

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LARENKS KANSERİ TANISINDA DİFFÜZYON MR'IN TANIYA
KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayhan UMAY**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

Radyoloji Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

Doç. Dr. Ayşe Murat AYDIN

Yrd. Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen baŐta tez yönetmeni hocam Doç. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR olmak üzere tüm hocalarıma, Kulak Burun Boğaz bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Erol KELEŐ'e, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma ve her zaman bana destek olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Çalışmanın amacı larenks kanserlerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) yararlılığını saptamaktır.

Yirmi larenks kanserli olguda difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntüleme (EPI) çalışıldı. Larenks normal tarafta görünür difüzyon katsayısı = apperent diffusion coefficient (ADC) değerlerinin, b 100 için $0,000661 \pm 0,000352$ mm²/sn, b 600 için $0,000610 \pm 0,000157$ mm²/sn, b 1000 için $0,000502 \pm 0,0002$ mm²/sn olarak ölçüldü. Patolojik bölgede ADC değerleri b 100 için $0,00295 \pm 0,000786$ mm²/sn, b 600 için $0,00197 \pm 0,000570$ mm²/sn, b 1000 için $0,00142 \pm 0,000400$ mm²/sn olarak ölçüldü.

Larenks kanserli olgularda patolojik tarafın ADC değerleri normal larenks kısmına göre belirgin olarak yüksek bulundu. Patolojik ve normal taraftaki b 100, b 600 ve b 1000'de ölçülen ADC değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık izlendi. Patolojik taraftaki ADC değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı, b 100 ve 600 ile b 600 ve b 1000 arasındaki karşılaştırmada korelasyonları (R) anlamlı olarak izlendi.

Larenks kanserli olguların erken tanı ve tedavisinin planlanması açısından difüzyon ağırlıklı görüntüleme yararlı olabilmektedir ve kısa süre içerisinde kullanılabilir önemli bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, larenks kanseri, ADC.

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO DIAGNOSIS OF LARYNX CANCER

The aim of this study is determine usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for larynx cancers.

Diffusion-weighted echo-planar imaging were studied in 20 patients with laryngeal cancer. Measured apperent diffusion coefficient (ADC) values of b 100, b 600, b 1000 at normal laryngeal region were $0,000661 \pm 0,000352$ mm²/sec, $0,000610 \pm 0,000157$ mm²/sec and $0,000502 \pm 0,0002$ mm²/sec, respectively. ADC values of b 100 b, 600 b and b 1000 at pathological region were $0,00295 \pm 0,000786$ mm²/sec, $0,00197 \pm 0,000570$ mm²/sec and $0,00142 \pm 0,000400$ mm²/sec, respectively.

Apperent diffusion coefficient (ADC) values of the pathological region in cases with laryngeal cancers were found significantly higher than normal laryngeal region. Measured ADC values at b 100, b 600 and b 1000 in pathological and normal regions were compared between themselves and significant difference was observed. ADC values at pathological region were compared between themselves and their correlations (R) were observed as significant in the comparison among b 100, b 600, b 1000.

Diffusion weighted imaging (DWI) may be useful for the planning of early diagnosis and treatment and also it is an important imaging modality to use in a short time for patients with laryngeal cancers.

Keywords: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, larynx cancer, ADC.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Larenks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi	2
1.1.1.1. Larenks Anatomisi	2
1.1.1.2. Larenks Embriyolojisi	6
1.1.1.3. Larenks Histolojisi	7
1.1.1.4. Larenks Fizyolojisi	8
1.1.1.5. Larenks Kanserleri	9
1.1.1.5.1. Epidemiyoloji	9
1.1.1.5.2. Etyoloji	10
1.1.1.5.3. Patoloji	10
1.1.1.5.4. Tanısı	11
1.1.1.5.5. Öykü	12
1.1.2. Fonksiyonel MRG	15
1.1.2.1. Difüzyon MR Görüntüleme	15
1.1.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Elde Edilmesi	18
1.1.3. Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme (DAG)	18
1.1.3.1. Difüzyon Ağırlıklı MRG’de Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi	19
1.1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı MRG’nin Bazı Klinik Kullanım Alanları	20
1.2. Larengeal Kanserin Evrelemesi	22
1.2.1. Tedavi	24
1.2.2. Cerrahi Tedavi	25

1.2.3 Radyoterapi	27
1.2.4. Kemoterapi	27
1.2.5 Larenks Kanseri Tedavisinde Görülebilen Komplikasyonlar	28
1.2.6. Total Larenjektominin Yol Açtığı Fonksiyon Kayıpları	28
1.2.7. Komplikasyonlar	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Çalışma Grubu	30
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	30
2.3. Görüntülerin Analizi	31
2.4. İstatistiksel Analiz	31
3. BULGULAR	32
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Evrelendirme Tablosu	24
Tablo 2. Farklı b değerlerindeki ortalama ADC değerleri	34
Tablo 3. Normal ve patolojik b değerlerinin kendi içlerindeki korelasyon tablosu	34
Tablo 4. b değerlerinin kendi içlerinde karşılaştırma tablosu	35
Tablo 5. Patolojik ve normal b değerlerinin korelasyon tablosu	36
Tablo 6. Patolojik ve normal b değerlerinin karşılaştırma tablosu	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Larenks'in genel anatomik görünümü	2
Şekil 2. Larenksin üç anatomik bölgesi ve alt bölgeleri	3
Şekil 3. Pozitif yüklü protonların spin hareketi	13
Şekil 4. Hidrojen atomlarının manyetik alan dışında ve manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması	14
Şekil 5. İzotropik ve anizotropik difüzyon	16
Şekil 6. Spin eko difüzyon MR diyagramı	16
Şekil 7. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı	18
Şekil 8. Difüzyon görüntüleme	20
Şekil 9. Larenks kitlesinde ADC ölçümü (b 100)	33
Şekil 10. Larenks kitlesinde ADC ölçümü(b 600)	33
Şekil 11. Larenks kitlesinde ADC ölçümü(b 1000)	34
Şekil 12. B değerlerine göre ADC ortalama değerleri	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC	: Apperent Diffusion Coefficient
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EP	: Ekoplanar
EPI	: Eko-planar görüntüleme
FOV	: Field of view
İJV	: İnternal juguler ven
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NB	: Normal b değeri
NTL	: Near total larenjektomi
NEX	: Number of Excitations
PB	: Patolojik b değeri
RF	: Radiofrekans
SE	: Spin eko
SAS	: Spinal aksesuar sinir
SE-EPI	: Stimulated-Ekoplanar İmaging
SKM	: Sternoklinoidomastoid kas
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T	: Tesla
TE	: Echo Time
TL	: Total larenjektomi
TR	: Repetition Time

1. GİRİŞ

Tüm dünyada ve Türkiye’de tüm malignitelerin % 2-5’ini oluşturan larenks kanserleri, günümüzde endoskopi ve stroboskopinin kullanımının artmasıyla erken teşhis edilebilmekte ve uygun tedaviyle sağkalımı ve hayat kalitesi iyi sonuçlar vermektedir. Erken evrede tanı konan larenks kanserlerinde radyoterapi veya parsiyel larenjektomi ile ses ve larenks fonksiyonları korunarak hastanın morbiditesi düşük olmakta ve sosyal hayat kalitesi yüksek olmaktadır. Buna karşılık larenks kanserli hastalar çoğu kez ileri evre tümörlerle başvurmakta ve parsiyel cerrahi veya radyoterapi şanslarını yitirmektedirler. Bu gibi durumlarda kanser cerrahisinde ilk prensip hastalığın tedavisi ve hastanın hayatta kalma süresinin artırılması olduğundan, larenksin fonksiyonları ikinci planda tutularak total larenjektomi gibi radikal yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bununla birlikte total larenjektomi sonrası hastaların kliniği parsiyel olanlara göre daha rahat seyrederek. Hastanede yatış süreleri ve sosyal hayata dönüş süreleri daha kısadır (1, 2).

Hayat kalitesi birey üzerinde etkili olan tüm durum ve faktörleri kapsar. Total larenjektomi tekniği ipsilateral hemitiroidektomi ile birlikte geniş alan eksizyonunu içine alır (3, 4). Birçok klinikte hemitiroidektomi larenjektomi operasyonunda rutin olarak uygulanmıştır. Fakat larengeal kanserlerde tiroid cerrahisi için rutin bir görüş yoktur. Larengeal cerrahide tiroid bezine infiltrasyon bulgusu olmadan hemitiroidektomi ve istmusektomi uygulanması tartışmalı bir konudur. Bu şekilde tedavi edilen olgularda hipotiroidi görülme sıklığı %25’e ulaşır (5). Postoperatif radyoterapi alması durumunda oran %70’e çıkar (6) Kanser tedavisinde geleneksel amaç, hastalığın ortadan kaldırılması ve hastanın yaşam süresinin uzatılmasıdır. Günümüzde ise hastanın tekrar sosyal ve ekonomik hayata kazandırılması, bireyin içinde bulunduğu toplum ile ilişkileri gibi yaşamı ilgilendiren pek çok konuda mutlu olabilmelerini sağlayarak hayat kalitesinin arttırılmasına yardımcı olmakta uygulanacak tedavi göz önünde bulundurulmaktadır. Kanser tedavisine yaklaşımda bu faktörler iyi değerlendirilip hastalığın ve tedavilerinin insanların hayatlarını ne derece etkilediği konusunda bilgi sahibi olunmalıdır. Bu yüzden tedavinin etkinliğini ölçmek ve değerlendirmek için birçok araştırma yapılmıştır (7-12).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1948’de, sağlığı "yalnızca hastalığın bulunmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir iyilik hali" olarak tanımlamasından

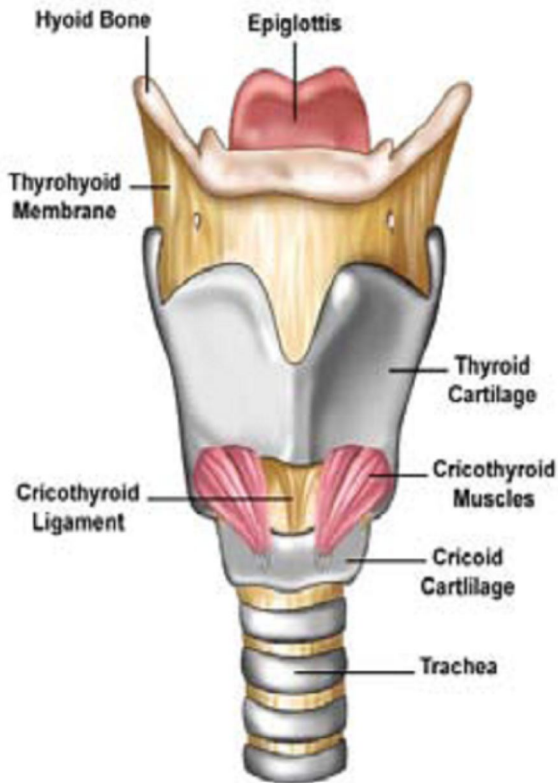
sonra, sağlıkla ilişkin iyilik halinin ölçülebilmesi için, hayat kalitesi kavramı sağlık hizmetleri uygulamaları ve araştırmalarında giderek artan bir önem kazanmıştır (13). Hastalık nedeniyle uygulanan tedavi metotlarının etkinliği değerlendirilirken, normal günlük hayatlarına dönüş süreleri ve bu tedavilerin ekonomiye olan yükü de göz önünde bulundurulmaktadır (14).Yurdumuzda ise bu konuda yapılmış sayılı çalışma bulunmaktadır (12,15-18).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Larenks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi

1.1.1.1. Larenks Anatomisi

Larenks; kıkırdak, kas ve fibroelastibaglardan oluşan, dil kökü ile trakea arasında ve servikal 3-6 (C3-C6) vertebralar seviyesinde yerleşen, havanın trakeaya giriş ve çıkışını kontrol eden, üst solunum yollarının ses oluşturabilen ve yutma sırasında bir sfinkter gibi görev yapan özelleşmiş önemli bir bölümdür (şekil 1).



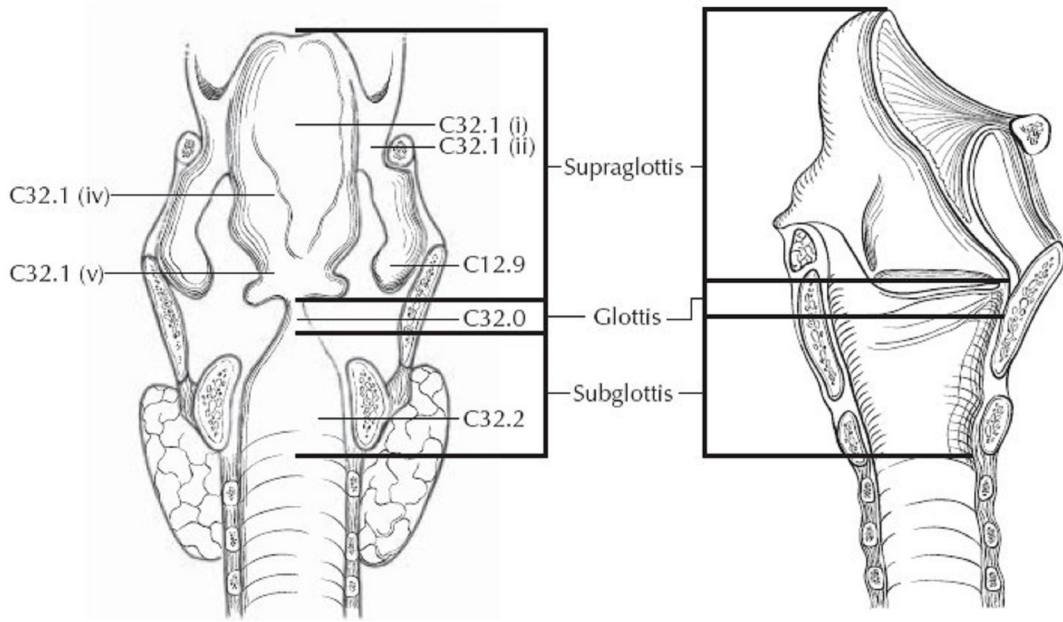
şekil 1. Larenks'in genel anatomik görünümü

Larenksin asıl iskeleti üçü tek ve üçü çift olmak üzere dokuz adet kıkırdaktan oluşur. Tek kıkırdaklar; tiroid, krikoid ve epiglot kıkırdaklardır. Çift kıkırdaklar; aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklardır (19). Anterolateral duvarını tirohyoid membran, tiroidin laminası, krikotiroid adale ve membran, krikoidin ön

kornusu yapar. Posterior sınırını ise, ariepiglottik foldlar, aritenoid kartilajlar, interaritenoid boşluk ve krikoid kartilajı kaplayan mukozadır. Vallecula, piriform sinüs ve postkrikoid bölge superior ve inferior hipofarenks alanlarıdır (1).

Larenks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak üç bölgeye ayrılır (Şekil 2):

1. Supraglottik bölge
2. Glottik bölge
3. Subglottik bölge



Şekil 2. Larenksin üç anatomik bölgesi ve alt bölgeyi

supraglottis, glottis (C32.0) ve subglottis (C32.2) ve piriform sinüs (C12.9). Supraglottis alt bölgelerinde, suprahıyoid epiglot (i), ariepiglottik fold, larengeal giriş (ii), infraıyoid epiglot (iv) ve ventriküler bantlar veya yalancı kordlar (v) (20).

Supraglottik bölge; Epiglotun tepesinden larengeal ventrikülün apeksine uzanır. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik foldlar, aritenoid kartilaj'ın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir. Daha önceleri epiglotun suprahıyoid bölümü ve ariepiglottik foldları içeren larenksin marjinal zonu epilarenks olarak adlandırılıyordu. Marjinal bölgedeki bu tümörler daha çok hipofarengeal lezyonlar gibi davranmasına rağmen bu bölge supraglottik larenks içinde incelenir.

Supraglottis ve glottis ventrikülde ayrılırlar. Anatomik olarak gerçek sınır, kord vokalin skuamöz epiteli ile ventrikülün respiratuar mukozasıdır. Klinik olarak bunu belirlemek zordur. Pratik olarak sınır, ventrikülün apeksidir. Ventrikül tabanı,

glottik alanın parçası olarak düşünülür. Lateral duvar, çatısı ve sakkül supraglottik larenks olarak düşünülür.

Glottik bölge; Ventrikül apeksi ile bu noktanın 1 cm altından geçen horizontal plan arasındaki bölgedir. İki gerçek vokal kord, anterior ve posterior kommissürleri içerir. Glottis gerçek vokal kordun orta bölümünde en uzundur ve yaklaşık 5 mm'dir. Anterior kommissürde 2-3 mm'ye iner.

Subglottik bölge: Glottis ve subglottis arası sınır, vokal kordun serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottisin alt sınırı da krikoid kıkırdagın inferior kenarıdır (19).

Larenksin Membran ve Bariyerleri: Larenksin bağ doku bariyerleri larengeal kompartmanlar için sınır olarak hizmet eder. Larenksin bağ doku bariyerleri bazı yerlerde daha iyi gelişmiş elastik lifler içeren fibröz doku parçasıdır. Alt kısım (conus elasticus, krikovokal membran) kuadrangüler membrandan ventrikül ile ayrılır.

Krikovokal membran (conus elasticus) larenksin alt kısmını sarar. Önde orta hatta krikotiroid ligamenti oluşturacak şekilde birleşir. Krikoid kıkırdagın üst kenarına doğru tutunarak yanlara doğru ilerler. Yukarıda ise, önde tiroid kıkırdak, alt kenarında orta hatta birleşir. Serbest kenarı vokal ligamenti oluşturacak şekilde arkaya doğru ilerler. Üstte arkada vokal proçese tutunarak sonlanır. Bu membran glottis ve subglottisi paraglottik mesafeden ayırır.

Kuadrangüler membran, önde epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar. Her iki tarafta arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kıkırdagın medial yüzüne tutunur. Üstte ve altta iki serbest kenarı bulunur. Üstteki serbest kenarı ariepiglottik foldu, alttaki serbest kenar ise ventriküler foldu oluşturur.

Anterior kommissur tendonu (Broyles tendonu), her iki vokal ligament önde birleştikten sonra tiroid kıkırdağa tutunur. Bu bölgede tiroid kıkırdağın iç perikondriumu yoktur. Bu durum anterior kommissur lezyonlarının kolayca tiroid kıkırdağa invazyon yapmasını sağlar. Anterior kommissur tendonu lateral subglottik tümörler için sınırlayıcı olmasına rağmen büyük glottik ve orta hatta yerleşmiş supraglottik tümörler için bir geçiş yoludur. Tirohiyoid membran, tiroid kıkırdak üst kenarı ile hiyoid kemik korpusu ve büyük boynuzunun alt kenarı arasında uzanır. Preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur.

Krikotiroid membran tiroid kıkırdağın alt kenarından krikoid kıkırdağın üst kenarına uzanır.

Larenks Kompartmanları

Reinke boşluğu; vokal ligamentin üzerini örten mukoza gevşek olduğu için burada potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşluk vokal kord boyunca uzanır. Bu bölgenin lenfatik drenajının çok az olması erken glottik kanserlerinin düşük lenf nodu metastazını açıklar.

Preepiglottik boşluk; üstte hiyoepiglottik ligament ve vallekula mukozası, önde tirohiyoid membran ve tiroid kıkırdak, arkada epiglot ve tiroepiglottik ligament ile sınırlıdır. Bu boşluk, areolar yağ dokusu, lenfatik ve kan damarlarını içerir. Paraglottik boşluk; ventriküllerin lateralindeki boşluktur. Dısta tiroid laminalar, inferomedialde konus elastikus, medialde larengeal ventrikül, süperomedialde ise kuadrangüler membran ile sınırlıdır. Bu boşluk önde preepiglottik boşluk ile bağlantı kurar. Bu boşluğa yayılan tümörler, üstte tirohiyoid membrandan, altta da krikotiroid membrandan larenks dışına yayılabilir. Paraglottik boşluğun arka duvarı sinüs priformis mukozası ile kaplıdır (21-23).

Rima glottidis (Mizmar aralığı); önde plika vokalis'ler, arkada aritenoid kıkırdakların tabanları ile vokal prosesler arasındaki açıklıktır. Larenks'in en dar yeri rima glottidis'tir. Fakat genişliği ve şekli solunum ve seslenme sırasında değişir (24, 25).

Larenksin Damarları

Arterler: Arteria (a.) laringea superior, a. laringea inferior

Venler: Arterleri ile birlikte uzanır. Vena (V.) laringea superior, v. Tiroidea superior'a, bu da v. jugularis interna'ya açılır. V. laringea inferior ise v. Tiroidea inferior'a bu da v. brakiosefalika sinistra'ya açılır.

Lenf drenajı: Larinks lenfatikleri süperfisyal (intramukozal) ve derin (submukozal) gruba ayrılır. Süperfisyal sistem birbiriyle ilişkili olmayan sağ ve sol taraflara bölünür. Derin lenfatik sistem kanser yayılımında önemlidir. Larinksin supraglottik, glottik ve subglottik bölgeleri submukozal bağ dokuda yer alan bariyerlerle birbirinden ayrılmışlardır. Supraglottik larenks bukko-farengeal tomurcuktan gelişir, glottik ve subglottik larenks ise trakeobronşial tomurcuktan gelişir. Bu nedenle supraglottik ve glottik-subglottik bölgelerin drenaj paternleri

farklıdır. Laringeal lenfatikler en yoğun olarak supraglottik larenkste bulunur ancak petiolus ve tiroepiglottik ligament bölgelerinde bu lenfatik ağ seyrekleşir. Supraglottik lenfatik akım mediolateral yönde seyrederek. Epiglotta akım sadece laterale doğru değil, aynı zamanda dil kökü ve vallekulaya doğrudur. Glottik bölgenin lenfatik sistemi seyrek.

Vokal kord mukozasında seyrek prekollektör lenfatik damarlar saptanmış, hiç lenf kollektörü saptanmamıştır. Vokal kordların subepitelial bağ dokusu tabakasındaki lenfatik ağ aritenoidler bölgesinde çok zengindir. Anteriora doğru gidildikçe bu ağ zayıflamaya başlar ve vokal kordların en ön kısımlarında neredeyse hiç yoktur. Ancak anterior komissür bölgesinde iç perikondrium tabakası bulunmadığından ve lenfatik ve kan damarları nispeten daha fazla olduğundan, bu bölge istisna teşkil eder. Glottik seviyede en fazla sayıda ve en büyük çapta lenf damarları muskulus vokalis içinde bulunur ve bu seviyede 2- 3 adet kollektör damar mevcuttur. Glottik bölgenin lenfatik kanalları temel olarak supraglottik larenkste dökülür. Subglottik lenf akımı endolaringeal boşluğu, ventral bölgede; konus elastikus ve dorsal bölgede; krikotrakeal ligament bölgesinde bulunan kollektörler aracılığıyla terk eder (24, 25).

Larenksin innervasyonu

Larenks, X. kafa çifti nervus (n.) vagus'un dalları olan n.laringeus superior ve n.laringeus rekürrens tarafından innerve edilir. Plika vokalis'lerin üzerinde kalan larenks mukozasının innervasyonu n. laringeus superior'un internal dalı tarafından gerçekleştirilir. Plika vokalis'lerin altında kalan mukoza bölümü ise n. Laringeus rekürrens tarafından innerve edilir. M. krikotiroideus hariç bütün larenks kaslarının motor siniri n. laringeus rekürrenstir. M. krikotiroideus ise n. laringeus superior'un r. eksternus'u tarafından innerve edilir (24, 25).

1.1.1.2. Larenks Embriyolojisi

Larenks ve trakeobronşial ağacın embriyolojik gelişimi 4. haftada median laringotrakeal yarık şeklinde farinks ventral duvarından başlar. Oluşan yarık derinleşir ve kenarları bir septum olacak şekilde kaynaşarak laringotrakeal tüpü oluşturur.

Kaynaşma kaudalden başlayarak kraniale doğru uzanır ama kranial uçta farinkse açıldığından kaynaşma olmaz. Oluşan tüp respiratuvar epitelin geliştiği

endoderm ile kaplanır. Kranial uçtan larinks ve trakea gelişirken, kaudal uçtan iki lateral çıkıntı oluşarak bronşlar ve sağ ve sol akciğer lobları gelişir (26).

Larenksi döşeyen epitel endoderm kökenli olmasına karşılık, kıkırdak ve kasları ile dördüncü ve altıncı faringeal arkus mezenşim kaynaklıdır. Bu mezenşimin hızla proliferasyonu sonucu, laringeal orifisin görünümü, sagittal bir yarıktan T şeklindeki bir açıklığa dönüşür. Daha sonra bu iki arkusun mezenşimi tiroid, krikoid ve aritenoid kıkırdaklara dönüştüğünde laringeal orifisin karakteristik erişkin yapısı tanımlanabilir hale gelir (27, 28). Larinks kıkırdakları 4. ve 6. faringeal arkustan farklanır. Kıkırdakların oluşumu sırasında, laringeal epitel de hızla çoğalarak lümenin geçici olarak tıkanmasına neden olur. Larinks rekanalizasyonu 10. hafta civarında gerçekleşir. Vakuolizasyon ve rekanalizasyonun ardından, laringeal ventrikül adı verilen bir çift lateral çukur oluşur. Bu çukurlar, ileride yalancı ve gerçek vokal kordlara farklılaşacak olan doku katlantılarıyla çevrelenmiştir (27-29). Epiglottis 3. ve 4. faringeal arkusların proliferasyonu sonucu gelişen hipobrankial kabarıntıdan farklanır. Larenks ve epiglottis gelişimlerini doğumdan sonra üç yaşına kadar devam ettirirler.

1.1.1.3. Larenks Histolojisi

Epiglottis, elastik kıkırdaktan oluşur. Yutkunma sırasında larinks girişini kapatarak hava yoluna herhangi bir yabancı cisim girmesini önler. Hem lingual, hem laringeal yüzü vardır. Lingual yüzün tümü ve laringeal tarafın üst bölümü çok katlı yassı epitel ile döşelidir ve az sayıda tat cisimciği içerir. Laringeal yüzün alt bölümü silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitele dönüşür. Epitel altında karışık seröz ve müköz bezler vardır (27, 28, 30). Epiglottisin altındaki mukoza, larinksin lümenine uzanan iki çift katlantı yapar. Üstteki çift yalancı ses tellerini (vestibüler katlantıları) oluşturur.

Bunlar solunum epiteli ile döşelidir ve epitelin altında lamina propria çok sayıda seröz bezler bulunur. Alttaki çift katlantı ise gerçek ses telleridir (vokal katlantılar). Vokal katlantıların içinde elastik liflerden zengin vokal ligamentler ve çizgili kaslar yer alır. Üzeri çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Ligamentlere paralel olarak katlantı ve ligamentteki gerilimi düzenleyen ve iskelet kası demetlerinden oluşan ses kasları (vokalis kasları) yer alır. Hava katlantılar arasında sıkıştırıldığı

zaman bu kaslar değişik frekanslarda seslerin olusmasını sağlar (27-30). Larinksin diğer bölümleri solunum epitelyumi ile döşelidir ve trakeayla devamlılık gösterir.

1.1.1.4. Larenks Fiziyojisi

Larinksin çok önemli fonksiyonları vardır. Larinks cerrahisi sırasında tümörün tamamen çıkarılması yanında bu fonksiyonların korunması veya en azından postoperatif dönemde rehabilitasyona izin verecek bir cerrahi planlamanın yapılması hastanın yaşam kalitesini artırmak bakımından son derece önemlidir (31).

1. Sfinkter fonksiyonu: Solunum ve sindirim yolları farinkste çapraz yapar. Bu da aşağı solunum yollarının korunmasını gerektirir. Bu görevi larenks üstlenir. Yutma sırasında larenksin kapanması larenks fiziyojisinin en hayati yönü olup akciğerleri sıvı ve katı gıdaların girişinden korur. Larenksin kapanması; rima glottisin kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi ile üç basamakta gerçekleşir. Erişkinde epiglotun düz, kalkan gibi oluşu yutulan gıdanın yanlardan piriform sinüslere geçmesini sağlar. Epiglot lokmayı larenks girişinden uzaklaştırmaya yardım eder. Ancak epiglotun cerrahi olarak çıkarılması, bu organın larenksin korunmasında önemli bir rolü olmadığını göstermiştir. Larenksi döşeyen titretilmiş tüylü epitel, üzerindeki mukus ve yabancı parçacıkları ağıza doğru sevk eder. Larenksin sfinkterik fonksiyonu larenksteki üç kas katının koruyucu adduksiyonu sonucu olur. Bunlar yukarıdan aşağı doğru; epiglot, ariepiglot plikalar, ventriküler bandlar ve vokal kordlardır. Larenksin sfinkter görevinin başlaması için iki taraflı superior larengeal sinirin uyarılması gerekir. Glottik refleksin uzaması ile oluşan laringospazm sonucu ölüm görülebilir.

2. Solunum fonksiyonu: Solunum merkezi medulla oblongatadadır. İspirasyonun başlaması için n. larengeus inferiorun uyarılması ile glottik açılma başlar. Glottisin açılması m. krikoaritenoides posterior tarafından sağlanır. Sonra frenik sinirin uyarılması ile diyafragma aşağı iner ve inspirasyon oluşur.

3. Fonasyon fonksiyonu ve konuşmada rolü: Larinksin en az anlaşılan ve üzerinde halen çalışılan fonksiyonudur. Larinksin en ileri fonksiyonu olarak kabul edilir. Konuşma fonksiyonu jeneratör sistem, vibratör sistem ve rezonatör sistemin kombine olarak çalışması ile oluşur.

4. Yutmaya yardımcı rolü: Yutma esnasında adalelerin sfinkter etkisi ile larenks girişi kapanır. Epiglotun yanlarından lokmanın özefagusu kayması sağlanır.

Ayrıca yutma sırasında larenksin yükselmesi lokmanın özefagusa girişine yardım eder. Larinks girişinin dil kökü altında kalması ile lokma özefagusa gider.

5. Öksürük ve ekspektoratif fonksiyon: Larenks öksürük ve balgamin dışarı atılmasına yardımcı olur. Öksürük istemli veya istemsiz olarak meydana gelebilir. Derin inspiryumla glottis kapanır. Ekspiryum adaleleri kasılarak intrapulmoner basınç artar. Glottis aniden açılır açılmaz hızla çıkan hava ile birlikte aşağı solunum yollarındaki sekresyonu veya yabancı partikülleri dışarı atar. Bu nedenle öksürük koruyucu fonksiyon görür.

6. Emosyonel fonksiyonu: Larenks kişinin psikolojik durumuna göre (örneğin heyecan, üzüntü, ağlama, esneme hallerinde) ses değişiklikleri meydana getirir.

7. Dolasına yardımcı fonksiyon: Trakeobronşial sistemde ve akciğer parankimindeki basınç değişikliklerinin etkisi ile kan dolaşımına bir pompa gibi etki yapar.

8. Fiksatif fonksiyon: Larenksin fiksatif fonksiyonu karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak verir. Bu amaçla larenks kapanarak intratorasik basıncın artırılmasına yardımcı olur. Öksürme, defekasyon, miksiyon, kusma ve doğum ıkınması gibi durumlarda rima glottisin kapanması ile toraks içine hava kapatılır. İstemli olarak yapılan bu kapatma işlemi mekanik bir yardım sağlamaktadır (31).

1.1.1.5. Larenks Kanserleri

1.1.1.5.1. Epidemiyoloji

Larenks kanseri tüm vücut malignitelerinin % 2-5'ni, baş-boyun malignitelerinin ise % 25'ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında 10270 yeni larenks kanseri tespit edilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı kayıtları incelendiğinde 1999 yılı verilerine göre larenks kanserinin tüm kanserlerin %5,62'sini oluşturduğu görülmektedir. Larenks kanseri en sık 5-7 dekadlar arasında görülmekte olup erkek/kadın oranı 5/1-20/1 arasında değişmektedir (1, 32). Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen sigara içen ve erkeklerle aynı işlerde çalışan kadınların sayısının artmasıyla aradaki fark azalmaktadır (33).

1.1.1.5.2. Etyoloji

Etyolojide herediteden, hormonlara, çevre ve hava kirliliğine, asbest ve tahta tozundan kömür ve metal partiküllerine, virüs enfeksiyonlarından diyete dek birçok etken sorumlu tutulurken, karsinojen olduğu kesinlikle ispatlanan en mühim etmen sigaradır (34, 35). Larenks kanserinin etiyolojisinde sigara ve alkol kullanımı en sık neden olmasına karşın özellikle sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserinde larengofarengeal reflü'nün neden olabileceği düşünülmektedir (36, 37). Ayrıca reflü postkrikoid kanserde sık görülmektedir. Sigaradaki kanserojen maddenin nikotin değil, polisiklik aromatik hidrokarbonları içeren rezidü katran olduğu belirtilmektedir (38). Diğer önemli etyolojik faktör alkol olup tütün ile birlikte sinerjik etkisi gösterilmiştir (33). Alkol, glottik lezyonlardan çok, supraglottik tümörlerde kanserojen etki gösterir (38). Alkol ve sigara kullanmayan bazı aşırı dindar gruplar da (Mormonlar, 7. Gün Serüvencileri, Parsiler) ve bazı radikal gruplarda (Kuzey Amerika Yahudileri, Kuzey ve Güney Amerika Kızılderilileri) larenks kanseri oranı düşüktür (39).

1.1.1.5.3. Patoloji

Larenksin premalign lezyonları genellikle lökoplaki olarak adlandırılır. Mikroskopik olarak hiperkeratozdan, epitelin yaygın displazisine kadar uzanırlar. Hafif ve orta derecede displazi bu iki ucun arasındadır. Karsinoma insitu skuamöz epitelin bazal membrana invazyon yapmayan kanseridir ve kanserin en erken formudur. Bu lezyon metastaz yapmaz ve genellikle mikrolarengoskopi ile eksizyon veya lazerle tedavi edilir. Rekürren karsinoma insitu genellikle radyoterapi gerektirir. Skuamöz hücreli karsinoma larenksin en sık kanseridir. Spindle cell, verrüköz karsinoma gibi varyantları vardır.

Differansiyasyon derecesine göre;

- İyi diferansiye
- Orta derecede diferansiye
- Az diferansiye veya undiferansiye olarak sınıflandırılır.

Differansiyasyon derecesi bazen tedavi kararında önemli olabilir. Az diferansiye kanserler radyoterapiye daha iyi yanıt verirler. İyi diferansiye kanserlerde erken metastaz riski daha azdır ve sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilirler.

Düşük insidanslı diğer larenks kanserleri;

- Küçük hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinoma
- Adenokarsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Sarkomlar (kondrosarkom, fibrosarkom, rabdosarkom vb.) (40).

Larenks kanserleri lokalizasyonlarına göre supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik olarak 4 grupta incelenir.

Supraglottik kanserler; epiglotun serbest kenarından ventriküle kadar olan alana lokalize tümörlerdir. Supraglottik bölgenin lenfatikten zengin olması nedeniyle lenfatik yayımları kolay olan tümörlerdir. Kolayca tiroid kıkırdağa penetre olabildiklerinden ve preepiglotik alana yayılabildiklerinden prognozu kötüdür.

Glottik kanserler; genellikle vokal kordu ve ön komisürü tutarlar. İyi diferansiye tümörler olmaları ve kordların lenfatikten fakir olması nedeniyle prognozu iyidir.

Subglottik kanserler; ön komisürde vokal kordların serbest kenarının 2-4 mm ve vokal çıkıntılarının ucundan 5-7 mm kadar aşağısından başlayarak krikoid alt kenarına uzanırlar.

Transglottik kanserler; supraglottik ya da subglottik bölgeyi tutan ve ventrikülü vertikal olarak geçen kanserlerdir. Erken dönemde paraglottik alana yayıldıklarından prognozları kötüdür (41, 42).

1.1.1.5.4. Tanısı

Larenks kanseri tanısında kritik nokta şüphe duymaktır. Yetişkin hastalarda 2 haftayı geçen ses kısıklığı larenks muayenesini gerektirir. Bu muayene indirekt ayna muayenesi ve endoskopik görüntülemeyi içermelidir.

Sigara içicilik öyküsü bu potansiyel riski oldukça artırır, gastroözefajial reflü daha az önemli bir risk faktörüdür. Ses kısıklığı glottik tutulumun göstergesidir ve medikal tedaviyle gerilemeyen karakterdedir. Glottik lezyonlar daha erken tanı alırlar çünkü ses kısıklığı hasta ve çevresi tarafından hemen farkedilir. Supraglottik kanser çok geç tanı alabilir. Semptomları çok gizli ve şüphelidir ve sadece boğazda irritasyon bulguları olabilir. Tümör büyüdükçe boğazda takılma hissi, kulak ağrısı ve disfaji daha belirgin hale gelir. Ses kısıklığı tümörün transglottik hale geçtiğini ve biyolojik olarak daha agresif davranış aldığını gösterir. Tezat olarak “sıcak patates

sesi” sadece epiglotu tutan vejetan tümörden kaynaklanabilir. Subglottik tümörler genellikle ekzofitik büyümeleri sebebiyle hava yolu tıkanıklığı bulgusu verirler.

Kanserin kesin tanısı sadece biyopsiyle ve patolojik olarak konur. Biyopsi indirekt larengoskopiyle, fleksibl endoskopiyle yapılabilir ama genellikle genel veya lokal anestezi altında direkt larengoskopiyle yapılır. Bu esnada tümörün yayılımı hakkında bilgi edinilir ve özefagus ve trakeobronşial ağaçta diğer senkron primer lezyonlar açısından değerlendirme yapılır. Hacimli lezyonlarda genel anestezi entübasyon için trakeotomi gerekebilir. Bu tür durumlarda biyopsiyi frozen kesitlere göndererek eş zamanlı gerekli cerrahi planlayan klinikler de vardır (40, 42).

1.1.1.5.5. Öykü

Fizik muayene: Eksternal larenks muayenesinde, ilerlemiş olgularda larenks üzerinde kitle ve kızarıklık görülebilir. Yine ilerlemiş olgularda palpasyonda larenksin ağrılı ve hassas olması, larenks iskeletinde genişleme, fizyolojik krepatasyonun kaybolması, tirohyoid ve krikotroid membran bölgesinde dolgunluk gibi bulgular tespit edilebilir. İndirekt, direkt (genellikle fiberoptik laringoskopi, gerekli durumlarda rijid endoskop) ve mikrolaringoskopi ile videolaringoskopi yeterli inceleme olanağı sağlar. Bu muayenelerde lezyonun yeri (supraglottik, glottik, transglottik veya subglottik), yayılım bölgeleri, görünümü (ekzofitik, infiltran, ülseratif, ülsere-vejetan vs) ve vokal kord hareketleri özellikle kaydedilmelidir. Eksternal boyun muayenesinde, lenfatik metastazları tespit amacıyla tüm boyun bölgeleri dikkatle palpe edilmelidir.

Radyolojik incelemeler: Tümörün lokal ve bölgesel yaygınlığı tedavi öncesi evrelendirme ve ikinci primer tümör araştırılması için kontrastlı boyun ve toraks BT ile batın USG bazı kliniklerde rutin olarak yaptırılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi larengeal iskelet hakkında daha iyi bulgu verirken, MR larengeal ve boyun yumuşak doku infiltrasyonunu göstermede daha etkindir. Gerekli görülen olgularda kemik sintigrafisi, beyin MR çalışılabilir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çok pahalı bir yöntem olması nedeniyle kullanımı kısıtlı olup, bu yöntem kesin histopatolojik tanı konulamayan olgularda ve tedavi sonrası lokal ve bölgesel nüks ile uzak metastaz araştırmalarında kullanılmaktadır.

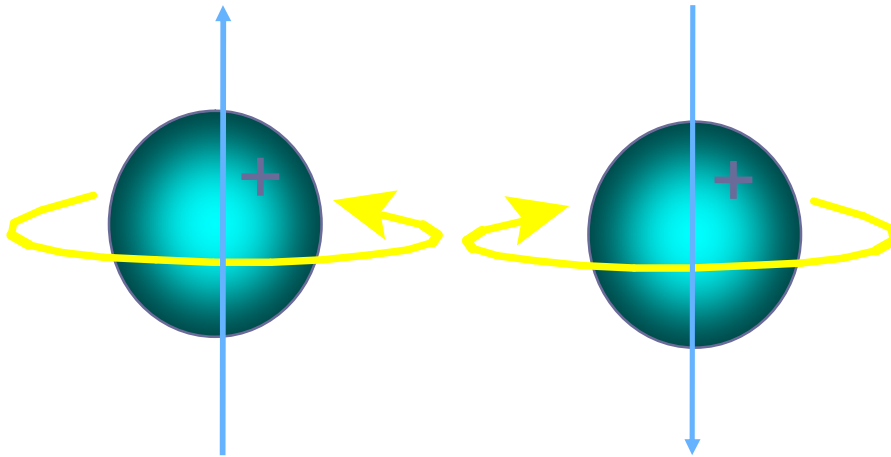
Bronkoskopi ve özofagoskopi: Aynı anda ikinci primer tümör varlığının ve tümörün yayılımının tespiti açısından önemlidir.

Biyopsi: Kesin tanı için gereklidir. Tümörün histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi değerlendirilmelidir.

Manyetik Rezonans Fiziği:

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme yöntemidir (43, 44). MRG’de kuvvetli bir manyetik alan, radyofrekans pulsları ve gradient alanlar kullanılmaktadır (45). Yüksek kontrast rezolüsyonu, iyonizan radyasyon içermemesi ve istenilen yönde kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi MRG’yi en önemli görüntüleme yöntemi yapmaktadır (45).

Atom çekirdeğinin temel yapısını, *proton* ve *nötron* adı verilen nükleonlar oluşturmaktadır. Proton ve nötronlar kendi eksenleri etrafında devamlı olarak bir dönüş hareketi yapmaktadır. Bu dönüş hareketine *spin hareketi* adı verilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle manyetik bir çubuk (dipol) gibi davranırlar (43, 44). Manyetik dipol hareketlerine sahip olan bu nükleonların çevresinde doğal bir manyetik alan meydana gelir. Ancak çekirdekdeki nükleonlar, çift sayıda bulduklarında birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Pozitif yüklü protonlar kendi eksenleri etrafında dönerler ve kendi manyetik alanlarını oluştururlar (Şekil 3).



Şekil 3. Pozitif yüklü protonların spin hareketi.

Tek sayıda nükleon tek sayıda proton veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde doğal manyetizasyon ya da bir başka deyişle manyetik dipol hareketi bulunmaktadır. Rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur.

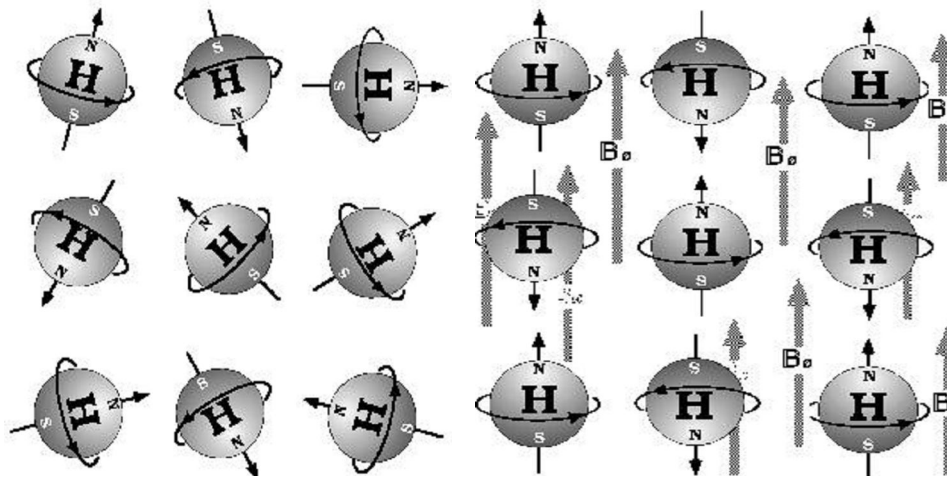
Manyetik rezonans görüntüleme’de (MRG) sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip yani proton ve nötron sayıları çift ve eşit olmayan çekirdeklerden yararlanılır.

Biyolojik yapılarda bu özelliğe sahip atomlar hidrojen (tek proton, nötron yok), karbon (6 proton–7 nötron), sodyum (11 proton–12 nötron) ve fosfor (15 proton–16 nötron) atomları bulunmaktadır (43, 44).

Hidrojen atomu çekirdeğinin tek bir protondan ibaret olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Su ve yağda daha yoğun olmak üzere biyolojik dokularda yaygın miktarda bulunur. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta çok bulunması nedeniyle hidrojenden elde edilen sinyal fazladır ve MRG’de sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği tercih edilmektedir.

Normalde dokular içerisinde hidrojen çekirdeklerinin dipolleri rastlantısal olarak dizilirler ve dokunun net manyetizasyonu 0’dır. Hidrojen çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiklerinde, manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Aralarında çok hafif bir enerji farkı vardır.

Bu enerji farkı $\Delta E = \gamma h B_0$ ile gösterilir (γ gyromanyetik oran, h Planck sabitidir). Manyetik moment manyetik orana paralel konumdayken antiparalel konuma göre daha düşük enerji düzeyine sahiptir.



Şekil 4. Hidrojen atomlarının manyetik alan dışında ve manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması

Manyetik alana paralel dizilim gösteren protonların sayısı antiiparalel dizilim gösterenlere göre çok az farkla fazla olduğundan manyetik alana paralel net bir vektöriyel manyetizasyon ortaya çıkar. Bu arada manyetik alan içerisindeki protonlar spin hareketinin yanı sıra, eksternal alanın eksenine etrafında presesyon denen bir tür salınım da yapmaya başlarlar. İşte MRG fiziği bu temel üzerine kurulmuştur.

1.1.2. Fonksiyonel MRG

Güçlü Gradyent sistemleri ve geliştirilen son teknikler ile birlikte endojen ve ekzojen kontrast maddelerin kullanılması MRG’de fonksiyonel inceleme alanını açmıştır. Fonksiyonel çalışmalar ile serebral kan akımı ve oksijenasyonu incelenebilmekte, serebrovasküler iskemi, nörodejeneratif hastalıklar ve neoplazik olaylar dahil birçok patolojik durum araştırılabilmektedir (44).

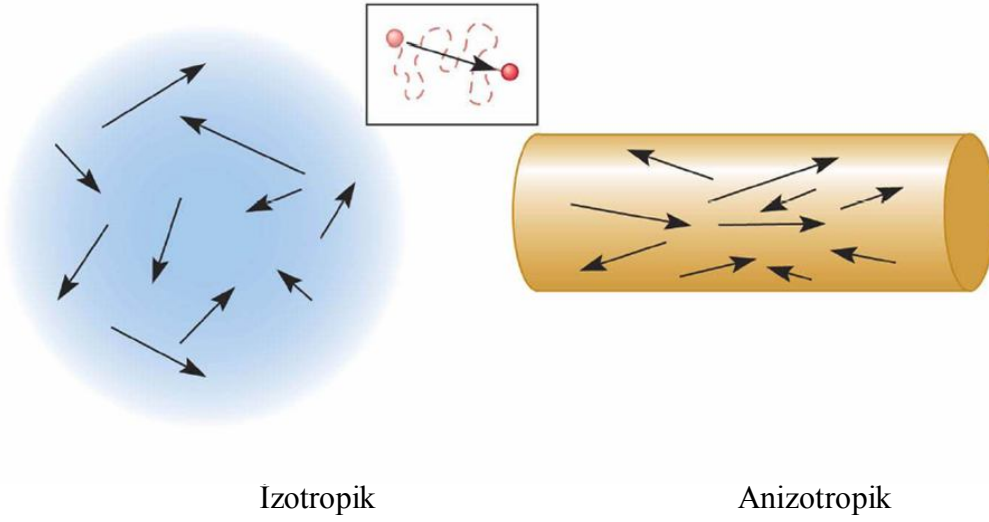
4 fonksiyonel MRG bulunmaktadır:

1. Difüzyon MRG
2. Perfüzyon MRG
3. BOLD-fMRG
4. MR Spektroskopi

1.1.2.1. Difüzyon MR Görüntüleme

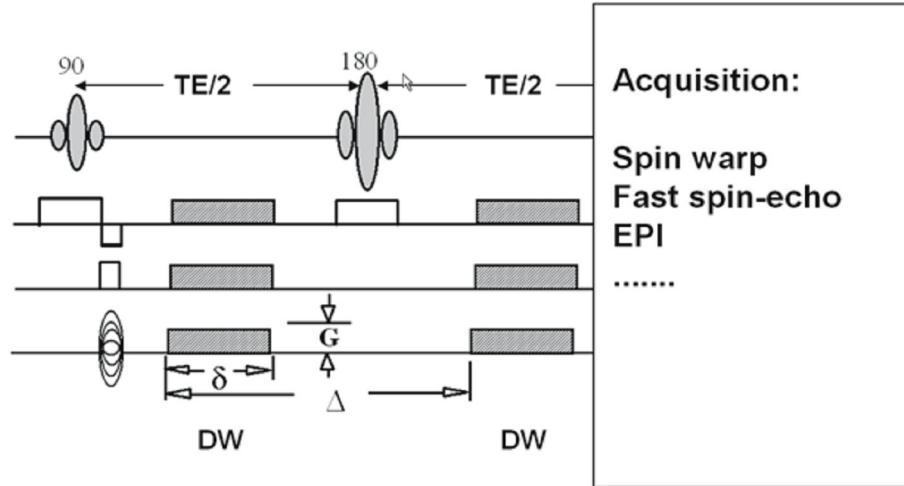
Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rasgele ve her yönde oluşan hareketlerine *difüzyon* denir. Temelde Brownian hareketi olarak adlandırılan difüzyon, su moleküllerinin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimdir (46). Su moleküllerinin hareketlerini engellemeyen ortamlarda, difüzyon her yönde birbirine eşit olur ve buna *izotropik difüzyon* denir. Herhangi bir kısıtlama söz konusu ise *anizotropik difüzyon* oluşur (Şekil 5).

Bu teknikte protonlar buldukları konumlara göre uygulanan gradyent ile farklı faz kaymalarına maruz bırakılırlar. 180 derecelik geri çevirme pulsu sonrası aynı miktar gradyent ile hareketsiz protonlar için oluşturulan faz farkı geri döndürülür. Fakat ilk faz kaydırmadan sonra hareket ederek yer değiştirmiş olan serbest su protonlarının faz farkı geri döndürülemez ve sinyal kaybı oluşur. Bu sinyal kaybı Brownian harekete bağlı gradyent uygulanan yöndeki net yer değiştirmeyi gösterir (47).



Şekil 5. İzotropik ve anizotropik difüzyon

Böylece, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye, gradyent darbelerinin şiddeti artırıldıkça ya da süresi uzatıldıkça sinyal kaybında artış gözlenmesi görüntülerin karakteristiğini ortaya çıkarmaktadır. Genellikle, gradyentlerin şiddeti değiştirilerek görüntülerde farklı miktarlarda difüzyon ağırlığı elde edilmektedir (48). Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemiyle mümkün olmuştur (45). Stejskal-Tanner yöntemi ile spin eko difüzyon MR diyagramı gösterilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Spin eko difüzyon MR diyagramı. G: gradyent in gücü, δ : gradyent in süresi, Δ : iki gradyent pulsu arasındaki süre

Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180 derecelik RF dalgasından önce ve sonra zıt yönde iki gradyent uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$S = S_0 \times e^{-bD}$$

S= ölçülen sinyal

S₀= difüzyon gradyentler olmaksızın elde edilen sinyal.

b= b faktör

D= difüzyon sabiti.

Bu denklemde elde edilen uygulama gücü, genişliği, iki gradyent başlangıcı arasındaki süre, *b değeri* ile ifade edilir (46, 47). Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır.

Zaten difüzyonun in vivo ölçümü güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur (49).

Difüzyon katsayısı – moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rasgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel – kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile *b değeri* grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir (45, 50).

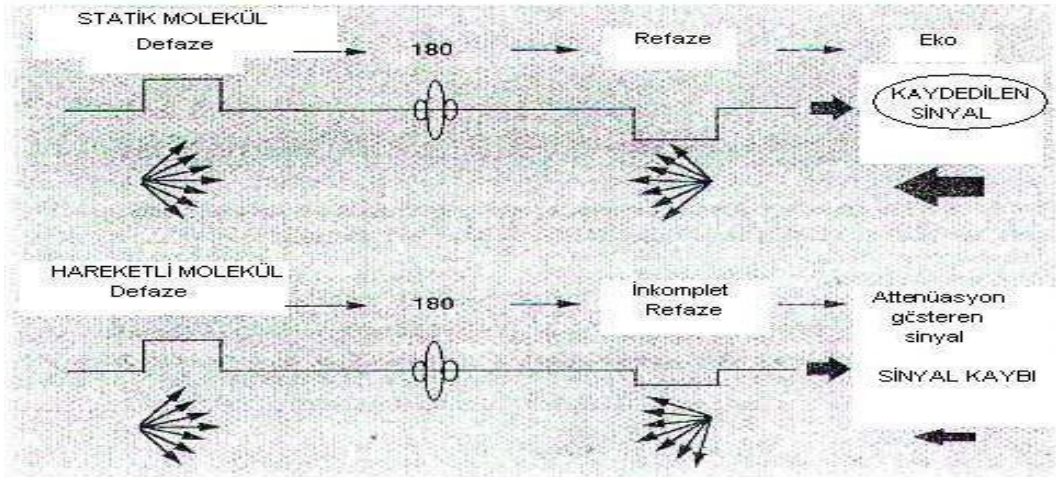
Apparent diffusion coefficient (görünür difüzyon katsayısı, ADC): Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır; çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (45, 51).

Pratikte difüzyonun rölatif büyüklüğünün belirlenmesi yeterlidir. Manyetik rezonans görüntüleme yapılırken birbirine dik olan ve bağımsız üç gradyent aracılığıyla herhangi bir yöndeki difüzyon ölçülebilir (48). Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilirken, fizyolojik hareketler su moleküllerinin difüzyondan doğan

hareketlerine göre çok daha ağırlıklı olacağından hızlı ya da ultra-hızlı (EPI) T2 sekanslar kullanılır (52). Ekoplanar görüntüleme hızla açılıp kapanabilen güçlü gradientlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi klinikte mümkün kılan ekoplanar görüntülemenin kullanılmasıdır (53).

1.1.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Elde Edilmesi

Ekoplanar (EP) SE T2 sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde 2 ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradientte maruz kalmamıştır, bunlar da başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir (Şekil 7).



Şekil 7. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir (parlak). Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (*b değeri*) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (45, 52).

1.1.3. Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme (DAG)

Öncelikle EP-SE T2 görüntüler elde edilir (TR/TE: 8000/112). Bu sekans: x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır. Sonuçta 4 görüntü kümesi elde edilir:

EP-SE T2 ($b= 0$, difüzyon gradienti yok)

EP-SE T2 ($b= 1000$, x yönünde)

EP-SE T2 ($b= 1000$, y yönünde)

EP-SE T2 ($b= 1000$, z yönünde)

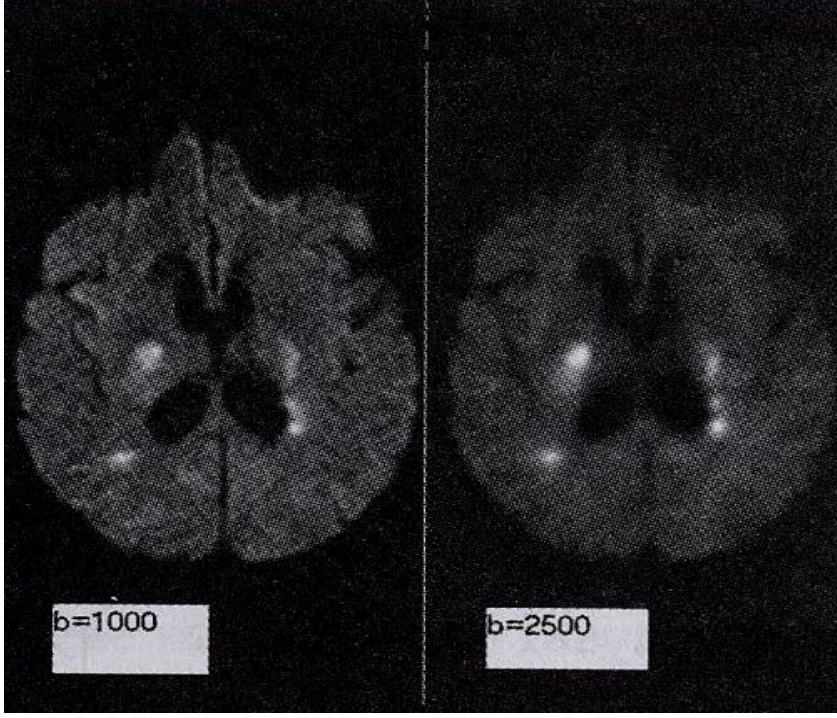
2, 3, 4 nolu kümeler x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara difüzyon ağırlıklı görüntüler denir (45).

1.1.3.1. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi içerir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; örneğin superiorinferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku strüktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanılara yol açabilir. DAG'de kontrastı oluşturan *difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir* (45).

Trace DAG: Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüdür. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen Trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır (54).

Pratikte 800–1000 s/mm² b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Akut ve kronik iskemik lezyonların saptanmasında farklı b değerleri (1000, 2500, 3000s/mm²) ile yapılan difüzyon ağırlıklı MRG'nin etkinliği araştırılmıştır. Buna göre: $b=1000$ ile karşılaştırıldığında, yüksek b değerlerinde akut iskemik lezyonların fark edilebilirlikleri artmış, ancak saptanan lezyon sayısında farklılık olmamıştır (Şekil 8). Yüksek b değerlerinde kronik lezyonların saptanabilirliği artmıştır (55).



Şekil 8. Difüzyon görüntüleme

Apperent Diffusion Coefficient haritası (görünürdeki difüzyon katsayısı haritası): T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'daki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir (46). ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon =yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir.

Apperent Diffusion Coefficient haritası sinyal değerlerinin DAG'dakinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'da yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'da düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir.

1.1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin Bazı Klinik Kullanım Alanları

Difüzyon Ağırlıklı görüntülemenin başlıca kullanım alanı en önemli mortalite ve morbitide nedenlerinden biri olan *inmenin* görüntülenmesidir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşmenin olduğunu saptamışlardır. Yaygın *kronik iskemik değişiklikleri* olan bir hastada T2 ile ayırt edilemeyen akut / subakut infarkt

DAG ile saptanır (56). Kısıtlanmış difüzyon paterni DAG’da sinyal artışı, ADC’ de sinyal azalması ile karakterizedir. En sık görüldüğü durumlar hiperakut / akut / subakut *enfarkt* (sitotoksik ödem), bazı *ansefalit türleri* (ör, HSV ansefaliti) ve *bazı metabolik hastalıklardır* (57).

Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile *epidermoid kist araknoid kistten* ayrılabilir. İntrakranyal kistik lezyonlar BOS benzeri yapıda veya yağ ve proteinden zengin içeriğe sahiptir. Bu nedenle araknoid kist difüzyon dahil tüm sekanslarda BOS ile izointenstir. Epidermoid kist DAG’da hiperintenstir (58).

Beyin tümörlerinde peritümöral ödem vazojenik olduğu için artmış difüzyon gösterir, tümörlerde azalmış ADC değerleri bulunur (59).

Nekrotik ya da kistik beyin tümörleri abseden ayırt edilebilir. Abse içinde bulunan su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlar DAG’da belirgin yüksek sinyal gösterir. Kistik ya da nekrotik tümörlerin içerisinde hücre ve debris yoğunluğu daha az olup beyin parankimine göre düşük sinyallidir (60).

Radyasyon nekrozu ile rekürren tümör ayırımında difüzyon MRG’nin rolü araştırılmaktadır. *Vertebral kompresyon kırıklarında* DAG ile benign – malign ayırımı yapılabilir. DAG’da benign kompresyon kırıkları normal vertebraya göre hipo ya da izointens iken malign kompresyon kırıkları hiperintensdir (61).

Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme’nin (DAG) pediatrik populyasyondaki başlıca kullanım alanları *neonatal infarkt ve hipoksik – iskemik ensefalopatinin* erken tanısı, *beyaz cevher maturasyonunu* değerlendirilmesidir. Bu yöntem *metabolik hastalıkların* incelenmesinde de rol oynayabilir (45).

Yayılm: Larenks kanseri direkt invazyon, lenfatik, hematojen ve perinöral yollar ile yayılım gösterir. Direkt invazyon bölgeleri tümörün başlangıç yerine göre değişiklikler gösterir. Suprahiyoid epiglot lezyonları, epiglot serbest kenarını tutup vallekula ve dil köküne; infrahiyoid epiglot lezyonları, preepiglottik bölgeye; ariepiglottik plika lezyonları paraglottik boşluğa ve sinüs priformise; bant ventrikül lezyonları epiglot, ön komissür, aritenoid, ariepiglottik plika ve paraglottik boşluğa yayılma eğilimi gösterirler (1).

Glottik lezyonlar ventrikül yolu ile paraglottik boşluğa, ön komissürden tiroid kıkırdağa ve subglottik bölgeye yayılabilirler (1).

Subglottik lezyonlar krikotiroid aralık yolu ile larenks dışına taşıp tiroide yayılabirler. Lümende trakeaya doğru gelişim gösterebilirler. Krikoid kıkırdağı invaze edebilir ve tiroaritenoid kası tutarak vokal kord fiksasyonuna sebep olabilirler (62, 63).

Larenks kanserleri başlangıç ve yayılım bölgelerine göre tirohiyoid ve krikotiroid membranı geçen lenfatikler ile boynun II, III ve IV bölgeleri ile prelarengeal (Delphian), pretrakeal, paratrakeal ve üst mediastendeki lenf nodlarına metastaz yapabilirler. Uzak metastazlar en sık akciğer ve kemiklere olmaktadır (64).

1.2. Larengeal Kanserin Evrelemesi

American Joint Committee on Cancer'nin (AJCC) 2002 yılında yayınladığı kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemesi: Tümör veya T evrelemesi, larenksin horizontal alanlarına göre yapılır. Nodal metastaz veya N evrelemesi nod boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evrelemesi boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir.

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottis

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdağı invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları)

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Glottis

T1: Tümör vokal kordlarla sınırlıdır ve kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu olabilir)

T1a: Tümör tek bir vokal korddadır

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

T2: Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya kord hareketleri kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu vardır (iç korteks).

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottis

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

T2: Tümör vokal kordlara uzanmakla birlikte kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

T4a: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf

nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm' den büyük metastaz vardır.

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır (65).

Tablo 1. Evrelendirme Tablosu

EVRE-0	Tis	N0	M0
EVRE-I	T1	N0	M0
EVRE-II	T2	N0	M0
EVRE-III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
EVRE-IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
EVRE-IVb	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
EVRE-IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

1.2.1. Tedavi

Larenks kanserlerinin tedavisinde, günümüzde geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur: Cerrahi ve radyoterapi. Kür amaçlı primer tedavi olarak uygulanan radyoterapi başarısız olduğunda, kurtarma tedavisi olarak cerrahiye başvurulmaktadır. Ayrıca planlanmış kombine tedavi olarak radyoterapi+cerrahi

veya cerrahi+radyoterapi ve larenks koruma tedavisi olarak planlanan kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi başarısız kaldığında da yine cerrahi, kurtarma tedavisi olarak alternatifsizdir. Bütün bunlar, ister primer ister radyoterapi ya da kemoradyoterapi başarısızlığından sonra uygulansın, cerrahinin en sık başvuru tedavi şekli olduğunu göstermektedir (66).

İdeal yaklaşım şekli Kulak Burun Boğaz, Radyasyon Onkolojisi ve Medikal Onkoloji uzmanlarının katılımıyla multidisipliner olarak her hastanın ayrı olarak değerlendirilmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesidir.

1.2.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide primer tümörün rezeksiyonu (larenjektomiler) ile birlikte bölgesel lenf nodlarının eksizyonun (boyun diseksiyonları) yapılması esastır. Erken evre glottik kanserlerde lenf nodu diseksiyonu gerekmez.

A) Primer Tümörün Rezeksiyonu (Larenjektomiler)

Genel olarak parsiyel ve total larenjektomiler olarak ikiye ayrılabilir.

1) Parsiyel larenjektomiler: Kendi içinde konservatif ve nonkonservatif tedaviler olarak ikiye ayrılabilir.

a) Konservatif Parsiyel Larenjektomiler: Larenksin üç ana fonksiyonun (fonasyon, solunum ve sfinkter) da korunduğu tedaviler olup bunlarda yine kendi arasında ikiye ayrılabilirler.

-Endoskopik rezeksiyon: Soguk aletlerle ve CO2 laser kullanımı ile yapılmaktadır. Erken evre glottik ve supraglottik kanserlerde etkin bir rezeksiyon sağladığını ifade eden birçok yayın olmakla birlikte endolarengeal rezeksiyonun etkinliğini radyoterapi ya da açık cerrahi ile başarılı biçimde karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar sonuçlandığında bu tip rezeksiyonun başarısı hakkında yararlı verilere ulaşılabilecektir (67).

-Açık teknikler: Vertikal, horizontal veya her iki planda da rezeksiyon olanağı veren teknikler olup laringofissür kordektomi, vertikal hemilarenjektomi, frontolateral hemilarenjektomi, frontal anterior hemilarenjektomi, 3/4 larenjektomi, horizontal glottektomi, supraglottik larenjektomi (SGL), suprakrikoid larenjektomi (SCL) bu grup içinde değerlendirilmektedir.

b) Non konservatif parsiyel larenjektomi: Larenksin fonasyon ve sfinkter fonksiyonlarının korunduğu ancak ağız solunumunun korunamaması nedeniyle

hastada kalıcı trakeostomi bırakılan near total larenjektomi (NTL) bu bölümde yer alır (68).

2) Total Larenjektomi: Tüm larenksin, hiyoid kemiğin, üst trakeal halkaların ve sıklıkla prelarengeal adelelerin de rezeke edildiği ve kalıcı trakeostomiye de içeren cerrahi tedavi yöntemidir. Total larenjektomi (TL) sonrası özefageal sesin öğretilmesi, yapay vibratörlü cihazların kullanılması veya trakea-özofageal protez uygulanması gibi yöntemlerle ses rehabilitasyonu yapılabilir (69).

B) Bölgesel lenf nodlarının eksizyonu (Boyun disseksiyonları)

Boyun lenf nodları bölgeleri Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisine bağlı Baş Boyun Cerrahisi Ve Onkolojisi Komitesi tarafından 2002 yılında yeniden güncelleştirilmiştir (70). Buna göre:

Zon I. Submental ve submandibüler

Zon II. Üst derin juguler (jugulodigastrik)

Zon III. Orta derin juguler

Zon IV. Alt derin juguler

Zon V. Arka üçgen (supraklaviküler, spinal aksesuar)

Zon VI. Ön kompartman (Prelarengeal, perilarengeal, pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal) lenf nodlarını içermektedir.

Larenks kanserlerinde N+ olgularda teropatik, N0 olgularda profilaktik amaçlı olarak boyun disseksiyonları uygulanmaktadır. Yapılış şekline göre boyun disseksiyonları kapsamlı ve seçici olabilir. Larenks kanserinde boyun metastazının evresine göre aşağıdaki boyun disseksiyonları uygulanabilir.

1- Kapsamlı boyun disseksiyonları

a) Radikal boyun disseksiyonu: I-V zonlardaki lenf nodları, SKM kası, internal juguler ven (İJV), spinal aksesuar sinir (SAS) ve submandibuler tükruk bezi ile birlikte rezeke edilir.

b) Genisletilmiş radikal boyun disseksiyonu: Radikal boyun disseksiyonunda çıkarılan yapılara ek olarak retrofarengeal, parafarengeal, mediastinal veya aksiller lenf nodları ile birlikte bazı kranial sinirler, diğer kaslar, deri veya karotid arterin de rezeksiyona katılması

c) Modifiye radikal boyun disseksiyonu: Zon I-V'teki tüm lenf nodlarının rezeksiyonu yapılmak şartıyla SAS, SKM kası, submandibuler tükruk bezi ve

İJV'den birinin, ikisinin veya her üçünün birden korunduğu tekniktir.

- **Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-I:** SAS korunur.
- **Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-II:** SAS ve İJV korunur.
- **Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-III (fonksiyonel boyun diseksiyonu):** SAS, SKM kası ve İJV korunur (1).

2- Seçici boyun diseksiyonları:

N0 olgularda primer lezyonun yerine göre;

- a) Lateral boyun diseksiyonu (Zon II, III ve IV)
- b) Anterolateral boyun diseksiyonu (Zon II, IV ve VI)
- c) Santral boyun diseksiyonu (Zon VI) yapılabilir.

1.2.3 Radyoterapi

Tümörün yayılım bölgeleri, hastanın tıbbi durumu, hasta ve yakınlarının seçimi ile tedaviyi yapacak merkezin deneyimleri ve olanaklarına göre larenks kanserlerinde radyoterapi primer tedavi şekli olarak ya da kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi ile birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Erken evre supraglottik ve glottik kanserlerde konservatif parsiyel larenjektomi ile radyoterapinin eşit sağkalım sağladığı yönünde birçok çalışma vardır. Rezektabıl lokal ileri evre tümörlerde klasik yaklaşım postoperatif radyoterapi iken son yıllarda organ koruyucu kemoradyoterapi protokolleri de artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu protokollerin başarısızlığında ise kurtarma cerrahisi yapılmaktadır. Subglottik kanserlerde ise genel olarak kombine (cerrahi+radyoterapi) tedavi önerilmektedir (62).

1.2.4. Kemoterapi

Larenks kanserlerinde kemoterapi bugün için tek başına küratif değildir. Uzak metastazlı olgularda tek seçenek olarak kalabilir. Bu durumda genel sağkalıma katkısının olmadığı ancak bazı semptomların kısa süreli de olsa kontrol altına alınması açısından yararlı olduğu bildirilmiştir. En sık kullanılan kombinasyon Cisplatin+5-Fluorouracil'dir. Yeni ajanlardan paklitaksel, dositaksel, gemsitabin, vinorelbin, topotekan larenks kanserlerinde test edilmektedir. Organ koruyucu protokoller ile gündeme gelen neo-adjuvan kemoterapi ile primer tümörün önemli oranlarda küçüldüğü tespit edilmekle beraber, bu uygulamanın sağ kalıma ek bir katkısı henüz gösterilememiştir (62).

1.2.5 Larenks Kanseri Tedavisinde Görülebilen Komplikasyonlar

a- Cerrahi: Erken dönemde; atelektazi, apne, hemoraji, inferior laringeal sinir hasarı, pnömotoraks, pnömomediastinum, subkutan amfizem görülebilir.

Geç dönemde; yara enfeksiyonu, faringoösefageal deri fistülü, disfaji, aspirasyon, trakeostoma stenozu, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, şilöz fistül, venöz staz, kronik lenf ödem görülebilir.

b- Radyoterapi: Erken dönemde; cilt deskuamasyonu, mukozit, odinofaji, ağrı, dehidratasyon olur. Geç dönemde; kronik ödem, solunum zorluğu, ses değişiklikleri, kondronekroz, laringeal nekroz, boyun fibrozisi görülebilir.

c- Kemoterapi: Mukozit, gastrointestinal bozukluklar, iştme azlığı, kemik iliği süpresyonu, enfeksiyon görülebilir.

1.2.6. Total Larenjektominin Yol Açtığı Fonksiyon Kayıpları

Total larenjektomiyi ilk kez 1873 yılında Billroth tarafından yapılmıştır (1, 39, 62, 71). Günümüzde uygun endikasyon ve hasta seçimi ile total larenjektomi oranı %15-30'a kadar indirilebilir (72). Bu ameliyat büyük oranda sağ kalım sağlamasına karşın birçok fonksiyonun kaybına yol açar.

Total larenjektomi sonrası en belirgin olan vokal fonksiyon kaybıdır. Ses çıkarma işlemi bir şekilde başarılı olsa bile, gülme ve ağlama gibi insanın emosyonel durumunu açığa vuran işlevlerde hep eksiklik olacaktır. Glottik kapanma ortadan kaldırılmış olduğundan özellikle öksürürken, ağır eşya kaldırırken, doğum yaparken ve ıkınırken ciddi problemler ile karşılaşmaktadır.

Solunum ile ilgili semptomlar hastaları huzursuz eder. Öksürük ve asırı balgam vardır. Kuvvetli ekspektorasyonla hava yolunu temizleme gereksinimi duyarlar. Maksimum vital kapasite ve maksimum ekspiratuvar akım azalır (1).

Nazal hava akımının durması koku duyusunun ve daha önemlisi tad duyusunun kaybolması ya da azalması ile sonuçlanır. Bunlarla beraber filtrasyon, ısıtma ve nemlendirme ve savunma fonksiyonları da ortadan kalkar. Nazal mukozada atrofik değişiklikler, mukoza vaskülaritesinde azalma olur (1).

Trakeostomanın kendisi başlı başına hastayı rahatsız eden bir durumdur. Hatta bazı hastalar trakeostoma açılmasını kabul etmediklerinden dolayı ancak ileri evrelere ulaşınca hastaneye başvurmaktadır. Bol mukus çıkması, irritasyon ve öksürük hastanın konforunu bozan durumlardır.

Psikososyal problemler hastanın postoperatif rehabilitasyon başarısızlıklarına yol açan önemli faktörlerden biridir. Kanser süregen ve ölümcül bir hastalık olmasının yanı sıra duygusal, ruhsal ve davranışsal tepkilere yol açan önemli bir sorundur (73). Larenjektomili bir kişinin genel durumuna, kanser tedavisi görmüş olmanın anksiyetesi hakimdir. Larenksin kaybı hastanın kendine verdiği değerin azalmasına yol açtığı için, çevresi ve iş hayatında ciddi sorunlar oluşturmakta ve hastaların içe dönük bir hayat sürdürmesine neden olmaktadır.

1.2.7. Komplikasyonlar

Larenks kanseri tedavisi esnasında görülen komplikasyonları preoperatif, operatif ve postoperatif dönemde olmak üzere gruplandırabiliriz.

Preoperatif komplikasyonlar, hava yolu obstrüksiyonu ve tanı hatalarıdır.

Total larenjektomiye bağlı komplikasyonlar, tükrük fistülü, yara enfeksiyonu, stoma stenozu, disfaji ve hipotiroididir. Boyun diseksiyonlarına bağlı komplikasyonlar ise, körlük, intrakraniyel basınç artışı, venöz staz, kronik lenfödem, karotis rüptürü ve şilöz fistül gibi komplikasyonlardır. Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar erken dönemde mukozit ve cilt döküntüleri iken geç dönemde, fibrozis, larenks nekrozu, kronik ödem, hava yolu obstrüksiyonu ve stoma stenozudur (1).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Ocak 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Tıp Fakültesi klinik ve polikliniklerinde muayeneleri sonucu larenkste kitle tanısıyla gelen hastalarda biyopsi ve larenjektomi öncesi difüzyon MR incelemeleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında 1,5 tesla MR cihazı kullanılarak yapıldı. Difüzyon MR inceleme ile T2 ağırlıklı ve Difüzyon ağırlıklı görüntüler 'single shot ekoplanar spin eko'(EPI) sekansı ile elde edilerek 100, 600 ve 1000 sn/mm² olmak üzere 3 farklı b değeri kullanılacak ve 'Apperent Diffusion Coefficient' (ADC) değerleri hesaplandı.

Tüm hastalara araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağına ilişkin yeterli bilgi verilip aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Difüzyon MR ile biyopsi ve larenjektomi öncesi larenks kanserli 20 olgu retrospektif ve prospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Olgular histopatolojik ve sitolojik sonuçları ile ADC değerleri ile karşılaştırıldı, patoloji sonuçları elde edilen ADC değerleri ile birlikte değerlendirilerek, Difüzyon MR sonuçlarının tanıya katkısı, özgüllük, duyarlılık değerleri ile genel tanısal kesinlik oranları ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan larenks kanserli olguların difüzyon MR görüntüleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MR biriminde elde edildi. Çalışma, 1.5T GE Signa Highspeed scanner Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda ve FOV'un larenks'in santral bölümüne göre yerleştirildi. Olgular larenks'in 4 kanallı Torso-PA veya spine koilinin merkezine gelecek biçimde incelemeye hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara ve gönüllülere bilgi verildi. İnceleme esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, aksiyel planda T2 spin eko ağırlıklı imaj elde edildi ve dikkatlice değerlendirildi. Hastalara incelendi. Yüksek b değerleri daha fazla difüzyon özellikleri gösterdiği ve yüksek b değerlerinde larenksde belirgin artefakt izlenmediğinden b1000, b600, b100 değerleri çalışılmıştır. Sonra her olguya sırasıyla b1000, b600 ve b100 gradyent değerlerinde

toplam aksiyel planda difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntüler alındı. Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

Difüzyon MR

Matriks: 320x224, Number of Excitations (NEX): 1,0, Field of view (FOV): 26x26 cm, kesit kalınlığı: 2 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time(TR): 4300 msn, Echo Time (TE): Minimum.

T2A

Matriks: 320x224, NEX: 2,0, FOV: 26x26 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 4300 msn, TE: 111

Larenks yapısı, lezyon varlığı ve uzanımı T2A imajında değerlendirildi. Daha sonra DMR görüntülerinin optimal olup olmadığı değerlendirildi. Görüntü kalitesi iyi olmayan olguların çekimleri tekrar edildi.

2.3. Görüntülerin Analizi

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda (Advantage Windows, software version 2,0, GE Medical Systems) işlendikten sonra larenks'in renkli ADC haritaları çıkarıldı. ROI'ler ADC haritalarına yerleştirildi. ROI'ler larenksde lezyon alanına ve normal olan lokalizasyonlara yerleştirildi. ADC değerleri mm²/sn biriminde her *b* değeri için tekrarlanarak otomatik olarak hesaplandı. ROM'ların dairesel inceleme alanı 30–35 mm²/sn olacak şekilde standardize edilip bunların ortalama ADC değerleri ve standart sapma değerleri saptandı. İstatistiksel analiz ile ortalamaları alındı. ADC değerleri her olgu için ayrı ayrı sınıflandırıldı.

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15,0 for Windows programı kullanıldı. Larenks'in normal ve lezyon lokalizasyonlarında ölçülen ADC değerlerinin ortalama ± standart sapma ADC değerleri hesaplandı. Lezyon ve normal lokalizasyondan hesaplanan ortalama 100, 600, 1000 değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girildi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Aynı yerden yapılan ADC ölçümlerinin, farklı *b* değerlerinde anlamlı fark gösterip göstermediğinin ve gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Paired Samples T testi kullanıldı. Ortalama±standart sapması verildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

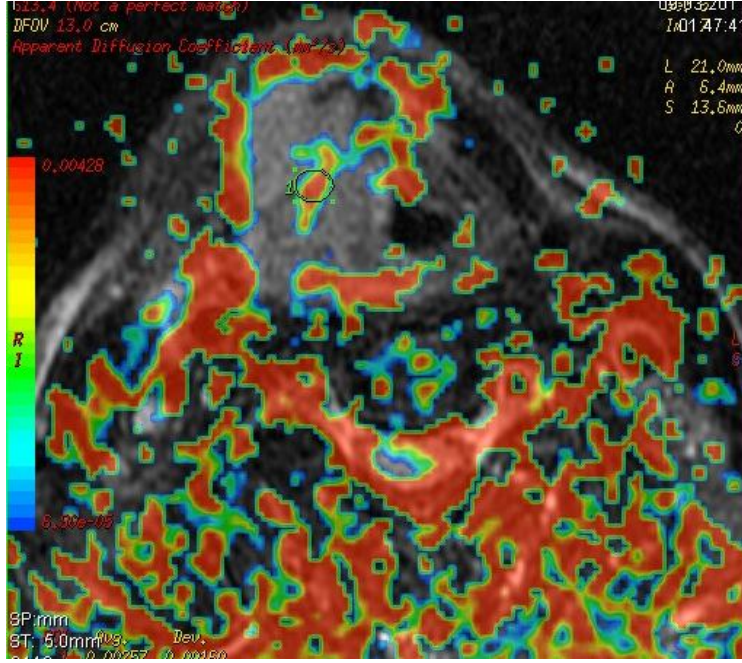
Ocak 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi klinik ve polikliniklerinde muayeneleri sonucu larenkste kitle tanısıyla gelen 20 olgunun biyopsi ve larenjektomi öncesinde difüzyon MR görüntüleri incelendi. Difüzyon MR inceleme ile T2 ağırlıklı ve Difüzyon ağırlıklı görüntüler ‘single shot ekoplanar spin eko’(EPI) sekansı ile elde edilerek 100, 600 ve 1000 mm²/sn olmak üzere 3 farklı b değeri kullanıldı ve “Apperent Diffusion Coefficient” (ADC) değerleri hesaplandı. Olgular histopatolojik ve sitolojik sonuçları ve ADC değerleri ile karşılaştırıldı, Patoloji sonuçları elde edilen ADC değerleri ile birlikte değerlendirilerek, Difüzyon MR sonuçlarının tanıya katkısı ortaya konulmaya çalışıldı.

Olguların 19’u erkek(%95) (40 yaş-81 yaş) (yaş ortalaması 61), 1’i kadındı(%5)(62 yaş). Bes hasta (% 25) sigara kullanmazken sigara kullanan 15 hastada (% 75) en az 3 yıl, en çok 45 yıl, günde en az 7 adet, en çok 40 adet kullanım saptandı. Hastaların 16 (% 80)’sı alkol kullanmazken, 4’ü (% 20) alkol kullanmaktaydı. Alkol kullanım süresi en az 3 yıl, en fazla 30 yıl idi.

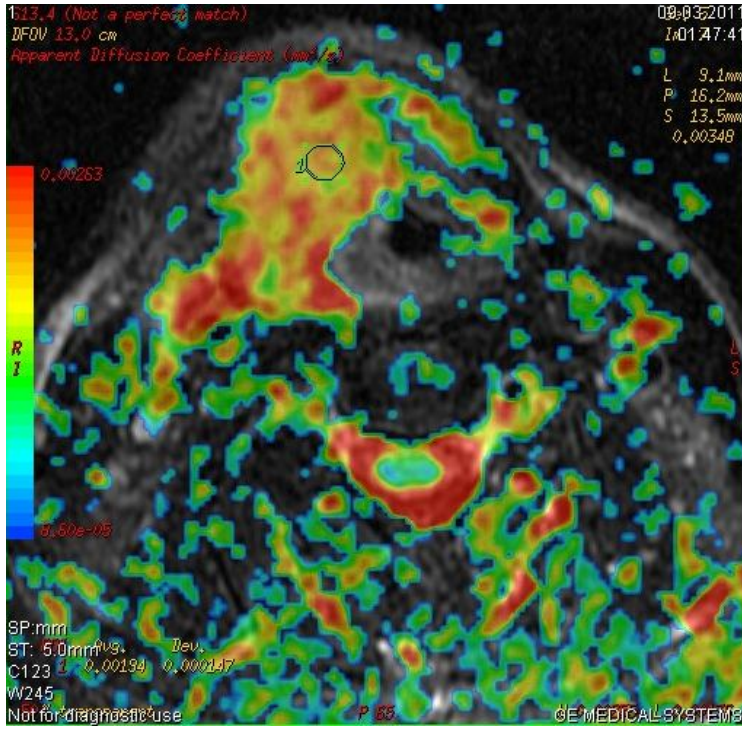
Ayrıca hastaların 6’sının (% 30) özgeçmişinde sistemik hastalık bulunuyordu. Bunlardan 4 hastada (% 20) hipertansiyon, 1 hastada (% 5) diabetes mellitus, 1 hastada (% 5) koroner arter hastalığı, 1 hastada (% 5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve 1 hastada (% 5) hepatit B taşıyıcılığı vardı.

Olguların patolojik incelemelerinde tüm olguların tümör olarak histopatolojisi skuamöz hücreli karsinomdu. Aynı hastanın patolojik ve normal taraflarında ölçümler yapıldı.

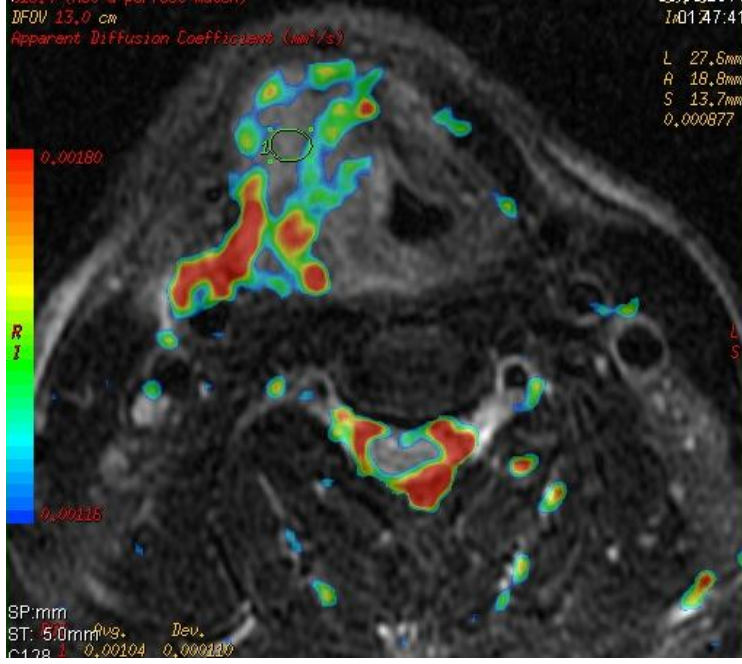
Patolojik b 100 (PB100), 600 ve 1000 değerleri ölçüldü (Şekil 9, Şekil 10 ve Şekil 11), bunlar önce kendi içlerinde Normal b 100 (NB100), 600 ve 1000 değerleri ile karşılaştırıldı. Ortalama PB100 değeri 0,00295 mm²/sn ve standart deviasyonu 0,000786 mm²/sn, ortalama PB600 ortalama değeri 0,00197 mm²/sn ve ortalama standart deviasyonu 0,000570 mm²/sn, ortalama PB1000 değeri 0,00142 mm²/sn ve standart deviasyonu 0,000400 olarak ölçülmüş olup bulunan sonuçlar tablo 2’de gösterilmiş olup korelasyonları (R) Tablo 3’de gösterilmiştir. Patolojik b 100, 600 ve 1000 değerleri ile normal b 100, 600 ve 1000 değerleri karşılaştırıldı (tablo 3) P <0,05 olmaması nedeniyle istatistiksel olarak korelasyonları(R) anlamlı bulunmadı.



Şekil 9. Larenks kitlesinde ADC ölçümü (b 100).



Şekil 10. Larenks kitlesinde ADC ölçümü(b 600).



Şekil 11. Larenks kitlesinde ADC ölçümü(b 1000).

Tablo 2. Farklı b değerlerindeki ortalama ADC değerleri

Gruplar	Ortalama	St. Sapma
PB100	,003	,0008
NB100	,0007	,0004
PB600	,002	,0006
NB600	,0006	,0002
PB1000	,001	,0004
NB1000	,0005	,0002

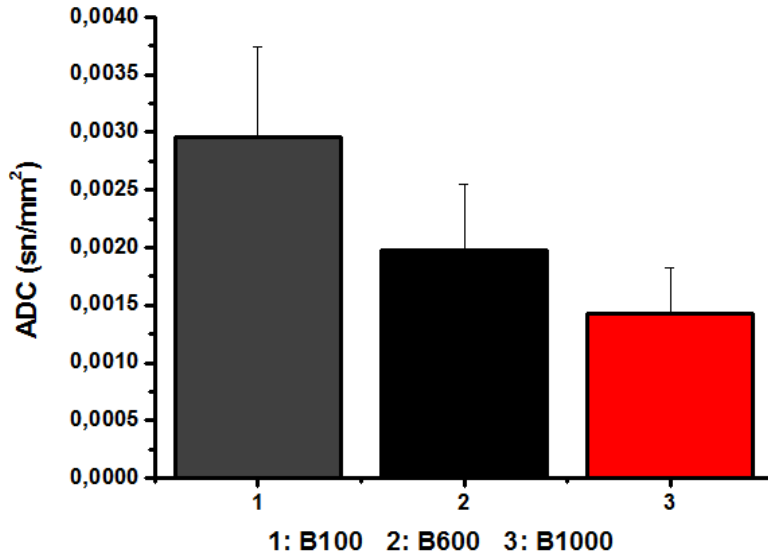
PB: Patolojik b değeri; NB. Normal b değeri

Tablo 3.Normal ve patolojik b değerlerinin kendi içlerindeki korelasyon tablosu.

Gruplar	R	p
PB100 & NB100	,072	,762
PB600 & NB600	-,195	,411
PB1000 & NB1000	-,166	,485

PB: Patolojik b değeri NB: Normal b değeri

Patolojik b 100, 600 ve 1000 değerleri şekil 10'daki grafikte gösterildiği gibi b değeri arttıkça ADC değerlerinin küçüldüğü izlendi.



Şekil 12. B değerlerine göre ADC ortalama değerleri

Patolojik ve normal b 100, 600 ve 1000 ADC değerleri önce kendi b değerleri içerisinde karşılaştırıldı ve karşılaştırmada $P < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. b değerlerinin kendi içlerinde karşılaştırma tablosu.

Gruplar	Ortalama	St. Sapma	p
PB100 – NB100	0,0023	0,0008	,000
PB600 – NB600	0,0014	0,0006	,000
PB1000 - NB1000	0,0009	0,0004	,000

PB: Patolojik b değeri NB: Normal b değeri

Patolojik ve normal b 100, 600 ve 1000 ADC değerleri önce kendi b değerleri içerisinde karşılaştırıldı ve karşılaştırmada $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Daha sonra patolojik b değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldı, PB100-PB600 ve PB600-PB1000 arasındaki karşılaştırmada $p < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak korelasyonları (R) anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Patolojik ve normal b değerlerinin korelasyon tablosu (n=20).

Gruplar	R	p
PB100 & PB600	,560	,010
PB100 & PB1000	,233	,322
PB600 & PB1000	,615	,004
NB100 & NB600	,475	,034
NB100 & NB1000	,228	,334
NB600 & NB1000	,448	,048

PB: Patolojik b değeri NB: Normal b değeri

Tablo 6’da b değerleri patolojik ve normal b değerleri içerisinde 100, 600 ve 1000 değerleri karşılıklı karşılaştırıldı ortama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. PB100-PB1000 ortalama ADC değerleri en yüksek olarak bulundu, daha sonra PB100-PB600 ve ortalama en düşük ADC değerleri PB600-PB1000 olarak bulundu, yapılan her üç karşılaştırmada $P < 0,05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

Tablo 6. Patolojik ve normal b değerlerinin karşılaştırma tablosu (n=20).

Gruplar	mean	STD	p
PB100 - PB600	0,00098	0,00066	,000
PB100 - PB1000	0,00153	0,00080	,000
PB600 - PB1000	0,00055	0,00045	,000
NB100 - NB600	0,00005	0,00031	,467
NB100 - NB1000	0,00016	0,00036	,064
NB600 - NB1000	0,00011	0,00019	,020

PB; Patolojik b değeri NB; Normal b değeri

4. TARTIŞMA

Larenks karsinomları organizmadaki tüm malign tümörlerin % 2-5'ini oluşturur (1).

Baş-boyun bölgesinde en sık görülen malign tümörler olup yaklaşık % 25 oranında görülür. Larenks karsinomlarının % 95'inden fazlası yassı hücreli (skuamöz) karsinomlardır (2). Multifazik ve multifaktöriyel etyopatogeneze sahip larenks tümörlerinde sigara ve alkol bağımlılığının en sık görülen bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise DNA virüsleri ve özellikle HPV türlerinin de tümör oluşumu ve gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (74-81). Bu tümörler, genellikle hayatın 5. dekadında veya daha ileri yaşlarda görülür ancak daha genç yaşta olgular da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda en küçük olgu 40 yaşında olup, Seriyi teşkil eden larenks karsinomlu hastalarımızda ortalama yaş 63'dür. Erkek/ kadın oranı literatürde 4-10 kat arasında değişmektedir (82-88). Bizim olgularımızın 19'u (% 95) erkek, 1'i (%5) kadın idi.

Bizim bu çalışmamızda asıl amacımız larenks ca'lı olguların erken tanısını koyup ve erken dönemde tedavisini sağlamaktır. Yapılan bir çok çalışmada ileri evre larenks ca'lı olguların tedavisinin hem zor hem'de hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Vokal kordların karsinomları genellikle iyi differansiye yassı epitel hücreli karsinomlardır. Bizim'de tüm olgularımızın patolojik sonuçları yassı epitel hücreli karsinom olarak geldi. Tümör differansiyasyonunun (grade) prognostik önemi birçok çalışmada araştırılmış, bazı çalışmalarda differansiyasyon derecesi ile lokal kontrol ve sağkalım arasında ilişki gösterilmiştir (89-91). Terhaard ve ark. (84) T1 evresindeki 194 glottik kanser'li olguda multivariye analizde tek başına kötü prognostik faktör olarak vokal kordun tüm uzunluğu boyunca invaze olması ve tedaviden sonra sigara içmeye devam edilmesini göstermekte, patolojik evre'nin lokal kontrolü etkilemediğini ileri sürmektedir. Olszewski ve ark. (89) T1 evresindeki 137 glottik kanser'li olguda sadece 7'si az differansiye karsinom olmasına karşılık, bunlarda lokal nükslerin daha fazla olduğunu belirtmektedir. Johansen ve ark. (90) 1963-1985 yılları arasında tedavi edilen T1 evresindeki 358 glottik kanser'li olgunun nüks ve sağkalımlarını histolojik differansiyasyonlarına göre karşılaştırmış az differansiye olanlarda gerek nüks ve gereksede sağkalım oranlarının daha kötü olduğunu göstermişti. Burke ve

ark. (92) ve Rudoltz 'un (91) çalışmasında olduğu gibi Klintenberg'in (87) çalışmasında da histolojik evre'nin lokal kontrol ve sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir.

Onkolojide genellikle tümör boyutu büyüdükçe lokal kontrol ve sağkalım oranları düşmektedir. Günümüzde endoskopi ve gelişmiş tanı yöntemlerinden yararlanılarak doğru evre ve tümör boyutu daha gerçekçi bir şekilde ölçülmektedir (93, 94). Reddy ve ark. (95) larenksin glottik bölge T1 tümörlerini büyük ve küçük tümörler olarak gruplandırmışlardır. Beş yıllık lokal kontrol oranı büyük tümörlerde daha düşüktür (%75,5'e % 87,8 p=0,003). Oysa T1a ve T1b tümörler arasında lokal kontrol bakımından belirgin fark görülmemektedir (% 82,9 ve % 78,2 p=0,46)(93). Tümör evresi glottik karsinomlu hastalarda iyi bilinen bir prognostik faktör olduğundan erken tanı çok önemlidir.

Radyoterapi ile T1 hastalarda az yan etki ile yüksek kür sağlanabilmektedir. Birçok seride % 90 'nın üzerinde lokal kontrol oranları bildirilmektedir (87, 96-99). Kurtarma cerrahisinden sonra sağkalım yaklaşık % 95-100 civarındadır (88, 89, 100-103).

T2 evre tümörlerin tedavisinde Pellitteri ve ark. (97) primer radyoterapi sonrası cerrahi kurtarma ile 5 yıllık sağkalım %92, Browman ve ark.'nın (104) serisinde %72 bulmuştur. Vokal kord mobilitesi T2 evre tümörlerde lokal kontrolü etkileyen majör faktördür. Hanwood ve ark. (105) 5 yıllık lokal kontrolü kord mobilitesi etkilenmemiş hastalarda %77 ve mobilitesi bozulmuş hastalarda %51, Medini ve ark. (106) kord mobilitesi etkilenmemiş hastalarda 5 yıllık hastalısız sağkalımı %80 ve mobilitesi bozulmuş hastalarda ise %64 bulmuşlardır. Klintenberg ve ark. (87) T2 evre lezyonlarda lokal kontrolü %73 olarak bildirdiği çalışmada, subglottik yayılım en önemli prognostik faktör olmaktadır. Özetle radyoterapi vokal kord mobilitesi bozulmamış olan T2 lezyonlarda önerilirken; kord mobilitesinin bozulduğu T2 lezyonlarda hemilarinjektomi önerilmektedir. Bu kriterler tümör kitlesine göre değişkendir daha az tümör kitlesi olan T2 lezyonlarda radyoterapi kullanılabilir.

Ön komissürün primer lezyonları enderdir. Buradaki tümörlerin çoğu kord lezyonlarının yüzeysel yayılımı sonucudur. Bu bölge tümörleri, konus elastikusun anteriorda zayıf olması, burada internal perikondriyumun olmaması, osseoz

metaplaziler ve Broyle ligamentinin penetrasyonu yoluyla krikotiroid membrana ulaşma kolaylığı yüzünden ekstra larengeal yayılma riski yüksektir. Bu nedenle T1 gibi gözükken tümör gerçekte T4 olabilir (107). Hedda ve ark. (108) 'nın erken evre radikal radyoterapi ile tedavi olmuş 174 glottik karsinomlu hastayı değerlendirmesinde 34'ünde anterior komissür tutulumu mevcut idi. En az 3 yıllık izlem süresinde çok iyi ses kalitesiyle birlikte radyoterapiye bağlı majör komplikasyonlar olmadan 34 hastanın 4'ünde (%12) lokal rekürrens gözlemlendi ve total larenjektomi ile tedavi edildi.

Ön komissür tutulumu ile ilgili bulgular tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar ön komissür tutulumu ile birlikte lokal kontrolde başarısızlığın arttığını gösterememişlerdir (82, 92, 109). Ön komissür tutulumunun eski serilerde Co 60 cihazları ile yapılan çalışmalarda olduğu kadar günümüzdeki yeni radyoterapi cihazları ve tekniğinde de önemli olduğunu göstermiştir (110). Kullanılan enerjiden bağımsız olarak ön komissür tutulumu olan tümörlerin Broyle's ligamanı üzerinden tiroid kartilajı invaze ederek tümör invazyonunu arttırabileceği düşünülmektedir (107). Jin ve ark. 'nın (88) verilerine göre ön komissür tutulumunda lokal başarısızlık oranı 2,3 kat artmaktadır. Bu durum çoğunlukla tedavilerin yüksek enerjilerle (6-8 MV) uygulanmasından ve wedge kullanılmamasından kaynaklanabilir. Bazı çalışmalarda ön komissür ile lokal kontrol arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (92, 111, 112). Fein ve ark. (112) Florida Üniversitesi'nde 247 T1 ve T2 hastada anterior komissür tutulumuyla lokal kontrolde farklılık olmadığını saptayıp (ön komissür tutulumu olanlarda % 88 ve olmayanlarda %94, p=0,10). Burke ve ark. (111) 102 T1 ve T2 evre larenks ca'lı hastada multivariye analizde evre, fraksiyon büyüklüğü ve radyoterapi sahasının boyutlarını lokal kontrolü etkileyen faktörler olarak bulmuşlardır.

Hanwood ve ark. (105), Small ve ark. (113) tarafından da rapor edildiği gibi, küçük radyoterapi alanının lokal kontrol oranı üzerinde yan etkisi olabilir. Bu araştırmacılar 30-36 cm² 'nin erken evre glottis kanserinin tedavisi için uygun bir alan boyu olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada lokal primer rekürrens geliştiren 41 hastanın 32'si (% 78.0) 27 cm² 'den daha küçük bir alan ile tedavi edilmiştir. Küçük bir alan lokal kontrolü azaltmış olabilir, çünkü daha önce baş-boyun fiksasyonu yoktu ve tedavi pozisyonu kesin değildi. Başka bir hipotez tiroid kıkırdağının yutma

esnasında geçici olarak arkaya ve yukarıya hareket etmesidir. Eğer alan çok küçükse, tüm lezyon her zaman kaplanmaz ve lokal doz düşük olur.

Radyoterapi sonrası tümör yinelemelerinin nedenlerinden birisi de tedavi süresinin gereğinden çok uzatılmasıdır (114, 115). Saarlathi ve ark. (86) çalışmasında T1 karsinomlu hastalarda %15,3 yinelenme saptadılar. Fraksiyon dozu, toplam doz, ön komissür tutulumu lokal kontrole etkili bulunmazken uzamış tedavi süresinin etkisi görüldü.

Difüzyon MR'ın en önemli kullanım alanı inmedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde infarkt alanındaki dokunun canlılığını yitirmesinin ardından hücreler arası su hareketi durduğu için ADC değerlerinde belirgin düşmenin olduğunu saptamışlardır. Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafedeki sıvı dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Beyin tümörlerinde, myelin hastalıklarında da klinik kullanımı mevcuttur. Difüzyon ağırlıklı görüntüler santral sinir sistemi dışında böbrek, karaciğer, prostatta, mesane patolojilerinde de kullanılmıştır (116, 117). Son yıllardaki çalışmalar santral sinir sistemi dışı kullanım alanlarının da giderek arttığını göstermektedir; örneğin servikal lenfadenopatilerde benign malign ayrımı, temporal kemikte primer kolesteatom tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozlarının saptanması, karaciğer patolojilerinin tanısında DAG'ın rolü olduğu bildirilmiştir (118, 119). DAG benign ve malign baş ve boyun kitlelerinin ayrımında da kullanılmıştır. Servikal lenf adenopatilerde de DAG çalışılmış ve malign servikal lenf nodlarının ADC değerleri benign olanlardan oldukça düşük bulunmuştur (120). Difüzyon beyin dışında ekstrakranial organlarda da kullanılmaktadır. Ekstrakranial alanda üç başlık halinde bu tetkik kullanılmakta olup; bunlar fonksiyon değerlendirme, doku karakterizasyonu ve tedavi takibidir (121).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın kanserli taraftan ölçülen ADC değerleri, yüksek b 1000'den b 600 ve 100 değerlerine gittikçe önemli derecede yüksek bulunmuştur. Patolojik ve normal taraftan ölçülen ADC değerleri, b 100, 600 ve 1000 değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldı ve karşılaştırmada $P < 0,05$ olduğundan anlamlı farklılık izlenmiştir daha sonra patolojik b değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldı, PB100-PB600 ve PB600-PB1000 arasındaki karşılaştırmada $P < 0,05$ olduğundan korelasyonlarında (R) anlamlı olarak izlenmiştir.

Apperent Diffusion Coefficient (ADC) haritaları normal ve kanserli tarafta genellikle homojen olmamaktadır. Dolayısıyla dairesel ilgi alanının (ROI) yerleştirildiği yer oldukça önemlidir. ADC ölçümleri ROI'nin yerleştirildiği yere göre, aynı doku kesitinde bile farklılıklar gösterebilmektedir. ROI tüm parankimde gezdirilmeli ve genel parankim difüzyonunu en iyi yansıtan lokalizasyona ROI yerleştirilmelidir (52).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme'nin (DAG) en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve S/N oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. İlk önceleri sadece beyinde kullanılmasının sebebi belirgin manyetik duyarlılık artefaktına neden olan manyetik alanın inhomojenitesi, kimyasal kayma artefaktı ve fizyolojik hareketlerin (solunum ve kalp pulsasyonu) oluşturduğu artefaktlardı. Günümüzde hardware ve softwarelerin gelişimi, EP sekansının hızlı görüntü oluşturma yeteneği, paralel görüntüleme tekniklerin geliştirilmesi, fizyolojik hareketlerden doğacak artefaktlarda, kimyasal kayma ve manyetik duyarlılık artefaktlarında azaltmayı sağladı.

Ekoplanar (EP) sekansından kaynaklanan, özellikle kafa tabanı düzeyinde paranazal sinüsler ve temporal kemiklere yakın alanlarda manyetik duyarlılığa bağlı oluşan anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde ciddi bozulmalara yol açmaktadır. Diğer bir artefakt nedeni ise hasta hareketidir. DMRG mikroskopik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır (45, 122). Yine difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülemenin kısıtlamaları arasında sınırlı uzaysal çözünürlük ve yüksek b değerlerinde görüntü bükülmelerine yol açan kuvvetli manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olması sayılabilir (123).

Bu çalışmanın önemli sonucu, DAG özellikle hastalığın sık görüldüğü erkek ve yaşlı popülasyonda larenks kitlelerinin tanısı ve buna paralel olarak tedavisini planlamada kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca tanıda altın standart biyopsi olmakla birlikte, biyopsiyi kabul etmeyecek hastalarda tanın konulmasında önemli yer tutabilir. Yine DAG'ın larenks inflamasyonunu gösterebilmesi yanı sıra ADC değerlerini belirleyerek Bilgisayarlı tomografi gibi diğer konvansiyonel yöntemlere

kıyasla daha üstün kantitatif bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Bilgisayarlı tomografi larengeal iskelet hakkında daha iyi bulgu verirken, MR larengeal ve boyun yumuşak doku infiltrasyonunu göstermede daha etkindir (124, 125).

Kantitatif bir veri olan ADC değerinin avantajı ise sınır değerinin belirlenerek lezyonları saptamada yardımcı olmasıdır. Larinks kanserlerinin difüzyon MR bulguları hakkında literatürde kısıtlı sayıda araştırma mevcut olmakla birlikte bu tekniğin tümöral ve nontümöral dokuların ayırımında faydalı olduğuna dair yayınlar vardır (126-128). Bizim çalışmamızda'da larenksin tümöral ve nontümöral doku ayırımında faydalı olduğu izlenmiştir. Tümöral dokunun ortalama değerleri bizim çalışmamızla birlikte genel olarak belirlenmiştir.

Larenks hastalıklarında yararı bahsedilen DAG'ın tabiki yetersiz kaldığı alanlar ve dezavantajları mevcuttur. En önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu nedenle konvansiyonel MR görüntüleri ile birlikte kullanılmalıdır. Artefaktlar nedeni ile hasta optimal değerlendirilemeyebilir. MR'a girmesi kontrendike hastalara uygulama yapılamaz..

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayımızın az olması ve bu nedenle daha fazla hasta grubu ile çalışıldığında DAG'ın rolünün tanıya daha fazla katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu yönde çalışmalar yapıp anlamlı sonuçlar elde edildiği takdirde DAG konvansiyonel MRG'nin önemli bir parçası haline getirilebilir.

Sonuç olarak sınırlamalara karşın larenks kanserli olgularda DAG, larenks kanserlerinin karakterizasyonu için ek bilgiler içermesi, ayırıcı tanıda verimli olması, radyasyon verilmemesi, çok hızlı ve kolay elde olunabilmesi, kontrast maddeye gerek duyulmaması ve invaziv girişimleri azaltacak umut vaat etmesi nedeniyle konvansiyonel larenks MR protokolüne dahil edilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayinevi, 2002; 539–716.
2. Özlügedik S, Ünal A. Baş-boyun kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. KBB Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım 2005; 1: 51–56.
3. Harrison DF. Thyroid gland in the management of the laryngopharyngeal cancer. Arch Otolaryngol 1973; 97: 301-302.
4. Silver CE. Surgery of Cancer of Larynx. New York: Churcill Livingstone, 1981;13-81.
5. Murken RE, Duvall AJ. Hypothyroidism following combined carcinoma laryngopharnx. Laryngoscope 1972; 82: 1306-1314.
6. Biel MA, Maisel RH. Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. Am J Surg 1985; 150: 145-439.
7. Uzal C, Çaloğlu M. Baş-boyun kanserlerinde yaşam kalitesi. Engin K, Erisen L (ed). Baş-Boyun Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 835–844.
8. Sparano A, Chernock R, Laccourreye O. Predictors of thyroid gland invasion in glottic squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2005; 115: 1247-1250.
9. Long SA, D'Antonio LL, Robinson EB, Zimmerman G, Petti G, Chonkich G. Factors related to quality of life and functional status in 50 patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1996; 106: 1084–1088.
10. Smith JC, Johnson JT, Cagnetti DM, Landsittel DP, Gooding WE, Cano ER, Myers EN. Quality of life, functional outcome, and costs of early glottic cancer. Laryngoscope 2003; 113: 68–76.
11. Braz DS, Ribas MM, Dedivitis RA, Nishimoto IN, Barros AP. Quality of life and depression in patients undergoing total and partial laryngectomy. Clinics 2005; 60: 135–142.
12. Güder F. Larenks Kanseri Nedeniyle Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi İstanbul: İstanbul Eğitim Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul 2001.

13. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 835-840.
14. Greg ED, Seth RS, David LV, Bevan Y. Cost Comparison of Surgery organ. Preservation for laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 21-26.
15. Erdamar B, Sütoglu Y, Kıyak E, Sunay T, Katırcıoğlu S, Güven M, Akdağ K. Cerrahi tedavi uygulanan larenks kanserli hastaların uzun dönemde yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi. *KBB İhtisas Dergisi* 2001; 8: 219-225.
16. Tas A, Yagiz R, Karasalihoğlu AR, Koteç M, Adalı MK, Uzun C. Assessment of quality of life in patients with laryngeal cancer after surgical treatment. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 2004; 12: 84-90.
17. Kayalar E. Larenks Kanserli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı 2006.
18. Atesci FÇ, Oguzhanoğlu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14: 145-152.
19. Çimen A. Larenks Anatomisi. *Anatomi. 5. Baskı*, Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1995: 332-336.
20. Frederick L. Greene, *AJCC. Cancer Staging Atlas 6th ed.* Chicago: Springer, 2006; 115.
21. Caylan R. Larenks anatomisi ve fizyolojisi. Koç C. (ed) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 19-57.
22. Ballenger JJ, Snow JB. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Senocak D (Çeviren) s. 422-437, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006.
23. Lee KJ. *Essential Otolaryngology*. Hum Pathol McGraw Hill 2004: 596-792.
24. Caylan R. Larenks Anatomisi ve Fizyolojisi: Koç C. (editör) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 19-57.
25. Dere F. *Glandula Thyroidea ve Parathyroidea Anatomy*. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 497-502.

26. Weir N. Anatomy of the Larynx and Tracheobronchial tree. Alan GK, Michael G. (ed). Scott-Brown's Otolaryngology. Butterworth-Heinemann Int 1997; 1: 12/1-12/27.
27. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (editors). Respiratory tract. 8th ed, Basic Histology, 2006: 286-293.
28. Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M. Maturation sequence of fetal breathing movements. Biol Neonate 1991; 60: 36-38.
29. Mills SE, Fechner RE. Larynx and pharynx. Sternber SS (editor). Histology for Pathology. Second Edition. Philadelphia, Newyork: Lipincott-Raven, 1997: 391-409.
30. Greenbatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC, Mutations in the p53 tumor supressor gene: clues to cancer etiology and moleculer pathogenesis. Cancer Res 1994; 54: 4855-4877.
31. Ugur S. Total Larenjektomi Uygulanmış Hastalarda Kolon Transit Süresinin Değerlendirilmesi ve Postoperatif Yaşam Kalitesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
32. Özüdoğru E, Kaya E. Larenks Kanseri. Galenos Aylık Tıp Dergisi, 2006; 111: 38-44.
33. Demireller A. Larenks kanserleri. Koç C (eds). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, Ankara: Günes Kitapevi, 2004; 1183-1187.
34. Hoffmann D, Hecht SS, Ornaf RM, Wynder EL, Tso TC. Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosornicotine: presence in tobacco, formation and carcinogenicity. IARC Sci Publ 1976; 14: 307-320.
35. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. Natl Cancer Inst Monogr 1966; 19: 1-125.
36. Cohen JT. Bach KK. Postma GN. Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J 2002; 81: 19-23.
37. Öktem F, Toprak M, Ada M, Öztürk Ö. Larenks kanseri etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri. Türk Otolarengoloji Arşivi 2000; 38: 28-32.
38. Yazıcıoğlu E. Larenksin malign neoplazmaları. Çelik O (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayınevi, 2002: 659-666.

39. Toprak M. Larenks ve larengofarenksin tümörleri. Senocak D (Çev.) Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Çapa İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 585–651.
40. Kaya S. Larenksin anatomisi ve fizyolojisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 19-75.
41. Carl E. Silver MD. Laryngeal Cancer. New York: Thieme Medical Publishers, 199: 14–21.
42. Cummings WC. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4th Ed, Philadelphia: Elviesier Mosby, 2005: 1823-1834.
43. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Güneş&Nobel, 2002: 51-72.
44. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İzmir: Nobel Kitapevi, 1998: 238–239.
45. Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. Balcı P (ed). Temel Radyoloji Fizigi. 1. Baskı, İzmir: İnan Basım, 2004: 246–254.
46. Runge VM. Difüzyon Görüntüleme. Çetin M. (Çev) Ankara: MN Medikal&Nobel Kitapevi, 2008: 124-125.
47. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion weighted MR imaging of the brain. Radiology 2000; 217: 331–345.
48. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. Anat Rec 1999; 15; 257: 102–109.
49. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. Magn Reson Q 1991; 7: 1–30.
50. Moseley ME, Wendland MF, Kucharczyk J. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. Top Magn Reson Imaging 1991; 3: 50–67.
51. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. Magn Reson Imaging. Clin N Am 1998; 6: 125–138.
52. Poyraz AK. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Ölçülen Renal Adc (Apparent Diffusion Coefficient) değerlerinin normal böbreklerle kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 2006.

53. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990; 177: 407–414.
54. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217:331–345.
55. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1821–1829.
56. Fitzek C, Tintera J, Müller-Forell W, Urban P, Thömke F, Fitzek S. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. Hopf HC, Stoeter P. *Neuroradiology* 1998; 40: 778–782.
57. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–648.
58. Dechambre S, Duprez T, Lecouvet F, Raftopoulos C, Gosnard G. Diffusion-weighted MRI postoperative assessment of an epidermoid tumour in the cerebellopontine angle. *Neuroradiology* 1999; 41: 829–831.
59. Bozgeyik Z, Ozturk T, Dağlı AF, Kaplan M, Ogur E. Menenjiomlarda difüzyon ağırlıklı MRG bulgularının histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14: 47–51.
60. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, Kanazawa T, Toyoshima S, Shimizu M. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumour: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171–174.
61. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207: 349–356.
62. Frederick L. Greene, *AJCC Cancer Staging Atlas*. 6th Ed, Chicago: Springer, 2006.
63. Hızalan ÖS, Onart S, Coşkun H, Özkan L, Altundağ MK. Larenks kanserleri. Engin K, Erisen L (ed). *Baş-Boyun Kanserleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 343–435.
64. Cingi C, Altın F. Larenksin malign lezyonları. Cingi C (çeviren)s 455–475. *Current Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi*. Ankara, Güneş Kitapevi, 2005.

65. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Pres Lyon 2005: 109-145.
66. Başerer N. Larenks malign neoplazmlarında tedavi. Çelik O (ed) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi İstanbul: Turgut Yayınevi, 2002; 667–683.
67. Hoffman HT, Buatti J. Larenks kanserinde endoskopik tedavi konusunda güncelleme. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004: 525–531.
68. Cakli H, Özüdoğru E, Cingi E, Kecik C, Gürbüz K. Near total laryngectomy: the problems influencing functions and their solutions. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 99–102.
69. Aksoy S, Tekin Ö. Ses bozuklukları ve rehabilitasyonu. Koç C (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004; 1289–1302.
70. Erisen L, Yerci Ö, Yalçinkaya U, Koçer N, Albayram S, Engin K, et al. Baş-boyun kanserlerinde boyuna yaklaşım. Engin K, Erisen L (ed). Baş Boyun Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 437–502.
71. Alberti PW. The historical development of laryngectomy. II The evolution of laryngology and laryngectomy in the mid-nineteenth century. Laryngoscope 1975; 85: 288-298.
72. Pearson BW, Woods RD, Hartmann DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. Laryngoscope 1980; 90: 1950–1961.
73. Ateşçi FÇ, Oguzhanoglu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14: 145–152.
74. Charles EM, Brian J, Kenneth DM, Charles F, Koopmann GR, Thomas CR, et al. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 698-705.
75. Oliveira DE, Maura MB, Ricardo SS, Macarenco JV, Ricardo C, Cordeiro, et al. Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus Infection, p53 Expression, and Cellular Proliferation in Laryngeal Carcinoma. Am J Clin Pathol 2006; 126: 284-293.

76. Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, Pacheco C, Marroquin A, De la Torre C, et al. Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clin Cancer Re* 2006; 12: 6946-6951.
77. Münger K, Baldwin A, Edwards EM, Hayakawa H. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451–11460.
78. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M. Human Papillomavirus and Oral Cancer: the International agency for research on cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 1772-1782.
79. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Viro* 2009; 19: 97-113.
80. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 22-26.
81. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
82. Giovanni F, Emilio M, Carlo G, Renato TS, Giovanna S. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. *Int J Radiation Biol Phys Oncology* 1998; 40: 541-548.
83. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma- patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 63: 257-267.
84. Terhaard CHJ, Snippe K, Ravaasz LA, Tweel VD, Hordijk GJ. Radiotherapy in T1 laryngeal cancer: Prognostic factors for locoregional control and survival, uni-multivariate analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 21: 1179-1186.
85. Fortm A, Bairati I, Albert M. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head - and - neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52: 929-936.
86. Saarilathi K, Kajanti M, Lehtonen H. Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 47: 155-159.

87. Klintenberg C, Lundgren J, Adell G, Tylor M, Norberg-Spaak L. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma. *Acta Oncol* 1996; 35: 81-86.
88. Jin J, Liao Z, Gao L. Analysis of prognostic factors for T1N0M0 glottic cancer treated with definitive radiotherapy alone: experience of the cancer hospital of peking union medical college and the chinese academy of medical Sciences. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54: 471-478.
89. Olszewski SJ, Vaeth JM, Green JP. The influence of field size, treatment modality, commissure involvement and histology in the treatment of early vocal cord cancer with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1333-1337.
90. Johansen LV, Overgaard J, Hjelm Hansen M, Gradeberg CC, et al. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963-1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1307-1313.
91. Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 767-772.
92. Burke DH, Peters LJ, Geopfert H, Oswald MJ. Recurrence, salvage and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 830-835.
93. Ringash J, Redelmeier DA, Sullivan BO, Bezjak A. Quality of life and utility in Irradiated Laryngeal Cancer Patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 47: 875-881.
94. Kaanders JHAMS, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: The Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 63: 299-307.
95. Reddy SP, Mohideen N, Marra S. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 47: 161-166.
96. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4029-4036.
97. Pellitteri PK, Kennedy TL, Vrabec DP, Beiler D. The mainstay in the treatment of early glottic carcinoma. 1991; 117: 297-301.
98. Le QX, Fu KK, Kroll S. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 12-16.

99. Mittal B, Rao DV, Marks JE. Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 997-1002.
100. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Cassisi NJ, Stringer SP, Larynx. Perez CA, Brady LW, (eds). *Textbook of Radiation Oncology Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 3: 897-1180.*
101. Amornmarn R, Prempre T, Viravathana T A therapeutic approach to early vocal cord carcinoma. *Acta Radiol (Oncol)* 1985; 24: 321.
102. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. T1-T2 squamous celi carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; 15: 1267.
103. Altun M, Uzal C, Bilge N, Darendeliler E, Kizir A, Karadeniz AN, et al. Erken evre glottik kanserde radyoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1991; 6: 1093-1097.
104. Browman GP, Wong G, Hodson I. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 159-163.
105. Hanwood AR, Deboer G. Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer* 1980; 45: 991-995.
106. Medini E, Medini I, Lee CK. Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 302-305.
107. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 861-885.*
108. Hedda H, Kari- Axel J, Claes M. Hyperfractionated-accelerated or conventionally fractionated radiotherapy for early glottic cancer. *Int J Radiation Biol Phys Oncology* 2002; 52: 109-119.
109. Benninger MS, Gülen J, Thime P. Factors associated with recurrence and voice quality following radiation therapy for T1 and T2 glottic carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104:3.
110. Gideon M, Baruch B, Jacob S, Jeremy S, Dov O. Prognostic factors for local control of early glottic cancer. The Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 43: 1009-1013.

111. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: Prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38: 1001-1006.
112. Fein DA, Lee RW, Havlon AL. Do overall treatment time, field size and treatment energy influence local control of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 34: 823-831.
113. Small W, Mittal BB, Brand WN. Results of radiation therapy in early glottic carcinoma: Multivariate analysis of prognostic and radiation therapy. *Radiology* 1992; 65: 789.
114. Fowler JF, Lindstrom M. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 23: 457-467.
115. Bagaut W, van der Leest A, Rijnders A. Does tumour control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1995; 36: 177-182.
116. Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 591-599.
117. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475-478.
118. Kiliçkesmez O, Cimilli T, Inci E, Kayhan A, Bayramoğlu S, Tasdelen N. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15: 104-110.
119. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220: 621-630.
120. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477.
121. Thoeny HC, De Keyser F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007; 17: 1385-1593.
122. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging. Clin N Am* 1998; 6: 125-138.

123. Farzaneh F, Riederer SJ, Pelc NJ. Analysis of T2 limitations and off-resonance effects on spatial resolution and artifacts in echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 1990; 14: 123–139.
124. Schaefer P, Grant P, Gonzalez R. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331–345.
125. Wang J, Takashima S, Takayama F. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220: 621–630.
126. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407.
127. Koh DM, Padhani AR. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br J Radiol* 2006; 79: 633-635.
128. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van CM. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275-282.

6. ÖZGEÇMİŞ

16.10.1977 yılında Elazığ'da doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. 2004-2006 yılları arasında Tunceli ilinde Sağlık Bakanlığına bağlı çeşitli sağlık kuruluşlarında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 15.11.2007 tarihinde Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.