında sternohyoid ve tirohyoid kaslar yerinde bırakılır. Tiroid kıkırdak laminasının posterior kenarı hook yardımı ile anteriora döndürülerek konstriktör adeleler inferior kornudan süperior kornuya doğru keskin diseksiyon ile larenksten ayrılır. Sonrasında 2. ve 3. trakeal halkalar arasından kesi yapıp trakeaya girerek entubasyon tüpü değiştirilir. İnsizyon yapılırken önden arkaya doğru yukarıya

yönlendirilerek stomanın geniş olması sağlanır. Trakeanın posterior duvarı özofagus ön duvarından bisturi yardımı ile yukarıya doğru posterior krikoaritenoid kasın üst sınırına kadar disseke edilir. Tümörün az olduğu taraftan farinkse girilir. Lezyon hyoid kemiğin alt tarafında ise vallekuladan epiglota ulaşıp, allis forseps yardımı ile tutularak faringotomi alanının dışına doğru çekilir. Bu sayede endolarenks ve farenks gözlemlenerek tümörün ne kadar alanı tuttuğu tespit edilir ve ona uygun mukozal rezeksiyon planlaması yapılır. Makasın iç kısmı mukozada, dış kısmı konstrüktör kaslar üzerinde olacak şekilde lateral farenks larenksten disseke edilir. Aynı şekilde makas yardımı ile vallekuladan priform sinuse insizyon yapılır. Priform sinus apeksinden ayrılana kadar spesmen sahadan uzaklaştırılır. Eksizyona faringoepiglottik katlantıdan başlanır, ariepiglottik katlantının yanından devam eder. Postkrikoid mukoza ortaya konur. Transvers doğrultuda insizyon yapılarak lateral insizyonların alt ucu ile keskin diseksiyon ile birleştirilir. Spesmen tamamiyle çıkarıldıktan sonra kalan dokuda cerrahi sınırlar gözden geçirilir. Primer faringeal onarım mukozal, submukozal ve kas onarımı ile tamamlandıktan sonra , altta kalan trakea ile stoma oluşturulur ve insizyon anatomik katlara uygun olacak şekilde sütüre edilir.

Hastalar postoperatif 7-10. günde önce sıvı gıdalarla olmak üzere oral beslenmeye geçerler (44).

Postoperatif komplikasyonların insidansı, hastanede yatış süresinin uzaması, ikincil cerrahi ihtiyacı, artan maliyetler ve yaşam kalitesindeki düşüş ile ilişkilidir. Total larenjektominin erken komplikasyonları: kanama, lenfatik fistüller, hematom, seroma, yaranın ve/veya komşu dokunun enfeksiyonu, dren komplikasyonları, farengotrakeal veya farengokütanöz fistüllerdir. Geç komplikasyonlar arasında farengoözofageal stenoz, stoma stenozu, atelektazi ve hipotiroidizm vardır (6,7). Total larenjektominin cerrahi sebeplerden mortalite oranı %0,5'ten azdır. Lokal komplikasyonlar %25 oranında görülmekle birlikte farengokütanöz fistül içlerinde en sık görülendir ve komplikasyonların %20'sini oluşturmaktadır (8).

2.4. Faringokutanöz Fistül

Farinks ile boyun cildi arasında oluşan bağlantıya faringokutanöz fistül (PCF) denir. Bu bağlantı cilt yüzeyine tükürük sızıntısına neden olabilir(9). Derideki bu tükürük sızıntısı, total larenjektomi sonrası %3 - %65 risk ile en sık görülen bölgesel komplikasyonlardan biridir (50). Fistül gelişimi, uzamış hastane yatış süresi, oral alımın gecikmesi, adjuvan tedavinin gecikmesi, bronkopnömoni, mediastinit ve karotid arter erozyonuna sekonder ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle postoperatif 8-13. günler arası ortaya çıkar. Geç dönemde ortaya çıkması rezidü

tümör veya kanser nüksünü düşündürür. Total larenjektomi sonrası fistül gelişiminde potansiyel risk faktörleri geçmiş radyoterapi veya kemoradyoterapi öyküsü, boyun diseksiyonu yapılması, komorbid hastalıklar (diyabetes mellitus...), düşük pre-postoperatif hemoglobin değeri, hipofaringeal tümör lokalizasyonu, T3-T4 tümörler, genişletilmiş cerrahiler olarak sayılabilir (10).

Bununla birlikte, tüm çalışmalarda aynı faktörler anlamlı olmadığından, yüksek riskli hastaları belirlemek için bir fikir birliği yoktur (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Mart 2014- Haziran 2021 tarihleri arasında larenks kanseri nedeni ile total larenjektomi operasyonu uygulanan olgular retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Belirtilen tarihler arasında total larenjektomi yapılan 61 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Bu hastaların ise 59 tanesinde istenilen verilerin ulaşılabildiği tespit edilmiş olup, çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların evrelerini belirlerken American Joint Committee of Cancer 'nin 8.baskısında bulunan larenks kanserleri için evreleme sistemi baz alınmıştır.

Tüm operasyonlar deneyimli iki cerrah (A.T.D. ve N.Y.B.) tarafından gerçekleştirilmiş veya denetlenmiştir. Ameliyat tekniği ve postoperatif dönemdeki bakım tüm hastalarda genellikle standartize edilmiştir. Farengeal rekonstrüksiyon yapılırken mukozal ve kas tabakaları ayrı ayrı olmak üzere farenks 2 kat kapatılmıştır. Primer farengeal onarım için Vicryl (polyglactin 910) süturler ile T-sütur tekniği ile mukoza kapatılıp, üzerine ayrı olarak da destek amaçlı kas tabaka sütüre edilmiştir. Sonrasında eğer rezeksiyon gerekliliği olmamışsa strep kaslar destek amaçlı suture edilip, boyun insizyon skarları cilt - cilt altı anatomik plana uygun kapatılmıştır. Postoperatif 7. günde cilt dikişleri alınmıştır. Postoperatif 1. günde nazogastrik sondadan beslenme başlanılmış olup, 7-10. günler arası yutkunma egzersizlerinden sonra oral beslenme başlanmıştır. Fistül gelişimi fizik muayene ile tespit edilmiş olup, stomadan veya hemovac dreninden saliva gelişi gözlenmesi ile fark edilmiştir. Postoperatif ilk yıl ayda bir muayene kontrolleri olurken, 2.yıl 2 ayda bir, 3.yıl 3 ayda bir, 4. ve 5.yıllarda ise yılda iki kez muayene kontrolü olmaktadır.

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmada total larenjektomi operasyonu uygulanan hastaların geçmiş verileri taranarak, fistül gelişip gelişmediği, buna neden olabilecek faktörler araştırılıp fistül gelişimine yol açabilecek majör risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalarda fistül gelişip gelişmediği hastaların dosya bilgilerinden öğrenilip, o dönemde fistül varlığı yutkunurken stomadan tükürük gelmesi veya drende tükürük görülmesi ile belirlenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile patolojik tanıları, tümör evreleri, kemoterapi/radyoterapi alıp almadığı, ameliyat sonrası fistül gelişimi varlığı, ameliyat sırasında flep ile rekonstruksiyon yapıp yapılmadığı, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerleri, postoperatif albümin değeri, diyabetes mellitus hipertansiyon koroner arter hastalığı gibi komorbid durum varlığı, tümör lokalizasyonu gibi veriler incelenmiştir.

Hastaların evrelerini belirlerken American Joint Committee of Cancer 'nin 8.baskısında bulunan larenks kanserleri için evreleme sistemi baz alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test t test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 56 erkek (%94.9) ve 3 (%5.1) kadın olmak üzere toplam 59 total larenjektomi yapılan hasta dahil edildi. Hastaların yaşları incelendiğinde 46 ile 80 arasında (ortalama 61.5 yıl) olduğu görüldü. Hastalarımızın %64.4 (n=38) üne primer total larenjektomi, %35.6'sına (n=21) salvaj larenjektomi operasyonu yapılmıştır. Salvaj cerrahi yapılan hastalarımızdan biri daha önceden tek başına kemoterapi almış, biri daha önceden suprakrikoid larenjektomi yapılmış hasta olup, kalan tüm hastalar preoperatif radyoterapi almış hastalardır. Hastalarımızın preoperatif hemoglobin değerleri en düşük 10.1 g/dL en yüksek ise 16.6 g/dL

(ortalama 12.9 g/dL) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın postoperatif hemoglobin değerleri en düşük 8.4 g/dL en yüksek ise 14.6 g/dL (ortalama 11.5 g/dL) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın postoperatif 1.gün albumin değerleri en düşük 2.0 g/dL en yüksek ise 4.6 g/dL (ortalama 3.3 g/dL) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4-1).

Çizelge 4.1.: Hastaların toplanan verilerinin dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		46.0 - 80.0	62.0	61.5 ± 7.5
Cinsiyet	Kadın			3 5.1%
	Erkek			56 94.9%
Preop HB		10.1 - 16.6	12.6	12.9 ± 1.7
Postop HB		8.4 - 14.6	11.2	11.5 ± 1.5
Postop Albumin		2.0 - 4.6	3.3	3.3 ± 0.6
Ameliyat	Total Larenjektomi			38 64.4%
	Total Larenjektomi (Salvage)			21 35.6%

Hastalarımızın %94.9 (n=56) sının postoperatif patolojisi yassı epitel hücreli karsinom olarak görülmüş olup, 1 hastanın malign mezenkimal tümör, 1 hastanın içsi hücreli yassı hücreli karsinom ve 1 hastamızın papiller yassı hücreli karsinom olarak raporlandığı görülmüştür. Postoperatif patolojilerinde AJCC nin 8.baskısının larenks kanserleri için evrelemesini uyguladığımızda ise %5.1 (n=3) i Evre I, % 16.9 (n=10) u Evre II, % 30.9 (n=18) u Evre III, % 33.9'u (n=20) Evre IVa, %13.6 (n=8)'sı Evre IVb olarak dağılmış durumdaydı. Evre I hastalarımızın biri malign mezenkimal tümör tanılı hasta , biri preoperatif radyoterapi öyküsü olan ve yeterli akciğer rezervi olmayan hasta ve biri de klinik evresi ileri evre olan bir hastaydı. Evre IVb hastalara baktığımızda ise , bunlardan biri hariç tamamı patolojik nodal evresi N3b olan hastalardı. Tümör evrelerine bakıldığında ise %6.8 (n=4)'i T1, % 25.4'ü (n=15) T2, %27.1'i (n=16) T3, % 39'u (n=23) T4a ve %1.7 (n=1) si T4b tümör olarak dağılmış bulunmaktaydı. Hastalarımızda patolojik N evrelerine baktığımızda ise %69.5 (n=41) si N0, %13.6 (n=8) sı N1, %1.7 (n=1) si N2a, %1.7 (n=1) si N2b, %1.7 (n=1) si N2c ve %11.9 (n=7) u ise N3 olup tamamı N3b dir. Hastalarımızın tamamında uzak metastaz olmadığı için M evresi M0 olarak bulunmuştur. (Çizelge 4-2)

Çizelge 4.2.: Patolojilerin alt tipleri ve evreleme

Patoloji			
Yassı Epitel Hücreli Karsinom		56	94.9%
Malign Mezenkimal Tümör		1	1.7%
Papiller Yassı Hücreli Karsinom		1	1.7%
İgşi Hücreli Yassı Hücreli Karsinom		1	1.7%
Evre	I	3	5.1%
	II	10	16.9%
	III	18	30.5%
	IVa	20	33.9%
	IVb	8	13.6%
T	I	4	6.8%
	II	15	25.4%
	III	16	27.1%
	IVa	23	39.0%
	IVb	1	1.7%
N	0	41	69.5%
	I	8	13.6%
	IIa	1	1.7%
	IIb	1	1.7%
	IIc	1	1.7%
	IIIb	7	11.9%
M	0	59	100.0%

Hastalarımızın % 44.1 (n=26) i preoperatif veya postoperatif dönemde kemoterapi almış olup, sadece 1 hasta tek başına (preoperatif radyoterapi almadan) preoperatif kemoterapi almıştır. Radyoterapi alanlar ise %83.1 (n=49) lik kısmı oluşturup, bunlarında %32.2 (n=19) si ise preoperatif dönemde almıştır. Kemoradyoterapi alanlar ise tüm hastaların % 57.6 (n=34) sını oluşturmuşlardır. Hastalarımızın hiçbirinde hyoid invazyonu saptanmamıştır. Totalde 4 (% 6.8) hastaya flep ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. Hastalarımızda komorbit durumlara baktığımızda hastalarımızın %15.3 (n=9) ünde diyabetes mellitus, %18.6 (n=11) sinda hipertansiyon ve %15.3 (n=9) ünde koroner arter hastalığı saptanmıştır. Hastalarda larenks kanserlerinin tümör yerleşim yerlerine bakıldığında %33.9 (n=20) u glottik yerleşimli, %44.1 (n=26) supraglottik yerleşimli, %5.1 (n=3) i subglottik, %16.9 (n=10) u transglottik yerleşimli olarak saptanmıştır. Hastalarımızın % 23.7 (n=14) sinde faringokutanöz fistül varlığı saptanmıştır. (Çizelge 4-3)

Çizelge 4.3.: Hastaların veri dağılımları -2

		n	%
KT	(-)	33	55.9%
	(+)	26	44.1%
KT+RT	(-)	34	57.6%
	(+)	25	42.4%
RT	(-)	10	16.9%
	(+)	49	83.1%
RT	Preop	19	32.2%
	Postop	30	50.8%
Hyoid İnvazyonu	(-)	59	100.0%
Flep	(-)	55	93.2%
	(+)	4	6.8%
Fistül	(-)	45	76.3%
	(+)	14	23.7%
DM	(+)	9	15.3%
HT	(+)	11	18.6%
KAH	(+)	9	15.3%
Tümör Lokalizasyonu	Glottik	20	33.9%
	Subglottik	3	5.1%
	Supraglottik	26	44.1%
	Transglottik	10	16.9%
	Suprakrikoid larenjektomi	1	1.7%
	Ex	1	1.7%
	Nüks (KT+RT-)	1	1.7%
	Nüks (KT+RT+)	1	1.7%
	Preop KT Almış	1	1.7%
	Renal TX	1	1.7%

Fistül olan ve olmayan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta ameliyat türü anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta patoloji dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Çizelge 4-4)

Çizelge 4.4. : Yaş, cinsiyet, ameliyat türü ve patolojinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması

		Fistül (-)		Fistül (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		60.7 ± 7.1	61.0	64.0 ± 8.6	63.5	0.149 ^t
Cinsiyet	Kadın	2	4.4%	1	7.1%	0.564 ^{X²}
	Erkek	43	95.6%	13	92.9%	
Ameliyat						
Total Larenjektomi		30	66.7%	8	57.1%	0.516 ^{X²}
Total Larenjektomi (Salvage)		15	33.3%	6	42.9%	
Patoloji						
Yassı Epitel HK		42	93.3%	14	100%	1.000 ^{X²}
Malign Mezenkimal Tümör		1	2.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Papiller Yassı HK		1	2.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
İğsi Hücreli Yassı HK		1	2.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}

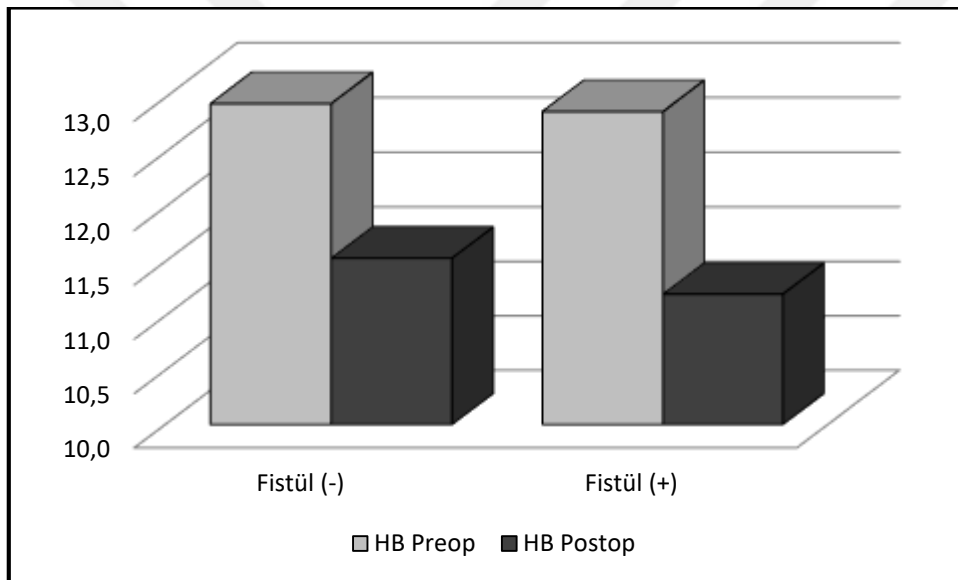
^t Bağımsız örneklem t test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Fistül olan ve olmayan grupta postop albümin değeri anlamlı (p >0.05) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta preop, postop HB değeri anlamlı (p >0.05) farklılık göstermemiştir. Fistül olan grupta ve fistül olmayan grupta postop HB değeri preop döneme göre anlamlı (p <0.05) düşüş göstermiştir. Fistül olan ve olmayan grupta postop HB düşüş miktarı anlamlı (p >0.05) farklılık göstermemiştir. (Çizelge 4-5)

Çizelge 4.5.: Albumin ve hemoglobin değerlerinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması

	Fistül (-)		Fistül (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Postop Albumin	3.4 ± 0.6	3.3	3.2 ± 0.5	3.2	0.277 ^t
HB					
Preop	12.9 ± 1.6	12.9	12.9 ± 1.9	12.5	0.888 ^t
Postop	11.5 ± 1.5	11.4	11.2 ± 1.5	10.9	0.475 ^t
Preop/Postop Değişim	-1.4 ± 0.9	-1.2	-1.7 ± 2.2	-1.3	0.682 ^t
Grup İçi Değişim p	0.000	^E	0.015	^E	

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test



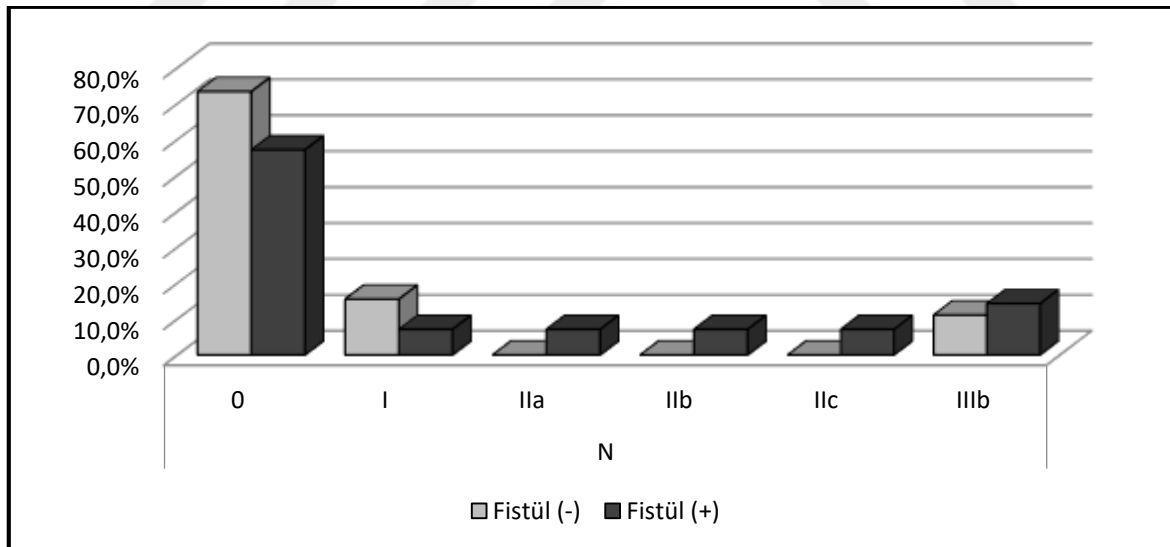
Şekil 4.1.: Preoperatif ve postoperatif hemoglobin düzeyleri

Fistül olan ve olmayan grupta evre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta E evre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Evre IVa ve IVb hastalarda fistül oranları artmış olup (%31 ve %42) istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Fistül olan grupta postop N evresi fistül olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Patolojik nodal evre ilerledikçe fistül görülme olasılığı N2a dan itibaren yükselmiş olup istatistik anlamlı farklılık gözlenmiştir (Çizelge 4-6)

Çizelge 4.6. : Hastaların evrelerinin fistül gelişimi ile karşılaştırılması

		Fistül (-)		Fistül (+)		p
		n	%	n	%	
Evre	I	3	6.7%	0	0.0%	0.149 ^{X²}
	II	6	13.3%	4	28.6%	
	III	17	37.8%	1	7.1%	
	IVa	14	31.1%	6	42.9%	
	IVb	5	11.1%	3	21.4%	
T	I	4	8.9%	0	0.0%	0.508 ^{X²}
	II	9	20.0%	6	42.9%	
	III	15	33.3%	1	7.1%	
	IVa	17	37.8%	6	42.9%	
	IVb	0	0.0%	1	7.1%	
N	0	33	73.3%	8	57.1%	0.032 ^{X²}
	I	7	15.6%	1	7.1%	
	IIa	0	0.0%	1	7.1%	
	IIb	0	0.0%	1	7.1%	
	IIc	0	0.0%	1	7.1%	
	IIIb	5	11.1%	2	14.3%	

^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

**Şekil 4.2.:** Fistül gelişimi ile N evresi arasındaki ilişki

Fistül olan ve olmayan grupta KT oranı, RT oranı, KT+RT oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta Flep oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık

göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta DM oranı, HT oranı, KAH oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fistül olan ve olmayan grupta tümör lokalizasyonu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Çizelge 4-7)

Çizelge 4.7. : Diğer parametrelerin fistül gelişimi ile karşılaştırılması

		Fistül (-)		Fistül (+)		P	
		n	%	n	%		
KT	(-)	25	55.6%	8	57.1%	0.917	X^2
	(+)	20	44.4%	6	42.9%		
KT+RT	(-)	26	57.8%	8	57.1%	0.967	X^2
	(+)	19	42.2%	6	42.9%		
RT	(-)	8	17.8%	2	14.3%	0.761	X^2
	(+)	37	82.2%	12	85.7%		
RT	Preop	14	37.8%	5	41.7%	0.813	X^2
	Postop	23	62.2%	7	58.3%		
Flep	(-)	43	95.6%	12	85.7%	0.236	X^2
	(+)	2	4.4%	2	14.3%		
DM		7	15.6%	2	14.3%	0.908	X^2
HT		9	20.0%	2	14.3%	0.632	X^2
KAH		6	13.3%	3	21.4%	0.462	X^2
Tümör Lokalizasyonu	Glottik	18	40.0%	2	14.3%	0.076	X^2
	Subglottik	1	2.2%	2	14.3%	0.137	X^2
	Supraglottik	19	42.2%	7	50.0%	0.609	X^2
	Transglottik	7	15.6%	3	21.4%	0.609	X^2
Nüks	(-)	44	97.8%	13	92.9%	0.471	X^2
	(+)	1	2.2%	1	7.1%		
EX	(-)	45	100.0%	13	92.9%	0.237	X^2
	(+)	0	0.0%	1	7.1%		

X^2 Ki-kare test(Fischer test)

5. TARTIŞMA

İleri evre larenks ve hipofarenks tümörleri tedavisinde total larenjektomi uygulanır. Bu prosedürler, ya birincil tedavi için ya da organ koruyucu seçenekler başarısız olduktan sonra ikinci basamak tedavi olarak gerçekleştirilebilir (46). Faringokutanöz fistül ise, postoperatif 2. ve 23. günler arasında meydana gelebilen total larenjektominin yaygın bir komplikasyonudur. Birkaç çalışma ve meta-analizde üç faktörün önemli olduğu kanıtlanmıştır; Yüksek Sağlık Otoritesinin(HAS- 2007) kriterlerine göre tanımlanan boyuna radyoterapi öyküsü, ameliyat sonrası anemi, yani 12,5 g/dL'den az hemoglobini ve perioperatif malnütrisyon (47) . Dünyada çok sayıda araştırma olmasına rağmen hala fistül gelişimi için hangi faktörlerin daha

önemli olduğunu belirlemek amacıyla araştırmalar devam etmektedir (48). Birçok araştırmada fistül gelişimi için; geçirilmiş radyoterapi veya kemoradyoterapi öyküsü, boyun diseksiyonu , komorbid hastalıklar (diabetes mellitus gibi...), preoperatif veya postoperatif düşük hemoglobin seviyeleri, tümörün hipofarengeal yerleşimi, T3-T4 tümör ve genişletilmiş cerrahiler gibi faktörler potansiyel risk faktörü olarak düşünülmektedir (46).

Busoni ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif albumin değerinin 3,5 g/dL den düşük olması, komorbid hastalıklar ve salvaj larenjektomi varlığının fistül gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık sağlayıp major risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Seviye 6 ile birlikte bilateral boyun diseksiyonu yapılmış olması ve preoperatif- postoperatif hemoglobin düzeyinin 12,5 mg/dL nin altında olması da istatistiksel anlamlılığa doğru bir eğilim gösterdiği sonucuna varıp minör risk faktörü olabileceğini savunmuşlardır (49).

Paydarfay ve ark. ise yaptıkları çalışmada postoperatif hemoglobin düzeyinin 12,5 mg/dL nin altında olması, preoperatif trakeotomi, preoperatif radyoterapi ve eş zamanlı boyun diseksiyonu yapılmasının fistül gelişim riskini artırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Genel olarak, preoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda fistülün şiddeti ve süresi, almayan hastalara göre daha fazla gibi görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır (50).

Wang ve ark. ; fistül gelişimi açısından risk faktörlerini belirleyebilmek amacıyla yaptıkları, 52 çalışmayı ve içerisindeki 8605 hastayı inceleyen meta analiz ve sistematik derlemesinde yaş, sigara, KOAH, KAH, T evresi, preoperatif radyoterapi öyküsü, preoperatif albumin düzeyi, postoperatif hemoglobin düzeyi, tümörün yerleşim bölgesi ve salvaj cerrahi olup olmaması ile fistül gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmış olup, yine de en önemli risk faktörünü belirlemek amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır (51).

Kendi merkezimizde yaptığımız araştırmada , hastalarda daha önce yapılmış çalışmalardan yola çıkarak fistül gelişimi için risk faktörlerini şu şekilde belirledik; yaş, cinsiyet, salvaj cerrahi olup olmadığı, hastalığın evresi ve ayrı ayrı T, N, M evreleri, hastanın radyoterapi ve/veya kemoterapi alıp almadığı, hyoid invazyon varlığı, pectoralis major flep ile rekonstruksiyon varlığı, komorbid hastalıklar (diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon) , tümör lokalizasyonu, preoperatif - postoperatif hemoglobin değerleri ve postoperatif albumin değerleri.

Bu çalışmada merkezimizde yaptığımız tüm total larenjektomi hastalarının %23.7 (n=14) sinde fistül gelişimi oldu. Yaptığımız ameliyatların %35.6 (n= 21) sı salvaj cerrahiye oluşturmaktaydı. Birçok çalışmada fistül gelişimi için önemli risk faktörü olarak sayılan salvaj larenjektomide ise fistül oranı %28.5 (n= 8) , salvaj olmayan larenjektomide ise %21 (n=6) olarak bulunmuş olup salvaj olmayan cerrahiye göre daha yüksek oranda bulunmuş olmasına

karşın iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p = 0,516$) Busoni ve ark larının yaptığı çalışmada, primer total larenjektomi hastalarında fistül oranları %19 olarak bulunmuş olup, salvaj cerrahide bu oran radyoterapi öyküsü olanlarda %28.6 , kemoradyoterapi öyküsü olanlarda ise %30.3 olarak hesaplanmıştır (49). Birçok çalışmada salvaj cerrahilerin fistül gelişimi açısından risk faktörü olarak sayılması nedeni ile merkezimizde yapılan ameliyatlarda bu açıdan ekstra korumacı davranış olması, uygulanan cerrahi teknik ve postoperatif dönemde sağlanan yoğun beslenme desteği nedeni ile çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş olabilir.

Hastalarımızın %5.6 ($n=3$) sı kadın cinsiyette olup, kalanlar erkek cinsiyettedir. Daha önceden yapılan çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da fistül gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. ($p>0,05$)

Hastalarımızın yaş dağılımına bakıldığında en düşük 46, en yüksek 80 olarak saptanmış olup medyan değer 62 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada yaş dağılımı fistül gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü olarak kabul edilmemiş ($p>0,05$) olup Grau ve ark , Dedivitis ve ark ile Wang ve ark larının yaptığı meta analizde yaş dağılımı özellikle 60 yaş üzeri olmak fistül gelişimi açısından risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmış (51, 52, 53). Bunu da yaşın artması ile birlikte fizyolojik işlevin azalması , vücut direncinin düşmesi ve bununla birlikte cerrahi stresi yönetebilecek stabil bir iç ortam sağlanamamasına bağlamışlar (51). Ancak yapılan birçok araştırmada da fistül gelişimi ile yaş arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (55, 64, 67, 71, 72, 73, 74, 75, 76).

Hastalarımızın postoperatif patolojilerine bakıldığında %94.9 ($n=56$) u yassı epitel hücreli karsinom olup , 1 hastada malign mezenkimal tümör, 1 hastada papiller yassı hücreli karsinom, 1 hastada ise iğsi hücreli yassı hücreli karsinom saptanmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da patolojik tiplerin farklılığı fistül gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. ($p>0,05$) Hastalarımızın postoperatif patolojilerine bakıldığında hiçbir hastada hyoid invazyonu saptanmamış olup , bundan dolayı fistül gelişimi açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Hastalarımız içerisinde %6.8 ($n=4$) ine pectoralis major flep ile rekonstruksiyon yapılmış olup, yarısı salvaj cerrahi olmasından dolayı , yarısı da cilt tutulumu olmasından dolayı rekonstruksiyon ihtiyacı olmuştur. Bu hastalarında yarısında ($n=2$) fistül gelişimi mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$). Iglesias-Moreno ve ark larının pectoralis major flebinin fistül gelişimini önlemede koruyucu faktör olup olmadığı üzerine yaptıkları araştırmada salvaj cerrahi olmayan flepsiz primer farengeal kapama yapılan hastalar ile salvaj cerrahi olup flep ile farengeal kapama yapılan hastalarda fistül gelişimi açısından benzer oranlar

saptanmış olup, salvaj larenjektomi yapılacak hastalarda fistül gelişim riskini azaltmak amacı ile pectoralis major myokutanöz flep ile rekonstruksiyon yapılmasını önermişlerdir (54).

Çalışmamızda larenks kanserlerinin tümör yerleşim yerlerine bakıldığında %33.9 (n=20) u glottik yerleşimli, %44.1 (n=26) supraglottik yerleşimli, %5.1 (n=3) i subglottik, %16.9 (n=10) u transglottik yerleşimli olarak saptanmış olup fistül gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$) Wang ve ark . larının yaptığı meta analizde fistül gelişimi açısından supraglottik tümörlerin glottik tümörlere göre daha riskli olduğu sonucuna ulaşp, bunu da glottik tümörlerin supraglottik tümörlere kıyasla daha az yayıldığı ve daha limitli alanda kaldığı buna bağlı olarak daha az geniş rezeksiyon gerektiği nedeniyle açıklamışlardır (51). Casayasa ve ark larının yaptığı çalışmada parsiyel veya total farenjektomi gerektirecek büyük veya hipofarenkse uzanım gösteren tümörlerde ; postoperatif hemoglobin düzeyi 9.9 un altında olması ve preoperatif radyoterapi öyküsü ile birlikte major fistül (4 haftadan uzun süren, cerrahi tedavi gerektiren ve perioperatif mortalite ile ilişkili olan) gelişimi açısından risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır (46).

Hastalarımızda komorbid durumlara baktığımızda hastalarımızın %15.3 (n=9) ünde diyabetes mellitus, %18.6 (n=11) sında hipertansiyon ve %15.3 (n=9) ünde koroner arter hastalığı mevcuttu. İstatistiksel olarak baktığımızda bu parametrede de fistül gelişim riski açısından anlamlı sonuç elde edemedik. Busoni ve ark larının yaptığı çalışmada komorbid durumlar ile fistül gelişimi arasında ilişkinin mevcut olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ama çalışmada komorbid durumlar olarak hangi hastalıkları kabul ettiğinden bahsetmemiştir (49). Wang ve ark larının yaptığı çalışmada kardiyak aterosklerotik kalp hastalığının ve kronik obstruktif akciğer hastalığının fistül gelişimi açısından risk faktörü olduğunu ama diyabetes mellitus un ise risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (51). Boscolo-Rizzo ve ark ları ise yaptıkları çalışmada diyabetes mellitus un fistül gelişimi açısından risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır (55).

Hastalarımızın evrelerine baktığımız zaman ise ; %5.1 (n=3) i Evre I , % 16.9 (n=10) u Evre II , % 30.9 (n=18) u Evre III, % 33.9 (n=20) u Evre IVa , %13.6 (n=8) sı Evre IVb olarak dağılmış durumdaydı. Fistül gelişim riski açısından önemli bir faktör olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Diğer çalışmalara bakıldığında da hastanın evresinden ziyade T evresinin fistül gelişiminde potansiyel risk faktörü olarak düşünülmüşlerdir. Wang ve ark larının yaptığı sistemik derleme ve meta analizde tümör evresi ve tümör yerleşim yerinin fistül gelişimi açısından ilgili olduğu sonucuna varmışlar , bunu da tümör ne kadar büyük olursa o kadar geniş rezeksiyon gerekliliği ve sonrasında kalan rezidü normal mukozanın daha az olması ve buna bağlı olarak kalan bölgenin beslenmesinin kötü

olması sonucu fistül gelişimine yatkınlık olarak düşünmüşlerdir (51). Hastalarımızda N evrelerine baktığımızda ise %69.5 (n=41) si N0, %13.6 (n=8) si N1, %1.7 (n=1) si N2a, %1.7 (n=1) si N2b, %1.7 (n=1) si N2c ve %11.9 (n=7) u ise N3 olup tamamı N3b dir. N0 ve N1 hastalar ile daha yüksek nodal evreli hastalar fistül gelişim riski açısından karşılaştırıldığında postoperatif patolojilerinde N2a ve üzeri nodal evresi bulunan hastalar fistül gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. (p=0.032) Literatürde taranan araştırmalarda nodal evreleme ile fistül gelişimi arasında ilişki kurulamamış olup daha çok T evresi üzerinde durulmuştur. Bulduğumuz sonuç tesadüfi olarak ilişkili bulunmuş olma ihtimalini de göz önünde bulundurarak yine de potansiyel risk faktörü olabilmesi açısından değerlendirilebilir.

Hastalarımızın postoperatif albumin değerlerine bakıldığında en düşük 2 g/dL en yüksek 4.6 g/dL olarak bulunmuş olup ortalama 3.3 g/dL olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hipoalbuminemiyenin fistül gelişimi ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Busoni ve ark. larının yaptığı çalışmada ise postop hipoalbuminemiyenin fistül gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (49) . Mayaleh ve ark. ları ameliyattan 7 gün önce enteral ve parenteral beslenme desteğinin fistül insidansını azaltabileceğini bildirdi (56). Hastalarımızda preoperatif hemoglobin düzeyleri en düşük 10.1 g/dL, en yüksek 16.6 g/dL ortalama ise 12.9 g/dL olarak bulunmuş olup, postoperatif hemoglobin düzeyleri ise en düşük 8.4 g/dL, en yüksek 14.6 g/dL , ortalama 11.5 g/dL olarak hesaplanmış olup fistül gelişimi ile ilişkili bulunamamıştır. Akduman ve ark. ları, Boscolo-Rizzo ve ark.ları , Tsou ve ark.ları ile Nitassi ve ark larının yaptığı çalışmalarda postoperatif hemoglobin ve albüminin fistül için risk faktörleri olduğunu doğrulamışlardır (55, 57, 58, 59). Ama Wang ve ark. larının yaptığı meta analizde postoperatif hemoglobin ile fistül gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (51).

Literatürde fistül gelişimi ile en çok ilişkilendirilen potansiyel risk faktörlerinden biri de preoperatif radyoterapi öyküsüdür. Hastalarımızın %32.2 (n=19) si preoperatif radyoterapi almıştır. Fistül gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişkili olup olmadığına baktığımızda anlamlı bir sonuç elde edemedik. (p>0.05) Tsou ve ark. preoperatif radyoterapinin postoperatif fistül insidansını arttırdığını ve bunun başlıca nedeninin radyoterapinin doku fibrozisine, lokal kan dolaşım bozukluğuna ve cilt nekrozuna neden olarak lokal cilt ve mukozada azalmaya yol açıp fistül gelişimine neden olabileceğini bildirmişlerdir. (58) Klozar ve ark. ları ile Busoni ve ark. ları da preoperatif kemoradyoterapinin fistül gelişimine yol açabileceğini savunmuşlardır. (49,60) Ancak preoperatif kemoradyoterapinin etkisi tartışmalı bir konu olup, daha fazla çalışma fistül gelişimi ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür (61,62,63,64,65,66,67,68)

6.SONUÇLAR

İleri evre larenks kanserlerinin tedavisinde total larenjektomi uygulanmaktadır ve erken dönemde en yaygın komplikasyonlarından biri faringokutanöz fistüldür. Literatürde fistül gelişimi için potansiyel risk faktörlerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Çalışmalarda en çok göze çarpan potansiyel risk faktörleri salvaj cerrahi oluşu veya preoperatif radyoterapi öyküsü , postoperatif hipoalbuminemi ve hipohemoglobinemi, tümör büyüklüğü (T3, T4 tümörler) ve tümör yerleşimi, komorbid durumlar (koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus) olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda sadece nodal evreleme ile fistül gelişimi açısından ilişki kurulabilmiş olsa da hasta sayımızın az olması, hastaların bazı verilerine ulaşım zorluğu(sigara öyküsü vs) gibi bazı faktörler yüzünden diğer literatürler ile tutarlı bir sonuca ulaşamamış olabilir.

Şu anda, fistül gelişimi için risk faktörleri hala tartışmalıdır ve en önemli risk faktörünü belirlemek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Özetle, total larenjektomi sonrası faringokutanöz fistül birçok faktörün sonucudur. Faringokutanöz fistülün risk faktörlerinin preoperatif kapsamlı bir şekilde anlaşılmasıyla, yüksek riskli hastalarda PCF gelişme olasılığını azaltabilir, tedavi edici etkiyi iyileştirebilir, tedavi süresini kısaltabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebiliriz.

7. ÖZET

Total Larenjektomize Hastalarda Faringokutanöz Fistül Gelişimi Ve Buna Neden Olabilecek Etyolojik Faktörlerin Belirlenmesi

Bu çalışmamızın amacı; total larenjektomi yapılan hastalarda faringokutanöz fistül gelişimi sıklığı ve buna yola açabilecek risk faktörlerini belirlemektir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2014-2021 yılları arasında larenks malign neoplazm tanısı ile total larenjektomi operasyonu uygulanan 59 hasta dahil edilecektir. Hasta verileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta veri kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranarak retrospektif olarak kaydedilecektir.

Çalışmada hastenemizin bilgi sistemi olan Mia Med üzerinden total larenjektomi yapılan hastalar tespit edilip, onların ameliyat öncesi ve sonrası klinik izlemleri incelenerek, fistül gelişimi ve buna neden olabilecek risk faktörleri varlığı araştırılacaktır. Hastaların yaş,cinsiyet gibi demografik verileri ile patoloji tanıları, tümör evreleri, kemoterapi radyoterapi alıp almadığı , ameliyat sonrası fistül gelişimi varlığı, ameliyat sırasında flep ile rekonstruksiyon yapıp yapılmadığı, preoperatif ve postoperatif hemogloblin değerleri, postoperatif albümin değeri, diyabetes mellitus hipertansiyon koroner arter hastalığı gibi komorbid durum varlığı, tümör lokalizasyonu gibi veriler incelenecektir. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamıza total larenjektomi yapılmış 59 hasta dahil edildi . Hastalarımızda postoperatif faringokutanöz fistül oranı %23.7 (n=14) olarak saptandı. Hastanın incelenen parametreleri arasında sadece hastalığın nodal evresi ile fistül gelişimi arasında ilişki kurulabildi. ($p=0.032$) Tümörün T evresi, preoperatif radyoterapi öyküsü , salvaj cerrahi olup olmadığı, postoperatif albumin düzeyi, preoperatif - postoperatif hemogloblin düzeyi , komorbid hastalıklar, flep ile rekonstruksiyon yapılması, tümörün yerleşim yeri , yaş , cinsiyet gibi faktörlerle fistül gelişimi arasında ilişki kurulamamıştır. ($p>0.05$)

Şu anda, fistül gelişimi için risk faktörleri hala tartışmalıdır ve en önemli risk faktörünü belirlemek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sadece hastalığın nodal evresi ile fistül gelişimi arasında ilişki kurulabildi. Hasta sayımızın az olması, hastaların bazı verilerine ulaşım zorluğu(sigara öyküsü vs) gibi bazı faktörler yüzünden diğer literatürler ile tutarlı bir sonuca ulaşılamamış olabilir. Özetle, total larenjektomi sonrası faringokutanöz fistül

birçok faktörün sonucudur. Faringokutanöz fistülün risk faktörlerinin preoperatif kapsamlı bir şekilde anlaşılmasıyla, yüksek riskli hastalarda PCF gelişme olasılığını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Total larenjektomi, larenks kanseri, faringokutanöz fistül, risk faktörleri, salvaj total larenjektomi, postoperatif komplikasyonlar



8.ABSTRACT

Pharyngocutaneous Fistula Following Total Laryngectomy And Identification of Etiological Factors

The aim of this study was to establish the incidence and the risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy.

We study 59 patients who underwent total laryngectomy because the malignant neoplasm of the larynx at Akdeniz University Faculty of Medicine Otolaryngology Department between the 2014 to 2021. Patient datas were recorded at patient files and Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital database retrospectively.

In this study; we determined which patient were underwent total laryngectomy , examined preoperative and postoperative clinical follow-ups to investigate development of pharyngocutaneous fistula and presence of risk factors that might cause it. Patients demographic datas like; age, gender with pathological diagnosis, tumor stages, the history of previos chemotherapy and radiotherapy , development of pharyngocutaneous fistula after surgery, presence of reconstruction with myocutaneous flap, preoperative and postoperative hemoglobin values, postoperative albumin values, comorbid disease like diabetes mellitus, hipertension and coronary artery disease and tumor site will be investigated in this study. Statistical analysis was done with SPSS program. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

In our study we included 59 patients who underwent total laryngectomy. The incidance of pharyngocutaneous fistula detected as %23.7 (n=14). Development of pharyngocutenous fistula was reletad between only nodal stages of patients inside of the all parameters (p=0.032). This study indicated; T stage of tumor, previos radiotherapy, presence of salvage surgery, postoperative albumin values, preoperative- postoperative hemoglobin values, comorbid diseases, presence of reconstruction with myocutaneous flap, tumor site, age , gender were not related with development of pharyngocutenous fistula (p>0.05).

At the present, risk factors of pharyngocutaneous fistula are still controversial and many studies will be necessary to find the most important risk factor. Development of pharyngocutenous fistula was reletad between only nodal stages of patients. Factors like; low number of patients, diffuculty of to reach some patient datas (like history of smoking...) could not be achive similar results of some literatures. In summary; pharyngocutenous fistula after total laryngectomy is the result of multiple factors. A comprehensive preoperative

understanding of the risk factors of pharyngocutaneous fistula may reduce the likelihood of developing PCF in high-risk patients.

Key Words: Total laryngectomy, larynx carcinoma, pharyngocutaneus fistula, risk factors, salvage total laryngectomy, postoperative complications



9.KAYNAKLAR

1. Türkiye_Kanser_Istatistikleri_2017. (n.d.).
2. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Ocak 2002.s.539–716
3. Mehanna H, West CML, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer - Part 2: Treatment and prognostic factors. *BMJ*. 2010;341(7775):721-725.
4. Jackson CR, Shuman AG, Hogikyan ND. A critical review of head and neck cancer screening. *Eur J Clin Med Oncol*. 2011;3(4):33-41.
5. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31(1):1-11.
6. Ceachir, O., Hainaroşie, R., & Zainea, V. (2014). Total Laryngectomy – Past, present, future. *MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 210–216.
7. Wolf, G. T. (2014). Head and Neck Surgery: Larynx, Hypopharynx, Oropharynx, Oral Cavity and Neck. İçinde E. N. Myers & R. L. Ferris (Ed.), *Head and Neck Surgery: Larynx, Hypopharynx, Oropharynx, Oral Cavity and Neck*. Lippincott Williams & Wilkins.
8. Remacle, M., & Eckel, H. E. (2010). *Surgery of Larynx and Trachea*. (M. Remacle & H. E. Eckel, Ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79136-2>
9. Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuylu AO. Pharyn-gocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariateanalysis of risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:173-9.
10. Stephenson, K. A., & Fagan, J. J. (2015). Effect of perioperative proton pump inhibitors on the incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A prospective randomized controlled trial. *Head and Neck*, 37(2), 255–259.
11. Blitzer, A., Brin, M. F., & Raming, L. O. (2009). *Neurologic Disorders of the Larynx*. (A. Blitzer, M. F. Brin, & L. O. Raming, Ed.), *Thieme* (2nd editio). Thieme.
12. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2nd ed.; 2013.
13. Vashishta, R. (2017). Larynx Anatomy. Tarihinde adresinden erişildi <https://emedicine.medscape.com/article/1949369-overview>
14. Hiatt, J. L., & Gartner, L. P. (2010). *Textbook of Head and Neck Anatomy 4th Edition*. *Lippincott Williams & Wilkins* (4. baskı).
15. Williams and Warwick. Gray's Anatomy 36 th British Edition W.B. Saunders Company Philadelphia Churchill Livingstone. 1980.
16. Ömür M, Dadaş B. Klinik baş boyun anatomisi. Ulusal Tıp Kitabevi.İstanbul 1996.

17. Sant'Ambrogio FB, Mathew O, Clark WD, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol* 1983;54:317.
18. Lee KJ. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery* 6th edition Appleton and Lange 1995.
19. Cummings CW: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Third edition Mosby-Year Book St Louis 1998.
20. Monfared A, BS; Gorti G, MD; Kim D: Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. *Laryngoscope* 2002. 112; 386.
21. Friedman M, Toriumi D: Functional identification of the external laryngeal nerve during thyroidectomy. *Laryngoscope* 1986, 96: 1291.
22. Ballenger JJ: *Diseases of the Nose Throat Ear Head and Neck*. 14. edition Lea Febiger, Philadelphia 1991.
23. Globocan. International Agency for Research on Cancer in Turkey. *Global Cancer Obs.* 2018;703:2018.
24. Morrison MD: Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngology Head and Neck Surg.* 99:370, 1988
25. Gama RR, Carvalho AL, Filho AL, et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016;126(4):885-893.
26. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1319-1331.
27. Mackenzie M: *The use of the laryngoscope*, ed 2, Philadelphia, 1869, Lindsay and Blakiston, p11.
28. Bilgen N. Baş-boyun kanserlerinin epidemiyolojisi In: Engin K, Erişen L, eds. *Baş-Boyun Kanserleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. 32-6.
29. American Joint Committee on Cancer. Oropharynx (p16-) and Hypopharynx. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 123-135.
30. Hartl DM, Brasnu DF. Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(4):611-625.
31. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):31-50.

32. Lam KH, Lau WF, Wei WI. Tumor clearance at resection margins in total laryngectomy. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1988;61(11):2260-2272.
33. Ossoff RH, Sisson GA, Shapshay SM. Endoscopic management of selected early vocal cord carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(6 I):560-564.
34. Sperry SM, Rassekh CH, Laccourreye O, Weinstein GS. Supracricoid partial laryngectomy for primary and recurrent laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2013;139(11):1226-1235.
35. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, et al. Prognosis of subglottic carcinoma : Is it really worse ? *Head Neck*. 2018;(October 2017):1-11.
36. Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, et al. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the surveillance, epidemiology, and end results areas of the United States. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):496-505.
37. Grover S, Swisher-Mcclure S, Mitra N, et al. Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: Patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):594-601.
38. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. What ' s New in JCO ASCO Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx- Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer : Guideline Summary. 2017.
39. Wolf GT, Fisher SG. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
40. *Cancer of the Head and Neck*, Third edition Eugene N. Myers, M.D. , James Y. Suen, M.D.
41. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith R V. Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. *Orl*. 2000;62(4):217-225.
42. Medina JE, Ferlito A, Robbins KT, et al. Central compartment dissection in laryngeal cancer. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2011;33(5):746-752.
43. Başer N. Larenks malign neoplazmlarında tedavi. Çelik O, editör. *Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi*. Turgut Yayıncılık İstanbul 2002 s.667–683.
44. Larenjektomili Hastalarda Vokal Rehabilitasyon Erdoğan Unal, Sündüs Gençay; T. Klin. K.B.B 2002,2 S: 52-66.
45. Bulgurcu, S., & Cukurova, I. (2019). Comparison of Early Versus Delayed Oral Feeding After Total Laryngectomy in Terms of Pharyngocutaneous Fistula Development. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Archives of Otolaryngology*, 56(4), 217–220.

46. Casasayas, M., Sansa, A., García-Lorenzo, J., López, M., Orús, C., Peláez, X., Quer, M., & León, X. (2019). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors and a severity-based classification proposal. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(1), 143–151.
47. Lemaire, E., Schultz, P., Vergez, S., Debry, C., Sarini, J., Vairel, B., de Bonnecaze, G., Takeda-Raguin, C., Cabarron, B., & Dupret-Bories, A. (2021). Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula After Total Pharyngolaryngectomy. *Ear, Nose and Throat Journal*, 100(5_suppl), 746S-752S.
48. Liang, J. W., Li, Z. D., Li, S. C., Fang, F. Q., Zhao, Y. J., & Li, Y. G. (2015). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. In *Auris Nasus Larynx* (Vol. 42, Issue 5, pp. 353–359). Elsevier Ireland Ltd.
49. Busoni, M., Deganello, A., & Gallo, O. (2015). Fistola faringocutanea dopo laringectomia totale: Analisi dei fattori di rischio, della prognosi e delle modalità di trattamento. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 35(6), 400–405.
50. Paydarfar, J. A., & Birkmeyer, N. J. (2006). Complications in Head and Neck Surgery A Meta-analysis of Postlaryngectomy Pharyngocutaneous Fistula. In *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (Vol. 132).
51. Wang, M., Xun, Y., Wang, K., Lu, L., Yu, A., Guan, B., & Yu, C. (2020). Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. In *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (Vol. 277, Issue 2, pp. 585–599). Springer.
52. Grau C, Johansen LV, Hansen HS et al (2003) Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA. *Head Neck* 25(9):711–716
53. Dedivitis RA, Ribeiro KC, Castro MA, Nascimento PC (2007) Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 27(1):2–5.
54. Iglesias-Moreno, M. C., Sarrió-Solera, P., López-Salcedo, M. A., Poch-Pérez-Botija, A., Gómez-Serrano, M., Gimeno-Hernández, J., & Poch-Broto, J. (2019). Use of pectoralis major myofascial flap on the prevention of pharyngocutaneous fistula in salvage laryngectomy after chemoradiotherapy. *Acta Oto-Laryngologica*, 139(10), 926–929.
55. Boscolo-Rizzo P, Cillis GD, Marchiori C et al (2008) Multivariate analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265(8):929–936.

56. Mayaleh HA, Vayer C, Amsellem C et al (2009) Interest of peri-operative immunonutrition in head and neck cancers. *Revue de Laryngol Otol Rhinol* 130(4–5):235–240.
57. Akduman D, Naiboglu B, Uslu C et al (2008) Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, predisposing factors, and treatment. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 18(6):349–354.
58. Tsou YA, Hua CH, Lin MH et al (2010) Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 32(11):1494–1500.
59. Nitassi S, Belayachi J, Chihab M et al (2016) Evaluation of post laryngectomy pharyngocutaneous fistula risk factors. *Iran J Otorhinolaryngol* 28(85):141–147.
60. Klozar J, Cada Z, Koslabova E (2012) Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269(1):289–293.
61. Righini C, Lequeux T, Cuisnier O et al (2005) The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck* 262(5):357–361.
62. Withrow KP, Rosenthal EL, Gourin CG et al (2007) Free tissue transfer to manage salvage laryngectomy defects after organ preservation failure. *Laryngoscope* 117(5):781–784.
63. Patel UA, Keni SP (2009) Pectoralis myofascial flap during salvage laryngectomy prevents pharyngocutaneous fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg* 141(2):190–195.
64. Aires FT, Dedivitis RA, Ribeiro K, Castro M et al (2012) Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 78(6):94–98.
65. Basheeth N, Leary G, Sheahan P (2013) Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection. *Head Neck* 36(4):580–584.
66. Patel UA, Moore BA, Wax M et al (2013) Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *Jama Otolaryngol Head Neck Surg* 139(11):1156–1162.
67. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H et al (2015) Pharyngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 38(S1):E625–E630.
68. Hone RWA, Rahman E, Wong G et al (2017) Do salivary bypass tubes lower the incidence of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy? A retrospective analysis of

- predictive factors using multivariate analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274(4):1983–1991.
69. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1685.
 70. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:845.
 71. Scotton W, Cobb R, Pang L et al (2012) Post-operative wound infection in salvage laryngectomy: does antibiotic prophylaxis have an impact? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269(11):2415–2422
 72. White HN, Golden MDB, Sweeny MDL et al (2012) Assessment and incidence of salivary leak following laryngectomy. *Laryngo-scope* 122(8):1796–1799
 73. Timmermans AJ, Lansaat L, Theunissen EA et al (2014) Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 123(3):153–161
 74. Benson EM, Hirata RM, Thompson CB et al (2015) Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a single-institution experience. *Am J Otolaryngol* 36(1):24–31
 75. Aslier NGY, Dogan E, Aslier M et al (2016) Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: risk factors with emphasis on previous radiotherapy and heavy smoking. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 54(3):91–98
 76. Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar M et al (2018) Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 38(1):31–37
 77. House J, Cunningham C. Cummings Otolaryngology. Head neck Surg. 2015.