



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**LARİNGS KANSERİNDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammet Hakan GEREKLİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ertap AKOĞLU**

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

LARİNGS KANSERİNDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Hakan GEREKLİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ertap AKOĞLU

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LARİNGS KANSERİNDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Muhammet Hakan Gerekli

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Önlü
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Şemsettin Okuyucu
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Ertap Akoğlu
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.
- 2.
- 3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	i
IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
V. RESİM LİSTESİ.....	iii
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
VII. TEŞEKKÜR	v
VIII.ÖZET.....	vi
IX. ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Larinks Anatomisi ve Embriyolojisi.....	2
2.1.1.Larinks Anatomisi.....	2
2.1.2. Larinks Embriyolojisi.....	8
2.2.Larinks Histolojisi ve Fizyolojisi.....	8
2.2.1.Larinks Histolojisi.....	8
2.2.2. Larinks Fizyolojisi	8
2.3. Larinks Kanseri	9
2.3.1. İnsidans ve Epidemioloji	9
2.3.2. Larinks kanserinde risk faktörleri	9
2.3.3. Larinks kanseri tipleri	10
2.3.4. Larinks kanserinde prognozu etkileyen faktörler	11
2.4.Hücrel ve İmmunolojik Olarak Tümör Oluşumu.....	14
2.4.1.Kan hücrel elemanları.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1.Olgular.....	20
3.2. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	44
9.EKLER-ETİK KURUL ONAYI.....	45

IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Larinks kanserinin yerleşim yerine göre 5 yıllık sağkalım oranlar.....	11
Tablo 2. Larinks Kanseri T sınıflaması	12
Tablo 3. Larinks Kanseri Lenf Nodu Tutulumu Sınıflaması	13
Tablo 4. Larinks Kanseri Metastaz Sınıflaması	13
Tablo 5. Larinks Kanseri TNM Evrelemesi	13
Tablo 6. Erişkin popülasyon normal lökosit değerleri.....	15
Tablo 7. Hastaların Cinsiyet ve Uyrak Dağılımları.....	22
Tablo 8. Lezyon Yerleşim Yeri, Tiroid Kartilaj İnvazyonu.....	22
Tablo 9. T Sınıflaması, Lenf Nodu Tutulumu, Evreleme ve Grade	23
Tablo 10. Perinöral-Lenfovasküler İnvazyon ve Postop Fistül Gelişimi (n=80).....	23
Tablo 11. Katılımcıların Nötrofil, Lenfosit ve MPV sayıları.....	24
Tablo 12. Cinsiyete Göre Nötrofil, Lenfosit ve MPV.....	24
Tablo 13. Uyrak Göre Nötrofil, Lenfosit ve MPV	24
Tablo 14. Lezyon Yerleşim Yeri Göre Nötrofil, Lenfosit ve MPV.....	25
Tablo 15. Tiroid Kartilaj İnvazyonuna Göre Nötrofil, Lenfosit ve MPV.....	25
Tablo 16. T sınıflarına göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH.....	26
Tablo 17. Lenf Nodu tutulumuna göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH.....	26
Tablo 18. Grade Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH)	26
Tablo 19. Perinöral İnvazyona Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH (n=80).....	27
Tablo 20. Lenfovasküler İnvazyona Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH (n=80).....	27
Tablo 21. Evreye Göre Nötrofil, Lenfosit ve OTH.....	27
Tablo 22. TNM'e kıyasla Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH ROC Eğrisi Değerleri ..	28
Tablo 23. İleri evre tümörü öngörebilme yeteneği İçin hastaların dağılımı.....	29
Tablo 24. Evrelere göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları	29
Tablo 25. Erken evre ve geç evre hastaların diğer faktörlerle ilişkisi.....	31
Tablo 26. Erken evrede NLO göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları	31
Tablo 27. Geç evrede NLO göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları.....	32

Şekiller

Şekil 1. Erken-Geç Evre Ayırmak İçin Nötrofil, Lenfosit ve OTH ROC Eğrileri....	28
Şekil 2. Evre-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği.....	30
Şekil 3. Erken evrede NLO-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği...	32
Şekil 4. Geç evrede NLO-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği.....	33

V. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Larinks Kesitsel Anatomisi.....	7
Resim 2. Kanın Hücresel Elemanları, Kök Hücreden İtibaren Farklılaşması.....	16



VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

TNM:	AJCC tarafından hazırlanmış tümör evreleme sistemi
NLO:	Nötrofil Lenfosit Oranı
OTH:	Ortalama Trombosit Hacmi
SLN:	Superior Laringeal Sinir
RLN:	Rekürren Laringeal Sinir
CO ₂ :	Karbondioksit
O ₂ :	Oksijen
Ig A :	İmmunglobulin A
HPV:	Human Papilloma Virus
AJCC:	American Joint Committee on Cancer Staging and End Reporting
NK:	Doğal Öldürücü Hücre
TNF:	Tümör Nekrotize Edici Faktör
MMP9:	Matriks Metalloproteinaz 9
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TCR:	T Hücresi Reseptörü
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
ADCC:	Antikora Bağımlı Sitotoksiste
MAC:	Membran Atak Kompleksi
NO:	Nitrik Oksit
EDTA:	Etilen Diamin Tetra Asetik
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
ROC:	Receiver Operating Characteristic
HMKÜ:	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
KBB BBC:	Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bana ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma hekimliğin önemini ve hekimlikte nasıl rol modeli olunduğunu gösteren, bilgi ve birikimini esirgemeyen meslek hayatımda her konuda örnek alacağım değerli hocam, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şemsettin OKUYUCU ve değerli hocam Prof. Dr. Ertap AKOĞLU başta olmak üzere, üzerimde emeği bulunan Doç.Dr. Gül SOYLU ÖZLER, Dr.Öğr. Üy. Cengiz ARLI ve Dr.Öğr. Üy. Elif Tuğba SARAC hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca değerli hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Prof.Dr. Ertap AKOĞLU' na tez belirleme ve hazırlama sürecindeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimizi acısıyla tatlısıyla paylaştığımız, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hastanemizin diğer kliniklerinde görevli değerli hocalarıma ve tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca gerek serviste gerekse poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sağlık personeli, sekreter ve yardımcı personelimize teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan desteklerini, emek ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, çok kıymetli annem, babam ve çok değerli kardeşlerime ve sevgili nişanlıma teşekkür ederim.

İlköğretimden bugüne dek eğitim hayatımın her döneminde üzerimde emeği bulunan kıymetli öğretmen ve hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni en çok etkileyen fedakarlık ve sabır örneklerine şahit olduğum kliniğimizin takibindeki tüm larinks kanseri hastalarının değerli ailelerine...

Dr.Muhammet Hakan GEREKLİ

Hatay-2020

VIII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, larinks kanserinde tanı sırasında ölçülen Nötrofil Lenfosit Oranının prognozla ilişkisini göstermeyi amaçladık. İkincil amaçlar ise kliniğimizde takip ettiğimiz larinks kanseri hastalarının sosyo-demografik ve tümörle ilişkili durumlar açısından analizi ve ayrıca Ortalama Trombosit Hacminin prognozla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: 2012-2019 yılları arasında HMKÜ KBB BBC kliniğinde direkt laringoskopik biyopsi işlemi yapılarak larinks kanseri tanısı alan hastalar tespit edildi. Kronik hastalık ve inflamatuvar süreçlerdeki hastalar dışlandıktan sonra 182 hasta çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Tanı öncesi rutin olarak yapılan hemogram ölçümleri kullanıldı. Sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilere hastane arşivinden, muayene görüntüleme ve patoloji tetkiklerinden ulaşıldı. Nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi' nin diğer faktörlerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: NLO değeri bakımından T sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.($p= 0,009$). İkili karşılaştırmalar sonucunda, T3 ve T4 sınıflarının NLO değerinin T1 ve T2 sınıflarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

NLO değeri bakımından lenf nodu tutulumu sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir($p=0,031$). N2 sınıfının NLO değerinin N1 ve N0 sınıflarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir.

Erken evre ve geç evre hastalar arasında NLO değeri açısından anlamlı düzeyde fark görülmüştür.($p=0,004$)

Erken ve geç evre hastaların kümülatif sağkalım analizi sonucunda NLO değerinin sağkalım ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.($p<0,001$, $p=0,002$)

Sonuç: Tedavi öncesi NLO değeri larinks kanserinde prognoz ve sağkalım ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, larinks kanseri, NLO,

IX. ABSTRACT

Prognostic Importance of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume In Larynx Cancer

Objective: In this study, we aimed to show the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and prognosis in laryngeal cancer. Secondary objectives were to analyze the laryngeal cancer patients in our clinic in terms of socio-demographic and tumor-related conditions, and also to investigate the relationship between mean platelet volume and prognosis.

Material and methods: Between 2012-2019, patients diagnosed as laryngeal cancer were identified by direct laryngoscopic biopsy at the HMKU ENT department. After excluding chronic disease and inflammatory processes, 182 patients were included in the study. The study was carried out retrospectively. Routine hemogram measurements were used before diagnosis. Sociodemographic and disease-related data were obtained from the hospital archive, examination imaging and pathology examinations. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and mean platelet volume with other factors was investigated.

Results: In terms of NLO value, statistically significant differences were observed between T classes ($p = 0.009$). As a result of binary comparisons, it was observed that NLO value of T3 and T4 classes was statistically significantly higher than T1 and T2 classes.

In terms of NLO value, statistically significant differences were observed between the lymph node involvement classes ($p = 0.031$). It was observed that the NLO value of the N2 class was statistically significantly higher than the N1 and N0 classes.

There was a significant difference between early-stage and late-stage patients in terms of NLO value ($p = 0.004$).

As a result of the cumulative survival analysis of early and late stage patients, it was thought that the NLO value might be related to survival. ($P < 0.001$, $p = 0.002$)

Conclusion: NLO value before treatment may be associated with prognosis and survival in larynx cancer.

Keywords: Laryngeal carcinoma, neutrophil lymphocyte ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Larinks kanseri dünyada tüm kanserlerin %1 ini oluşturmaktadır.(1)Cilt kanserlerinden sonra baş boyun bölgesinde %25 sıklıkla en sık görülen 2. kanser tipidir. Sağlık bakanlığı 2014 verilerine göre ülkemizde erkekler arasında tüm kanserler arasında %2,6 ile 8. sırada yer almaktadır(2). En sık ileri yaşlarda ve 6.-7. dekatlarda erkek cinsiyette görülmektedir. İkibinyedi yılında ABD’de 11.300 yeni olgu tanı almış ve 3660 hasta larinks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir(1).

Çok büyük bir kısmı (%95) skuamoz hücreli karsinom tipindedir. Risk faktörleri önem sırasına göre; sigara, alkol ve mesleki faktörlerdir. Tüm larinks kanserlerinin % 95’i tütün kullanımı ile ilişkilidir(3).

Hastalığın prognozunu ve tedavi protokolünü belirlemede TNM sınıflandırması, tümörün histolojik grade’i, hastanın mesleği sosyal ve entelektüel durumu, beklentileri ve ayrıca mevcut akciğer solunum kapasitesi gibi birçok faktör dikkatle incelenmektedir.

Tümör belirteçlerinin araştırılması larinks kanserinde, hastalığın prognozu ile ilgili tahmin ve kestirim gücünün artırılması, böylece hem tedavi seçiminde yol gösterici olması hem de nüks ve sekonder kanserlerin öngörülerek daha etkin tedavinin planlanması açısından oldukça önemlidir.

Tedavi öncesi Nötrofil Lenfosit Oranının(NLO), nazofarinks kanseri, gastrik kanser, pankreatik kanser gibi birçok malignite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir(4). Ayrıca NLO’nun çeşitli kanser türlerinde prognozla ilişkili olabileceğini ve kötü prognostik bir değer olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır(4). Ortalama Trombosit Hacminin(OTH) de inflamatuvar ve malign hastalıklarla ilişkisi son dönemde araştırılan konulardandır(5).

Bu çalışmanın amacı NLO ve OTH’nin larinks kanserinde prognoz ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Larinks Anatomisi ve Embriyolojisi

2.1.1.Larinks Anatomisi

Larinks orta hatta dil kökünden trakeaya kadar uzanan, C3-C6 vertebralar seviyesinde yerleşen, iki tarafta önemli nöro-vasküler yapılarla komşuluğu olan, solunum, yutma ve konuşmada görev alan bir organdır.

Larinks 3 bölgeye ayrılır;

1. Supraglottis: Epiglot, ariepiglottik foldlar, aritenoidler, yalancı kordlar ve ventrikülleri içerir
2. Glottis: Vokal kord ile anterior ve posterior kommisürleri içerir.
3. Subglottis: Glottisin alt sınırından krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanır.

2.1.1.1.Larinks İskeleti

Hyoid kemik: Anatomik olarak larinkste değerlendirilmez fakat fonksiyonel olarak larinksin parçasıdır. Ligamentler aracılığıyla kafa tabanına ve mandibulaya asılmış “u” şeklinde bir kemiktir. Larinks ve farinkse stabilite sağlar.

Tiroid kıkırdak: Larinks iskeletinin en büyük parçasıdır. Açıklığı arkaya bakan kalkan şeklindedir. İki adet laminadan oluşur. İç ve dış yüzü perikondrium ile örtülüdür. İç yüzde anterior kommisur tendonunun yapışma yerindeki perikondrium ile örtülü olmayan alan kanser yayılımında önemlidir.

Krikoid kıkırdak; Larinksin tam halka şeklinde olan tek kıkırdağıdır. Arka kısım ön kısma göre daha yüksektir. Bu şekli yassı kısmı arkada olan bir mühür yüzüğüne benzer. Arka yüzünde özefagus liflerinin yapıştığı bir çıkıntı bulunur. Ön üst yüzeyde aritenoid ile eklem yapar, arka yan yüzlerinde inferior tiroid kornularıyla eklem yapar. Ön yüze krikotiroid kas yapışırken, arka yüze inferior konstrüktör kas yapışır.

Epiglot; Hiyoid kemik ve dil kökü arkasında yer alır. Üstte larinks girişini kapatan yaprak şeklinde bir yapıdır. Epiglot, petiolus denilen sivri kalın kısmı ile altta ön komissürün üzerinde tiroid laminaya yapışır. Dil kökü ve epiglot arasında kalan çökük kısma vallekula denir. Epiglot hiyoepiglotik ligamanla hiyoide bağlanır. Yutkunma sırasında epiglot yukarı ve öne doğru hareket edip larinks girişini kapatarak, bolusun özefagusa geçmesini sağlar.

Aritenoid kıkırdaklar; Krikoid kıkırdağın arka lateral laminasında yer alan eklem yüzeylerine otururlar. Anterolateral yüzüne vestibular ligaman ve intrinsek laringeal kaslar yapışır.

Sesamoid kıkırdaklar; Ariepiglottik fold içine yerleşmiş kornikulat ve kuneiform isimli kıkırdaklardır. İnsanda önemli bir fonksiyonu bulunmamaktadır.

Tirohiyoid membran; Tiroid kıkırdak üst kenarı ve üst kornusu ile hiyoid kıkırdak arasında uzanan, preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturan yapıdır. İç yüzü epiglotla, yanlarda priform sinüs ile komşudur. Süperior laringeal arter, ven ve süperior laringeal sinir lateralde membranı geçerek larinkse girer.

Kuadranguler membran; Epiglot lateral yüzeyinden başlayıp inferiorda aritenoidlere uzanır. Larinksin ariepiglottik foldunu, vestibular ligamanı ve yalancı vokal foldları yapar.

Krikotiroid membran; Tiroid kıkırdağı krikoidin ön yüzüne bağlar.

Konus elastikus (vokal ligaman); Önde tiroid ve krikoid kıkırdaklardan başlayıp, arkada aritenoid kıkırdakların vokal çıkıntısına uzanır. Tiroid kıkırdağa tutunan üst kısmı, medial ve lateralde kalınlaşarak vokal ligamanları oluşturur.

Krikoaritenoid eklem; Aritenoid kıkırdaklar krikoid süperior yüzeyi üzerine yaslanır ve yüzeyel bağlantı yerleriyle eklem yaparlar. Eklem primer olarak rotasyonel hareket yapar. Aritenoid vokal prosesi abduksiyon için yukarı ve dışa doğru adduksiyon için aşağı ve içe doğru döndürülür.

Krikotiroid Eklem; Tiroid kıkırdak alt boynuzu her iki yanda posterolateral krikoid ile eklem yapar. Primer hareketi kova sapı şeklinde olup bir miktar da kayma hareketi eşlik eder(6,7).

2.1.1.2.Larinks Kasları

2.1.1.2.1.İntrensek Larinks Kasları

Larinksin birleştirici elementlerini oluşturur.

Krikotiroid kas; Krikoid ve tiroid kıkırdak arasında uzanarak krikoid laminayı arkaya doğru çeker. Vokal kordları uzatır, gerer ve addukte eder.

Posterior krikoaritenoid kas; Krikoid kıkırdak laminasının tüm arka yüzeyine tutunup aritenoidlere uzanır. Aritenoid kıkırdakları laterale çevirerek vokal kordlara abduksiyon yaptıran tek kastır.

Lateral krikoaritenoid kas; Aritenoid kıkırdağa rotasyon hareketi yaptırarak vokal kordun adduksiyonunu sağlar. Rekürren laringeal sinirin ön dalı tarafından innerve edilir.

İnteraritenoid kas; Aritenoid kıkırdaklar arasında uzanan tek kastır. Aritenoidleri birbirine yaklaştırarak vokal kordlara adduksiyon hareketi yaptırır.

Tiroaritenoid kas; Önde tiroid kıkırdak alt yarısından ve conus elastikustan başlayıp arkada aritenoidlere uzanır. Aritenoide yapıştığı yerde vokal kası oluşturur. Aritenoid kıkırdakları tiroid kıkırdağa doğru çekerek vokal ligamanları gevşeme ve kısalma durumuna alır(6,7).

2.1.1.2.2. Ekstrinsek Larinks Kasları

Elevatör kaslar;

M.Stylohyoideus (N. Fasiyalis)
M.Digastrikus (ant N. Alveolaris inferior, post N. Fasialis)
M.Geniohyoideus (N. Hipoglossus)
M.Stilofaringeus(N. Fasiyalis)
M. milohyoideus(N. Alveolaris inferior) ve

Depresör kaslar ;

M.Sternotiroideus (Ansa hipoglossi)
M.Sternohyoideus (Ansa hipolossi)
M.Omohyoideus (Ansa hipoglossi)
M.Tirohyoideus (N. Hipoglossus)' dan oluşur.

2.1.1.3. Larinks Boşlukları

Preepiglottik boşluk; Önde tiroid lamina ve tirohiyoid membran, üstte vallekula ve tiroepiglottik membran, altta petiolus, arkada epiglot ve yanlarda

paraglottik bölge arasında yer alan boşluktur. Supraglottik tümörlerin sıklıkla invazyon yaptığı alandır.

Paraglottik boşluk; Süperiorda ventrikül tabanı, lateralde tiroid kartilaj iç perikondriumu, inferiorda konus elastikus, medialde kuadrangular ligaman ve ventrikul ile sınırlanan boşluktur. Üstte preepiglottik boşlukla ilişki içerisinde. Paraglottik bölge tutulumu gösteren tümörler transglottik olarak adlandırılır(6,7).

Reinke boşluğu; Süperfisiel lamina propria reinke boşluğu olarak adlandırılır. Lenfatik damar ağından yoksundur. Bu nedenle bu bölgede sınırlı tümörler boyun lenf nodlarına metastaz yapmazlar(11).

2.1.1.4. Larinks İnnervasyonu

Süperior laringeal sinir; N. Vagusun dalıdır. Eksternal ve internal olmak üzere iki dalı vardır.

Eksternal laringeal dalı krikotiroid kasın motor inervasyonunu yapar.

İnternal laringeal dalı süperior laringeal arterle beraber tirohiyoid membranı geçerek larinkse girer. Vokal kord seviyesine kadar olan larinks kavitesinin duysal innervasyonunu sağlar(6).

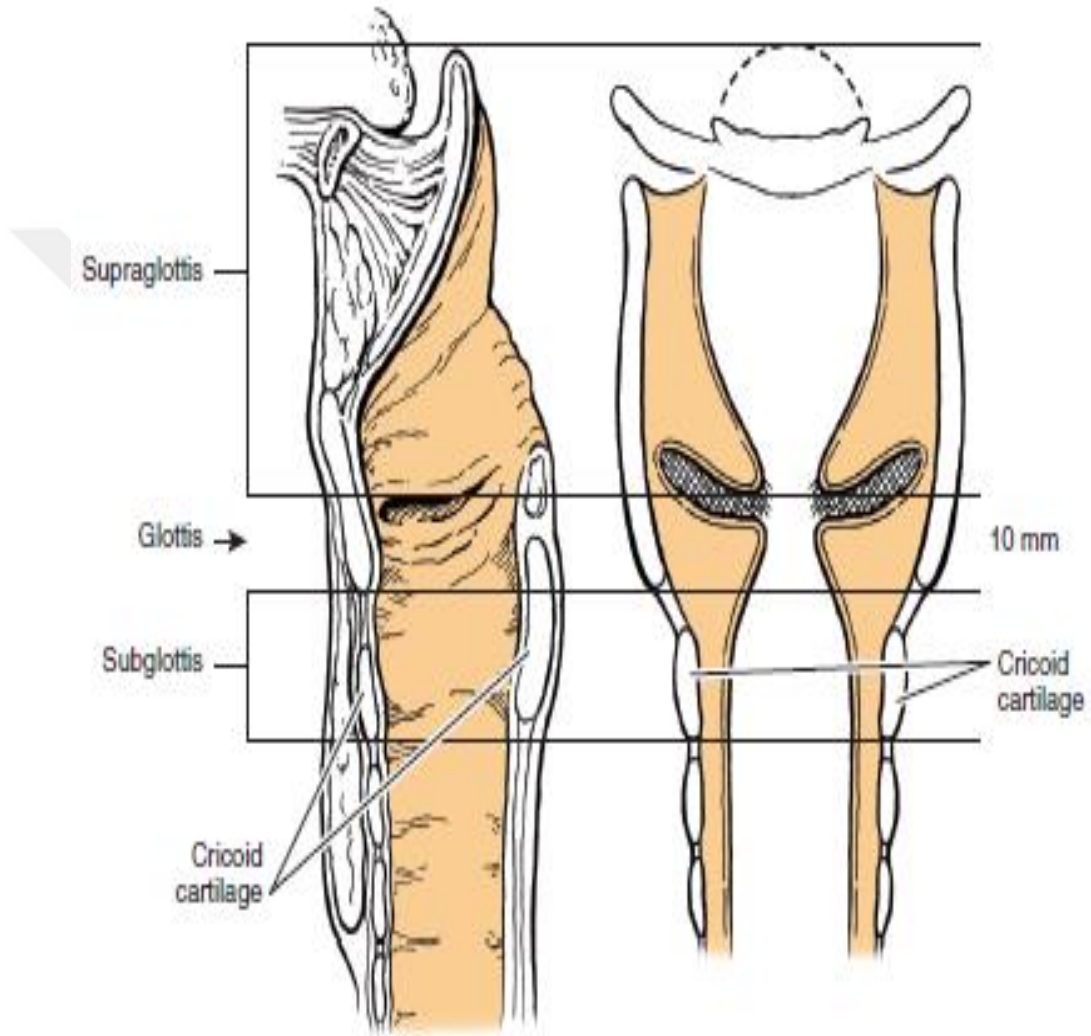
İnferior (Rekurren) laringeal sinir; Subglottik alanın duysal inervasyonunu sağlar ve krikotiroid kas haricinde larinks'in intrinsik kaslarına motor lifler sağlar. N.vagus'tan mediastende ayrılarak Sağda subklavian arterin, solda ise arkus aortanın altından loop yaparak boyna döner. Boyunda trakeaözofagial sulkusta ilerleyip krikotiroid eklem düzeyinde larinkse girer(6).

2.1.1.5. Larinks Damarları

Larinks süperior tiroid arterden köken alan süperior laringeal arter ve inferior tiroid arterden köken alan inferior tiroid arterle kanlanır.

2.1.1.6. Larinks Lenfatik Ağı

Lenfatik sistem kanser yayılımında önem arzeder. Supraglottik ve glottik-subglottik larinksin lenfatik drenajı embriyolojik gelişimlerinin farklı olması nedeniyle farklıdır. En yaygın lenfatik ağ supraglottik bölgededir. Glottik bölgede lenf ağı yok denecek kadar azdır. Subglottik kısım lenfatik drenaj açısından zengindir(7).



Resim 1. Larinks Kesitsel Anatomisi(6)

2.1.2. Larinks Embriyolojisi

Supraglottis 3. Ve 4. Brankial arkusun bukkofaringeal primordiumundan, glottis ve subglottis ise 6. brankial arkusun trakeobronşial primordiumundan köken alır(7).

Embriyolojik olarak farklı kökenden gelişmeleri nedeni ile bu anatomik bölgeler bağımsız nöral uyarım, vasküler beslenme ve lenfatik drenaja sahiptir.

2.2.Larinks Histolojisi ve Fizyolojisi

2.2.1.Larinks Histolojisi

Epiglotun lingual yüzeyi ve glottis non-keratinize stratifiye skuamoz epitel, supraglottik ve subglottik bölgeler ise respiratuar tip yalancı çok katlı silialı epitel ile döşelidir(6).

2.2.2. Larinks Fizyolojisi

Larinksin Fonksiyonları

Solunum (respirasyon), ses oluşumu (fonasyon) ve alt hava yollarının aspirasyondan korunması (sfinkter) olmak üzere üç ana fonksiyona sahiptir. Bu üç fonksiyon temel olarak glottis düzeyinde gerçekleşir. Solunum sırasında posterior krikaritenoid kasın kasılmasına bağlı olarak vokal kordlar abduksiyon yapar ve glottisin açılmasını sağlar. Vokal kordlar istirahatte iken ortada intermediate pozisyon alırlar. Bu işlemler pulmoner reseptörler ve solunum merkezinde vagal eferentlerle sağlanır(11). Ses oluşumu (fonasyon) için, vokal kordlar adduksiyonda ve gergin halde bulunmalıdır. Bu pozisyonu temel olarak krikotiroid kas sağlar. Krikotiroid kasın kasılması ile vokal kordlar gerilir ve kalınlaşır. Yutma esnasında kasların sfinkter etkisi ile larinks girişi daralarak bolusun özofagusa kayması sağlanır. Bu sırada vokal kordlar adduksiyon durumuna geçerler. Bununla birlikte solunum refleksi inhibe olur. Ayrıca yutma sırasında larinksin yükselmesi bolusun özofagusa girişine yardım eder(11).

2.3. Larinks Kanserleri

2.3.1. İnsidans ve Epidemioloji

Larinks kanseri dünyada her yıl yeni tanı koyulan kanserlerin %1-2' sini oluşturur. İnsidansı ülkelere bağlı olarak 3- 17/100000 arasında değişmektedir. Deri kanseri dışında ikinci en sık görülen baş boyun kanseridir. Tüm baş boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur. büyük çoğunluğu (%95) skuamöz hücreli karsinomdur(1,2). Özellikle orta yaş erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 4/1 ile 30/1 arasında değişmektedir(8,9).

2.3.2. Larinks kanserinde risk faktörleri

Larinks kanserinde başlıca risk faktörleri; sigara, alkol, radyasyon, meslek (boyacı, asbestoz, nikel maruziyeti, metal sanayinde çalışanlar, benzin buharına maruziyet, polisiklik aromatik hidrokarbonlarla temas hali), gastroözofajial ve laringofarengeal reflüdür(10). İmmünolojik etkenlerin, immün mekanizmaların bozulması sebebiyle kesin olmamakla birlikte kanser gelişmesinde rol oynadığı bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür(11). Kanserli hastalarda kötü prognoz bulgusu olarak metastaz varlığında Ig A düzeyi yükselir. İmmün yetmezlikli olanlarda ve immünsupresif tedavi alanlarda malignensi görülme sıklığı artar(12). Larengeal skuamöz hücreli karsinomlarda HPV 16 varlığının %3 ile %85 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ancak, klinik ve histolojik olarak normal olan larinkslerin %12-25'inde HPV DNA saptanmıştır. Bu yüzden, HPV 16'nın larengeal karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır(13,14).

2.3.3. Larinks kanseri tipleri

Larinks kanserleri yerleşim yerlerine göre 4 gruba ayrılır; supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik.

2.3.3.1. Supraglottik larinks kanseri

Supraglottik kanserler larinks kanserlerinin %30-40'ını oluşturlar. Hastaların ön planda boğaz ağrısı, hemoptizi ve aspirasyon şikayeti vardır. İnvazyon sıklıkla dil kökü ve preepiglottik boşluğa doğru olur(6,15,16).

2.3.3.2. Glottik larinks kanseri

Glottik tümörler larinks kanserlerinin %50-75'ini oluşturlar. Ana semptom ses kısıklığı olduğu için genellikle (%57- 80) erken evrede tanı alırlar. Çoğunlukla vokal kord serbest kenarından ve orta 1/3 kısımdan köken alıp, vokal kord mukozası boyunca anteriora ve posteriora doğru yüzeyel yayılır. Ön komüssüre uzanım gösterip tiroid kıkırdığa ve subglottik alana invazyon yapabilir. Glottiste vasküler ve lenfatik yapılar az olduğu için bölgesel metastaz diğer larinks kanserlerine göre daha az sıklıkta görülür. Glottik kanserlerde quadrangüler membran ve conus elastikus tümör yayılımında anatomik bir bariyer olarak görev yaparak invazyonu engeller.

2.3.3.3. Subglottik larinks kanseri

Larinks kanserlerinin %4'ünü oluşturan subglottik tümörler uzun süre sessiz ilerleyip dispne ve disfoniyle klinik bulgu verir. Tanı sırasında yarısında krikoid kıkırdak infiltrasyonu, 3/4'ünde ise krikotiroid membran infiltrasyonu tespit edilir. Lenfatik metastaz Delphian ve paratrakeal lenf nodlarına, sekonder yayılım ile alt jugular lenf nodlarına gerçekleşir.

2.3.3.4. Transglottik Larinks kanseri

Tüm larinks kanserlerinin %5'ini oluşturur. Larinksin bir altbölgesinden başlayıp diğer bölgelere uzanan ve paraglottik uzanımı olanlar transglottik olarak

isimlendirilir. Transglottik tümörlerde Servikal lenf nodu metastazı sıklıkla görülür(17,18).

2.3.4. Larinks kanserinde prognozu etkileyen faktörler

Kanserin tanı anındaki evresi, kanserin yerleşim yeri, histolojik diferansiasyon derecesi, lenf nodu metastazı, perinodal invazyon gibi parametreler en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi ve sosyal durum gibi sosyodemografik faktörler de prognoz açısından önemlidir.

Larinks kanserlerinde sağkalım süresinin kestiriminde en önemli prognostik parametre evredir(17,18,19). Larinks kanserlerinde kabul edilen evreleme sistemi 2010 yılında American Joint Committee on Cancer Staging and End Reporting'in (AJCC) modifiye ettiği TNM (tümör = T, Lenf nodu = N, Uzak metastaz = M) evreleme sistemidir(9) (Tablo 1-4). Nodal tutulumun bulunması 5 yıllık sağkalım oranını %64- %94,5 den %29-%54'e düşürmektedir (20). Evre 1 ve 2 kanserler erken, evre 3 ve 4 kanserler ileri evre olarak değerlendirilir. Evre 1-2 kanser olan hastalar evre 3-4 olanlara göre belirgin derecede uzun yaşam süresine sahiptir (21).

Tablo 1: Larinks kanserinin yerleşim yerine göre 5 yıllık sağkalım oranları(22);

Glottik	T1	%90
	T2	%85
	T3	%60
	T4	<%5
Supraglottik	T1	%85
	T2	%75
	T3	%45
	T4	<%5
Subglottik		%40
Transglottik		%50

Tablo 2. Larinks Kanseri T sınıflaması

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma İnsta

Supraglottis;

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesinde lokalize, kord hareketleri doğal.

T2: Kord hareketleri doğalken, supraglottisin birden fazla alt bölgesinde, ve/veya supraglottis dışı bir bölgede tümör

T3: Tümör larinkse sınırlıyken; vokal kord fiksasyonu, postkrikoid bölge, preepiglottik bölge, paraglottik bölgeden birinin tutulu olması ve/veya minör tiroid kartilaj invazyonu.

Glottis;

T1a: Tümör bir vokal korda sınırlı.

T1b: Her iki vokal kord tutulu

T2: Supraglottis, subglottis tutulumu veya kord hareketinde bozulma

T3: Tümör larinkse sınırlıyken kord fiksasyonu, paraglottik invazyon ve/veya minör tiroid kartilaj invazyonu.

Subglottis;

T1: Tümör subglottise sınırlı

T2: Tümör kordlara uzanmış

T3: Tümör larinkse sınırlıyken kord fiksasyonu

T4a: Tümör kartilaj invazyonu veya ekstralaringeal doku invazyonu yapmış

T4b: Tümör prevertebral invazyon, karotis arteri çevreleme veya mediastene invazyon yapmış

Tablo 3. Larinks Kanseri Lenf Nodu Tutulumu Sınıflaması**Lenf Nodları(N)**

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0:	Lenf nodu metastazı yok
N1:	3cm'den küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı
N2a:	3-6cm arasında tek ipsilateral lenf nodu metastazı
N2b:	6cm'den küçük multiple ipsilateral lenf nodu metastazı
N2c:	6cm'den küçük bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazı
N3:	6cm'den büyük lenf nodu metastazı

Tablo 4. Larinks Kanseri Metastaz Sınıflaması**Uzak Metastaz(M)**

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 5. Larinks Kanseri TNM Evrelemesi**Evreleme**

Evre 0:	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0,1,2,3	M0
	T1,2,3	N2,3	M0
Evre 4b	T4b	N1,2,3	M0
Evre 4c	T1,2,3,4	N1,2,3	M1

2.4.Hücresel ve İmmunolojik Olarak Tümör Oluşumu

Normal dokularda hücre bölünmesi ile ölümü(apoptozis) arasında denge hali vardır. Gerektiğinde bölünür, gerektiğinde bölünmeyi durdurur, hasar gördüklerinde ise apoptozis mekanizmasıyla kendilerini yokedebilirler. Tümör hücreleri ise denetimsiz bir şekilde bölünür ve vücudun başka bir yerine taşındığında burada dahi yaşamaya ve bölünmeye devam edebilir.

Bir hücrenin kanserleşmesinde mutasyonlar, onkogenler, karsinojen maddeler ve birçok faktörün etkisi vardır(24).

Normal bir hücrede protoonkogenler ile tümör süpresör genler arasındaki denge çoğalmanın kontrolünü sağlarken bu dengenin protoonkogen aktivasyonu tarafına kayması ile denetimsiz bölünme ve apoptoz mekanizmasındaki bozulma kanser hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanır.

Bağışıklık sistemi tespit etmesi halinde transforme olmuş denetimsiz çoğalan kanser hücrelerini ortadan kaldırabilir. Kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi ile ilişkisi üç evreden oluşmaktadır(25).

Eliminasyon evresi; immün gözetime karşılık gelen evredir. Bu süreçte tümör hücreleri başarılı bir şekilde bertaraf edilmiş olur. Eliminasyon dört aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada stromojenik ve anjiogenik protein üretimi ile birlikte tümör büyümeye ve çevre dokuları invaze etmeye başlar. Bunun sonucunda peritümoral dokularda, T hücreleri, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK) ve dentritik hücrelerin yoğunlukta olduğu inflamatuvar bir yanıt meydana gelir. Bu hücreler interferon gama başta olmak üzere çeşitli kemokinler [CXCL10 (interferon-inducible protein 10 vb.)] ve sitokinler üretir. İkinci aşamada, anjiostatik etkileri olan bu mediatörler tümör çevresinde angiogenezi engelleyerek tümör hücrelerinin ölümüne ve ortamda NK ve makrofajların artmasına neden olur. Üçüncü aşamada; ortamda bulunan immün hücrelerden salınan interlekin-12 ve interferon gama sayesinde tümör nekrotize edici faktör (TNF) salınır. TNF, apoptozu arttıran ligand, perforin ve reaktif oksijen gibi molekülleri ortaya çıkarır ve bu sayede daha fazla tümör hücresi ölür. Lenf düğümlerine ulaşan dentritik hücreler tümöre özgül tip 1 T

hücrelerini uyarırlar ve CD8+ T hücrelerin oluşumuna yardımcı olurlar. Dördüncü aşamada bu hücreler tümör hücrelerinin yok edilmesinde rol alır.

Equilibrium evresinde konağın bağışıklık sistemi ile eliminasyon fazından kurtulan tümör varyantları dinamik bir denge içerisinde. Bu aşama, eliminasyonla escape evreleri arasındaki aşamadır ve en uzun süren evredir. Bu aşamada tümörün immün saldırılar sonucunda oluşan mutasyonel varyantları ortaya çıkmaktadır.

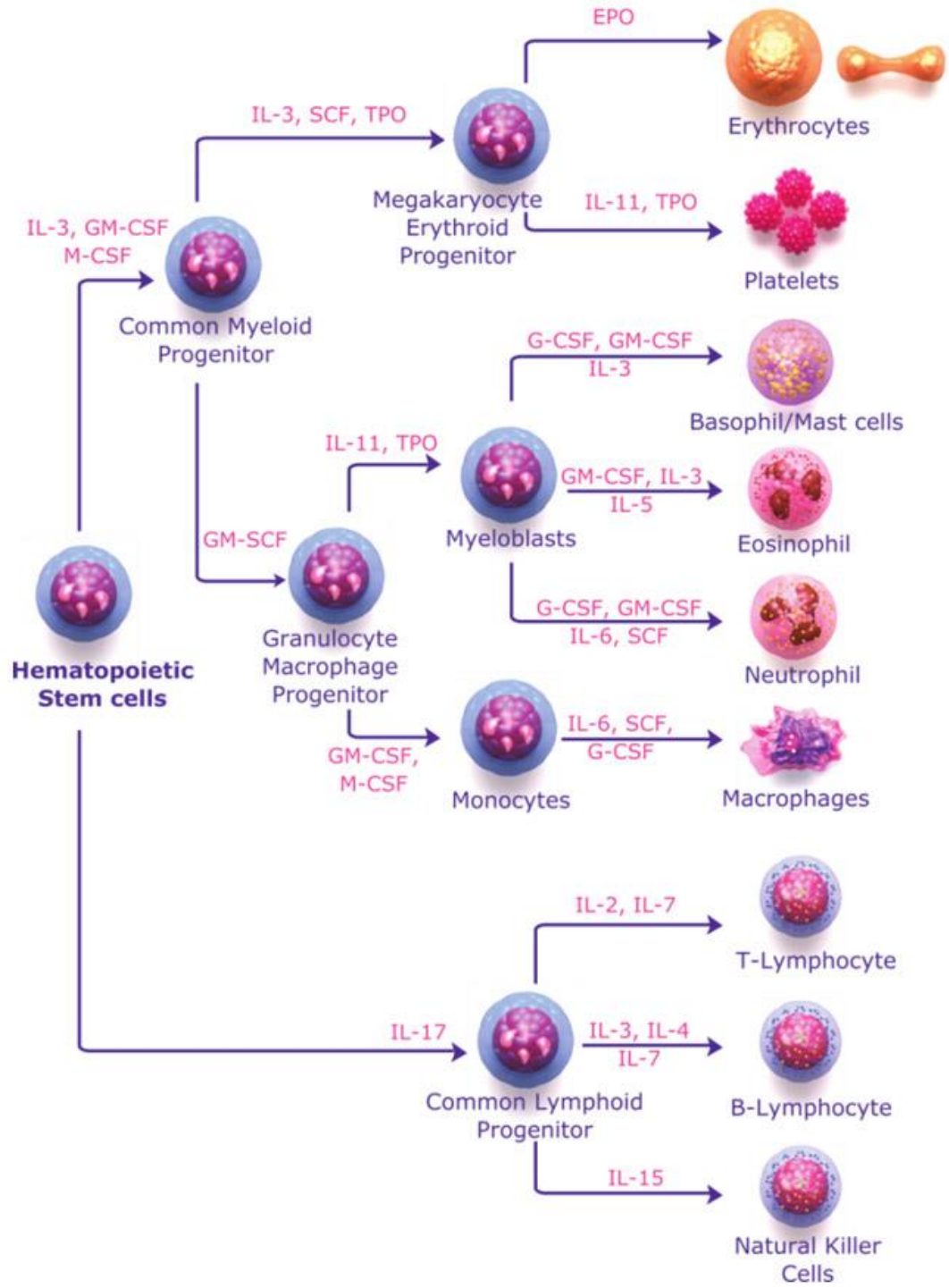
Escape evresi, immünolojik saldırılara dirençli tümör hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başladığı evredir. Bu evre klinik olarak gözlenebilen malign hastalık bulgularıyla karakterizedir.

2.4.1.Kan hücresel elemanları

Kanser gelişimine karşı verilen immün yanıtta başta lökositler olmak üzere en önemli rollerden birini oynayan kanın hücresel elemanları kemik iliğinde ortak bir kök hücreden köken alırlar. Hematopoez denilen bu bölünme ve farklılaşma süreci kemik iliği, kan ve dokuda gerçekleşir. İnterlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleri hangi kan hücresinin hangi miktarda üretileceğini belirler. **Tablo 6'** da sağlıklı erişkin popülasyondaki ortalama lökosit değerleri, **Resim 2'**de kandaki hücresel elemanların farklılaşması gösterilmektedir.

Tablo 6. Erişkin popülasyon normal lökosit değerleri(26)

Hücre tipi	Referans aralık (%)
Nötrofil	40 – 47
Eozinofil	1 – 4
Bazofil	0.5 – 1
Monosit	2 – 6
Lenfosit	34



Resim 2. Kanın Hücresel Elemanları, Kök Hücreden İtibaren Farklılaşması(27)

2.4.1.1. Nötrofiller

Nötrofillerin esas fonksiyonları fagositozudur. Fagositoz, hedef hücrelerin tanınması durumunda oluşabilir. Hedefler, immünglobinlerin veya kompleman faktör C3b' nin yüzeyine bağlanmasıyla opsonize olmaktadır. Hedef daha sonra nötrofil granülleriyle kaynaşan bir fagositik vakuol içine alınır(28).

Nötrofillere karakteristik görünümünü veren granüllerin nötrofil aktivasyonunda ve öldürme sürecinde önemli görevleri bulunmaktadır. Bu proteinler hem hedefi hem de enflamasyon yerindeki bağ dokularını yıkarlar(29). Bu yıkım tümör mikroçevresinde katkıda bulunabilmektedir(27). Özellikle matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla güçlü anjiyogenik aktiviteleri mevcuttur (30).

2.4.1.2. Lenfositler

Lenfositler immün sistemin merkezindeki hücrelerdir. Önceden karşılaşılan patojenlere karşı immün sistemin özgülleşmesini sağlayarak verilen immün cevabın hızını arttıran elemanlardır. İşlevine göre B ve T lenfositler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar. Periferik kandaki lenfositlerin %80 - %90'ı T lenfositlerden, kalanın büyük bir kısmı da B lenfositlerden oluşur. Küçük bir oranı ise NK dan oluşmaktadır(31).

B lenfositler, antijene spesifik antikor üreterek antijenlere karşı humoral immün cevabı meydana getiren hücrelerdir. B lenfositler tüm vücutta olgunlaştıklarında kemik iliğinden lenfoid dokulara göç ederler ve CD19, CD20 ve CD21 gibi B lenfositlere spesifik yüzey immünglobulinleriyle kolayca tanınabilirler. Antijenlerin hücre yüzey immünglobulinlerine bağlanmasına yanıt olarak B lenfositler aktifleşirler ve plazma hücresine dönüşerek antikor üretimine başlarlar(32).

Tümör lizisinin antikora bağımlı şekilde oluşmasında 2 mekanizmanın işlevi vardır; komplemana bağımlı sitotoksiste ve antikora bağımlı sitotoksiste (ADCC). Komplemana bağımlı sitotoksistede tümör hücresinin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerine komplemanı fiks eden antikorlar bağlanır. Kompleman aktivasyonu ile tümör hücre membranında membran saldırı kompleksi (MAC) oluşur. Tümör

hücresinin membranında delikler açılır ve lizis olur. ADCC ile NK hücreler, makrofajlar, nötrofiller gibi fagositer hücreler hücre lizisine aracılık ederler. ADCC mekanizması komplemana bağımlı sitotoksositeyle karşılaştırıldığında tümör eliminasyonunda daha etkili bir mekanizmadır(33).

T lenfositler hücrel immün cevabı oluştururlar. T lenfosit öncül hücreleri kemik iliğinden olgun T lenfositler haline gelecekleri timusa taşınırlar. Timusta CD3, CD4 ve CD8 gibi T lenfositlerine özgü hücre yüzey reseptörlerini edinirler. Hücreler CD4 ve CD8 reseptörlerinden yalnızca birini kazanarak iki ana gruba ayrılırlar. Bu iki farklı gruptan CD8+ olan hücreler; sitotoksik hücreler olup hedef hücrelerin eliminasyonunda rol alırlar. CD4+ hücreler ise; B lenfositler ve makrofajlar gibi diğer immün hücreleri aktive eden hücrelerdir. Yardımcı T lenfositler olarak isimlendirilirler. B lenfositler gibi T lenfositler de spesifik antijenleri tanıyan TCR moleküllerini taşırlar. T lenfositler sadece hücre yüzeyinde MHC molekülü bulunan peptidlere yanıt verirler(34).

2.4.1.3. Eozinofil ve Bazofiller

Kemik iliğinde granulositik lökositlerin öncüllerinden köken alırlar. İnflamatuvar durumlarda ve alerjik tepkilerde rol alırlar. Nötrofiller gibi kendilerine özel granülleri ve bu granüller içerisinde de çeşitli proteinleri barındırırlar. Bu hücrelerin parazit ve helmitlere karşı gelişen alerjik yanıtta sayıları artmaktadır.

2.4.1.4. Monositler ve makrofajlar

Granulosit makrofaj sitimüle edici faktör ve makrofaj sitimüle edici faktör etkisi altında granulositik lökositlerin öncüllerinden gelişirler. Kanda dolaşan monositlerin büyük kısmı damar duvarlarında yerleşmiştir ve oradan dokulara taşınırken makrofaj haline dönüşmektedir. Bu fagositik hücrelerin nötrofillere oldukça benzeyen kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme özellikleri bulunmaktadır.

Tümör hücrelerine karşı antikora bağımlı ve bağımsız sitotoksitite özellikleri bulunur. Bu toksitite monositlerden salınan interferon gama, interlökin ve TNF ile

daha da artmaktadır(48). Makrofajlar MHC II molekülleri ile tümör antijenlerini TH1 hücrelerine iletirler. TH1 hücrelerinden salınan interferon gama, TNF, IL-4 gibi makrofaj aktive edici faktörler; makrofajların daha da aktive olmalarını sağlar. Tümör hücreleri makrofajlar tarafından hem TNF, NO, proteazlar gibi inflamatuvar mediatörlerin ortama salınımıyla oluşan sitoliz mekanizmasıyla, hem de Fc reseptörleri veya kompleman reseptörleri ile antikorlar tarafından bağlanmış tümör hücrelerinin antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite(ADCC) mekanizmasıyla elimine edilirler(33).

2.4.1.5. Doğal öldürücü (NK) hücreler

Periferik kan lenfositlerinin çok küçük bir miktarını oluşturan NK hücreler, B ve T lenfositlerin karakteristik yüzey reseptörlerini bulundurmazlar. Öncesinde antijene maruz kalmaksızın geniş spektrumda patojene spesifik olmayan tepkileri ile doğal immün sistemin bir parçasıdır(32). Tümör hücrelerini sitolitik olarak öldürürler. Hücre yüzeyinde MHC I molekülü bulunmayan veya çok az bulunan hücreleri tanırlar(33). Tümör hücre yüzeyindeki Fas reseptörü ile NK hücresinin yüzeyindeki Fas L ligandının birleşmesiyle NK hücreleri aktifleşirler ve perforin granzim gibi sitotoksik faktörleri tümör hücre yüzeyinde oluşturdukları porlardan hücre içine iletirler. Ayrıca antikorlarla çevrili tümör hücrelerini Fc reseptörleri ile tanıyarak ADCC ile tümör hücrelerini yok ederler(33).

2.4.1.6. Dentritik hücreler

Tümör antijenlerinin sunumunda görevli olan bu hücreler tümör hücresiyle karşılaştıklarında olgunlaşırlar ve çoğalarak aktifleşirler. Tümör hücrelerini fagosite ettikten sonra MHC I ve II molekülleri aracılığıyla hem CD8+ hem de CD4+ T hücrelerine tümör sunan antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar(33).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2019 tarihli, 02 karar numaralı onayı ve HMKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinin izni alındıktan sonra başlatıldı.

2012-2019 yılları arasında HMKÜ Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi (KBB BBC) kliniğinde direkt laringoskopik biyopsi işlemi yapılarak larinks kanseri tanısı alan 197 hasta tespit edildi. Operasyon öncesinde hematolojik hastalık, aktif enfeksiyon hastalığı ve/veya kronik immünolojik hastalığı tespit edilen 15 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların medikal ve elektronik dosyaları incelenerek demografik özellikleri(yaş, meslek), sigara ve alkol kullanımı, klinik muayene ve radyolojik görüntüleme bulguları, patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Preop dönemde yapılan hemogram tetkikinden OTH ve NLO tespit edildi. NLO nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ile hesaplandı.

Hastalardan ameliyat öncesi rutin olarak alınmış olan kan örnekleri üzerinden değerlendirme yapıldı. (Kan örnekleri etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınarak LH780 beckman coulter otomatize kan sayım cihazı ile değerlendirildi)

Elektronik dosya, ölüm bildirim sistemi ve medulla rapor sistemi üzerinden ve ulaşılabilen hasta ve/veya yakınları ile telefon bağlantısı kurularak hastaların son durumları ile ilgili bilgiler dokümanete edildi.

3.2.İstatistiksel Analiz

Araştırma sonunda elde edilen veriler Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Spearman Korelasyon testi, ROC eğrisi ve Log Rank(Mantel-Cox) Kaplan-Meier testi kullanılarak analiz edildi. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 182 larinks kanseri hastanın %92,9'u erkek, %7,1'i kadın idi (**Tablo 7**). Hastaların %61,0'ı Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı, %39,0'ı geçici sığınma kapsamındaki Suriye uyruklu hastalar idi. Tanı anındaki yaş ortalaması $59,03 \pm 10,92$ (Min:27,0-Max:88,0) olarak hesaplandı.

Tablo 7. Hastaların Cinsiyet ve Uyruk Dağılımları

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Erkek	169	92,9
Kadın	13	7,1
Uyruk		
TC vatandaşı	111	61,0
Suriye uyruklu	71	39,0

Lezyonların %70,9'u glottik, %28,0'ı supraglottik, %1,1'i subglottik, yerleşimli idi (**Tablo 8**). Tiroid kartilaj invazyonu hastaların %15,9'unda var idi.

Tablo 8. Lezyon Yerleşim Yeri ve Tiroid Kartilaj İnvazyonu

Yerleşim yeri	Sayı	Yüzde
Glottik	129	70,9
Supraglottik	51	28,0
Subglottik	2	1,1
Tiroid kartilaj invazyonu		
Yok	153	84,1
Var	29	15,9

Çalışmaya alınan vakaların %4,4'ü TİS, %22,5'i T1, %33,0'ı T2, %24,2'si T3, %15,9'u T4 idi (**Tablo 9**). Lenf nodu tutulumunu incelediğimizde %86,8'i N0, %5,5'i N1, %7,7'si de N2 olarak belirlendi. Hastaların %60,4'ü erken evre, %39,6'sı geç evre idi. Vakaların %55,5'i (n:101) cerrahi dışı tedavi tercih etmiş ve bu hastaların tanısal incelemesinde tümör diferansiyasyonu belirlenmemişti. Bunun dışındaki %

44,5 (n:81) lik kısımda vakaların %43,2'si grade 1 iyi diferansiye, %55,5'si grade 2 orta diferansiye, %1,2'i grade 3 kötü difarensiye idi.

Tablo 9. T Sınıflaması, Lenf Nodu Tutulumu, Evreleme ve Grade

T Sınıflaması	Sayı	Yüzde
Tis	8	4,4
T1	44	24,1
T2	60	33,0
T3	43	23,7
T4	27	14,8
Lenf nodu tutulumu		
N0	158	86,8
N1	10	5,5
N2	14	7,7
Evre		
Erken	110	60,4
Geç	72	39,6
Tümör diferansiyasyonu		
Grade 1 iyi diferansiye	35	43,2
Grade 2 orta diferansiye	45	55,5
Grade 3 kötü diferansiye	1	1,2
Tanı almış fakat cerrahi tedavi edilmemiş vakalar	101	

Hastaların 8'inde perinöral invazyon, 10 kişide lenfovasküler invazyon, görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Perinöral-Lenfovasküler İnvazyon (n=80)

Perinöral invazyon	Sayı	Yüzde
Yok	72	90,0
Var	8	10,0
Lenfovasküler invazyon		
Yok	70	87,5
Var	10	12,5

Hastaların nötrofil sayısı ortalaması $6,00 \pm 2,93$ (Min:1,88-Max:21,58), lenfosit sayısı $2,36 \pm 0,81$ (Min:0,73-Max:5,47), NLO değeri $2,90 \pm 2,00$ (Min:0,60-Max:13,55), OTH sayısı $9,54 \pm 1,36$ (Min:6,00-Max:13,40) hesaplandı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH sayıları

	Ortalama	Std. sapma	Min-max
Nötrofil	6,00	2,93	1,88-21,58
Lenfosit	2,36	0,81	0,73-5,47
NLO	2,90	2,00	0,60-13,55
OTH	9,54	1,36	6,00-13,40

Cinsiyet ile nötrofil, lenfosit, NLO ve OTH arasında anlamlı ilişki bulunamadı(**Tablo 12**).

Tablo 12. Cinsiyete Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

	Ortanca (Min-Max)		
	Erkek	Kadın	p*
Nötrofil	5,57 (1,88-21,58)	5,42 (3,64-12,99)	0,694
Lenfosit	2,32 (0,73-5,04)	2,12 (1,65-5,47)	0,611
NLO	2,32(0,60-13,55)	2,53(1,22-6,87)	0,712
OTH	9,60 (6,0-13,40)	9,60 (8,40-11,80)	0,186

*Mann Whitney U Testi

Hastanın uyruğu ile nötrofil, lenfosit ve OTH arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki tespit edilmedi (**Tablo 13**).

Tablo 13. Uyruğa Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

	Ortanca (Min-Max)		
	T.C.	Suriye uyruklu	p*
Nötrofil	5,42 (1,88-18,86)	5,83 (2,64-21,58)	0,188
Lenfosit	2,34 (0,91-5,04)	2,27 (0,73-5,47)	0,211
NLO	2,25(0,60-7,69)	2,66(1,03-13,55)	0,054
OTH	9,60 (6,40-13,40)	9,60 (6,00-12,30)	0,865

*Mann Whitney U Testi

Lezyon yerleşim yeri ile nötrofil, lenfosit, NLO ve OTH sayıları arasında fark yok idi (**Tablo 14**).

Tablo 14. Lezyon Yerleşim Yeriine Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

Ortanca (Min-Max)			
	Glottik	Supraglottik	Subglottik
Nötrofil	5,42(2,14-19,37)	5,37(1,88-16,13)	4,91(3,89-5,9)
Lenfosit	2,30(0,73-5,04)	2,34(0,74-5,47)	2,07(1,81-2,3)
NLO	2,25(1,03-10,6)	2,5(0,6-13,55)	2,48(1,68-3,3)
OTH	9,70(6,40-13,4)	9,40(6,0-11,8)	10,3(9,9-10,6)

*Kruskal Wallis Testi

Tiroid kartilaj inazyonu varlığı ile nötrofil, lenfosit, NLO ve OTH sayıları arasında ilişki bulunmadı (**Tablo 15**).

Tablo 15. Tiroid Kartilaj İnvazyonuna Göre Nötrofil, Lenfosit ve OTH

Ortanca (Min-Max)			
	Yok	Var	p*
Nötrofil	5,45 (1,88-21,58)	5,87 (2,87-19,37)	0,276
Lenfosit	2,28 (0,73-5,04)	2,62 (0,88-5,47)	0,168
NLO	2,33(0,6-13,55)	2,29(1,03-10,61)	0,933
OTH	9,60 (6,40-13,40)	9,50 (6,00-12,30)	0,897

*Mann Whitney U Testi

Nötrofil değeri bakımından T sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir (p=0,012). İkili karşılaştırmalar sonucunda T4 sınıfının nötrofil düzeyinin (7,33±4,24) T1 sınıfından (5,01±1,95) anlamlı düzeyde daha yüksek seviyelerde olduğu gözlenmiştir. NLO değeri bakımından T sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.(p= 0,009). İkili karşılaştırmalar sonucunda, T3(3,19±1,64) ve T4(3,56±2,64) sınıflarının NLO değerinin T1(2,34±1,04) ve T2(2,62±2,08) sınıflarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. T1 ile T2 arasında, ve T3 ile T4 arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (**Tablo 16**).

Tablo 16. T sınıflarına göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

	Ts										p	İkili karşılaştırma
	T0		T1		T2		T3		T4			
	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS		
Nötrofil	5,25	5,03±1,06	4,93	5,01±1,95	5,39	5,62±2,25	5,78	6,26±2,77	6,42	7,33±4,24	0,012	T1-T4
Lenfosit	2,62	2,53±0,50	2,22	2,27±,67	2,34	2,47±,77	2,22	2,23±,84	2,22	2,41±1,05	0,447	
NLO	1,93	2,05±0,59	2,04	2,34±1,04	2,20	2,62±2,08	2,92	3,19±1,64	2,75	3,56±2,64	0,009	T2:T3-T4 T1:T3-T4
OTH	9,15	9,36±1,26	10,00	9,81±1,09	9,55	9,59±1,50	9,20	9,21±1,27	9,65	9,61±1,53	0,209	
P değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir. SS:standart sapma												

P değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir. SS:standart sapma

NLO değeri bakımından lenf nodu tutulumu sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir(p=0,031). N2 sınıfının NLO değerinin(4,19±3,07) N1 (2,75±1,91) ve N0(2,70±1,73) sınıflarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. (**Tablo 17**).

Tablo 17. Lenf Nodu tutulumuna göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

	Lenf Nodu						P	İkili karşılaştırma
	N0		N1		N2			
	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS		
Nötrofil	5,42	5,65±2,28	5,61	6,32±3,12	6,43	8,29±5,70	0,161	
Lenfosit	2,32	2,37±,82	2,27	2,57±,70	2,12	2,15±,78	0,503	
NLO	2,26	2,70±1,73	1,80	2,75±1,91	3,11	4,19±3,07	0,031	N2:N0-N1
OTH	9,60	9,56±1,35	9,80	9,83±,98	9,60	9,20±1,64	0,711	

P değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir. SS:standart sapma

Grade ile nötrofil, lenfosit, NLO ve OTH arasında anlamlı ilişki yok idi (**Tablo 18**).

Tablo 18. Grade Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH

	Ortanca (Min-Max)			p*
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Nötrofil	5,83 (2,97-11,09)	5,58 (2,64-19,37)	5,68	0,628
Lenfosit	2,49 (0,74-5,04)	2,27 (0,86-5,47)	4,19	0,174
NLO	2,18(1,13-5,49)	2,43(0,74-7,06)	1,36	0,336
OTH	9,70 (6,00-12,30)	9,20 (6,40-11,60)	8,00	0,295

* Kruskal Wallis Testi

Perinöral inazyon ile nötrofil, lenfosit ve OTH sayıları arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi (**Tablo 19**).

Tablo 19. Perinöral İnvazyona Göre Nötrofil, Lenfosit, NLO ve OTH (n=80)

	Ortanca (Min-Max)		p*
	Yok	Var	
Nötrofil	5,63 (2,64-19,37)	6,07 (3,59-18,86)	0,344
Lenfosit	2,30 (0,74-5,47)	2,49 (1,20-2,91)	0,785
NLO	2,27 (0,74-6,80)	3,00(1,34-7,06)	0,336
OTH	9,65 (6,00-12,30)	8,60 (6,70-11,10)	0,144

*Mann Whitney U Testi

Lenfovasküler inazyon ile nötrofil, lenfosit, NLO ve OTH sayıları arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi (**Tablo 20**).

Tablo 20. Lenfovasküler İnvazyona Göre Nötrofil, Lenfosit,NLO ve OTH (n=80)

	Ortanca (Min-Max)		p*
	Yok	Var	
Nötrofil	5,65 (2,64-19,37)	5,18 (3,06-18,86)	0,919
Lenfosit	2,31 (0,86-5,47)	2,29 (0,74-3,43)	0,590
NLO	2,28(0,74-6,80)	2,75 (1,34-7,06)	0,407
OTH	9,55 (6,40-12,30)	9,65 (6,00-11,10)	0,749

*Mann Whitney U Testi

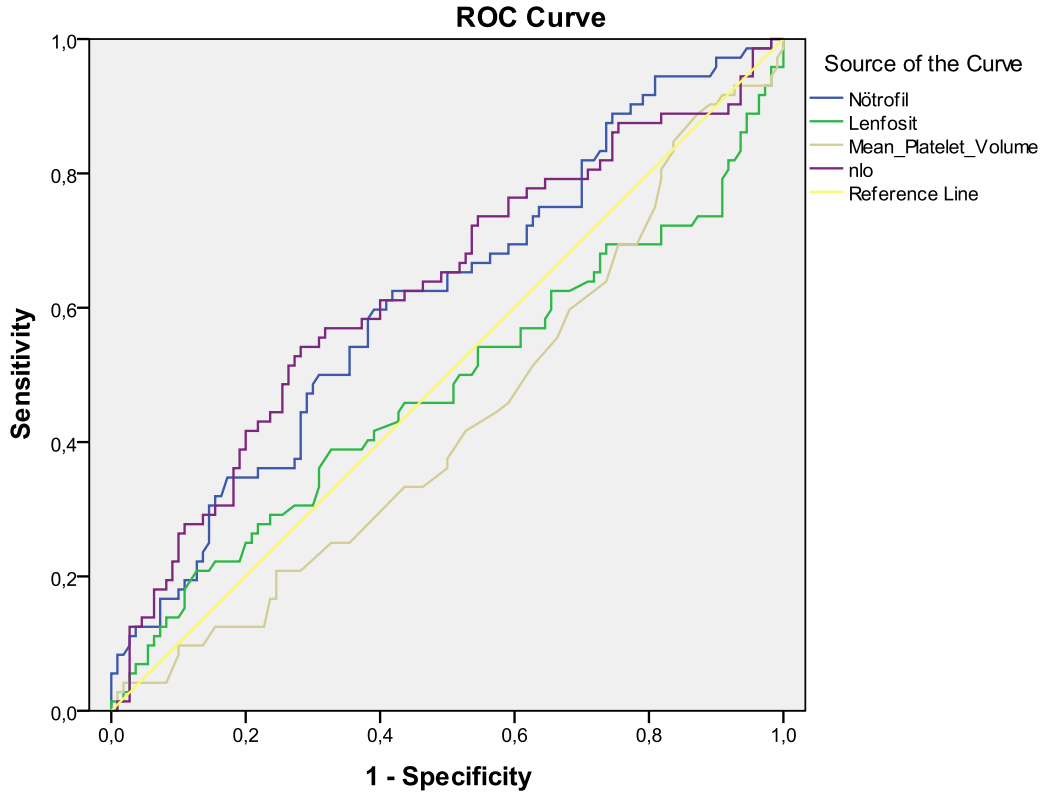
Erken evre larinks kanserlerinde nötrofil sayısı ortancası 5,31 (Min:1,88-Max:16,13), geç evre hastalarda 6,02 (Min:2,64-Max:21,58) olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi (**Tablo 21**). Erken evrede NLO 2,20 (Min:0,6-Max:13,55), geç evrede 2,80 (Min:1,03-13,16) olup aradaki fark önemli idi. Evre ile lenfosit sayısı ve OTH arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 21. Evreye Göre Nötrofil, Lenfosit ve OTH

	Ortanca (Min-Max)		p*
	Erken	Geç	
Nötrofil	5,31 (1,88-16,13)	6,02 (2,64-21,58)	0,010
Lenfosit	2,34 (0,88-5,04)	2,29 (0,73-5,47)	0,638
NLO	2,20(0,6-13,55)	2,80(1,03-13,16)	0,004
OTH	9,80 (6,40-13,40)	9,35 (6,00-12,30)	0,131

*Mann Whitney U Testi

Roc eğrisi analizi kullanılarak NLO' nun optimum kesme değeri 2.36 olarak belirlendi. (Şekil 1) (Tablo 22).



Şekil 1. NLO kesme değeri-Altın standart TNM sınıflamasına göre ROC eğrisi

Tablo 22. TNM'e kıyasla Nötrofil, Lenfosit,NLO ve OTH ROC Eğrisi Değerleri

	EAA	Std. Hata	p	%95 GA
Nötrofil	0,612	0,043	0,010	0,529-0,696
Lenfosit	0,479	0,046	0,638	0,389-0,569
NLO	0,627	0,043	0,004	0,542-0,711
OTH	0,434	0,043	0,131	0,349-0,519

ROC analizi sonucu NLO için olası kesme değeri ve bu kesme değerinde hastaların dağılımları **Tablo 23'de** özetlenmiştir.

Tablo 23. İleri evre tümörü öngörebilme yeteneği İçin hastaların dağılımı

TNM(Altın Standart)			
	Geç evre	Erken evre	Toplam
NLO			
>2,36	43	44	87
<2.36	29	66	95
Toplam	72	110	

* Sensitivite: 0,597, Spesifite: 0,600, Pozitif Prediktif Değer: 0,494, Negatif Prediktif Değer: 0,694

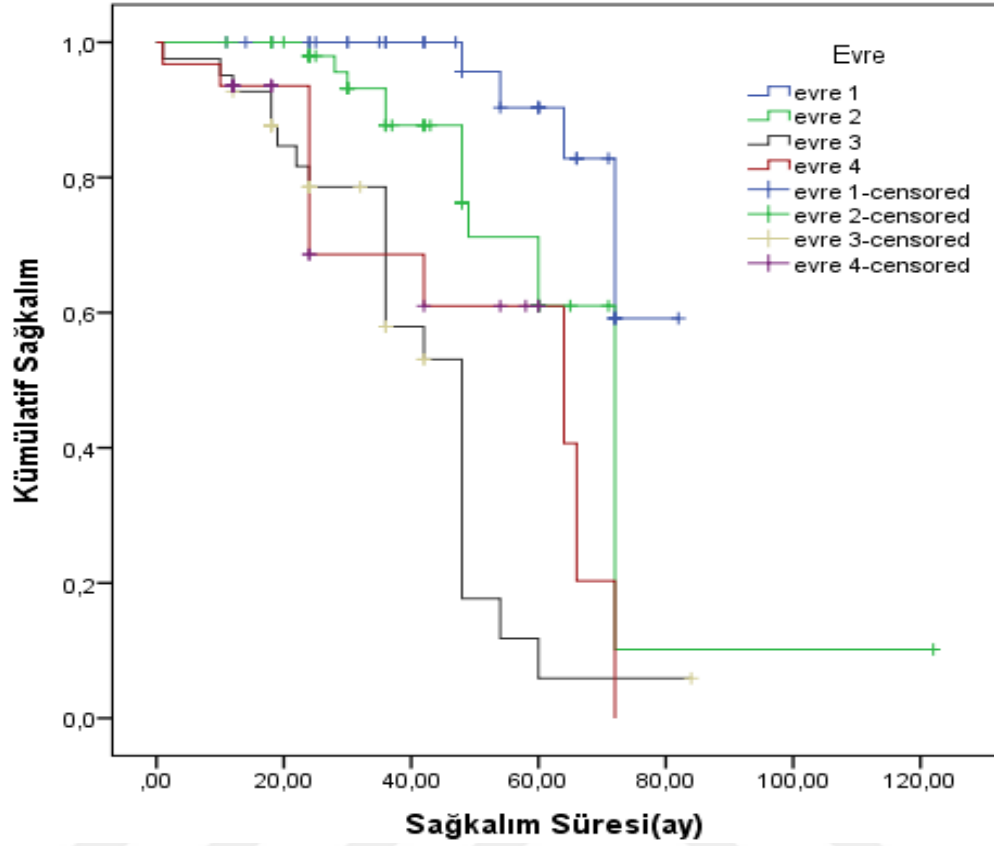
Tüm hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi 39,20±20,65 olup 1 yıllık sağkalım oranı %97,2, 5 yıllık sağkalım oranı %58,4 bulundu (%95 GA:62,77-79,94).

Evrelemenin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) (**Tablo 24**). Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi yoktu.

Tablo 24. Evrelere göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları

	1 yılda sağkalım	5 yılda sağkalım	p*
1	100	90,3	<0,001
2	100	61,0	
3	92,7	5,9	
4	93,5	40,7	

*Log Rank (Mantel-Cox) Kaplan-Meier Testi



Şekil 2. Evre-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği

Yaşayan hastalarla ex olanların nötrofil/lenfosit oranını kıyasladığımızda; yaşayanlarda ortalama 1,98 (Min:0,6-Max:3,83), ex olanlarda 3,86 (Min:1,68-13,55) olup aradaki fark önemli idi ($p < 0,001$).

Çalışmaya katılan 110 erken evre hastanın 77'si TC vatandaşı 33'ü Suriye uyrukludur. 72 geç evre hastanın ise 34'ü TC vatandaşı, 38'i Suriye uyrukludur. Erken ve geç evre arasında uyruğa göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardır ($p = 0.002$). Buna göre Suriye uyruklu hastaların daha çok geç evrede tanı aldığı söylenebilir. Tümör yerleşimi ve yaş değişkenlerine göre erken ve geç evre grupları arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 25).

Tablo 25. Erken evre ve geç evre hastaların diğer faktörlerle ilişkisi

		Evre				*p
		Erken		Geç		
		Sayı	%	Sayı	%	
Uyruk	TC vatandaşı	77	70,0	34	47,2	0,002
	Suriye uyruklu	33	30,0	38	52,8	
Yerleşim	Glottik	78	70,9	51	70,8	0,955
	Supraglottik	31	28,2	20	27,8	
	Subglottik	1	0,9	1	1,4	
Yaş ;ort (min-max)		58 (35-84)		58,5(27-88)		⁺ 0,587

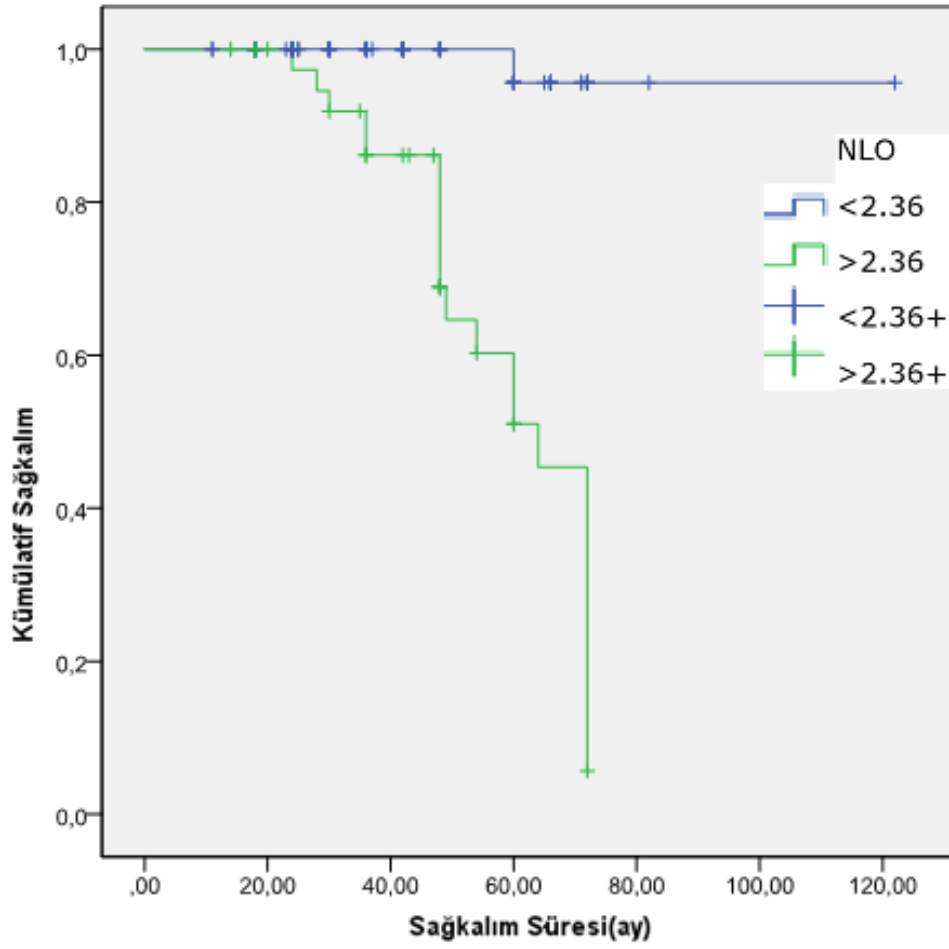
*Kesin (exact) Kare testi, ⁺Mann Whitney U testi

Erken evrede bulunan hastaların NLO değerleri ile 1. ve 5. yıldaki sağkalımları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,001$) (**Tablo 26**).

Tablo 26. Erken evrede NLO göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları

	1 yılda sağkalım	5 yılda sağkalım	p*
NLO<2,36	100	95,7	<0,001
NLO>2,36	100	51,0	

*Log Rank (Mantel-Cox) Kaplan-Meier Testi



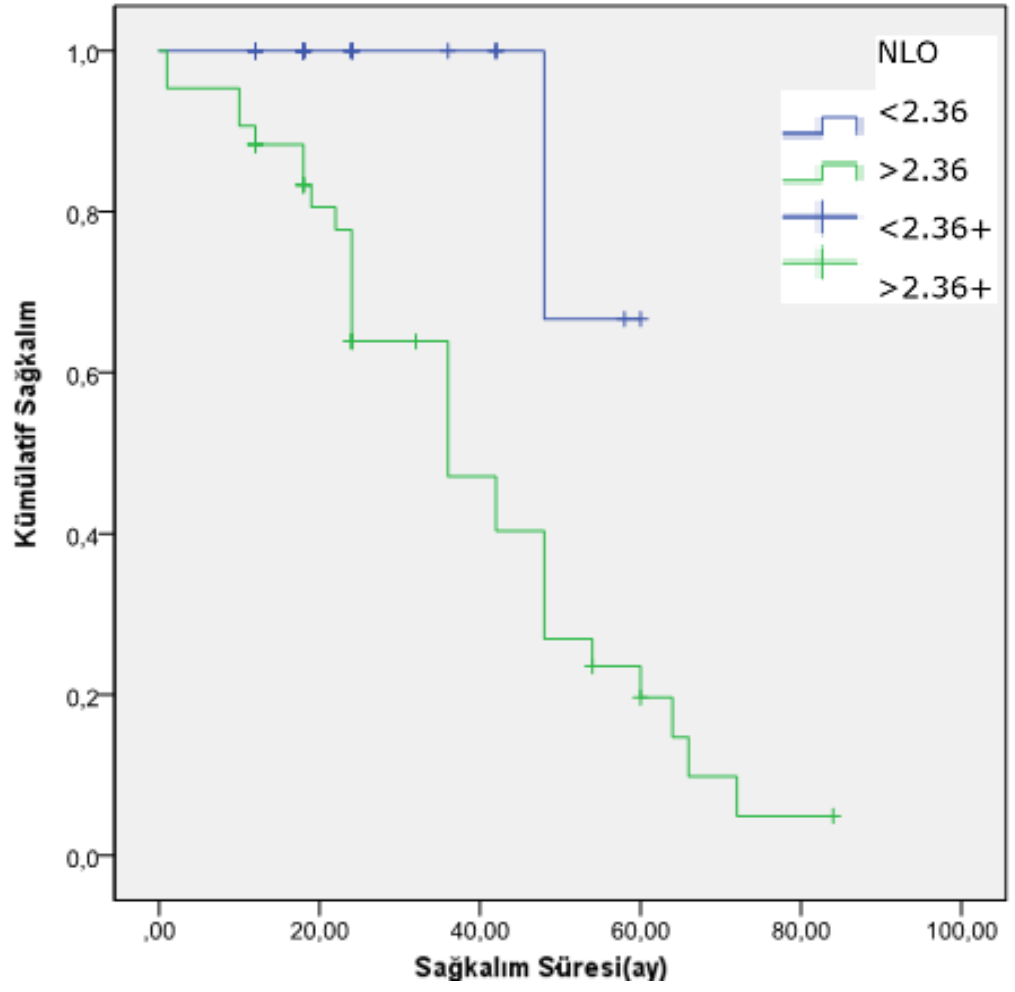
Şekil 3. Erken evrede NLO-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği

Geç evrede bulunan hastaların NLO değerleri ile 1. ve 5.yıldaki sağkalımları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi.($p < 0,001$) (**Tablo 27**).

Tablo 27. Geç evrede NLO göre 1.yıl ve 5.yıl Sağkalım oranları

	1 yılda sağkalım	5 yılda sağkalım	p*
Nötrofil/lenfosit<2,36	100	66,7	0,002
Nötrofil/lenfosit>2,36	88,4	19,6	

*Log Rank (Mantel-Cox) Kaplan-Meier Testi



Şekil 4. Geç evrede NLO-Tanı sonrası sağkalım süresi(ay) Kaplan Meier grafiği

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, tümörün karakteristik özelliklerinin yanında konakçının immün ve inflamatuvar yanıtının da tümör gelişiminde önemli bir faktör olduğu anlaşılmıştır(35). Sistemik inflamatuvar yanıt tümör evresinden bağımsız olarak kanserin prognozu hakkında önemli öngörülerde bulunmamıza imkan vermektedir(35). İnflamatuvar yanıtın oluşmasında asıl görevli olan hücreler nötrofiller ve lenfositlerdir.

Lenfositler adaptif immün sistemin temel bileşeni olan lökositlerdir. Yabancı antijenlerin tespit edilerek bu antijenlere karşı yanıt oluşturulmasında, patojenlerin ve patojenle enfekte hücrelerin yok edilmesinde ve bu patojenlere karşı immün hafızanın gelişmesinde rol oynarlar.

Lenfositler sitotoksik hücre ölümüne ve sitokin üretimine neden olarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve metastatik aktivitelerini baskırlarlar(36). Konakçının tümöre karşı oluşturmuş olduğu antitümör immün yanıtı lenfosit hücrelerine bağımlı bir yanıttır(37). Ownby HE ve ark. tarafından yapılan çalışmada yükselmiş periferik lenfosit miktarının meme kanserinin prognozunda ve hastanın sağkalımında olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(36). Lenfopeninin ise tümör etrafında immün-tolere bir mikroçevre oluşturduğu bu nedenle kötü prognostik etkiye sahip olduğu Ray-Coquard I. ve ark. tarafından gösterilmiştir(38).

Nötrofiller lökositler içerisinde en yaygın olan hücre tipleridir. Bu hücreler kemik iliğindeki stem hücrelerden üretilerek dolaşıma verilirler. Nötrofiller akut enfeksiyonlarda, inflamasyonlarda ve bazı malignitelerde çok önemli rolleri bulunan fagositik hücrelerdir(39,40).

Nötrofillerin tümör çevresinde vasküler endotelial growth faktör, kemokinler ve proteazlar gibi proanjiogenik faktörler üreterek tümör gelişimini artırdığı gösterilmiştir(41,42). Nötrofillerin ve tümör ilişkili makrofajların matriks metalloproteinaz 9'un temel kaynağı olduğu bilinmektedir. Proteinazlara bağılı olarak ekstraselüler matrikste yıkımlar oluşmakta ve böylelikle hücrelerin doku içerisine

infiltrasyonu kolaylaşmaktadır. Yine tümör ilişkili makrofajlar tarafından sentezlenen vasküler endotelial büyüme faktörü, endotel hücrelerinde mitogeneze neden olur ve vasküler permabiliteyi artırır(43,44). IL -6 ve tümör nekrozing faktör alfa gibi kanser ilişkili inflamasyonda görülen sitokinler ve kanser hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleri nötrofil miktarındaki artışa sebep olur. Sitokinler ve fagositik mediatörler hücrel DNA da hasara neden olur, apoptozu inhibe eder ve anjiogenezi uyarır(45). Bu yüzden periferel nötrofil miktarı; malignite ile ilişkili inflamasyonun ve tümör gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(46). Bu nedenle kötü prognoz olarak değerlendirilir.

Günümüzde NLO ile kanser arasındaki ilişki için birden fazla teori öne atılmıştır. Ancak tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte kanser ile kronik inflamasyon arasında bir ilişkiye bağlı olduğu iddia edilmektedir(47,48). Tümör çevresindeki inflamasyonun tümör gelişimini, çevre dokulara invazyonunu ve metastaz yapabilme kabiliyetini etkilediği kabul edilmektedir(47,48). Bütün bu süreçte ortamda bulunan lökositler -ki bunlardan en etkili olanları nötrofil ve lenfositlerdir- dentritik hücreler makrofajlar eozinofiller ve mast hücreleri önemli role sahiptir.

NLO; protümöral enflamatuar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengenin bir göstergesidir. Nötrofil miktarındaki artışa veya lenfosit miktarındaki azalmaya bağlı olarak NLO yükselmekte ve bu denge protümöral enflamatuar durum lehine olmaktadır, lenfosit miktarındaki artma veya nötrofil miktarındaki azalma bu dengeyi antitümöral immün durum lehine değiştirmektedir(49). Bu yüzden NLO'nun artışı kötü prognoz göstergesi iken NLO'nun azalması iyi prognoz göstergesidir. Cho H ve ark. tarafından yapılan çalışmada NLO'daki artışın ovarian kanserde(50), Walsh SR. ve ark. tarafından yapılan çalışmada kolorektal kanserde(51) ve Yamanaka T. ve ark. tarafından yapılan çalışmada gastrik kanserde(52) kötü prognoz göstergesi olduğu; Clark EJ. ve ark. tarafından yapılan çalışmada pankreatik duktal adenokarsinomda(53) preoperatif lenfosit miktarındaki artışın yani düşük NLO'nun iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Teramukai S. ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmalarda lenfositler ve natürel killer hücreler nötrofillerle aynı ortamda kültüre edildiklerinde sitolitik aktivitelerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ortamdaki nötrofil oranı arttıkça bu

baskılanmada artma olduğu gör÷lm÷ştür(54). Bu çalışmada NLO'nun konakçının bağışıklık sisteminin bir göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Son zamanlarda NLO ile çeşitli kanserlerin prognozu arasındaki ilişkiyi göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kanser prognozu ile NLO arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişki kanser tipine göre değişmekte, her kanser için farklı kesme değerleri alınması gerekmektedir. Farklı çalışmalarda farklı kanser tipleri için farklı kesme değerleri belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda erken evre ile geç evre ayrımında belirlediğimiz kesme değeri '2,36' olmuştur.

Roc eğrisi ile yapılan marker güç analizi sonucunda NLO' nun marker olarak kullanabileceği anlaşılmıştır. Fakat bu analizde gerek 'Eğri Altında kalan Alan' ın düşük seviyede olması gerekse sensitivite ve spesifite değerlerinin düşük seviyede olması etkinliğinin zayıf olduğunu göstermektedir. Bu açılardan bizim çalışmamıza göre marker olarak kıymeti düşük seviyede gözükmemektedir.

Evrelemenin sağkalım ile ilişkisi beklendiği gibi tespit edilmiştir. Bias analizi amacıyla erken ve geç evre gruplarında diğer faktörlerin analizi yapılmış bu analiz sonrasında sağkalım çalışması NLO ya göre yapılmıştır.

Çalışmamızda Suriye uyruklu hastaların daha çok geç evrede tanı aldığı bunun yanında TC vatandaşı olan hastaların daha çok erken evrede tanı aldığı da tespit edilmiştir. Bunun sebepleri arasında sosyoekonomik seviye, hastaneye geç başvuru ve özellikle tütün kullanımını da içeren yaşam tarzı değişiklikleri olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada biz nötrofil, lenfosit, OTH ve NLO' nın prognostik değeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Analizimizde, 'tiroid kartilaj invazyonu, T sınıflaması, Lenf nodu tutulumu, Erken-Geç evre ayrımı, Histolojik grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon' belirlenerek OTH ve NLO ile ilişkileri incelenmiştir.

Analizimiz sonucunda OTH nin karşılaştırıldığı faktörlerden hiç biri ile anlamlı ilişki taşımadığı görüldü.

NLO değerinin ise;

1. T sınıflamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu gözlendi. T3 ve T4 gruplarında T1 ve T2 ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
2. Lenf nodu tutulumuna göre gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu ve N2 grubunda N1 ve N0 a kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü.
3. Kesme değeri 2,36 olarak belirlendiğinde NLO' nun erken-geç evre öngörüsünde yaklaşık 0.6 sensitivite(duyarlılık) ve 0.6 spesifite(zgllk) değerine sahip olduğu görüldü.
4. Histolojik grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ile NLO arasında anlamlı ilişi görülemedi.
5. 1 ve 5 yıllık sağkalım analizine göre yaşıyanlar ile ex olanlar arasında anlamlı fark mevcut idi.($p<0,01$)
6. Erken evre ve geç evre hastaların kendi içindeki sağkalım analizinde her iki grup içerisinde NLO ile sağkalım arasında anlamlı ilişi tespit edildi.($p<0.05$)

Çalışmamızda ayrıca mortalite ve sağkalım araştırması planlandı.182 hastadan 81 i kliniğimizde tanı almış ve opere edilmiş hastalardan 101 i ise kliniğimizde tanı aldıktan sonra tedavisini farklı kliniklerde cerrahi veya kemoradyoterapi olarak alan hastalardan oluşmaktaydı. Hastalardan ex olanlara ve tanı ile ex tarihi arasındaki sreye ölüm bildirim sistemi, hastane elektronik dosya sistemi, medulla ilaç raporu sistemi ve telefon ile iletişim seçenekleri kullanılarak ulaşıldı.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

- 1) alışmaya alınan hastaların cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi farklı tedavi yöntemlerini kullanması nedeniyle ana patoloji spesimeni olmayan hastalarda evrelemenin klinik ve radyolojik bulgular ile yapılmış olması ve bunun patolojik evrelemeye göre daha az güvenilir olduğunun düşünülmesi.

- 2) Çalışmanın retrospektif olarak hastane arşivi ve dökümantasyonu üzerinden yapılması nedeniyle arşivleme ve dökümantasyon hatalarından etkilenmiş olması muhtemeldir.
- 3) Preop hemogram çalışma tarihi ile hastanın tanı alma tarihi ve/veya laringoskopik biyopsi tarihi arasında standardizasyon olmaması nedeniyle sonuçların etkilenmiş olabileceği düşünüldü.
- 4) Sağkalım ve mortalite çalışması yapılabilmesinin yanında, dosyalama sistemi ve ülkemizde ölüm bildirimi sisteminden kaynaklı nedenlerle ölüm nedenlerine net olarak ulaşılammış olması.



6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1) OTH değerine göre erken evre ve geç evre larinks kanseri hastaları arasında anlamlı fark görülmemiştir.
- 2) Larinks kanseri hastalarında erken ve geç evre arasında NLO 2.36 kesme değerinde kullanıldığında anlamlı fark görülmüştür.($p<0.05$)
- 3) 1 ve 5 yıllık sağkalım analizimize göre ex olan hastalar ile sağ olan hastaların NLO değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.($p<0.05$).
- 4) Erken ve geç evre tümörler kendi içlerinde kümülatif sağkalım analizi ile değerlendirildiğinde NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0.05$).

Çalışmamız NLO ile larinks kanseri prognozu arasında yapılmış az sayıdaki retrospektif çalışmadan biridir. Tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi, etken-sonuç ilişkisini göstermede yetersizliği ve bias olasılığının yüksek olmasıdır. Bu konuda prospektif olarak başlatılacak ve hastalık nedenli morbidite ve mortalitenin de incelendiği çalışmaların daha güçlü sonuçlara ulaşabileceği düşünülmüştür.

7.KAYNAKLAR

- 1) Lee Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi, 9.Baskı(çev.Metin Önerci), Ankara, 2012
- 2) Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara, 2017
- 3) Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Brennan P. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. Am J Epidemiol. 2007 ; 165(7):814-20.
- 4) Jian-Rong He Guo-Ping Shen, Ze-Fang Ren, Han Qin, Cui Cui, Ying Zhang, Yi-Xin Zeng, Wei-Hua Jia. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. Journal of the sciences and specialties of the head and neck.2012;34(12), 1769–1776.
- 5) A Retrospective Study of The Prognostic Significance of Preoperative Plasma Fibrinogen, Mean Platelet Volume, and the Neutrophil-toLymphocyte Ratio in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma
- 6) Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery 6th Ed., 2015
- 7) Byron J.Bailey & Jonas T.Johnson Baş & Boyun Cerrahisi, Otolarengoloji(çev. Nazım Korkut) 4.Baskı, 2011, Ankara
- 8) Gallus S, Bosetti C, Franceschi S et al. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12(6)514-7.
- 9) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1. Cancer base No. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
- 10) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology And Genetics of Head and Neck Tumors International Agency for Research on Cancer press Lyon; p: 108-162; 2005
- 11) William B. Armstrong, David E. Vokes, Robert H. Maisel. Malignant Tumors of the Larynx. In: Paul W, ed. Cummings Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Fifth Edition. Flint: Mosby Company; 2010:933-942
- 12) Kaya S. Larenks Kanseri; Bölüm:17. In: Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara; 539-558; 2002
- 13) Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, Wells M. Human papilloma viruses: A study of their prevalence in the normal larynx. J Laryngol Otol.; 108(4); p: 319-320; 1994
- 14) Rihkanen H, Peltomaa J, Syrjanen S. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in vocal cords without laryngeal papillomas. Acta Otolaryngol.; 114(3); p: 348-351; 1994

- 16) Gilpin DA., Hsieh CC, Kuning DT, Herndon DN. Regulation of the acute phase response genes alpha1 - acid glycoprotein and alpha1 – antitrypsin correlates with sensitivity to thermal injury. *Surgery* 1996; 119; 664-673
- 17) Jarror D, Wolf SE, Jeschke M, Papaconstatntinou J. Growth hormone attenuates the acute phase response to thermal injury. *Arch Surg.* 1997 Nov;132(11):1171-5; discussion 1175-6
- 18) Kirchner JA, Carter D. Pathology of the larynx. In :Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Ed: Mills SE Volume 2. 4 th ed. Gopson Papers Ltd, Noida, India. 2004:1007-1032.
- 19) Rosai J. Respiratory tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume 1. 9 th ed. Elsevier, China, 2004: 335-359.
- 20) Curran AJ, Irish JC, Gullane PC. Cancer of the larynx, paranasal sinuses and temporal bone. In *Essential Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Lee KJ Ed. 3rd edition. Appleton and Lange. Stamford, Connecticut, USA. 1999. p 549-572.
- 21) Köybaşıoğlu A, İleri F, Kemaloğlu YK, İnal E, Ataoğlu O, Gungor CT, Yılmaz M. Larinks kanserlerinde lenfatik metastaz bolgeleri. *Turk Otolarengoloji Arşivi.* 2000;38(2):73-79.
- 22) Teppo H, Koivunen P, Hyrynkanas K, Alho OP. Diagnostic delays in laryngeal carcinoma:Professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck* 2003; 25: 389-94.
- 23) Rosai J. Respiratory tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume 1. 9 th ed. Elsevier, China, 2004: 335-359.
- 24) Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(3):139-44.
- 25) Oki K. Dzivenu, D.Phil., and Jill O'Donnell-Tormey, Ph.D.Cancer Research Institute 2003 New York
- 26) Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer İmmünoediting. *Ann Rev İmmünol*, 2004; 22: 329-360.
- 27) Handin, RI, Lux SE, Stossel TP. *Blood*, 2nd ed, philadelphia, PA: Lippincott williams & Wilkins, 2003, Appendix 6, p. 2194
- 28) Turgeon, Mary Louise. Leukocytes: Lymphocytes and Plasma Cells. In *Clinical hematology: Theory and procedures*. Chapter 16. 5th. Ed. LippincottWilliams and Wilkins, Philadelphia,2005: 266-281.
- 29) Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes, *Am Soc Hematol, ASH 50th Anniversary Review*, 121–128, 2008.

- 30) Baer DM (ed.). Absolute neutrophil critical values, *Med Lab Observ*, 34(9):34, 2002.
- 31) Odunsi, K.; Old, L. "Tumor infiltrating lymphocytes: indicators of tumor-related immune responses". *Cancer Immunity* 7: 3, 2007.
- 32) Coates T, Baehner R; Leukocytosis and leukopenia. In Benz J, Cohen HJ, Furie B, et al: *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1994, pp 769-784
- 33) Cornutte JT: disorders of phagocyte function. In Benz J, Cohen HJ, Furie B, et al: *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1994, pp 792-818
- 34) Greenberg PD. Mechanism of Tumor Immunology. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, eds. *Medical Immunology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 568-57
- 35) Brown KA. Nonmalignant disorders of lymphocytes, *Clin Lab Sci*, 10(6):329–335, 1997.
- 36) Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149–63.
- 37) Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 126–30.
- 38) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2):74-108.
- 39) Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M et al (2009) Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 69:5383–5391
- 40) Waugh, DJ; Wilson, C. (Nov 2008). "The interleukin-8 pathway in cancer". *Clinical Cancer Research* 14 (21): 6735–41.
- 41) De Larco, JE; Wuertz, BR; Furcht, LT (Aug 2004). "The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8". *Clinical Cancer Research* 10 (15): 4895–900.
- 42) An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010; 15: 516–22.
- 43) Di Carlo E, Forni G, Lollini P, Colombo MP, Modesti A, Musiani P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. *Blood* 2001;97:339–345.
- 44) Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D et al (2000) MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 103:481–490
- 45) Kido S, Kitadai Y, Hattori N et al (2001) Interleukin 8 and vascular endothelial growth factor—prognostic factors in human gastric carcinomas? *Eur J Cancer* 37:1482–1487

- 46) McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215-9.
- 47) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagal Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–220.
- 48) Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–444.
- 49) Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:504–508.
- 50) Mallappa S., Sinha A., Gupta S. and Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer . *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 15, 323–328.
- 51) Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15–23.
- 52) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–184.
- 53) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagal Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–220.
- 54) Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2007;9:456–460.
- 55) Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00–03. *Eur J Cancer* 2009;45:1950–1958.

8. ÖZGEÇMİŞ

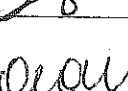
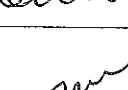
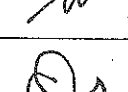
10 ocak 1992’de Kahramanmaraş’ ta doğdum. İlköğretimi Reşit Gümüşer İÖO ve Özel Beyza İÖO’ da tamamladım.2009 yılında Kayseri Fen Lisesi’ ni bitirdim. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2015 yılında mezun oldum.2015-2016 yıllarında Şanlıurfa Birecik Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak görev aldım.2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi ABD’da araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL

KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13	Tarih: 13/02/2020
	KARAR 13- Arş.Gör.Dr. Muhammet Hakan GEREKLİ'nin Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ertap AKOĞLU'nun "Larinks kanseri hastalarında yeni bir prognostik gösterge olarak nötrofil/lenfosit oranı" isimli çalışmasının adının "Larinks kanserinde nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin prognostik önemi" şeklinde değiştirmek istediğine dair vermiş olduğu dilekçesi incelenmiş olup isim değişikliğinin uygun olduğuna toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ								
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki		Katılım		İmza
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Doç.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Doç.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi .Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Fatma DUMAN Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	Raporlu
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Hiz. YO.	K	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	Katılmadı

ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BORAZAN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

