



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BENİGN VE MALİGN PAROTİS KİTLELERİNİN TANISINI
KOYMADA DEEP LEARNING; İNCE İĞNE ASPİRASYON
BİYOPSİSİ'NİN YERİNİ ALABİLİR Mİ?**

Dr. Eyyüp YAĞIZ

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BENİGN VE MALİGN PAROTİS KİTLELERİNİN TANISINI
KOYMADA DEEP LEARNING; İNCE İĞNE ASPIRASYON
BİYOPSİSİ'NİN YERİNİ ALABİLİR Mİ?**

Dr. Eyyüp YAĞIZ

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muhammed AYRAL

DİYARBAKIR

2024

TEŞEKKÜR

2013 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne adım atarak başlamış olduğum ve devamında Kulak Burun Boğaz Hastalıkları'na asistan olarak devam ettiğim meşakkatli ama bir o kadar güzelliklerle dolu bu yolculuğun bir aşamasının daha sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bilgi ve deneyimi ile tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, kendisinden pek çok şey öğrendiğim değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Muhammed AYRAL' a teşekkürlerimi sunuyorum. Bilgisi ve tecrübesiyle bize yol gösteren, uzun yıllardır çalıştığı Dicle Üniversitesi KBB kliniğinin emektar hocası Prof. Dr. İsmail TOPÇU'ya, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet AKDAĞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Şermin CAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Günay KOZAN'a, ayrıca derin öğrenme alanındaki yetkinliği ile tezime yaptığı değerli katkıları nedeniyle Mardin Artuklu Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Yazılım Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Ömer Türk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimimin belli dönemlerinde beraber çalıştığım, sonrasında ise uzman olarak tecrübelerini bana aktarmakta hiçbir tereddüt göstermeyen kıdemlilerime, halen beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, odyoloji ve hasta destek personeli ekibine teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, kederime sevincime her zaman ortak olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim değerli annem, babam ve tüm aileme teşekkür ediyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Tüm asistanlığım ve tez yazım sürecinde her zaman yanımda olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, enerjisi ve desteğiyle zor zamanlarımla çekilir, güzel zamanlarımla ise uzun kılan değerli eşim Nejla YAĞIZ'a sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
RESİM VE ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Parotis Bezi Anatomisi.....	3
2.2. Parotis Bezi Fizyolojisi.....	16
2.3. Parotis Bezi Histolojisi	17
2.4. Tükürük Bezi Tümörleri	19
2.4.1 Genel Özellikler.....	19
2.4.2 Etyoloji.....	20
2.4.3 İmmünohistogenez.....	20
2.4.4 Histopatolojik Sınıflandırma.....	21
2.4.5 TNM Sınıflandırması.....	24
2.5. Benign Tükürük Bezi Tümörleri.....	26
2.5.1 Pleomorfik Adenom.....	26
2.5.2 Whartin Tümörü.....	28
2.5.3 Myoepitelyoma.....	28
2.5.4 Onkositoma.....	29
2.5.5 Bazal Hücreli Adenom.....	29
2.5.6 Sebasöz Adenom.....	29
2.5.7 İntraduktal Papillom.....	30
2.6. Malign Tükürük Bezi Tümörleri.....	30
2.6.1 Mukoepidermoid Karsinom.....	30
2.6.2 Adenoid Kistik Karsinom	31
2.6.3 Asinik Hücreli Karsinom.....	32

2.6.4 Karsinoma Ex-Pleomorfik Adenom.....	33
2.6.5 Skuamöz Hücreli Karsinom.....	33
2.6.6 Adenokarsinom.....	33
2.6.7 Polimorfik Düşük Grade Adenokarsinom.....	34
2.6.8 Salivar Duktus Karsinomu.....	34
2.6.9 Undiferansiye Karsinom	34
2.7. Tükürük Bezi Tümörlerinde Radyoloji.....	35
2.8. Parotis Kitlelerinde Histopatolojik Tetkikler.....	37
2.8.1 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(İİAB).....	37
2.8.2 Eksizyonel Biyopsi.....	38
2.8.3 Frozen Kesit.....	38
2.9. Tükürük Bezi Malignitelerinde Prognostik Faktörler.....	39
2.10. Deep Learning(Derin Öğrenme).....	40
2.10.1 Convolutional Neural Network(Evrişimsel Sinir Ağları.....	40
2.10.2 Activation Layer(Aktivasyon Katmanı).....	41
2.10.3 Pooling Layer(Havuzlama Katmanı).....	41
2.10.4 Fully Connected Layer(Tam Bağlı Katman).....	41
2.10.5 Dropout Layer.....	42
2.10.6 Batch Normalization.....	42
2.10.7 ADAM Optimizasyon.....	42
2.10.8 Transfer Learning.....	43
2.10.9 ResNet50 Mimarisi.....	43
2.10.10 Evaluation Metrics.....	44
3. MATERYAL VE METOD.....	46
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKÇA.....	58

SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer
(Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi
EBV: Epstein-Barr Virüs
FNAB: Fine Needle Aspiration Biopsy
HPV: Human Papilloma Virus
İCA: İnternal Karotid Arter
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İJV: İnternal Juguler Ven
IUCC: Uluslararası Kanser Birliği
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Sintigrafisi
SCM: Sternocleidomastoideus
TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
USG: Ultrasonografi

RESİMLER VE ŞEKİLLER

Şekil 1: Parotis bezinin lateralden görünümü ve komşulukları.....	4
Şekil 2: Stilomandibuler tünel anatomisi.....	6
Şekil 3: Stilomandibuler tünel ve parafarengial alan ilişkisi.....	6
Şekil 4: Fasiyal sinir seyri ve dalları.....	10
Şekil 5: Fasiyal sinir ektratemporal dallarının innerve ettiği kaslar.....	11
Şekil 6 : Fasiyal sinir ana trunkus ve landmarklar.....	12
Şekil 7 : Marjinal mandibuler sinir ve posterior fasial ven ilişkisi.....	12
Şekil 8 : Frey sendromu gelişimi.....	14
Şekil 9 : Tükürük bezinin histolojik yapısı.....	18
Şekil 10 : Pleomorfik adenom BT ve MR görüntüsü.....	27
Şekil 11 : Tam bağlı katmanda çıkış vektörünün elde edilişi.....	43
Şekil 12 : ResNet50 mimarisi.....	45
Şekil 13 : Hasta gruplarına göre yaş dağılımı (Grafiksel).....	49
Şekil 14 : Hastaların cinsiyet dağılımı (grafiksel).....	50
Şekil 15 : Kullanılan modelin accuracy-loss grafikleri.....	51
Şekil 16 : Yapay zekanın tanı sonuçları (karışıklık matrisi).....	51

TABLÖLAR

Tablo 1. Hasta gruplarına göre yaş dağılımı.....	49
Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	50
Tablo 3. Benign lezyonların dağılımı.....	51
Tablo 4. Malign lezyonların dağılımı.....	51
Tablo 5. Derin öğrenmenin tanı koyabilme verilerinin analizi.....	52

ÖZET

Giriş ve Amaç: Parotis tümörleri her yaş grubunda rastlanabilen ve birçok farklı histolojik alt tipi olan tümörlerdir. Parotis bezleri tüm tükürük bezi tümörlerinin %80' inin kaynağıdır ve küratif primer tedavileri genellikle cerrahidir. Ancak yapılacak cerrahinin kapsamı tümörün benign veya malign karakterde olmasına göre şekillenmektedir. Preoperatif yapılan invaziv girişimlerle histopatolojik tanıya gidilmeye çalışılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) ve cerrahi biyopsi işlemleri içerdikleri komplikasyon riskleri, hasta uyumunda yaşanan güçlükler, bu işlemler öncesinde ve sonrasında yaşanan zaman ve iş gücü kaybı nedeniyle daha az riskli ve daha kesin sonuçlar verebilecek ekonomik ve konforlu yeni yöntemlerin arayışına sebep olmuştur. Tüm dünyada hızla gelişen ve hayatımızın birçok alanında kullanılmaya başlanan yapay zeka uygulamaları tıbbi hastalıkların tanı ve tedavi sürecinde de denenmeye başlanmıştır. Biz de bu çalışmamızda yapay zeka uygulamalarından makine öğrenmesinin alt başlığı olan deep learning (derin öğrenme) modellerinden ResNet50 mimarisinin normal parotis dokusunu, benign ve malign parotis kitlelerini ayırabilme beceresini patoloji sonuçlarını referans alarak değerlendirmeyi ve daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda retrospektif olarak 01.01.2014-01.07.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğine parotis kitlesi ile başvuran hastalar seçilerek yapıldı. Benign ve malign tümör tanılı iki grup ve ayrıca derin öğrenme modelinin eğitimi için herhangi bir amaçla kontrastlı boyun BT çekilmiş ve parotis bezlerinde herhangi bir patoloji saptanmayan normal hastalardan da bir grup oluşturuldu. Her grupta 52 , toplamda 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın aksiyel kesitte kontrastlı boyun BT görüntülerinden parotis ve kitle düzeyinden geçen 6 adet görüntü alındı. Toplamda 936 görüntüden oluşan veri seti ResNet50 mimarisinde girdi olarak kullanıldı. Bu veri setinin %70' i eğitim, %30'u test ve eğitimde kullanılan veri setinin de %10'u validasyon olarak kullanıldı. Elde edilen veriler ile traning ve validasyon accuracy ile loss grafikleri, karışıklık matrisi ve model başarımlarını ölçüm sonuçları tespit edildi.

Bulgular: Çalışmamızda benign hastaların % 40,4 (n=21)' ü kadın, %59,6(n=31)' sı erkek, malign hastaların % 40,4 (n=21)' ü kadın, %59,6(n=31)' sı erkekti. Benign hastalarda

ortalama yaş 42,8 iken, malign hastalarda 62,2 bulundu. Malign grupta yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p<0,001$). Benign grupta %65,4 (n=34) oranla en sık görülen tümör pleomorfik adenomdu. Malign grupta %40(n=21) ile en sık izlenen tümör mukoepidermoid karsinomdu. Görüntülemelerin ResNet50 mimarisi ile eğitimi sonrası test edildiğinde pozitif prediktif değer(precision), sensitivite(recall) ve f1-score benign grup için sırasıyla % 94, 95, 95 olurken, malign grup için sırasıyla % 98, 99, 98 bulundu.

Sonuç: Test ettiğimiz derin öğrenme modeli(ResNet50) normal parotis, benign ve malign tümör görüntülerini ayırmada %97 sensitivite ve %98,3 spesivite gösterdi. Modelin geniş vaka serilerinde test edilip geliştirilebileceği, tümör subtiplerini tanımaya yönelik eğitilecek modeller ve yapay zeka alanındaki hızlı gelişmelerin bu modellerin daha çok özellik öğrenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Derin öğrenme alanındaki gelişmelerle yapay zekanın yakın zamanda preoperatif tümör tiplendirmesinde İİAB' nin yerini alabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: parotis, tümör, derin öğrenme, ResNet50, İİAB

ABSTRACT

Objective and Aim: Parotid tumors are tumors that can be found in all age groups and have many different histological subtypes. Parotid glands are the source of 80% of all salivary gland tumors and curative primary treatments are usually surgery. However, the scope of surgery to be performed depends on whether the tumor is benign or malignant. An attempt is made to make a histopathological diagnosis through preoperative invasive interventions. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) and surgical biopsy procedures have led to the search for economical and comfortable new methods that can provide less risky and more accurate results due to the risks of complications, difficulties in patient compliance, and loss of time and labor experienced before and after these procedures. All Artificial intelligence applications, which are rapidly developing in the world and started to be used in many areas of our lives, have also started to be tested in the diagnosis and treatment of medical diseases. In this study, we aimed to evaluate the ability of the ResNet50 architecture, one of the deep learning models, which is a sub-title of machine learning, one of the artificial intelligence applications, to distinguish normal parotid tissue, benign and malignant parotid masses, with reference to pathology results and to compare it with previous studies on this subject.

Materials and Methods: Our study was conducted retrospectively by selecting patients who applied to Dicle University Faculty of Medicine Ear Nose and Throat clinic with a parotid mass between 01.01.2014 and 01.07.2024. Two groups diagnosed with benign and malignant tumors were created, as well as a group of normal patients whose contrast-enhanced neck CT was performed for any purpose for the training of the deep learning model and no pathology was detected in the parotids. 52 patients in each group, 156 patients in total, were included in the study. From the axial section CT images of each patient, 6 images passing through the parotid and mass levels were taken. The dataset consisting of 936 images in total was used as input in the ResNet50 architecture. 70% of this data set was used for training, 30% for testing, and 10% of the data set used in training was used for validation. With the data obtained, training and validation accuracy, loss graphs, confusion matrix and model performance measurement results were determined.

Results: In our study, 40.4% (n=21) of benign patients were female, 59.6% (n=31) were male, and 40.4% (n=21) of malignant patients were female, 59.6% (n=31) were male. While the average age in benign patients was 42.8, it was 62.2 in malignant patients. The average age was found to be statistically significantly higher in the malignant group. ($p < 0.001$). The most common tumor in the benign group was pleomorphic adenoma with a rate of 65.4% (n=34). The most common tumor in the malignant group was mucoepidermoid carcinoma with 40% (n = 21). When the images were tested after training with the ResNet50 architecture, the positive predictive value (precision), sensitivity (recall) and f1-score were 96, 100, 98%, respectively, for the benign group, while they were 100, 93, 97%, respectively, for the malignant group.

Conclusions: The deep learning model (ResNet50) we tested was found to be quite successful in both tumor types, and considering that it can be tested and developed in larger case series, and that the models to be developed for tumor subtypes and rapid developments in the field of artificial intelligence can enable these models to learn more successful features, we believe that FNAB studies will be performed in the near future. We think it can replace.

Key words: parotid, tumor, deep learning, ResNet50, FNAB,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tükürük bezi kaynaklı tümörler, bütün baş boyun tümörlerinin %2-%6,5'ini oluştururken bu kitleler büyük oranda parotis bezlerinde yerleşir ve geniş bir histolojik çeşitliliğe sahiptir(1). Tümörün histolojik alt tipine uygun cerrahi tedavi planlanması gerekmektedir. Malign karakterdeki tümörler için onkolojik prensiplere uygun daha radikal cerrahiler planlanırken, benign tümörler için ise daha az invaziv cerrahi tedaviler yeterli olmaktadır. Bu sebeple tükürük bezi kitlelerinin cerrahi tedavi öncesinde histopatolojik tiplendirmesi büyük önem teşkil etmektedir. Günümüzde bu amaçla en çok kullanılan İİAB veya cerrahi insizyonel biyopsilerdir. Ancak işlemlerin girişimsel olması, hastalar tarafından tolere edilememesi, hematoma, enfeksiyon, fasiyal parezi/paralizi vb. riskler teşkil etmesi nedeniyle gelişen teknoloji ışığında gözler farklı arayışlara çevrilmiştir.

Son yıllarda hızla gelişen teknoloji ile birlikte ciddi ilerleme kaydeden ve günlük yaşamın birçok alanında kullanıldığı gibi tıbbi tanı ve tedavi süreçlerinde de kullanılmaya başlanan alanlardan biri de yapay zekadır. Yapay zeka kısaca insana ait özelliklerin makinelerle yüklenmesidir. Makine öğrenmesinin bir alt başlığı olan derin öğrenme(deep learning) özellik öğrenme ve dönüştürmek üzere birden fazla doğrusal olmayan katmana sahiptir. Her katmanın çıktısı bir sonraki katmanın girdisidir (2). Yapay zeka algoritmaları denetimli ya da denetimsiz olabilmektedir. Derin öğrenmede, girdi olarak kullanılan verinin birden çok özellik seviyesinin veya temsillerinin öğrenilmesiyle çalışan bir yapı mevcuttur. Üst seviyedeki özellikler, alttakilerden esinlenir, böylece hiyerarşik bir gelişim meydana gelir(3).

Derin öğrenme teknikleri görüntüleri işleyerek yorumlayarak sonuca götürebilen modeller geliştirmiştir. Nesne algılama, görüntü segmentasyonu, klasifikasyon ve hataları belirleme gibi birçok özelliğe sahiptir. Derin öğrenme teknikleri sıklıkla üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada giriş verilerine karar verilir. Daha sonra bu verilerden baskın olanlar alınır. Bunun yapılmasındaki amaç gruplar arasındaki en ayırt edici özellikleri bulmaktır. Bu aşamada derin nöral ağlar bu giriş verilerinden evrimsel, havuzlama ve tam bağlantılı vb. farklı katmanlar kullanarak özellik haritaları oluşturur. Son olarak belirlenen bu özelliklere göre sınıflandırma yapılır(4)(5).

Bu çalışmamızda bir makine öğrenmesi alt başlığı olan deep learning kullanılarak, parotis kitlesi ile başvuran hastaların kontrastlı boyun BT görüntülerini kullanarak kitlenin benign veya malign tanısı koyma başarısını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda gruplar arasında denge sağlamak amacıyla gruplardan eşit sayıda hasta ve BT görüntüsü kullanıldı. Toplamda 936 görüntü ResNet50 derin öğrenme mimarisinde test edilmek üzere kullanıldı.

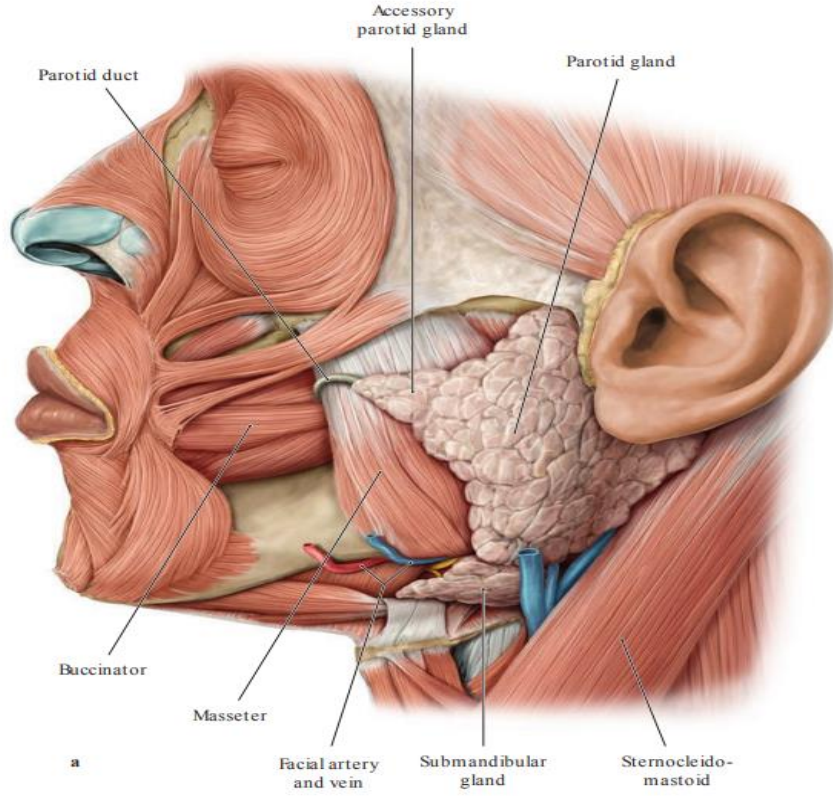
Çalışmanın amacı; yapay zeka kullanılarak konforlu, invaziv olmayan ve buna bağlı olarak rahat tolere edilebilen, komplikasyon riski içermeyen sadece kontrastlı boyun BT görüntülerinin deep learning sonuçlarını patoloji sonuçları ile karşılaştırarak benign-malign tanısı koyma başarısını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parotis Bezi Anatomisi

Parotis, submandibular ve sublingual bezlerin oluşturduğu majör tükürük bezleri grubunun en büyüğüdür. Ortalama olarak, kraniokaudal 5,8 cm, ventrodorsal 3,4 cm boyutlarında ve 25 gr ağırlığındadır. Preaurikuler bölgede yer alır ve masseter posterior sınırından mandibula korpusuna dek uzanım gösterir. Parotis bezi, derin boyun fasyasının süperfisyal tabakasının devamı olan parotid fasya ile sarılmıştır(6)(7). Parotis cerrahi olarak fasiyal sinir tarafından yüzeysel ve derin olmak üzere iki ayrı kısımda değerlendirilir. Fasiyal sinirin yüzeyinde kalan bölüm yüzeysel, medialinde kalan bölüm ise derin lob olarak isimlendirilmiştir. Derin lob temporal kemik mastoid procesi ve mandibula ramusunun parafarengeal boşluğun prestyloid bölge ile yaptığı derin sınıra kadar uzanır(8). Parotis bezi, mandibulanın ramusu ile yakın ilişkide olarak kontürleri düzensiz, lobüle, sarımsı lipomatöz bir yapıdadır. Yapı olarak düzensiz kenarlı ve lobüledir çünkü embriyolojik gelişimi sırasında mandibula ve mastoid proces arasında servikal fasyanın içine doğru gelişmiştir. Bu gelişim esnasında bazı çevre yapıların etrafını sarmıştır. (fasiyal sinir vb.). Parotis bezi kendi ismi ile parotid space olarak tanımlanan boşlukta yer almaktadır. Bu alan üçgen benzeri bir yapıda olup önemli yapıları içermektedir(9). Aksesuar parotis bezi popülasyonun yaklaşık %20 sinde bulunur. Genellikle ana parotis dokusunun 6 mm önünde ve stenon kanalının masseterin üzerinden geçen bölümünün hemen bitişiğinde yer alır. Aksesuar doku ana dokudan farklı olarak seröz asiner hücrelere ek olarak müsinöz asiner hücreler de içerir(10,11). Aksesuar parotis bezleri, doğal parotis bezleriyle benzer USG, BT ve MR özellikleri gösterir. Ana parotis bezini etkileyen her patoloji aksesuar parotis dokusunu da etkileyebilmekle birlikte aksesuar parotis bezlerinin kitleleri oldukça nadirdir.(12)



Şekil 1: Parotis bezinin lateral görünümü ve komşulukları(Şekil 1: Atlas of Anatomy. Anne M Gilroy, Brian R MacPherson, Jamie Wikenheiser, Michael Schuenke, Erik Schulte, Udo Schumacher p.200)

Sınırları:

Anterior: Masseter kası

Posterior: Dış kulak yolu girişi

Süperior: Zigomatik ark

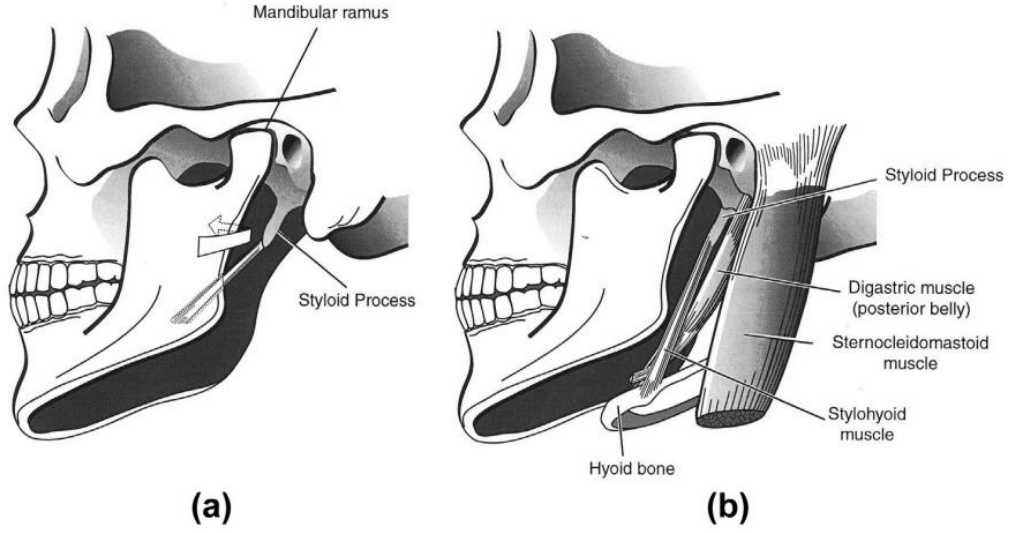
İnferior: Styloid proces ve buraya yapışan kaslar, int. karotis arter, juguler ven.

Parotid boşluk süperiorda dış kulak yolu ve mastoid proçes ile inferiorda mandibula köşesine dek uzanım gösteren ve derin servikal fasyanın yüzeyel parçasının kapladığı boşluktur. Bu boşlukta parotis bezine ek olarak, parotise ait lenf nodları, fasiyal sinir ve dalları, sensöriyal ve otonomik sinirler, a.karotis externa ve dalları, v. retromandibularis (posterior fasiyal ven) yer almaktadır. (13)

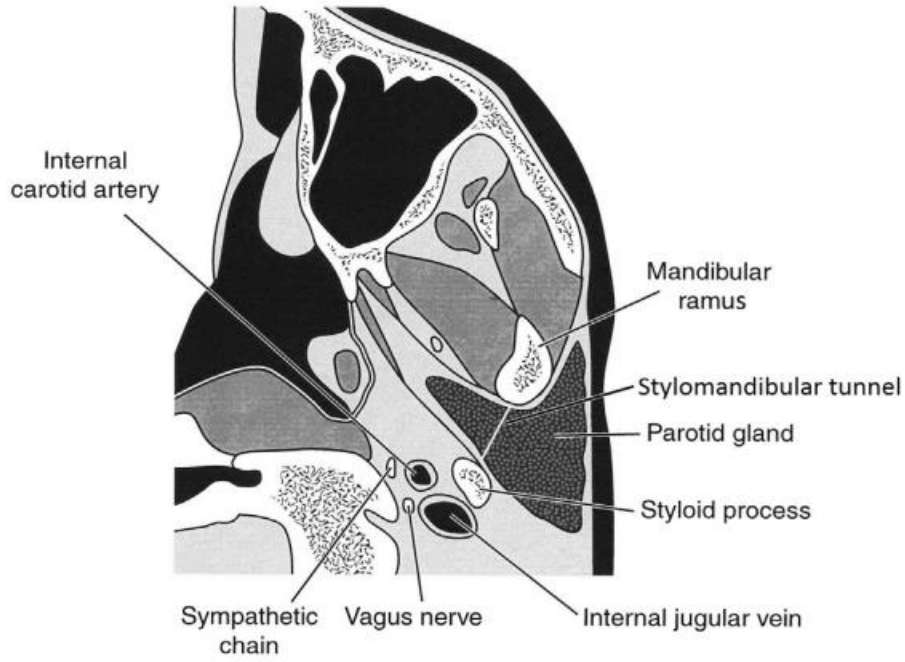
Parotis dokusunun %80'i masseter kası ve mandibula lateralinde yer alırken, %20'lik kısmı ise medialde stilomandibuler tünele uzanmaktadır. Stilomandibuler tünel mandibula ramusunun posterior yüzü ile stilomandibuler ligament arasındaki boşluktur. Bazı yayınlarda parotis bezinin stilomandibuler tünele giren kısmını parotisin derin lobu olarak tanımlanmıştır(14). Parafarengeal alanda bir kitle tespit edildiğinde, stilomandibular tünel yapısında meydana gelen değişiklikler kitlenin kaynaklandığı boşluğun belirlenmesini sağlayabilir(15). Tünelin artmış çapı kitlenin parotisten ya da parafarengeal alandan kaynaklandığını düşündürürken, normal boyutta bir tünel lezyonun karotid boşluktan orjin aldığını düşündürür. Parotis bezinin derin lobu parafarengeal alanın pretiloid kompartmanında bulunduğundan, derin lob kitleleri, yumuşak damakta ve tonsillerde mediale itilme bulgusu verirler. Bu sebeple orofarenks muayenesi tanıya götürmede yardımcı olabilir(16). J.J: Abrahams ve arkadaşlarının 60 kontrol ve 21 suprahoid kitlesi olan hastanın BT görüntüleri ile yaptıkları çalışmada stilomandibuler tünel genişliği olan hastaların hepsinin pretiloid boşluğu genişleten parotis kitleleri olduğunu, stilomandibuler tüneli daraltanların ise posttiloid kaynaklı glomus, adenopati ve schwannom gibi kitleler olduğunu görmüşlerdir(17).

Parafarengeal alan, tabanı superiorda kafa kaidesine, apeksi inferiorda hyoid kemik kornu majusa doğru bakan ters bir piramit şeklindedir. Lateralde ramus mandibula, parotis derin lobu ve medial pterigoid kas, medialinde ise farengeal duvar bulunur(18). Stiloid proçes bu alanı iki alt bölüme ayırır. Muskuler bölüm de denilen pretiloid alan yağ dokusu, lenf nodları, a.maksillaris interna, n.lingualis, minör tükrük bezleri gibi yapıları içerirken nörovasküler alan da denilen posttiloid alan karotid arter, juguler interna ve IX, X, XI, XII. kafa çiftlerini içerir. Derin lob parotis tümörleri pretiloid alana yerleşebilirken, paragangliomalar ve sinir kılıfı tümörleri ise post-stiloid alana yerleşirler.

Derin lob orjinli lezyonlar bazen stilomandibuler tünelden parafarengeal alana doğru büyüyebilirler. Tünelin girişi parafarengeal bölgeye göre dar ve daha az esneyebildiğinden kitle halter şeklinde izlenebilir(Dumbbell Tümör)(19).



Şekil 2: Stilomandibuler tünel anatomisi (J.J. Abrahams et al. / Clinical Radiology 69 (2014) e450ee453)



Şekil 3: Stilomandibuler tünel ve parafarengial alan ilişkisi (Abrahams, J. J., Culver, R. R., & Kalra, V. B. (2014). Stylomandibular tunnel widening versus narrowing: A useful tool in evaluating supraharyoid mass lesions. Clinical Radiology, 69(11), e450–e453)

Ductus parotideus(Stenon kanalı), glandın ön yüzü orta kısmından başlar ve öne doğru oblik olarak uzanır. Zigomatik arkus alt sınırına yaklaşık 2 cm mesafede (yaklaşık 1 parmak) masseter kasının yüzeyinden fasiyal sinir bukkal dallarına paralel olarak öne doğru uzanır. Masseterin ön sınırını ve bukkal yağlı dokuyu geçtikten sonra mediale 90 derece açı ile dönüp buksinatör kası ikinci üst molar diş hizasında delerek oral kavite mukozasına açılır. Kanalın bu açılı seyri üfleme sırasında valf benzeri bir etki sağlar ve tükürük göllenmesini engeller. Topografik olarak stenon kanalı, zigoma arkusundan ve ağız köşesine uzanan ve üst dudak filtrumunu ve tragusu birleştiren iki doğrunun kesişim yerine uymaktadır. Fasiyal sinirin bukkal dalı duktusa paralel seyrederek. Duktusun uzunluğu ortalama 5 cm, çapı ise 5 mm'dir.

Parotis bezleri, derin servikal fasyanın süperfisyal tabakasının devamı olan kendine ait bir fasya ile sarılmıştır(20). Bu fasya, investing fasyanın yüzdeki devamı şeklindedir ancak yüzde bulunan osteokartilajinöz , musküler ve diğer nörovasküler yapılarla farklı kalınlık ve yapışıklılık göstermektedir. Parotid fasyanın süperfisyal kısmı masseter ve sternokleidomastoid kasları sararak zigomatik kemiğe doğru uzanmaktadır. Derin parçası ise digastrik kas arka karnındaki fasyadan kaynaklanarak, stilomandibuler ligamanı oluşturur.

Parotid fasyanın süperfisyal bölümü, glandın içine doğru septasyonlar oluşturur ve stroma ile bütünleşmiştir(7). Fasyanın bu septasyonları oluşturması ve elastikiyeti sayesinde pürülan veya akut gelişen diğer parotis patolojilerinde kapsülün gerilmesini önler. Püri birikmesi halindeyse drenaj kolaylığı sağlar. Süperfisyal kısım platismanın hemen altında derinindedir. Bu fasya yumuşak ve ince bir yapıdadır ve üzerini örten cilt ve ciltaltı dokusu da görece daha serbesttir. Ancak bu fasya parotisin superior kısmına, zigomatik kemiğe ve malar bölgedeki yapılara sıkı bir biçimde yapışmıştır. Anteriorda masseter kasına uzanmakta ve bu düzeyde fasya, daha kalın ve sağlam bir yapıda olup masseter kası üzerinde glandın hareketine mukavemet gösterir. Fasyanın posteriora doğru dört uzantısı vardır. Bu uzantılar bu kısımda parotisin dorsal çatısını oluşturur(20):

Fasya, tragal kartilaja doğru uzanıp zigoma köküne yapışırken hemen altındaki fasya uzantısı, konkal kartilaj ve tragal kartilajın anterior yüzündeki perikondrium boyunca

yerleşir. Daha alttaki uzanımı ise mastoid apekse yapışırken inferiora doğru incelererek SCM'ye yapışır. Parotis inferioruna uzanan fasya, submandibuler gland ve parotis arasında bir sınır oluşturup kalınlaşarak onları ayırır.

Kemik ve kartilaj yapılar:

Parotis etrafında bulunan en önemli kemik oluşumlardan biri temporal kemiktir. Temporal kemik mastoid proçesi, glandı posteriorda sınırlayan oluşumdur. Sfenoid vajinal proçesi, mandibuler fossa ve burda bulunan petrotimpanik fissür, parotis derin lobunun superior sınırı ile komşu olan kemik oluşumlardır. Temporal kemik stiloid çıkıntısı öne ve aşağı uzanan bir kemik oluşumdur ve bazı önemli fasya, ligament ve kaslar yapışır. Glandın bu kısmının daha derin ve oyuk şeklinde olmasına neden olur. Fasiyal sinir, bu oyukun lateral kısmında ve superior 1/3'ünde seyir gösterirken, daha hayati olan İCA, İJV ve kraniyal sinirlerden glossofaringeus, vagus, aksesuar ve hipoglossus için glandın medialinde ve derinde kaldığı korunaklı bir alan oluşturur. Mandibula ramusu glandın anterioru ile temas halinde olup, ramus posteriorunun medial ve lateralinde glandda lobüle bir yapı oluşturur. Ancak bu komşuluk, parotisin malign kitlelerinde mandibula tutulumu kolaylaştırır. 1.servikal omurun transvers proçesi, parotis glandın inferior parçasının medial sınırında bulunur. Boyun disseksiyonlarında yapılan parotidektomilerde cerrahi sınır noktası olması açısından önemlidir. Glandın posterior parçası, tragal ve konkal kartilaj ile yakın komşuluk göstermektedir.

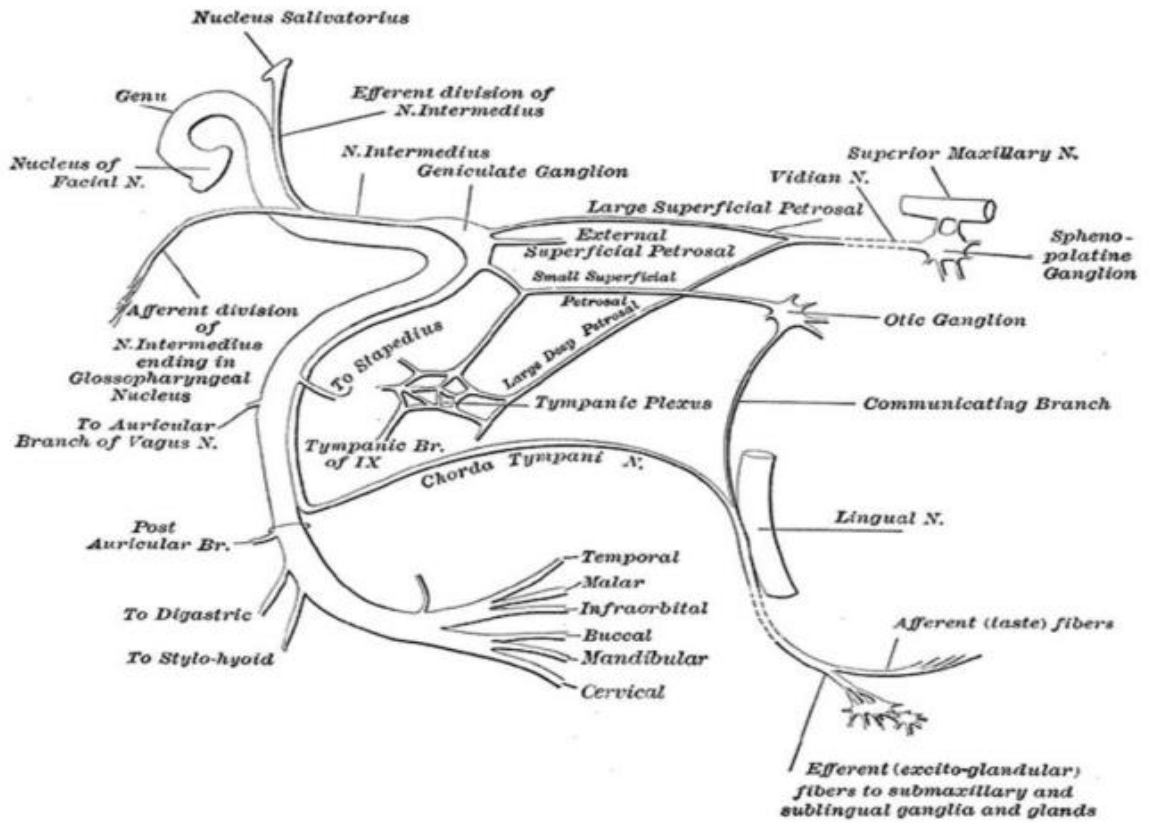
Sinirler

Fasiyal sinir (CN VII)

Büyük oranda myelinli liflerden oluşan ve 10.000 civarı lif içeren fasiyal sinir, yüz mimik kaslarının yanı sıra orta kulakta stapedia kas, stilohipoid kas ve digastrik posterior karnının motor innervasyonunu sağlar(21). Diğer lifler, nervus intermedius aracılığıyla dilin 2/3 ön bölümünden alınan tat duyusunun yanında kulak cilt duyusu, lakrimasyon ve tükürük salgılanmasında rol oynar. Fasiyal sinirin primer somatomotor korteksi frontal lobun presentral girusunda yerleşmiştir. Presentral girusdan çıkan kortikobulber lifler büyük oranda fasiyal nükleus düzeyinde çaprazlaşarak karşı tarafın innervasyonuna katkı sunar. Fasiyal çekirdekte çapraz yapan ve yapmayan lifler beraber bulunur ancak bu birliktelik

nükleusun sadece üst kısmında mevcutken alt kısmında tek taraftan gelen lifler yer alır. Fasiyal çekirdeklerin üst kısmı üst yüz bölgesine giderken alt kısmı ise alt yüz bölgesine lifler gönderir. Fasiyal nükleustan ayrılan efferent motor lifler, beyin sapında pontomedüller bileşkesinin ventral yüzünden internal akustik kanala girerken duyuşal ve parasempatik lifler N. intermedius'tan kaynaklanır. N.intermedius da motor lifler ile benzer şekilde beyin sapından ve onlara bitişik şekilde ayrılır. İnternal akustik kanala yaklaştıkça, fasiyal sinir bu duyuşal liflerle birleşir.

Fasiyal sinir, temporal kemik içindeki ilerleyişı esnasında 4 ayrı bölüme ayrılarak değerlendirilir. Bunlar meatal, labirentin, timpanik ve mastoid segmentlerdir. Fallop kanalı meatal foramen ile başlayıp stilomastoid foramen ile biten, fasiyal sinirin labirentin, timpanik ve mastoid segmentini içeren kemik kanalıdır. Meatal foramen kanalın en dar kısmı olup(0.68 mm) idiopatik fasiyal paralizilerde(Bell's Palsy) bu dar çapı ve genişlemeye izin vermeyen kemik sınırları nedeniyle etyolojide suçlanmaktadır(22)(23). Labirentin segment intratemporal en kısa segment olup ortalama 3-5 mm uzunluğundadır. Genikulat ganglionu oluşturduktan sonra laterale ve  ne dönerek timpanik segment başlamış olur. Genikulat ganglion seviyesinde yaptığı bu dönüş 1. genu olarak adlandırılır. Bu seviyede labirentin segment ile internal akustik kanal arasında yaklaşık 130  lik bir açı vardır. Timpanik segment ortalama 10mm uzunluğunda  ne ve hafif aşağı yönde uzanır.Bu nedenle horizontal parça olarak da bilinir. Lateral semisirküler kanal ile yakın komşuluk gösterir(24). Timpanik segmentte yaklaşık %30 oranında izlenebilen konjenital dehisanslar orta kulak cerrahi ve enfeksiyöz süreçlerinde fasiyal sinir hasarlarına neden olabilir. Vertikal segment olarak da bilinen mastoid segment fasial sinirin 90-125  a ılanma ile oluşturduğu 2. genudan sonra başlar ve stilomastoid foramene kadar ortalama 12 mm uzunluktadır(24). Stilomastoid foramenden çıktıktan sonra fasiyalin ekstrapetemporal bölümü başlar.



Şekil 4: Fasiyal sinir seyri ve dalları (The intratemporal and extratemporal course of the facial nerve. (From Gray H. Gray's anatomy: anatomy of the human body. 20th edition, thoroughly rev. and reedited by Warren H. Lewis.)

Stilomastoid foramen yaklaşık olarak 25 mm derinliktedir. Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra digastrik arka karnı, stilohyoid ve posterior aurikuler kaslara giden dallarını verir. Daha sonra ana trunkus anterior ve laterale ilerleyerek parotisin içine girererek parotisi cerrahi olarak yüzeysel ve derin loblara ayırır. Fasiyal sinirin parotis içindeki seyri esnasında medialinde eksternal karotis arter ve posterior fasiyal ven bulunur.

Fasiyal trunkus genellikle parotis içinde iki ana dala ayrılır. Üstte temporozigomatik dal genelde frontal, zigomatik ve bukkal dalları; alttaki servikofasiyal dal ise mandibuler(marjinal) ve servikal dalları verir.

Frontal dal, superfasiyal temporal arter ve vene paralel seyredip zigomanın santral kısmını geçtikten sonra oksipitofrontal kasın öndeki parçasını, orbicularis oculi'yi, corrugator supercilii'ye dallar verir(25-28). Zigomatik dal, zigomatik kemiğin periostunun

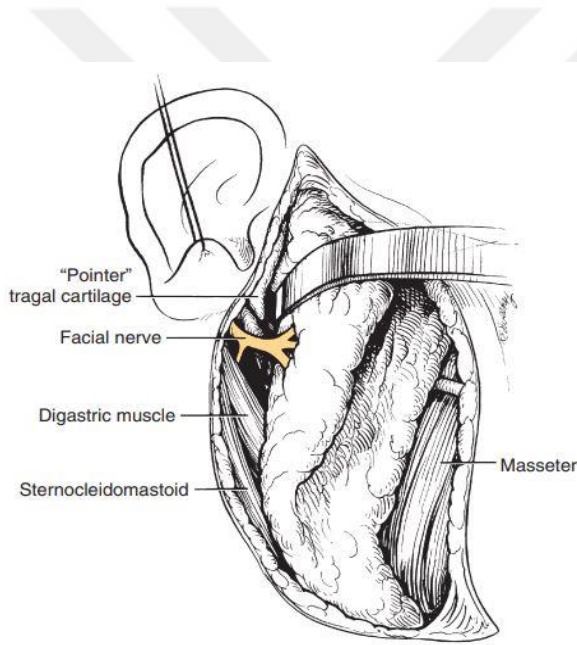
hemen üstünden seyreder ve zigomatik, orbital ve infraorbital kaslarının innervasyonunu sağlar. Bukkal dal, stenon kanalı ile komşudur ikisi birlikte masseterin üzerinden anteriora ilerleyerek buksinatör, üst dudak ve nares kaslarını innerve eder(29). Marjinal mandibular dal, parotisin inferioru boyunca uzanır ve alt dudak ve çene kaslarını innerve eder. Mandibuler dal platisma kasının hemen altında, derin servikal fasya planında, mandibulanın alt sınırına oldukça yakındır. Ayrıca posterior fasiyal ven ve retromandibular venin lateralinde yerleşmekle birlikte literatürde bu venlerin medialinde yerleşebileceğini gösteren olgu sunumları mevcuttur(30). Servikal dal platismanın innervasyonunu sağlar ve platismanın hemen altında derin servikal fasya planında yerleşmiştir.

Fasiyal Sinir Dalı	İnnerve Ettiği Kaslar
Posterior aurikuler sinir	Posterior aurikuler, Superior aurikuler, oksipitofrontal kas occipital karnı
Digastrik sinir	Digastrik kas arka karnı, stilohiyoid kas
Temporal dallar	Anterior aurikuler, superior aurikuler, Frontal kasın bir kısmı, orbikularis okulinin üst kısmı
Zigomatik dallar	Orbikularis okuli
Bukkal dallar	Buksinatör, üst dudak kasları(levator labii superioris, levator anguli oris, zigomatikus majör ve minör, risorius), orbikularis oris, nostril kasları(dilatatör naris, kompresör naris)
Marjinal mandibuler dal	Alt dudak kasları(depresör anguli oris, depresör labii inferioris), orbikularis oris, mentalis
Servikal dal	Platisma

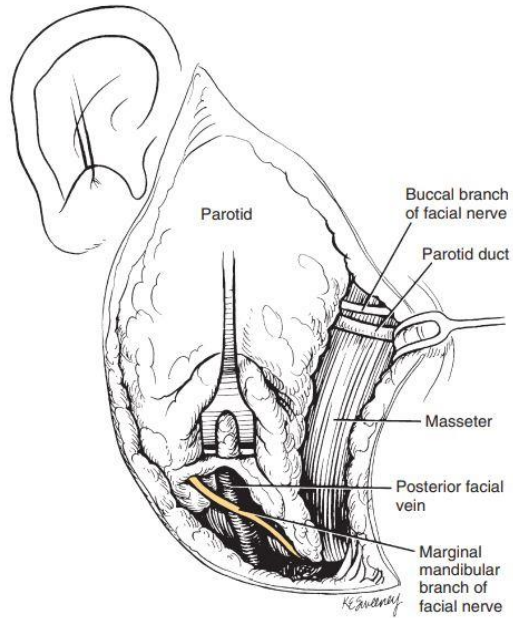
Şekil 5: Fasiyal sinir ekstraporal dallarının innerve ettiği kaslar(Innervation by the branches of the facial nerve Contributed by Dr. Seneviratne and Prof. BCK Patel MD, FRCS)

Parotidektomi esnasında fasiyal trunkusun bulunması ve korunması en önemli aşamalardandır. Trunkusun ortaya konulabilmesi için çeşitli landmarklar ve fasiyal sinirle ilişkileri tanımlanmıştır. Bunlardan biri digastrik kasın posterior karnıdır. Parotis kuyruğu sternokleidomastoid kasta diseksiyon edilip kas posteriora retrakte edilirse digastrik kas görülür. Digastrik kas ön sınırı superiora takip edildiğinde digastrik oluk ve fasiyal sinir izlenir. Tragal kartilaj medialdeki ucu tragal pointer olarak isimlendirilir. Tragal pointer perikondirumu parotis ile birlikte diseksiyon edildiğinde fasiyal sinir tragal pointerin yaklaşık

1cm derininde ve hafif anterolateralinde bulunur. Timpanomastoid sütür fasial sinir trunkusunun bulunmasında en sabit landmarktır. Bu sütür yumuşak dokulardan dolayı görülemez ancak palpe edilebilir. Fasiyal sinir bu sütür hattının yaklaşık 6-8 mm inferiorunda ve sütür hattının sonunda bulunabilir. Sinir stiloid proçesin hemen posteriorundan çıkar ve proçes kolaylıkla palpe edilebilir. Bir diğer bulma yöntemi ise marjinal mandibuler siniri bulup retrograd olarak takip etmektir. Posterior fasiyal ven yukarda parotise girdiği yere kadar diseke edilirse marjinal mandibuler dalın, venin yüzeyinden geçtiği görülür. Yine bukkal dal ile stenon kanalı arasındaki paralel seyir sayesinde bukkal dal bulunarak retrograd takip edilebilir(31).



şekil 6: Fasiyal sinir ana trunkus ve landmarklar



şekil 7: Marjinal dal ve posterior fasiyal ven ilişkisi

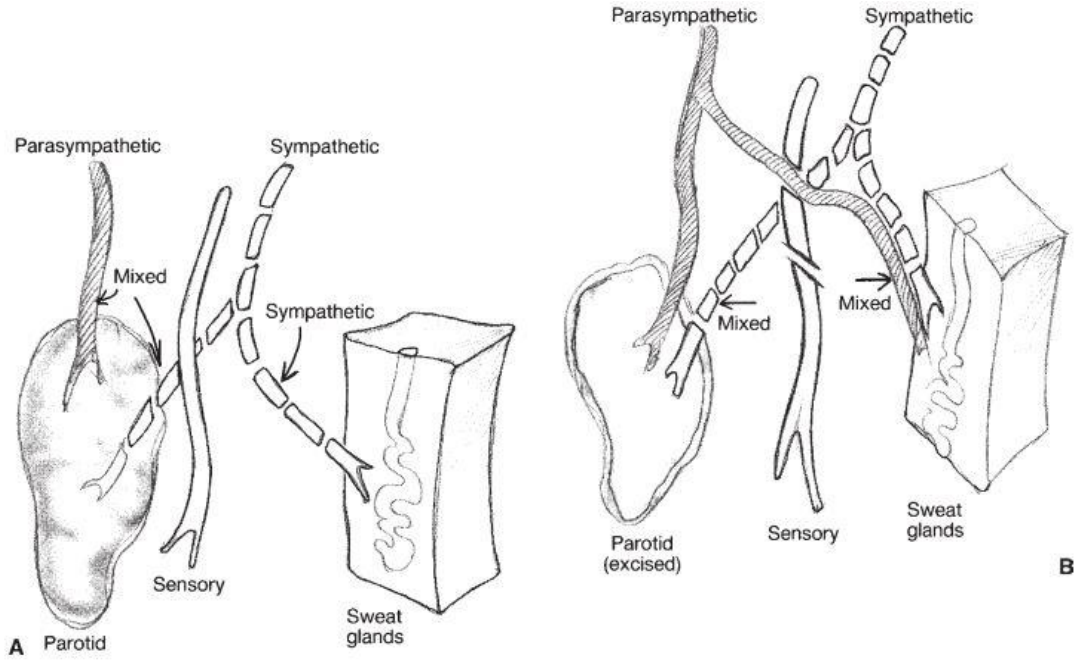
(Cummings otolaryngology–head & neck surgery / [edited by] Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance.— Sixth edition,Canada 2015,p.1267)

N.auricularis magnus

Pleksus servikalisin C3-C4 köklerinden kaynaklanan ve bu pleksusun oluşturduğu en kalın daldır. Boyun disseksiyonlarında subplatismal planda flep eleve edilirken hemen her zaman kaşılaşılır. Yüzeyel fasyanın içinde, subplatismal alanda superiora doğru parotis kuyruğuna doğru ilerler. Sinir parotis üzerinde anterior ve posteriora doğru iki ayrı dala ayrılır. Ön dal(fasiyal dal) parotis dokusu üstünde yüz cildine dağılırken ve fasiyal sinir ile bağlantılar oluşturur. Posterior dal (mastoid dal), mastoid proçes üzerinde ve aurikula posterior cildine dağılır; bir dal kulak kepçesini deler ve lateral yüzüne ulaşp lobüle ve konkal kısmın alt bölümünün duyusunu alır. Enfektif durumlarda parotiste ağrı hissedilmesinden sorumlu olan sinirdir. Cerrahi gereklilik halinde veya iyatrojenik olarak kesilirse innerve ettiği alanlarda duyu kaybı olur.

N.auriculotemporalis

5. kafa çifti olan N. Trigemini, mandibuler dalından iki ayrı dal olarak ayrılır. Parotis bezine sekretomotor lifler getirir. Parotidektomi yapılırken flep elevasyonu esnasında platismanın altında ve parotid fasya lateralinde karşımıza çıkan sinirdir. Cerrahi esnasında hasar görmesinde durumunda yemek yeme esnasında ortaya çıkan cildin terlemesi ve kızarması ile klinik veren “Frey Sendromu(Aurikulotemporal Sendrom)” oluşabilir. Bu sendrom parasempatik liflerin fasiyal sinir üst dalları ile yaptığı anastomozlara bağlı olduğu düşünülür. Sinir kolum mandibulanın posteriorundan geçtikten sonra yukarı dışa dönüp glandın üst sınırından dış kulak yolu ön kısmına ve süperfisyel temporal arter ve venin arkasında temporal bölge cildinde dağılır. Dış kulak yolu, kulak zarı, parotis, aurikula üst kısımları ile çene eklemine, tragus ve heliksin önündeki cilde dallar verir. Parotise giden dalların bir kısmı nucleus salivatorius inferiorundan köken alan parasempatik liflerdir ve glandın salgı işlevlerini sağlarlar. Parotidektomi sırasında rutin olarak ayrılır. Posterior dalı korumanın herhangi bir ek katkısı bildirilmemiştir. Parotisin sempatik innervasyonu ise ganglion servikale superiorundan, eksternal karotis artere ait pleksus caroticus ve n.caroticotimpanicustan gelen dallarla sağlanır.



Şekil 8: Normal parotis ve tükürük bezi innervasyonu(A), Frey Sendromunda gelişen innervasyon(B) (Bailey's head and neck surgery—otolaryngology / [edited by] Jonas T. Johnson, Clark A. Rosen. — 5th ed. p.1782)

Arteriyel sistem

Parotis bölgesi oldukça yoğun kanlanan bir bölge olup bu kanlanma eksternal karotis arterden kaynaklanır. Eksternal karotid arter kommon karotisten ayrıldıktan sonra digastrik kasın arka karnının altından geçer ve superiora doğru yükselir. Mandibulanın kondiller çıkıntısının arkasında terminal dalları olan a.maksillaris ve a.temporalis superfisialisi verir. Parotisin arteriyel kanlanması; eksternal karotis arter, superfisyel temporal arter, posterior aurikuler arter, transvers fasiyal arter ve derin aurikuler arterler ile olur. Medial temporal arter, eksternal maksiller arter, posterior superfisyel alveolar arter, internal maksiller arter, bukkal arter, zigomatikoorbital arterler de parotis bezinin kanlanmasına katkıda bulunur. Transvers fasiyal arter, süperfisiyal temporal arterin bir dalıdır ve parotis bezini, parotis kanalını ve masseter kasını beslemek için zigoma ve parotis kanalı arasında öne doğru uzanır (32).

Venöz sistem

Parotis bezinin venöz drenajı v. maksillaris ve v. temporalis superfisialisin parotis içinde birleşerek oluşturduğu retromandibular ven yoluyla gerçekleşir. Retromandibular ven, parotis bezi içinde fasiyal sinirin medialinde yerleşim gösterir ve farklı anatomik dallanmalar oluşturabilir. Genellikle mandibula angulusu seviyesinde ön ve arka dallara ayrılır. Arka dal SKM üzerinde posterior aurikuler ven ile birleşerek eksternal juguler veni oluştururken, ön dal posterior fasiyal vene katılarak kommon fasiyal veni oluşturur. Fasiyal sinirin cerrahi esnasında bulunup korunabilmesinde landmark olarak kullanılmaktadır. (33,34)

Parotis lenfatikleri:

Parotis lenfatik yapıları paraglanduler ve intraglanduler lenf nodları olmak üzere ikiye ayrılırlar. Yaklaşık 20-30 lenf nodu ve lenf folikülü ile oldukça zengin bir lenf ağına sahiptir. Parotisi, diğer tükürük bezlerinden ayıran önemli bir özellik de hem yüzeysel hem de derin servikal lenf sistemine drene olabilmesidir(33). Afferent lenfatik damarlar paraglanduler lenf nodlarına uğramadan direkt olarak parankime drene olabilirler. Bazı bez çevresinde yerleşen afferentler, paraglanduler lenf nodlarına direkt olarak drene olurlar. Bu lenfatik ağlar arasında bağlantılar vardır. Parotidal lenf nodları, boyundaki metastatik lenf nodlarından retrograd tutulum veya sistemik metastazlar ile tutulabilir. Paraglandüler lenf nodlarının ana grubu pretragal ve supratragal bölgede yerleşmektedir. Bunlara saçlı deri, zigoma ve kulaktan afferentler drene olur. Parotisin alt parçası, posterior kenarı ve lateral tarafı ile ilişkili lenf nodu sayısı daha az miktardayken, derin lob ve bezin anterior parçasının paraglanduler bölgelerine lenf drenajı yoktur ve metastatik odak olmaları sık değildir. Parotise metastaz yapan primer baş boyun malignitelerinde prognoz kötü seyreder. Parotidal lenf nodlarını intraglanduler ve paraglanduler olarak sınıflandırmanın yanında, derin ve yüzeysel lenf nodları olarak da değerlendirilebilirler. Yüzeysel lenf nodları, yüzeysel parotis fasyasının altında yer alırken, derin nodlar ise bez dokusu içerisinde bulunurlar. Parotis bezi, dış kulak yolu, kulak kepçesi, kafa derisi, göz kapakları ve gözyaşı bezlerinin tümü bu yüzeysel lenf nodu grubuna drene olur. Derin lenf nodları ise glandın, dış kulak yolunun, orta kulağın, nazofarenksin ve yumuşak damağın drenajını sağlarlar(33).

2.2. Fizyoloji

Tükürük salgısı, oral kavite hijyenini ve sağlığını koruyan önemli işlevlere sahiptir. Tükürük ağız ve diş aralarındaki kalıntıları temizler, pH'ı optimize eder, dişlerin mineralizasyonunu korur, yara iyileşmesini hızlandırır, bazı zararlı diyet bileşenlerini nötralize eder, oral florayı korur, mukozal yüzeyin nemliliğini ve kayganlığına katkı sunar. Sağlıklı bir insanda günde ortalama 1-1,5 litre tükürük üretilir. Bu içeriğin yaklaşık %98'i su olup, geriye kalan bileşenler ise potasyum, bikarbonat, kalsiyum, sodyum, klorür, fosfat gibi elektrolitler ile proteinler, glikoproteinler, lipidler, glikoz ve üre gibi organik bileşiklerdir.

Tükürüğün ana bileşenleri olan su ve elektrolitlerin salgılanması iki aşamalı bir işlemdir: birinci aşamada asiner hücreler izotonik karakterde bir salgı oluşturur, ikinci aşamada bu sekresyon duktuslardan ilerlerken elektrolit absorpsiyonu ile hipotonik bir salgı oluşturulur.

Oral kaviteye salgılanan tükürüğün görevleri(35):

=>İçerdiği müsinler ve immünoglobulinler ile doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin komponentleri ile oral kavite ve mukozasını devamlı olarak yıkar.

=>İçermiş olduğu fosfat bağlayıcı proteinler, bikarbonat ve kalsiyumu tamponlama açısından zengindir ve diş sağlığının ve bütünlüğünün korunmasında önemli role sahiptir.

=>Tükürükle salgılanan önemli miktardaki sodyum, potasyum ve klorürün primer görevi, oral kavitedeki su hareketine yardımcı olmaktır. Bir yandan da kaviteye kalsiyum, fosfat ve bikarbonat sekresyonu ise ağız hijyeni ve sağlığı için gereklidir.

=>Ayrıca içerdiği lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz ise antimikrobiyal savunma sistemini oluştururlar. Lizozim, muramidaz etkinlik gram pozitif bakterilerin çeperini hasarlar. Laktoperoksidaz, salgının içerdiği tiyosiyanatı, hipotiyosiyanata dönüştürür. Hiposiyanat oldukça güçlü bir antibakteriyeldir.

=>Laktoferrin, antimikrobiyal ve immün sistem düzenleyici fonksiyonlarının yanında farklı birtakım biyolojik etkilere de sahiptir. Laktoferrin, C. albicans' ın üremesini engeller.

=>Tükürük ihtivasındaki prolin içeren proteinlerin kütlesi daha yüksekken, statherin ise daha küçük kütleli proteinlerdir. Oral kavitede, iki proteinde diş minesindeki

minerallere yüksek afinite sayesinde bağlanarak ve diş minesi üzerinde koruyucu biyofilm tabaka oluşturur.

=>Müsinler besinleri yağlayarak kayganlaştırır, mukozada bütünlük sağlar ve patojenlere karşı koruyucudur.

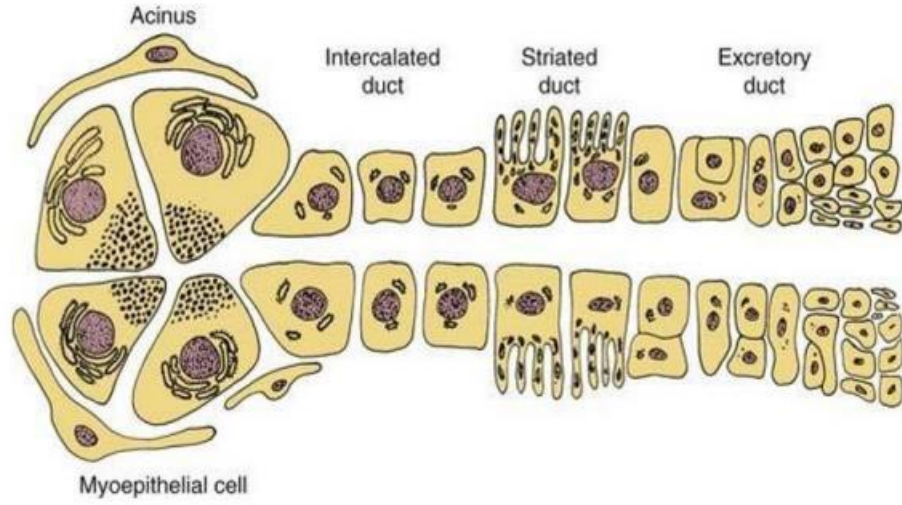
=>Tükürükte immün sisteminin adaptif bileşenleri olan immünoglobulinler (IgA, IgE, IgG, IgM) bulunur. Özellikle IgA, farklı mikroorganizmaların adezyon kabiliyetini engeller.

Tükürük salgısının miktarını belirleyen bazı faktörler vardır. Psikik(yemek kokusu, yemek düşüncesi), hormonal(gebelik, testosteron ve tiroksin) ve bazı nörolojik faktörler (kuduz, ensefalit, epilepsi, parkinson...) tükürük salgısını arttırırken, menopoz döneminde ve korku heyecan durumlarında salgılanan tükürük miktarı azalır, ağız kurur.

2.3. Histoloji

Tükürük bezleri bileşik ekzokrin salgı yapan tubuloasiner bezlerdir. Birden fazla salgı ünitesi bir araya gelmiştir. Salgılar, asiner ünitelerde üretilip duktal sistem tarafından transportu ve konsantrasyonu sağlanır. Seröz vasıfta tükürük üreten parotis çok az miktarda müköz ünite de içerir. Seröz asiniler bazal membranla sarılı armut şeklinde epitelyal hücre gruplarından meydana gelmektedir. Bu epitelyal hücreler bazal nukleusa ve PAS-pozitif boyanan bazofilik karakterde zimojen granülleri içeren sitoplamaya sahiptir. Bu granüllerin miktarı sekresyon miktarına göre değişiklik gösterir(20). Bu zimojen granüllerin içinde nişastayı daha küçük karbonhidratlara parçalayan amilaz enzimi bulunur. Ayrıca bu sitoplazmalarda lizozim ve laktoferrin de bulunmaktadır.

Asiniler ışık mikroskobu ile bazen gözlenebilen santral lümene sahiptir. Tükürük salgısı asinus lümeninden interkale duktuslara drene olurken, asiniler ile bazal membran arasında yer alan myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonu sekresyonda önemli fonksiyona sahiptir. Tükürük bezlerinin kanal sistemi; asinuslardan başlayıp oral kaviteye açılan, ilerledikçe de çapı genişleyen tübüler bir sistemdir. Bu kanallar 3 bölüme ayrılır: İnterkalar kanal, çizgili kanal ve boşaltım kanalı. Asinuslar interkalar sisteme drene olur. İnterkalar kanallar biraraya gelerek çizgili kanalları, çizgili kanallar ise birleşip ana boşaltım kanalını oluşturarak oral kaviteye drene olur(36-38).



Şekil 9: Tükürük bezinin histolojik yapısı (Greenberg MS, Glick M, Ship JA, Burket's Oral Medicine. 11th edn. Hamilton: BC Decker Inc. 2008; 191-221. Greenberk M.Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment .tenth edition New York: BC Decker Inc, 2003s)

İnterkalat ve striat duktuslar sekretuar duktuslar olarak da isimlendirilir ve intralobulerdir. Kalan kısımlar ise interlobuler yerleşirler ve ekskretuar duktus olarak isimlendirilirler. İnterkale duktuslar asinuslarla ile direkt temas halindedirler. Tek katlı kübik epitel ve düzensiz sıralanan myoepitel tabaka ile döşenmektedir. Epitel hücreleri asiner hücreler ile duktal hücreler arasında progresif bir transformasyon gösterir ve güçlü bir sitoplazmik laktoferrin ve lizozim aktivitesi gösterirler. İnterkale duktus uzunluğu majör tükürük bezleri içinde parotiste daha uzun olduğu için parotis dokusu histolojik incelemesinde daha rahat gözlemlenirler(7).

Bazalde hücre membranının yaptığı derin girintiler ve mitokondri içeriği nedeniyle paralel çizgilenmeler tipiktir. Yüksek miktardaki mitokondri içeriğinden dolayı duktuslar belirgin eozinofilik boyanır(7). Ana duktusun etrafında kalın, fibröz özellikte kollajen kılıf ve elastik lifler yerleşmiştir. Ana duktus epiteli psödostratifiye kolumnar epitel iken oral kavite girişinden hemen önce skuamöz stratifiye epitele transforme olur.

2.4 Tükürük Bezi Tümörleri

2.4.1. Genel özellikler

Tükürük bezi tümörleri çok geniş bir skalada farklı tiplerde ortaya çıkmakta, zaman zaman aynı histopatolojik tanıya sahip kitleler arasında bile çarpıcı farklılıklar görülebilmektedir. Benign kitlelerin diferansiyasyon derecesi ve malignleşme potansiyelleri, bir kısmının ise çok nadir görülebilmeleri histopatolojik tanının konulmasını zorlaştırır(39). Tükürük bezlerinin çoğunda hem epitelyal hem miyoepitelyal bölümler içerir. Bu myoepitelyal bölümler farklı morfolojiler oluşturarak tanıyı güçleştirir. Myoepitelyal farklılaşma gösteren tümörlerde matriks üretimi vardır. Bu neoplastik kitleler çoğunlukla düşük gradeli, daha az damarlanma ve invazyon eğiliminde olurlar. Myoepitelyoma, pleomorfik adenom ve adenoid kistik karsinom gibi tümörlerde ana bileşen myoepitelyal elemanlardır. Mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli karsinom, duktal hücreli karsinom ve onkositik farklılaşmaya sahip benign tümörlerde myoepitelial farklılaşma görülmez. Tükürük bezlerinin benign kitleleri kendini sınırlayan özellikte veya kapsüle sahipken minör tükürük bezlerindeki benign tümörler ve bazen pleomorfik adenomlarda tam bir kapsül gelişmeyebilir. Tükürük bezi malign kitlelerinin invazyon özelliği kitlenin doğası hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Düzensiz infiltratif gelişim yüksek grade tümörlerde karakteristik özelliktir. Nodüler karakterde invazyon, düşük gradeli tümörler ve myoepitelyal diferansiasyona sahip tümörlerde görülür ve invazyon olarak değerlendirilebilmesi zordur. Yine mukoza veya cilt epitelinde invazyona bağlı ülser gelişimi malign kitlelerin karakteristik özelliğidir(40). Adenoid kistik karsinom ve terminal duktus adenokarsinomunda(düşük dereceli polimorfik adenokarsinom) perinöral invazyon görülür. Ayrıca yüksek gradeli mukoepidermoid karsinomlarda da görülebilir. Perinöral invazyon benign tümörlerde izlenmez, varlığı malignite için diagnostiktir ve nüks oranının yüksek olacağını gösterir(40).

Tükürük bezi tümörleri %80 oranla en sık parotiste görülür. Submandibuler gland tümörleri %10 oranla takip ederken %9 oranla minör tükürük bezleri ve %1 oranla sublingual tükürük bezi kitleleri gelmektedir. Malignite oranı ise parotiste %20, submandibulerde %50, sublingual bezlerde %80'dir. Yani tükürük bezi boyutu ile malignite ihtimali arasında ters bir oran vardır(41,42). Tükürük bezi tümörleri tüm baş boyun tümörlerinin %3-6'sını, tüm tümörlerin %2-3'ünü, kansere bağlı mortalitelerin ise %0,1'ini oluşturur (43) (44).

Pleomorfik adenom ve whartin tümörü en sık benign, mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinom en sık izlenen malign tümörlerdir. Benign kitleler genel olarak şişlik şikayetine neden olurken, malign kitlelerde ise şişliğin yanında ağrı, fasiyal sinir fonksiyonlarında bozukluklar ile başvuru sebebi olabilir(45).

Tükürük bezi kaynaklı primer tümörler çocuklarda nadirdir. Ancak ortaya çıkanlarda yine en sık primer benign tümör %40 ile pleomorfik adenom, en sık malign tümör %40 ile mukoepidermoid karsinom görülmüştür(46). Gland kökenli olmayan en sık görülen tümör hemanjiomlardır(43). Minör tükürük bezi tümörlerinin büyük bir kısmı (%70- 90) oral kavite(damak, dil, bukkal mukoza, retromolar bölge) ve orofarinkste ortaya çıkar(47).

2.4.2. Tükürük bezi tümörlerinde etyoloji

Tükürük bezi tümörleri etiyolojisinde birtakım etkenler öne sürülmüş olsa da sahip olduğumuz bilgiler sınırlı kalmaktadır. Suçlanan etkenler arasında; genetik, enfeksiyonlar, radyasyon, obstrüksiyon ve travmalar, EBV, mesleki temas(lastik, metal endüstrisi, nikel maruziyeti, kozmetik vs.), hayat tarzı, diyet (A avitaminozu), hormonlar (östrojen) bulunmaktadır. Nadir görülen lenfoepitelyoma benzeri karsinom dışında etyolojik açıdan yüksek riskli gruplar tanımlanamamıştır (48). Herhangi bir nedenle alınmış radyoterapinin çocukluk çağı tümörlerinde özellikle pleomorfik adenomun ve diğer tümörlerin görülme sıklığını artırdığı görülmüştür(49). Başka bir yayında radyoterapi gören hastalarda mukoepidermoid karsinom ve adenokarsinomun insidansının arttığı belirtilmiştir(50).

2.4.3 Tükürük bezi neoplazmlarında immünohistogenez

Tükürük bezi histolojisinde değinildiği üzere ana bileşenler duktus ve asinilerdir. Bunlar birlikte duktoasiner üniteyi oluştururlar. Bu üniteler duktal, asiner, miyoepitelyal ve bazal hücreler olmak üzere dört farklı hücre tipi içerirler. Kanal sisteminin lümene bakan tarafında duktal ve asiner hücreler bulunur ve bu nedenle luminal hücreler olarak adlandırılır. Myoepitelyal ve bazal hücreler, lümen elemanlarını saran bazal membran tarafında yerleşirler bunlara abluminal hücreler denir. Her dört hücre tipi de pan-sitokeratin (CK) [AE1/AE3]- pozitifdir. Duktal ve asiner hücreler epitelyal membran antijeni (EMA)- ve karsinoembriyonik antijen (CEA) pozitifdir. α -amilaz ise sadece asiner hücrelerde pozitifdir. Abluminal hücrelerde CK14 ve p63 pozitifdir ve EMA ve CEA negatiftir. α -düz

kas aktin (SMA), kasa spesifik aktin (MSA), calponin, podoplanin ve vimentin hücrelere spesifiktir(51).

Tükürük bezi tümörlerinin %70'inde miyoepitelyal hücre diferansiasyonu görülür. Duktal hücre diferansiasyonunun olup olmamasına göre de klasifikasyon yapılır; duktal hücre differensasyonu olmayan neoplazmlar miyoepitelyoma veya miyoepitelyal karsinomdur. Miyoepitelyal hücre farklılaşması göstermeyen, ancak asiner hücre farklılaşması gösteren tümörler, asinik hücreli karsinom olarak değerlendirilir.

Ki-67 indeksi birçok malignitede olduğu gibi mukoepidermoid karsinomda, adenoid kistik karsinomda, asinik hücreli karsinom, karsinoma ex pleomorfik adenoma ve tükürük kanalı karsinomunda en çok değerlendirilen prognostik faktördür(52-54). Bir çalışmada 33 mukoepidermoid karsinom ve asinik hücreli karsinom hastasının değerlendirildiği ve Ki-67 indeksi %5'ten düşük olanlarda nüks gelişmediği, %10'un üzerinde olan vakaların nüks ve survey açısından olumsuz sonuçlarla ilintili olduğu görülmüş(52). Yine başka bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş ancak prognoza etki eden Ki-67 indeksinin cut-off değeri %15 olarak değerlendirilmiştir(55). p53 adenoid kistik karsinom ve tükürük kanalı karsinomunda, HER2/neu sadece salivar duktus karsinomunda prognostik belirteç olarak değerlendirilir (56) (57). Küçük hücreli karsinomda CK20 negatif olması kötü, pozitif olması iyi prognoz göstergesidir(58).

2.6.4. Tükürük bezi tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Tükürük bezi tümörlerinin benzer hücrelerden köken alması, deri ekleri ve meme tümörlerine benzemesi gibi sebeplerle sınıflandırması oldukça güçtür. Bundan kaynaklı olarak benign malign farketmeksizin tüm aşamalarda sorun yaşanmaktadır(59). Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında yaptığı klasifikasyonu benign ve malign tümörler arasındaki temel ayrımları göz önünde bulundurarak yapmıştır.

Tükrük Bezi Tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2005)

A- Benign epitelyal tümörler:

1. Pleomorfik adenom (benign mikst tümör)
2. Myoepitelyoma(myoepitelyal adenom)
3. Bazal hücreli adenom
4. Warthin tümörü (adenolenfoma)
5. Onkositom (onkositik adenom)
6. Kanalikuler adenom
7. Sebase adenom
8. Lenfadenom
9. Duktal papillomlar
 - a. İnverted duktal papillom
 - b. İntraduktal papillom
 - c. Sialadenoma papilliferum
10. Kistadenom

B- Malign Epitelyal Tümörler:

1. Asinik hücreli karsinom
2. Mukoepidermoid karsinom
3. Adenoid kistik karsinom
4. Düşük dereceli polimorfik adenokarsinom (terminal duktus adenokarsinom)
5. Myoepitelyal karsinom
6. Epitelyal-myoepitelyal karsinom
7. Adenokarsinom(NOS)
8. Şeffaf hücreli adenokarsinom (başka şekilde sınıflandırılmamış)
9. Skuamöz hücreli karsinom
10. Bazal hücreli karsinom
11. Küçük hücreli karsinom
12. Büyük hücreli karsinom
13. Sebase karsinom

14. Sebase lenfadenokarsinom
15. Kistadenokarsinom
16. Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom
17. Musinöz adenokarsinom
18. Onkositik karsinom
19. Tükrük kanalları karsinomu
20. Pleomorfik adenom içinde gelişen karsinom (Karsinoma ex pleomorfik Adenoma)
21. Metastaz yapan pleomorfik adenom
22. Karsinosarkom
23. Lenfoepitelyal karsinom- Sialoblastom

C- Yumuşak doku tümörleri:

-Hemanjioma

D- Hematolenfoid tümörler:

- a. Hodgkin lenfoma
- b. Diffüz B hücreli lenfoma
- c. Ekstranodal marjinal bölge B hücreli lenfoma

E- Sekonder tümörler

F-Tümör Benzeri Lezyonlar

- Sialadenozis
- Onkositozis
- Nekrotizan sialometaplazi
- Benign lenfoepitelyal lezyon
- Tükrük bezi kistleri
- Submandibuler bezin kronik sklerozan sialadeniti (Küttner Tümörü)
- HIV-ilişkili kistik lenfoid hiperplazi

2.4.5. TNM Sınıflandırması (60)

Majör tükürük bezi tümörlerinin klasifikasyonu, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde, tedavinin olası sonuçları hakkında ve prognoz hakkında bizi yönlendirir. Tükürük bezi tümörlerinin çok farklı histopatolojik yapılarda olması ve bunlarında benzer özelliklere sahip olabilmesi nedeniyle klasifikasyon yaygınlaşmamıştır. Ayrıca minör tükürük bezlerinde bir klasifikasyon geliştirilememiştir.

TNM Sınıflaması (AJCC [American Joint Committee on Cancer] -UICC [The Union for International Cancer Control], 2017)

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilememiştir.

Tis: Karsinoma in situ

T0: Primer tümöre ait bulgu yoktur.

T1: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den küçük ve ekstraparenkimal yayılım yok*

T2: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük ve ekstraparenkimal yayılım yok*

T3: Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya ekstraparenkimal yayılım var*

T4: Orta derecede yayılım veya ileri derecede yayılım var

T4a: Deri, mandibula, dış-orta kulak yolu ve/veya fasiyal sinir invazyonu

T4b: Kafa kaidesi ve/veya pterigoid plate invazyonu ve/veya karotid arterin tutulumu

* Ekstraparenkimal yayılım, T4a ve 4b' de listelenenler dışındaki, yumuşak doku veya sinirlerin tutulumu

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Lenf nodu metastazı değerlendirilememiştir.

N0: Lenf nodu metastazı yoktur.

N1: Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz ve bu lenf nodunun en büyük çapı 3cm'den küçük.

N2a: Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz ve bu lenf nodunun en büyük çapı 3cm'den büyük, 6 cm'den küçük.

N2b: Multipl ipsilateral lenf nodunda metastaz ve bu lenf nodlarının her birinin en büyük çapı 6 cm'den küçük.

N2c: Bilateral ya da kontralateral lenf nodlarında metastaz ve bu lenf nodlarının her birinin en büyük çapı 6 cm'den küçük.

N3: En büyük çapı 6 cm'den büyük herhangi bir lenf nodunda metastaz, klinik ya da makroskopik invazyonudur. Mikroskopik invazyon tek başına yeterli değildir.

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Evre Grupları (AJCC [American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer] -UICC [The Union for International Cancer Control] 2017)

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

Evre IVB T4b Herhangi N M0 Herhangi T N3 M0

Evre IVC Herhangi T Herhangi N M1

2.5.Benign Tükürük Bezi Tümörleri

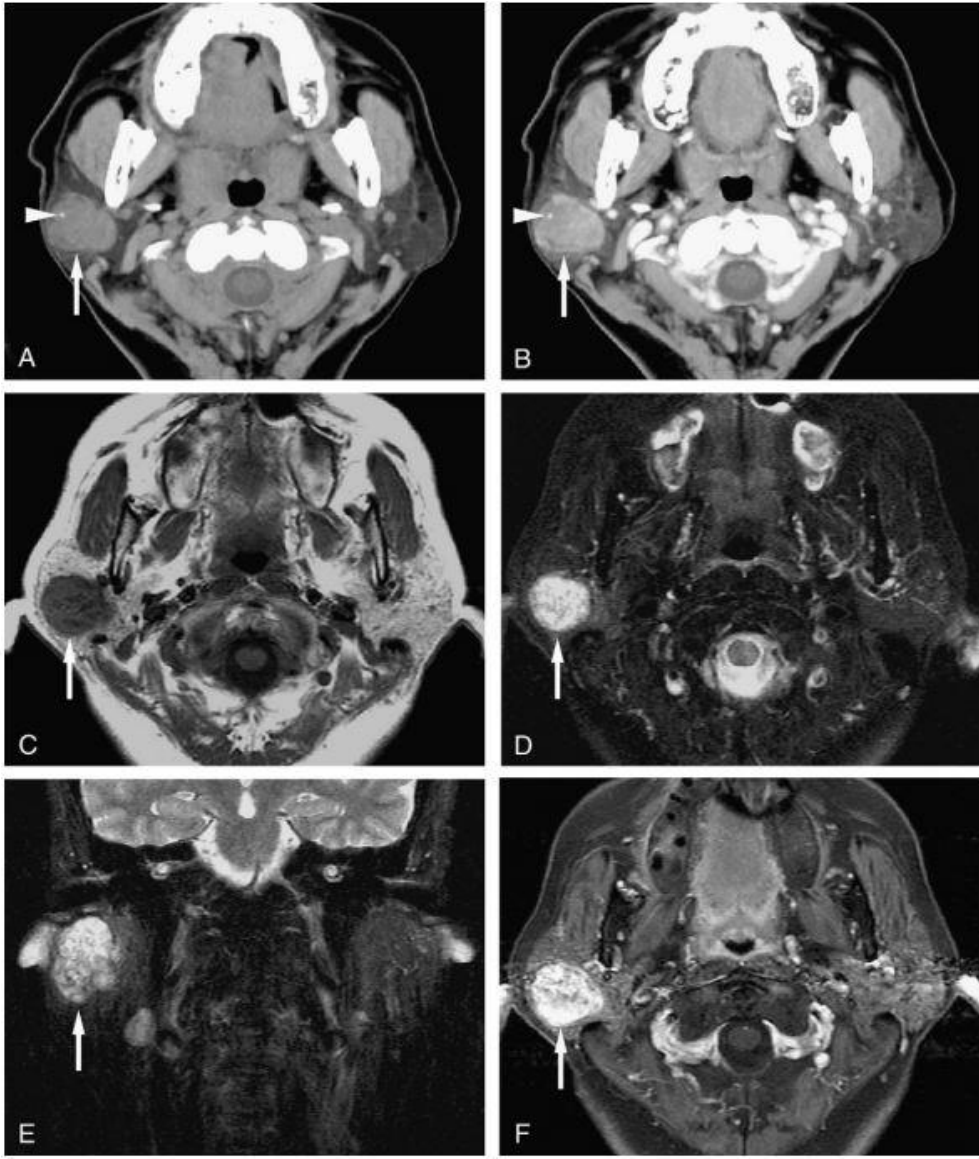
2.5.1. Pleomorfik adenom(Benign mikst tümör)

Tükürük bezi tümörleri içinde %80 oranla en fazla görülen tümördür. Yine %80 oranla parotis kaynaklıdır. %10 submandibuler gland, %10 minör bezlerde ortaya çıkar(61). Hastaların %90' ında parotis yüzeyel lob yerleşimlidirler. (62) Tükürük bezleri haricinde burun boşluğu dahil üst solunum yollarında ve gastrointestinal sistemden kaynaklanabilirler(39).

Pleomorfik adenom kadınlarda daha sık görülürken, 30-50 yaşlar arasında daha sıktır(63). Bilateral parotis pleomorfik adenomu nadirdir(64). Histopatolojik incelemede karakteristik olarak tümör hem epitelyal hem mezenkimal komponentler içermektedir. Epitelyal komponent silindirik ve küboiktir. Mezenkimal komponent ise polimorfiktir; kartilaj, stroma ,miksoid stroma içerir. Bu sebeple tümör mikst olarak tanımlanmıştır(65). Genellikle kapsüllü, sert ve yuvarlak yapıda bir kitledir. USG' de sınırları belirgin, düzenli veya lobule konturu olan, hipoekojen, posterior akustik güçlenme gösteren ve periferik vaskülarite gösterebilen ancak hipovasküler lezyonlar olarak izlenirler(66,67). Pleomorfik adenomların karsinoma ex pelomorfik adenoma malign dönüşüm oranı %1.6-9.4 olarak bildirilmiştir. Bu transformasyon pleomorfik adenomun tedavisiz vücutta kalma süresi ile orantılıdır(68,69). Sık nüks eden, derin lob yerleşimli, ileri yaş, erkek hasta malignite riskini artıran faktörlerdir(70).

BT ve MR ile yapılan incelemelerde sınırları net, ancak lobulasyon gösteren, geç fazda homojen kontrastlanan kitleler olarak izlenirler. Kitle içine kanama, nekroz gelişimi, kistik dejenerasyon, fibrozis, lipometaplazi gelişirse heterojen görünebilirler. Ayrıca distrofik kalsifikasyon içerebilirler. MR'da T2A serilerde sıklıkla kapsülün oluşturduğu hipointens sınır, mikrolobule kontur, yer elması şeklinde, yüksek sinyalli lezyon olarak saptanırlar. Kapsül kitlelerin %95'inde vardır ve spesifiktir(71,72,42).

Cerrahi tedavi olarak kitlenin yerleşim yerine göre yüzeyel veya total parotidektomi yapılır(73). Cerrahi yapılamayan ve anestezi açısından yüksek risk taşıyan hastalara radyoterapi uygulanabilir(62). Lezyonun total eksize edilememesi, genç yaşlar, kadın hasta ve kitleye enükleasyon yapılmış olması artmış nüks ile ilişkilidir(74).



Şekil 10: 57 yaşında kadın hastanın parotis glandında pleomorfik adenom . İyi tanımlanabilen sınırlar (oklar) hem BT hem MR'da izlenebiliyor. BT görüntülerinde kalsifikasyon izlenebiliyor. (A) Normal BT'de tümör homojen olmayan bir sinyal yoğunluğu gösteriyor. (B) Kontrast madde uygulanmasından sonra tümör homojen olmayan bir tutulum gösteriyor. (C) Aksiyal T1 ağırlıklı kesitlerde kitle orta yoğunlukta bir intensite gösteriyor. (D) FS tekniği kullanılan t2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde, tümör homojen olmayan yüksek sinyal gösteriyor ayrıca kapsül seçilebiliyor. (E) FS tekniği kullanılan koronal T2 ağırlıklı MR'da lobule kontür gösteriyor. (F) Kontrast uygulanması sonrası Fs tekniği ile çekilmiş, CE T1 ağırlıklı kesitlerde tümör homojen olmayan tutulum gösteriyor. (Kakimoto, N., Gamoh, S., Tamaki, J., Kishino, M., Murakami, S., & Furukawa, S. (2009). CT and MR images of pleomorphic adenoma in major and minor salivary glands. *European Journal of Radiology*, 69(3), 464–472.)

2.5.2. Warthin tümörü (Papiller kistadenoma lenfomatosum, adenolenfoma)

Parotiste pleomorfik adenom sonrası görülen en sık 2. tümördür. Bu tümörün hemen tamamına yakını parotiste yerleşir(75). Pleomorfik adenomların aksine erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Bunun sebebi ise erkeklerdeki daha yüksek sigara içme oranıdır(76,77). Parotis kitlelerinin %10-15'ini oluşturur. Hastaların % 7' sinde bilateral, % 3'ünde multifokaldır(61). Bir hastanın bilateral tükürük bezi kitlesi mevcutsa bu hastanın tanısının whartin olma ihtimali %70'tir. Kitlenin %2,7- 12'u periparotid bölgeden ve çevre lenf nodlarından kaynaklanır. Vakaların % 1'inden azı maligniteye dönüşür(72). Bu sebeple ileri yaşlarda ve genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalarda takip bir seçenek olabilir. Tümör, farklı oranlarda onkositik epitel hücrelerinden ve germinal merkezlere sahip lenfoid stroma ile kaplanmış papiller-kistik oluşumlar içerir(70).USG'de sınırları düzenli, hem solid hem kistik miks içerikli, lenf nodlarında olduğu gibi tek hilustan vaskülarize olan hipervasküler lezyonlar olarak izlenir. Kontrastlı BT'de genellikle süperfisyal lobda parotis kuyruğunda yerleşik iyi sınırlı heterojen kitle görünümü tipiktir. Mural nodül kitlenin whartin olduğunu kuvvetle düşündürür. Solid olanlar T1A ve T2A ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenir. Lezyonların %30' unda multipl kistler saptanır. Kist içine papiller projeksiyonlar olabilir. Konvansiyonel MR özellikleri ve T2A sinyalleri değişkendir(66,72).

2.5.3. Myoepitelyoma (Myoepiteliyal adenom)

Submandibuler glandda ve minör tükürük bezlerinde de ortaya çıkabilmekle birlikte bu kitlelerin %40'ı parotisten kaynaklanmaktadır. Tüm tükürük bezi kitleleri içinde %1'den azını oluşturur(78). Genellikle myoepiteliyal hücrelerden farklılaşarak oluşurlar. Myoepitelyomalar içsi hücreli, plazmasitoid hücreli, berrak hücreli ve epiteloid olmak üzere dört farklı morfolojide olabilir. En yaygın içsi hücreli en az görüleni ise berrak hücreli tiptir(79). Bu tiplerden biri veya ikisinin kombinasyonu şeklinde de olabilir. Stroma içeriği ise kollagenöz veya mukoid vasıfta olabilir(80). İİAB ile tanı konulması zordur. Myoeptelyal karsinoma dönüşüm riski vardır(70).

2.5.4. Onkositoma (Onkositik Adenoma)

Benign karakterde, az görülen, oksifilik hücrelerden köken alan bir neoplazmdır. Genelde parotis bezinde izlenir. Histopatolojik incelemesinde onkositik epitel hücreleri ve papiller fragmantasyonlar içerir ancak bu fragmanların miktarı whartinden daha fazladır. Kapsüllü olup fibröz liflerle lobule olmuş, solid yapıda, gri kırmızı renkli bir kitledir. Ayırıcı tanıda tiroid, renal ve apokrin meme karsinomları yer alır. İİAB sonrası asinik hücreli karsinomu andıran yalancı bulgular meydana gelebilir(81). Radyasyonun etyolojide yer alabileceği düşünülmektedir(77).

2.5.5. Bazal hücreli adenom

Tükürük bezlerinin oldukça az görülen benign neoplazmlarındandır. En sık parotiste olmak üzere diğer tüm majör ve minör tükürük bezlerinde görülebilir. Farklı histopatolojik büyüme modelleri izlenir. Solid, trabeküler ve membranöz tipleri İİAB‘ de genellikle tanınır. Membranöz tip cilt silindroması ile birliktelik gösterir. Bu hastalarda genetik yatkınlık ve bilateralite sıktır (68). Sitolojik incelemede genellikle periferik palizatlanan bazaloid hücreler, küçük globüller veya parmak benzeri fragmanlar şeklinde hyalin stroma izlenir. Adenoid kistik karsinomla karıştırılabilir (40). Yüzeyel lobda solid, daha derinde ise hemorajik kistik lezyonlar olarak izlenir. Dudak kaynaklı olanlarda kapsül yoktur ancak parotiste ortaya çıkanlarda kapsül mevcuttur (82). Tedavi cerrahi eksizyondur. Membranöz tipin nüks ve malignleşme potansiyeli daha yüksektir. Bu sebeple bu tipte daha geniş cerrahiler planlanabilir. Malign transformasyonu bazal hücreli karsinoma olur (83).

2.5.6. Sebaceöz adenom

Normal parotis ve submandibuler gland gelişiminde sebace bezler bir kısmında yer alabilmektedir (84). Sebaceöz adenomlar bu hücrelerden gelişmektedir. Sebaceöz hücreler olarak tanımlanan yoğun berrak ve yuvarlak izomorfik nükleuslu, mikrovakuollü sitoplazmaya sahiptir. En sık parotiste izlenmektedir (78). Sebaseöz diferansiasyon doğal tükürük bezlerinin bir kısmında pleomorfik adenom, warthin, myoepitelyoma ve mukoepidermoid karsinomlarda da izlenebilmektedir (85).

2.5.7. İntraduktal papillom

Daha sık minör bezlerden kaynaklanan benign karakterde solid, ağrısız sert neoplazmlardır. Kistik duktal epitelden kaynaklanırlar. Sitolojik olarak bir miktar papiller dizilim ve üç boyutlu epitelyal kümeler, histiyositler, daha çok onkositik farklılaşma gösteren hücrelerden meydana gelir. Büyüme şekillerine göre intraduktal papilloma ve inverted duktal papilloma olmak üzere ikiye ayrılır. HPV ve travma etyolojide suçlanmıştır. Malign dönüşüm bildirilmemiştir(70).

2.6. Malign Tükrük Bezi Tümörleri

Malign tükrük bezi tümörleri %80 oranla en sık parotiste görülür. Bu malign tümörlerin ancak %10 kadarı metastatiktir. Genellikle yüz derisi, aurikula dış kulak yolu ve skalp malignitelerinin parotise lenfatik yayılımı sonucu ortaya çıkarlar(86). Parotiste kitle ile gelen bir hastada ciltte endurasyon, kitlede ülserasyon, çabuk büyüme ve fasiyal sinir muayenesinde defisit olması halinde maligniteden şüphelenmek gerekmektedir(87,88). Malign parotis tümörlerinde prognozu etkileyen faktörler şunlardır; evre, histopatolojik özellikler, lenf nodu tutulumu, fasiyal sinire invazyon, ağrı, metastaz, tümörün yerleşim bölgesi, cilde invazyondur(89). Tanı anında en yüksek lenf nodu tutulumu mukoepidermoid karsinomda görülmüştür(90). Kanserin evresi ilerledikçe lenf nodu metastazı ve tedavi sonrası nüks oranı artar(91). Fasiyal parezi/paralizi en sık adenoid kistik karsinomda izlenmiştir(86).

2.6.1. Mukoepidermoid karsinom

Mukoepidermoid karsinom en sık görülen malign tükrük bezi neoplazmidir(39,91). Esasen majör tükrük bezlerinde görülmekle birlikte minör tükrük bezleri, sert damak, dudak ve bukkal mukozadan da kaynaklanabilir(92,63). Nadiren mandibula ve maksilladan da kaynaklanabilir ve genelde daha selim seyirli dirler(93,94). Pediatrik tükrük bezi malignitelerinin en sık izlenenidir(95). Ağrısız yavaş büyüyen kitle şikayeti sık başvuru

sebebidir. Oral kavitede yerleşen MEK mavi-kırmızı renkleri nedeniyle vasküler kitleler veya mukosellerle karıştırılabilir(39).

Genellikle makroskobik görünimleri benzerdir ve solid kistik komponentler içerirler. Kistik komponentte mukus bulunur(96). Mukoid içerik oral kavite mukoselleri ile karıştırılmasına neden olabilir. Mikroskopik incelemede mukoid, skuamoid ve intermediate olmak üzere 3 tip hücre izlenir. İİAB’nde bu hücre tiplerinin karışımı izlenir. Tanı konulabilmesi için en az glandular ve epidermoid komponentin birlikte izlenmesi gerekir.

Mukoepidermoid karsinomun gradelemesi tümörün klinik davranışı ile korelasyon gösterdiği için önemlidir ancak kabul edilmiş bir uluslararası konsensus yoktur(97,98). Klinik evreleme, histolojik gradeleme kadar önemlidir mutlaka birlikte değerlendirilmesi gerekir. Düşük grade tümörler genel olarak belirgin kistik komponent ve iyi diferansiye olmuş mukoid hücrelere sahip olup düşük atipi, düşük mitotik aktiviteye sahiptir. Yüksek grade tümörler ise daha baskın solid içerikli ve epidermoid veya intermediate hücre içeriklidir. Ayrıca belirgin mitotik aktivite, nekroz ve infiltratif büyüme paternine sahiptir.

Son yıllarda translokasyon t(11;19)(q21;p13) bulunması MECT1 ve MAML2 genlerinin füzyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu translokasyonun tanı doğrulamada ve prognostik değerinin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır ancak önemi hala net değildir(57,99).

2.6.2. Adenoid kistik karsinom

Adenoid kistik karsinom uzun yıllardır, infiltrativ büyüme ve yavaş progresyonu olan nükslerle seyreden iyi tanımlanmış bir malign tükrük bezi tümörüdür(100-102). Tüm tükrük bezlerinde görülebilmesine rağmen minör tükrük bezlerinde daha fazla görülmektedir(103,104). 50-60 yaş civarı en sık görüldüğü yaş aralığıdır ayrıca kadın ve erkeklerde görülme sıklığı birbirine yakındır(105,106).

Makroskopik olarak solid, açık ten renginde, kapsül içermeyen ancak iyi sınırlı kitlelerdir. Mikroskopik olarak tübüler, kribriform ve solid olmak üzere üç büyüme paterni gösterir. Tübüler paterninde küçük tübüller pembe hyalinize hiposelüler stroma içinde yerleşen tübüler yapılar içerir. Solid paternin ise yapısı iyi tanımlanmamış olup birkaç adet gland benzeri yapılarla birlikte yuvarlak lobüle hücrelerden oluşur. En iyi bilinen ve klasik form olan kribriform patern İsviçre peynirine benzetilir(107,108). Bu üç patern aynı tümörde beraber de izlenebilirler. En agresif seyredenler solid patern gösteren

tümörlerdir(109). Vakaların %70-75'inde perinöral invazyon izlenebilir(110). Perinöral invazyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur(111,112).

İİAB incelemesinde genellikle karakteristik bulgular izlenir. Aspiratta tümör hücreleri; az sitoplazmalı, kümeler halinde yuvarlak düzenli çekirdek yapısı izlenir. Bu özellikler aslında karakteristik değildir hatta benign bir tümörü düşündürebilir. Ancak iyi tanımlanmış aselüler stromanın yuvarlak silindirik veya küre benzeri özellikleri tipiktir ancak % 100 spesifik değildir. Hücreler genellikle bu yuvarlak yapılara yapışmıştır(113).

Adenoid kistik karsinomun bölgesel metastaz yapma oranı düşüktür ancak akciğer kemik gibi uzak metastazları nadir değildir(114).

2.6.3. Asinik hücreli karsinom

Tümör hücreleri normal tükürük bezi asinik hücrelerine diferansiye olduğu bir neoplazmdır. Ayrıca bu tümör hücreleri duktal diferansiasyon özellikleri de gösterir(100). Nadir görülen bir malignite olup tüm tükürük bezi tümörlerinin %1-3'ünü, malign olanların ise %10'unun oluşturur(100,63). Vakaların %90'ından fazlası parotis yerleşimlidir(115,116) Çocukluk çağından ileri yaşlara kadar geniş bir yaş aralığında görülebilir(117). Yavaş büyüyen, ağrılı olabilen ve nadiren de fasiyal sinir paralizisi ile başvurulabilen ayrıca çocukluk çağıının ikinci en sık görülen malign tükürük bezi tümörüdür(115,116). İnfiltratif özellikte olmasına rağmen düşük gradeli bir malignitedir(118).

Histolojik olarak solid, mikrokistik, papiller-kistik ve folliküler olmak üzere 4 ayrı formu vardır. Ayırıcı tanıda normal parotis dokusu ile karıştırılabilir. Ancak normal parotis dokusunda bulunan ince lobüler yapı, duktus yapısı ve yağ dokusu varlığı asinik hücreli karsinomda izlenmez.(113)

Düşük gradeli bir malignite olarak kabul edilmesine rağmen hastaların %10-15'inde lokal ve uzak metastazlar gözlenir.(119)(120)

2.6.4 Karsinoma ex-pleomorfik adenom

Uzun yıllar tedavi edilmeyen veya tedavi edilip nüks eden pleomorfik adenomların transformasyonu ile gelişir(121). En sık parotisten kaynaklanırken(%81) parotisi submandibuler gland, minör bezler ve sublingual gland izler(122)(123). 6-7.dekadlar en sık görüldüğü yaşlardır. Uzun yıllar stabil kalan kitlenin aylar içinde aniden büyümeye başlaması titpik özelliiktir(124).

Tümörün malign olan kısmı epitelyal komponentidir. İnvazyon boyutu çok önemli bir prognostik faktördür. Malign bileşen noninvaziv(intrakapsüler), minimal invaziv(kapsülün ötesine $\leq 1,5$ mm) ve invaziv(kapsülün ötesine $>1,5$ mm) şeklinde sınıflandırılır(125)(126).

2.6.5 Skuamöz hücreli karsinom

Tükürük bezi malign neoplazmlarının %1'inden azını oluşturur(127). Minör tükürük bezlerinde çok nadir görülen bu malignite submandibuler glandda parotisten daha sık görülür(128). Primer tükürük bezi skuamöz hücreli tanısı konulabilmesi için çevre dokulardan invazyon,metastatik scc tutulumu ekarte edilmelidir. 7. dekatta ve erkeklerde daha sık görülen bu tümör genellikle sert fikse kitle ile başvurur(129). Mikroskopik incelemede hücreiçi keratinizasyon ve köprüler, keratin incisi görüntüsü mevcuttur. Ancak mukus üretimi yapmaz(128). Yüksek oranda bölgesel ve uzak metastaz yaparlar. Hastalıklı 5 yıllık survey yaklaşık %33 olarak değerlendirilmiştir(127).

2.6.6 Adenokarsinom

Minör tükürük bezlerinden sonra en sık parotis bezinden kaynaklanır. Malign parotis tümörlerinin yaklaşık %12'sini oluşturur(130). Her iki cinsiyette birbirine yakın sıklıkta görülürken agresif seyirli, nüks ve metastaz oranları yüksek bir malignitedir. Mikroskopik incelemede papiller yapılar oluşturan farklı boylarda silindirik hücreler, asiniler mevcuttur. Musikarmin ile tespit edilebilen ciddi miktarda mukus üretimi vardır. Keratin boyanmamasıyla skuamöz hücreli karsinomdan ayırıcı tanısı yapılabilir(129). 5 yıllık survey ortalama %52'dir(131).

2.6.7 Polimorfik düşük grade adenokarsinom

Hemen daima minör tükürük bezi kaynaklıdır. Genellikle sert damakta, bukkal mukoza ve üst dudaklarda ortaya çıkar. 6. dekatlarda ortaya çıkan bu malignite kadınlarda daha sıktır. Genellikle damakta uzun süreli kitle dışında başka semptom vermez(132). Perinöral invazyon yapan infiltrativ büyüme paterni tipiktir. Histolojik olarak solid, trabeküler, glandüler, papiller, kribriform, kord benzeri ve fasiküler formları vardır. Pleomorfik adenom ve adenoid kistik karsinom ile karıştırma ihtimali vardır. Boyamalar genellikle ayrııcı tanıda yardımcı olmaz(133). Servikal metastaz oranı oldukça düşüktür bu yüzden sadece tutulum olanlarda boyun diseksiyonu önerilir(134). Genellikle adjuvan radyoterapi de önerilmez(135).

2.6.8 Salivar duktus karsinomu

Daha önceleri adenokarsinom sınıfında değerlendirilen salivar duktus karsinomu sonradan ayrı bir form olarak değerlendirilmeye başlanmıştır(136). En agresif tükürük bezi malignitelerinden biridir ve memenin yüksek grade duktal karsinomuyla da histolojik olarak benzerlik gösterir(137)(138). Genellikle 6. dekatta progresif büyüyen kitle ile başvurulur. Bir kısmında ise cilde fistülize ve fasiyal sinir fonksiyonlarında bozukluk başvuru sebebi olabilir(139). Hastaların yaklaşık %70-90'ı parotiste geri kalanlar ise submandibuler ve minör tükürük bezi kaynaklıdır(140)(141). Tümör kapsülsüz ve düzensiz sınırlıdır. Açık ten renginde solid ancak sıklıkla kistik nekrotik alanlar içermektedir. Bir seride, tanı anında hastaların %56'sında servikal tutulum görülmüştür. Ortalama yaşam süresi ise 56 ay bulunmuştur(140). Hastaların %20 sinde HER2/neu pozitif izlenir ve kötü prognozla ilişkilidir(140). Bu nedenle transtuzumabın nüks eden hastalarda palyasyon amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir(142).

2.6.9 Undiferansiye Karsinom

Oldukça nadir görülen bir malign tükürük bezi tümörüdür. Küçük hücreli, büyük hücreli ve lenfoepitelyal undiferansiye karsinom olarak 3 alt başlıkta değerlendirilir. Büyük bir kısmı parotis kaynaklıdır(129). Lenfoepitelyal tipin EBV ile ilişkili olduğu bulunmuştur(143)

2.7 Tükürük Bezi Tümörlerinde Radyoloji

Tükürük bezi kitlelerinde benign ve malign ayırıcı tanısı planlanacak cerrahinin hastanın prognozu açısından yeterli ve güvenli olmalıdır. Benign bir lezyonda genellikle hastanın morbiditesini artırmayacak daha az riskli sınırlı cerrahiler yeterli olabilirken malign tümörlerde daha radikal geniş sınırlı cerrahi ve bazen de boyun diseksiyonu gerekli olmaktadır(144)(145). Bu sebeple radyolojik görüntüleme yöntemleri tümörün boyutunu yerleşimi ve boyutu bazen de histopatolojik korelasyonunu sağlayabilir(146). BT ve MR bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir(147)(148).

MR, yumuşak dokuları değerlendirmede daha iyi bilgiler sağlarken uzun çekim süreleri, yüksek maliyet, kemik yapıları ve kalsifikasyonları göstermede yetersiz olması dezavantajlarıdır. Ayrıca farklı tıbbi amaçlarla metal protezi olan hastalarda kontrendike olabilmektedir(149).

Parotis kitlelerinde BT çekimi, sert damağa paralel, 2-3ml/sn hızla total 1 mL/kg intravenöz kontrast madde verilerek aksiyel olarak çekilir. Daha sonra alınan aksiyal kesitler konstrükte edilerek koronal kesitler elde edilir. Yetişkin hastaların BT görüntülerinde kas dokusundan düşük, yağ dokusundan ise yüksek dansiteli görünür ve yağ içeriği de yaşla birlikte artış gösterir. Bu düşük dansite özelliği kitlelerin özellikle kontrast tutulumu sonrası görülmesini sağlar(143)(150). BT özellikle kitleye bağlı kemik doku invazyonlarını ve küçük kanallardaki tükürük bezi taşlarını göstermede MR'dan daha başarılıdır(113).

Kontrastlı MR kitle mevcudiyetini, yerleştiği bölgeyi, komşuluklarını ve malign bir tümörün yapmış olabileceği perinöral invazyonu gösterebilecek en iyi görüntüleme tekniğidir fakat kitlenin natürünü saptamakta yetersiz kalmaktadır(151)(152). Daha çok malign tümörler için spesifik olan düzgün olmayan sınır, parotis dışına yayılımı, lenfadenopatileri daha iyi saptayabilmesi hekimi malign ön tanımlara yönlendirebilir(153-155).

BT’de malignite düşündüren bulgular;

- =>Kapsül varlığı ön planda benign tümör tanısını güçlendirirken, kapsülsüz olması malign ön tanıya yönlendirir..
- =>Tümörün çevre dokuya infiltrate olmuş olması malign tümör düşündürür.
- =>Tümörün düzensiz sınırlı olması yine malign kitlelerin özelliğidir.
- =>Çevresindeki yağ doku planlarını bozmamış olması benign tümör özelliğiiken yağlı dokuyu aşarak çevre dokulara uzanmış olması malignite bulgusu olmaktadır.
- =>Kitlenin santralinde kontrast tutmayan kistik nekrotik bir alanın varlığı malignite lehinedir. BT’nin bu ayırmda %75-100 spesivite gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur(156)(157).

Tarif edilen bulgular benign veya malign ayırmda yönlendirme gücüne sahip olsa da düşük grade veya erken stage malign tümörlerin bu özellikleri göstermeyebileceği akılda tutulmalı ve yanlış ön tanılara sebep olabileceği bilinmelidir. Ayrıca bazı benign tümörlerin çevresinde meydana gelen enflamatuvar reaksiyonun malign kitlelerdeki infiltrasyon ile karışabileceği akılda tutulmalıdır. Yine lezyonun içeriğinin yoğunluğu ve kontrastlanma paterni de kesin bir ayırım sağlamayabilir. Ancak genel kaide, iyi huylu kitlelerin homojen, kötü huylu olanların ise heterojen ve düzensiz kontrastlandığı bilinmektedir. Lezyonun kalın kenarlı olması ve dağınık nekrotik bölgeler içermesi malignite lehine bir bulgudur fakat zaman zaman diğer grubun özelliklerini de gösterebileceği bilinmelidir. Malign mikst neoplaziler ve düşük grade mukoeypidermoid karsinomun çok sık benign neoplazi özellikleri gösterebileceği bilinmelidir.

MRG’de malignite düşündüren bulgular:

MR’ da da BT’ deki bulgulara benzer olarak düzgün sınırlı, kapsüllü lezyonlarda benign; düzensiz sınırlı çevre dokuları infiltrate etmeye meyilli, lezyonların malign olma ihtimali daha yüksektir. Parotis benign ve malign kitleleri yağlı parotis dokusuna nazaran T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens izlendiğinden daha kolay belirlenirler. Sıklıkla benign epitelyal parotis kitleleri ve düşük gradeli malign tümörler, T1 ağırlıklı kesitlerde düşük, T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek intensite gösterirler. Ancak yüksek grade karsinomlar hem T1 hem T2 ağırlık kesitlerde düşük-orta intensitede izlenirler. Gadolinyum gibi kontrastlı çekimler ise malignitenin boyutu hakkında daha detaylı bilgi verir. Kontrastlı çekim ayrıca

kemik tutulumunun ve perinöral invazyonun değerlendirilmesi açısından da önemlidir. Yağ baskılı kesitlerde kemik iliği ve korteksi hipointens görünürken gadolinyum sonrası tümör ile infiltre olan dokular hiperintens izlenir. Kafa tabanında genişlemiş foramenler ve hiperintens kitle perinöral yayılımı düşündürür(113).

2.8 Parotis Kitlelerinde Histopatolojik Tetkikler

2.8.1 İnce iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB)

Benign ve malign tümörlerin ayırıcı tanısında kolay uygulanabilir oldukça önemli bir tekniktir. 1960 yılların ortasından itibaren kullanılmaya başlanmış ve günümüzde preoperatif yönetimde kullanılan en değerli yöntemdir(158)(159). İİAB, hastalar tarafından iyi uyum gösterilen tümör ekim riskinin olmadığı düşünülen bir yöntemdir(160). Ancak bu avantajların yanında yorumlama zorluğu ve bazen diagnostik olmayan yetersiz materyaller elde edilebilmektedir. Ayrıca tükrük bezlerindeki çok sayıda ve birbirine benzer histopatolojik özellikler gösteren tümörlerin varlığı, kesin tanı konulabilmesi için biyopsi tekrarı veya daha geniş rezeksiyonlar gerektirebilmektedir. Baş boyun tümörleri içinde yapılan İİAB' lerde en yüksek hata oranının majör tükrük bezi tümörlerinde olduğu belirtilmiştir(161). Özellikle birçok çalışma malign tükrük bezi tümörüne tanı koymada sensitivitenin spesiviteye göre çok daha düşük olduğunu bildirmiştir(161-163). Bu da malign bir tümöre benign tanısı konulabildiğini anlamına gelmektedir.

5 yıl boyunca 6249 hastanın dahil edildiği bir çalışmada malign tükrük bezi tümörlerinde %68 sensitivite gösterdiği, %32 yanlış negatif sonuç elde edildiği bildirilmiştir. En yüksek yanlış negatiflik %57 oranla lenfoma, %49 asinik hücreli karsinom, %43 düşük grade mukoepidermoid karsinom ve %33 adenoid kistik karsinomda izlenmiştir. Aynı çalışmada benign tümörlerde spesivite %91, yanlış pozitiflik ise %8 bulunmuştur. En sık yalancı pozitiflik %53 oranlar adenoid kistik karsinom tanısı alan bazal hücreli adenomda izlenmiştir. Malign olarak değerlendirilen pleomorfik adenomlara adenoid kistik karsinom, whartin tümörüne ise lenfoma denildiği belirlenmiştir(164).

Hasta uyumu yüksek bir teknik olsa da girişimsel bir işlem olması nedeniyle nadir de olsa fasiyal parezi/paralizi, hematoma, fistül gelişimi bildirilmiştir(165).

2.8.2. Eksizyonel biyopsi

Tükürük bezi kitlelerinde insizyonel biyopsi önerilmemekle birlikte, cildi infiltr etmiş, daha önceki biyopsi sonucunda kesin tanı konulamamış ve inoperabl olarak değerlendirilen hastalarda insizyonel biyopsi planlanabilir.

Eksizyonel biyopsinin İİAB' ne bazı üstünlükleri vardır. Tümörün bütünlüklü olarak incelenmesi avantajdır. Kitlenin tamamen eksize edilmesi, kitlenin parçalanmasını önler ve nüks oranını minimize eder. Birçok hastada kitlenin tamamen eksize edilmesi terapötik olarak da yeterli olmaktadır. Uygun cerrahi koşullarda yapıldığından fasiyal sinir vizüalize edilir fasiyal sinir travmaları minimum olur ve daha az cerrahi komplikasyonla karşılaşılır. Karşılaşılan komplikasyonlara daha uygun ve hızlı müdahale şansı olur. Benign lezyonlarda kitle eksizyonu ile birlikte yapılan yüzeyel parotidektomi hem eksizyonel biyopsiyi hem yeterli tedaviyi sağlar.

Progresif büyüyen, fasiyal sinir tutulumu yapan veya boyunda metastatik lenf nodu olan tümörlerde biyopsi daha özellikli olmalıdır. Yapılacak kesi, daha sonra yapılacak cerrahide eksizyon sahası içinde olacak şekilde planlanmalıdır. Cilt fleplerinin eleve edilmemesi ve mümkünse gland kapsülünün de korunması uygun olacaktır. Kitleden kama şeklinde insizyonel biyopsi yapılması doğru olacaktır. Aynı seans için cerrahi planı varsa sağlıklı dokular ve cilt tümör ekimine karşı korunmalı, kitlenin mümkün olan en yüzeyel kısmından biyopsi alınmalıdır. Cerrahi daha sonra planlanıyorsa cilt uygun şekilde sütüre edilerek kapatılmalıdır.

2.8.3 Frozen kesit

İİAB'nin kullanım kolaylığı ve yaygınlaşmasına rağmen intraoperatif frozen kesit kullanımı halen bazı endikasyonlarda kullanılmaya devam edilmektedir. Tanısal olmayan İİAB sonucu varlığında, lokal/rejyonel metastaz değerlendirilmesi, metastatik lap şüphesi ve cerrahi sınırların değerlendirilmesi bu endikasyonlardandır. Bazı cerrahlar boyun diseksiyonu planlamasını frozen kesitlerin sonucuna planlayabilmektedir(161)(166).

Tükürük bezi kitlelerinde intraoperatif gönderilen frozen sonuçlarının başarısı hakkında farklı görüşler mevcuttur. Malign kitlelerde %11-25 arasında hatalı sonuca ulaştığını bildiren yayınlar mevcuttur(167)(168). Benign kitlelerde ise başarı oranı % 80 civarında olduğu bildirilmiştir(6).

2.9 Tükürük Bezi Malignitelerinde Prognostik Faktörler

Tükürük bezi malignitelerinde 10 yıllık hastalıksız sağ kalım süresi farklı çalışmalarda % 47 ile % 74 aralığında bulunmuştur(100,169-172). Onkologlar açısından tedavi planmasında tümörün histolojik gradelemesi önem taşısa da tümör evresi prognoz açısından daha belirleyici bulunmuştur(173)(174). Özellikle tümör boyutu(T) önemli bir belirleyicidir. Evre 3 veya 4 olarak değerlendirilen hastalarda grade ne olursa olsun klinik seyir kötü olacaktır. Evre 1 ve 2 tümörler ise daha iyi prognoza sahiptir. Düşük grade maligniteler iyi prognoza sahiptir ancak yüksek grade Evre 1-2 maligniteler de iyi klinik seyir gösterirler(175)(176).

Birçok çalışmada farklı klinik, moleküler, histolojik değerlendirmeler yapılmışsa da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yine de çok sayıda çalışmanın ortaklaştığı bazı kriterler şunlardır(113):

=> Tümör boyutu ve gland dışına infiltrasyon(T3,T4 tümör) görülen hastalarda daha sık okült metastaz ve kötü prognoz izlenmiştir.

=> İleri yaş(>50 yaş) hastaların daha kötü prognoza sahiptir.

=> Submandibuler ve sublingual kaynaklı olan maligniteler parotistekilere göre daha sık metastaz yapar.

=> Ağrı ve fasiyal paralizi olan hastalarda daha sık lenfatik metastaz izlenir.

=> Yüksek gradeli malignitelerde daha yüksek oranda lenfatik metastaz görülür.

=> Pozitif cerrahi sınır yüksek oranda nüks ve düşük survey ile ilişkilidir.

=> Yüksek Ki-67 indeksi ve düşük p53 ekspresyonu, adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomda düşük survey sebebidir.

=> Çok yüksek Her2 ekspresyonu salivar duktus karsinomu ve mukoepidermoid karsinom hastaların azalmış yaşam beklentisine neden olur.

2.10. Derin Öğrenme

Derin öğrenme makine öğrenmesinin bir alt başlığı olup farklı giriş ve çıkış katmanlarına sahip yapay nöral ağ modelidir. Basit verilerden denetimsiz olarak kompleks kalıp ve fonksiyonları öğrenerek yapay zeka alanında yeni ufuklar açmış, daha önce çözüme kavuşturulamamış problemlerin çözümünde ciddi uğraşlar sonucunda belirgin gelişme kaydedilmiştir. Fotoğraf ve ses tanımda, yüksek boyutlu girdilerin kompleks yapısını çözümlemekte başarı sağlanmıştır. İnsan santral sinir sistemine benzer şekilde çalışmaktadır. Deep learningte hedef bu nöronlar arasında yerleşik bağlantılı katmanlar arasında bilgi ve özelliklerin paylaşılmasını ve işlenmelerini artırmaktır. Bu işlevsel üniteler veya yapay nöral ağları meydana getiren nöronlar yapay sinir katmanlarının temelini oluşturur. Matematiksel olarak işlenen her giriş verisi bir üst katmana iletilmek üzere çıktı olarak verilir. Yani her çıktı bir sonraki katmanda girdi olarak kullanılır. Katmanların sayısı ile birlikte artan derinlik, derin öğrenmenin değerlendirilmesinde değerlidir. Bu katmanların yanında ayrıca birden çok gizli katman da mevcuttur. Bunlar girdiler ağda ilerlerken daha kompleks ve soyut temsillerin değerlendirilmesini kolaylaştırır. Eğitim ve sonuç derin öğrenmenin iki temel aşamasıdır. Eğitim esnasında nöral ağ, girdi verilerinden öğrenerek kendi yapısını modifiye eder. Eğitim girdileri arttıkça ve nöral ağ özellikleri öğrendikçe kayıp fonksiyonu en düşük seviyeye iner. Sinir ağının eğitimi tamamlandıktan sonra daha önce karşılaşmadığı verileri değerlendirip yeni bir sonuç elde edebilir. İleri yayılım, giriş verilerinin katmanlar arasında ilerleyip sonunda sonuç sinyali elde edilmesi olarak tanımlanır. Derin öğrenme sayesinde görüntü tanıma, dil işleme, konuşma ayırtma, güçlendirerek öğrenme benzeri işlevlerde iyi sonuçlar alındı. Konvolüsyonel sinir ağları(CNN) görüntü ve video değerlendirmede başarılıdır. Derin öğrenme modelleri, hiyerarşik temsilleri öğrenebildikleri için görüntü sınıflandırması, nesne tanıma, dil tercümesinde ve konuşma sentezi vb fonksiyonlarda oldukça başarılıdır.

2.10.1 Konvolüsyonel (Evrişimsel) sinir ağları(CNN)

İki boyutlu verileri işleyip değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir sinir ağıdır. Öğrenme ve klasifikasyon olmak üzere iki farklı aşaması vardır. Öğrenme sürecinde fotoğraftaki özelliklerin matematiksel karşılıklarını bulur(177). CNN 'de altı değişik katmana sahiptir. Konvolüsyonel katman, girdi verilerindeki özellikleri belirler. Görüntü verisine matris

uygulayarak elde edilen özelliklere göre bir harita ortaya çıkarır. Bu işlem, görüntü boyutlarını küçültmek görüntü işlemeyi kolaylaştırır. Birçok özellik dedektörler aracılığı ile belirlenir fakat bazı özellikleri gözden kaçırabilir. Birden çok dedektör ile daha çok özellik elde edilerek ortaya bir özellik haritası konulur. Bir sonraki katmana aktarılmadan önce havuzlama(pooling) ve düzleştirme(flattening) uygulanır.

2.10.2 Aktivasyon katmanı

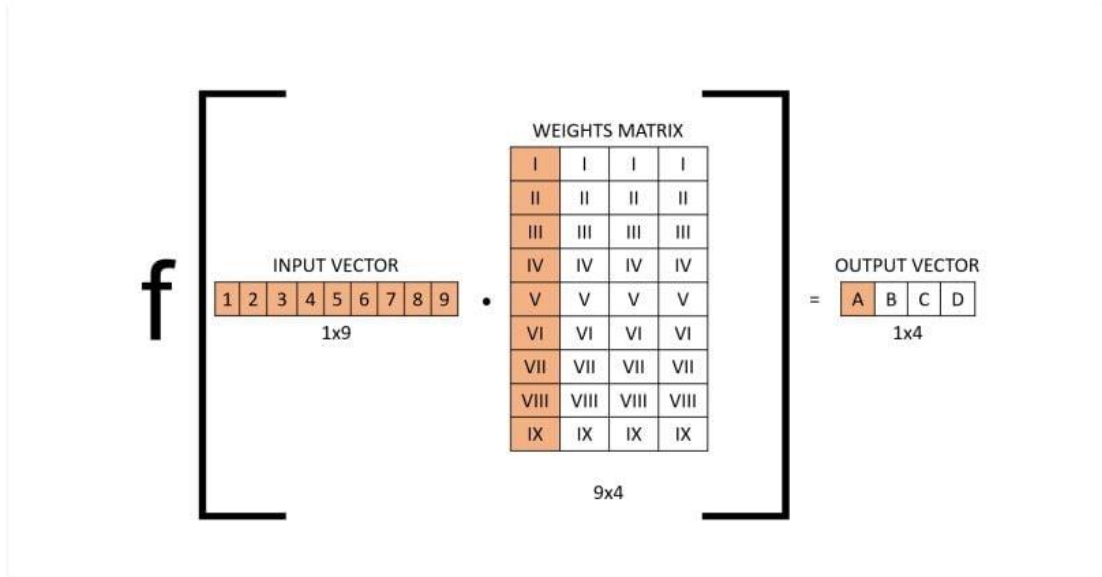
Bu katman, ağı doğrusal olmamasını ve girdilerdeki kompleks ilişkilerin belirlenmesini sağlar. Özellik haritasındaki her unsur konvolüsyonel katmandan sonra ayrı ayrı işlenir. Bu işlem lineer olmayan bir karar verme sınırı sağlarken, ağı da doğrusal olmayan paternleri ve bağlantıları öğrenmeye ve bunları temsil etme becerisi kazanır.

2.10.3 Havuzlama katmanı(Pooling layer)

Bu katmanlar girdilerin boyutunun, ağı içinde işlendikçe azalmasını ve bunun sonucu olarak modelde değerlendirilen özellik sayısını ve karmaşıklığı azaltmayı sağlar. Bu fonksiyonu genellikle max pooling özelliği ile yerine getirir. Havuzlama katmanı sayesinde özellik haritasının boyutu %75 azaltılırken derin volümü ise aynı seviyede tutulur(178).

2.10.4 Tam bağlı katman(Fully connected layer)

Bir katmandaki her nöron bir önceki katmandaki nöronların her bir nörona tam bağlantılı katman sayesinde ilişki içindedir. Özellik haritaları tek boyutlu vektör haline getirildikten sonra bu katmana gelir. Nöral ağı öğrenmiş olduğu özellikleri kullanıp tahminlerde bulunabilir, farklı küresel bağlantıları tanımlayabilir çünkü bu katmandaki nöronlar özellik haritasındaki tüm komponentlerle ilişki halindedir. Softmax veya kullanılmışsa başka bir aktivasyon fonksiyonu bu katmandan sonra yerleşmiştir(179).



Şekil 11: Tam bağlı katmanda çıkış vektörünün elde edilmesi(<https://builtin.com/machine-learning/fully-connected-layer>)

2.10.5 Dropout layer

Genellikle fully connected layer katmanlarının içerisine yerleşir. Eğitim tekrarı sonrasında daha önce tespit edilmiş bazı nöron gruplarını inaktive eder. Böylece sürekli aynı nöron gruplarının çalışması ile ortaya çıkabilecek aşırı uyum(overfitting) sorunu ortadan kaldırılmaya çalışılır.

2.10.6 Batch normalization

Modelin stabilizasyonunu artıran ve öğrenme süresini kısaltan bir işlemdir. Her katman öncesi normalizasyon yaparak her katmanın aktivasyonunu normalleştirir. Bu süreç girdilerdeki ağırlık farklılıklarını azaltır. Sonuç olarak modelin eğitim başarısını artırır.

2.10.7 ADAM optimizasyon

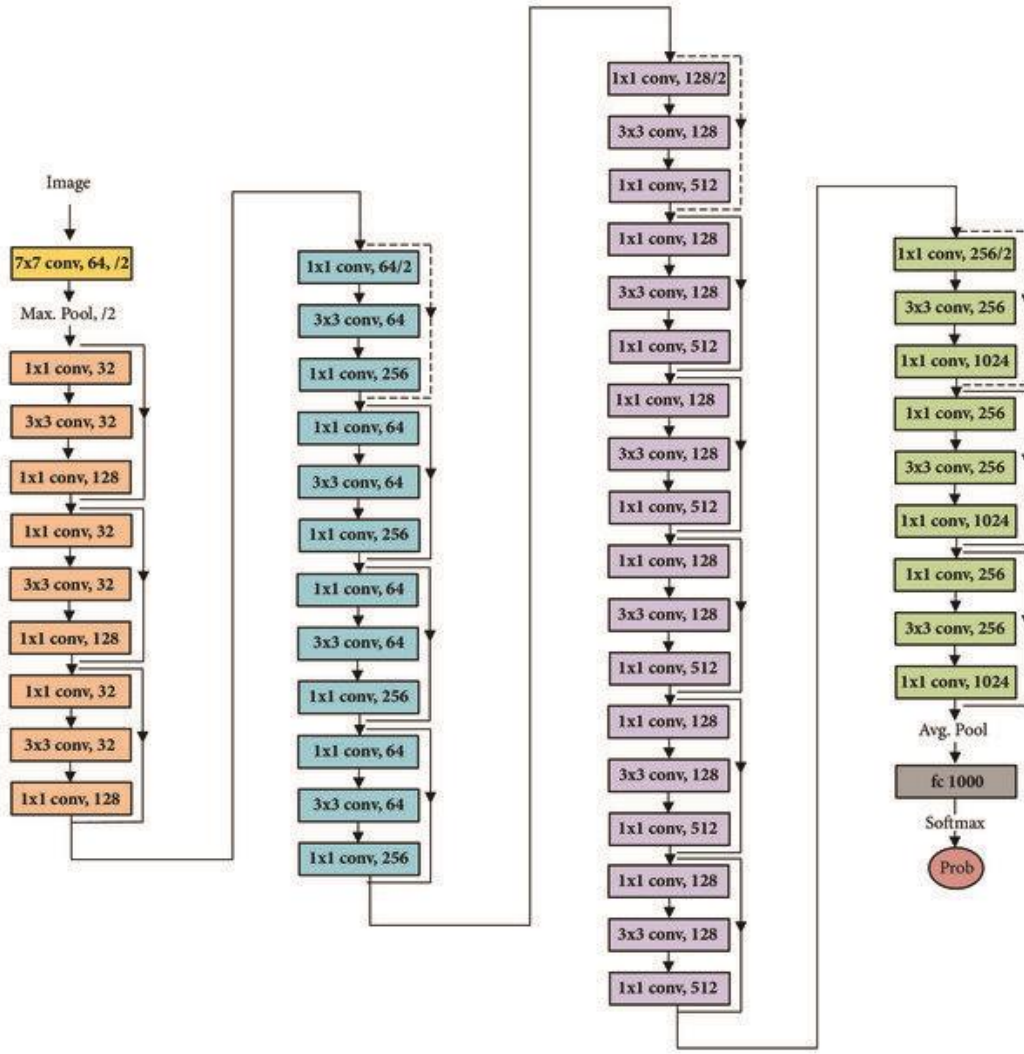
Sinir ağlarının eğitilmesi esnasında ağırlık azalma problemine karşı geliştirilmiştir. Böylece ağırlık azalma sonucu ortaya çıkan aşırı uyumu engeller öğrenilen bilginin genellenebilmesini sağlar.

2.10.8 Transfer learning

Transfer learning belli bir amaçla eğitilmiş bir modelin farklı bir veri kümesinde kullanılmasıdır. Kullanılacağı yeni veri kümesinin eğitildiği kümeden daha küçük olması başarı oranını yükseltir. Model ile yeni veri kümesinde çalışılırken eğitim süreci daha kısa süreceğinden zaman tasarrufu sağlamanın yanında modelin başarısı da artacaktır(180). Ayrıca yetersiz veri durumlarına da çözüm olabilecektir. Çünkü transfer learning aktarılan bilgi ile genelleme yapılabilir ve daha önceden öğrenilmiş bilgiyi kullanabilecek, gerekirse yeni görevde kullanılacak spesifik bir katman ilave edilebilecektir.

2.10.9 ResNet50 mimarisi

2015 yılında derin öğrenme mimarilerindeki kaybolan gradiyentler problemini ortadan kaldırmak için Microsoft Research Asia tarafından geliştirildi. Residual Network(kalıntı ağı) tanımlamasının kısaltılmış halidir. 50 ise mimarinin içerdiği katman sayısını ifade etmektedir. Kompleks mimarilerin eğitilmesini kolaylaştırıp başarısını artırmayı sağlayan rezidüel bağlantılar önerisi ile oluşturulmuş bir yapıdır. Rezidüel ağlar, mimarinin derinliğini ve bununla birlikte performansını artırır. Bunu skip connections denilen bağlantılar sayesinde yapmaktadır. Skip connections, bir önceki katmanda işlenmiş veriyi bir sonraki katmana aktararak veri kaybını önlemektedir. Her residual blokta üç katman mevcuttur. Bunlar 1x1, 3x3 ve 1x1 konvolüsyon katmanlarıdır. 1x1 boyutları azaltırken, 3x3 verilerin özelliklerini öğrenir, 1x1 boyutu genişletir. ResNet50 mimarisi, görüntü klasifikasyonu, segmentasyonu, cisim tespit etme gibi birçok alanda kullanılabilir.



Şekil 12. ResNet50 mimarisi. (https://www.researchgate.net/figure/Block-diagram-of-Resnet-50-1-by-2-architecture_fig4_326198791)

2.10.10 Evaluation metrics

Kullanılan modelin başarımı evaluation metrics değerleri kullanılarak ölçülür. Bu metrikler birkaç farklı değişken yardımıyla ölçülmektedir. Ölçülen metrikler modelin başarımını, klasifikasyonun etkinliğini yansıtır. Genellikle değerlendirilen metrikler ve hesaplanma formülleri şu şekildedir:

=> Accuracy: Derin öğrenme mimarisinin referans sonuçlara göre doğru tahminlerinin tüm veri grubu içindeki oranını gösterir ve genel bir parametredir.

=> Precision(Pozitif prediktif değ r): Referans alınan sonuca göre pozitif olması gereken verilerin ne kadarının pozitif tahmin edildiğini gösterir.

=> Recall(Duyarlılık): Mimarının gerçek pozitif bulduğu verinin yanlış negatif ve gerçek pozitif tahminlenen veriye oranıdır.

=> f1-score: Recall ve precision değ rlerinin harmonik ortalamasıdır. Etkinliğin daha dengeye getirilmiş bir ortalamasını verir.

Bu metriklerin hesaplanma formülleri aşağıda yazıldığı gibidir.

- Accuracy (doğruluk) = $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)^*$

- Precision(pozitif prediktif değ r) = $TP/(TP + FP)$

- Recall(sensitivite) = $TP/(TP + FN)$

-f1-score= $2 \times (Precision \times Recall)/(Precision + Recall)$

*(TP: True positive, FP: False positive, TN: True negative, FN: False negative)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi kliniğinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 01.01.2014 ile 01.06.2024 tarihleri arasında kliniğimizde uygun şartlarda kontrastlı boyun tomografisi çekilmiş, görüntüleme veya İİAB sonucuna göre benign veya malign parotis tümörü ön tanısı konularak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya histopatoloji sonucuna göre; benign tümör tanısı alan 52, malign tanısı alan 52 ve herhangi bir sebeple kontrastlı boyun tomografisi çekmiş ve radyolog tarafından kitle izlenmeyen 52 hasta olmak üzere 3 grupta toplam 156 hasta dahil edildi.

Çalışmada kullanılan görüntüler, multiscan Philips Brilliance BT tarayıcısında, 1 ml/kg intravenöz kontrast madde, 2-3 ml/sn hız ile uygulanıp maksimum 60 sn gecikme uygulanmıştır. Parankim penceresinde, pencere seviyesi 40, pencere genişliği ise 350 HU olmak üzere dilim kalınlığı 3 mm kalınlıkta çekilmiş görüntülerden alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; 18 yaş üstü hastalar, hastanemizde çekilmiş, herhangi bir sebeple artefakt içermeyen, uygun çekilmiş kontrastlı boyun BT görüntüleri olan, yine patoloji için alınan spesmenleri hastanemiz patoloji anabilim dalında çalışılmış hastalar dahil edildi.

Dış merkez BT çekilmiş, patoloji çalışılan ve bu sonuçlarla tarafımıza başvuran hastalar, patoloji sonuçlarında kesin olarak subtiplendirme yapılamamış hastalar, boyun BT’de artefakt izlenen hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Çalışmamızda benign ve malign gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, ortalama yaş, medyan yaş, en küçük ve en büyük yaş, patoloji sonuçları, patolojik tanıların görülme oranları her grup için istatistiki olarak değerlendirildi.

Çalışmada derin öğrenme mimarisinde değerlendirilmek üzere, her hastanın kontrastlı boyun BT aksiyal kesitlerinde kitlenin izlenebildiği farklı seviyelerden 6 görüntü alındı. Her sınıftan 312, toplamda 936 görüntü kullanıldı. Çalışmada ResNet50 mimarisi kullanıldı. Farklı boyuttaki görüntüler derin öğrenme mimarisinde kullanılmak üzere 224x224 piksel boyutuna getirildi. Bu modele conv5_block3_out katmanından sonra 1024 ve 3 nöron içeren iki dense katmanı eklendi. Modelin eğitim oranı 0,001 ve optimizör olarak

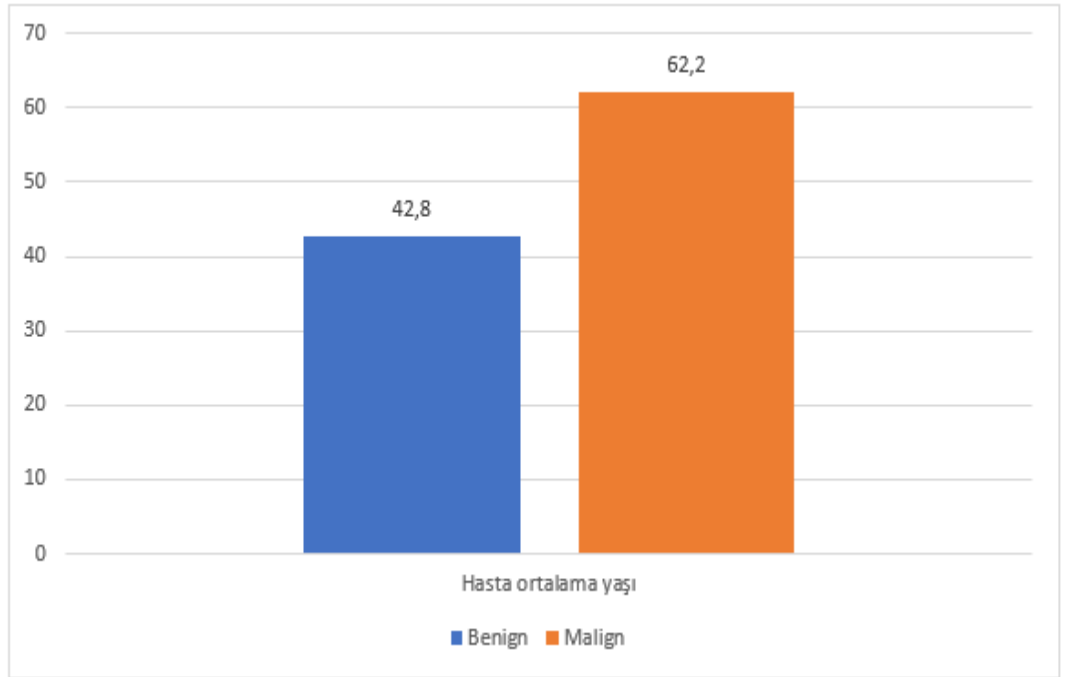
Adam kullanıldı. Toplanan veri setinin % 70 'i eğitim, % 30 'u da test olarak kullanıldı. Eğitimde kullanılan veri setinin %10'luk kısmı validasyon amacıyla kullanıldı. Derin öğrenme mimarisi tarafından, eğitim sürecinden sonra test aşamasında benign kitlelerden 87, malign kitlelerden 99, normal parotis dokusu görüntülerinden 95, toplamda 281 adet görüntü değerlendirildi. Çalışılan modelin performans değerlendirmesi accuracy(doğruluk), precision(kesinlik), recall(duyarlılık) ve f1 score metrikleri çıkarılarak yapıldı. Accuracy değeri modelde doğru tahmin edilenlerin toplam veri kümesine oranıdır. Precision, pozitif olarak tahminlenen değerlerin gerçekte kaçının pozitif olduğunu, recall ise pozitif olarak tahmin edilmesi gereken verinin ne kadarını pozitif tahmin edildiğini gösterir. f1-score precision ve recall değerlerinin harmonik ortalaması olup eşit dağılmayan veri kümelerinde hatalı model seçmesini engeller. Yine bu amaçla weighted average' da her sınıfın ortalama katkısı büyüklüğüne göre ağırlıklandırılır(2).

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 104 hastanın %50'si benign, kalan %50'si malign patolojiye sahipti. Benign grubun yaş ortalaması $42,8 \pm 18,87$ (medyan:43), malign grubun ortalaması $62,2 \pm 20,57$ (medyan 62,5) olarak saptanmıştır. Malign grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 1. Hasta gruplarına göre yaş dağılımı.

	Patoloji	N	Ort	SS	Min-Max	Medyan	P
Yaş	Benign	52	42,8	18,8745	13-71	43	<0,001*
	Malign	52	62,2	20,5716	23-92	62,5	

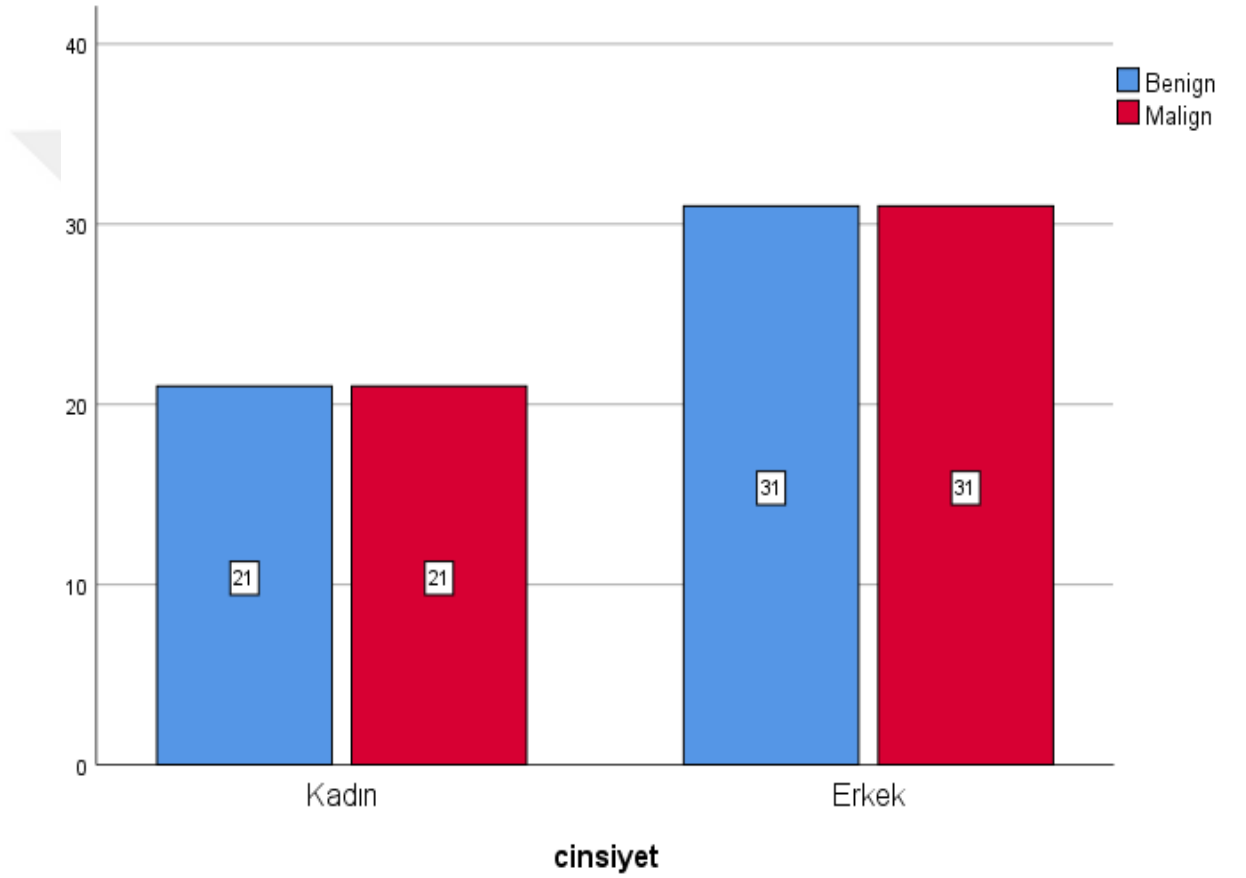


Şekil 13. Hasta gruplarına göre yaş dağılımı (Grafiksel)

Çalışmaya dahil olan 104 hastanın %40,4'ü (n=42) kadın olup bunların yarısı benign diğer yarısı malign olarak saptandı. Hastaların %59,6'sı (n=62) erkek olup bunların da yarısı benign diğer yarısı malign olarak saptandı.

Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı.

			Benign	Malign
Cinsiyet	Kadın	N	21	21
		%	40,4%	40,4%
	Erkek	N	31	31
		%	59,6%	59,6%



Şekil 14. Hastaların cinsiyet dağılımı (grafiksel).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan 52'si benign patolojide olup tanıların dağılımı şu şekildeydi; %65,4 hastada (n=34) pleomorfik adenom, %28,9 hastada (n=15) whartin tümörü, %1,9 hastada (n=1) bazal hücreli adenom, %1,9 hastada (n=1) onkositom ve %1,9 hastada (n=1) lenfoepitelyal kist saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Benign saptanan lezyonların dağılımı.

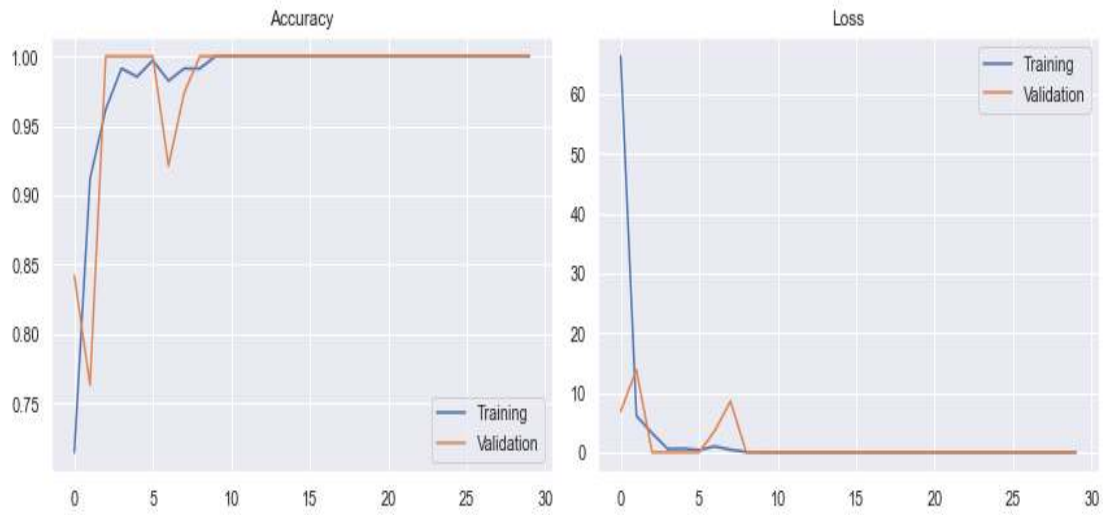
Benign Patoloji Sonuçları	n	%
Pleomorfik adenom	34	65,4
Whartin	15	28,9
Bazal hücreli adenom	1	1,9
Onkositom	1	1,9
Lenfoepitelyal kist	1	1,9

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan 52'si malign patolojide olup tanılarının dağılımı şu şekildeydi; %40,4 hastada (n=21) mukoepidermoid, %19,2 hastada (n=10) adenoid kistik karsinom, %13,5 hastada (n=7) skuamöz hücreli karsinom, %11,5 hastada (n=6) adeno karsinom, %7,7 hastada (n=4) asinik hücreli karsinom, %3,8 hastada (n=2) karsinoma ex pleomorfik karsinom, %1,9 hastada (n=1) duktal adenokarsinom ve %1,9 hastada (n=1) malign epitelyal tümör saptandı. (Tablo 4)

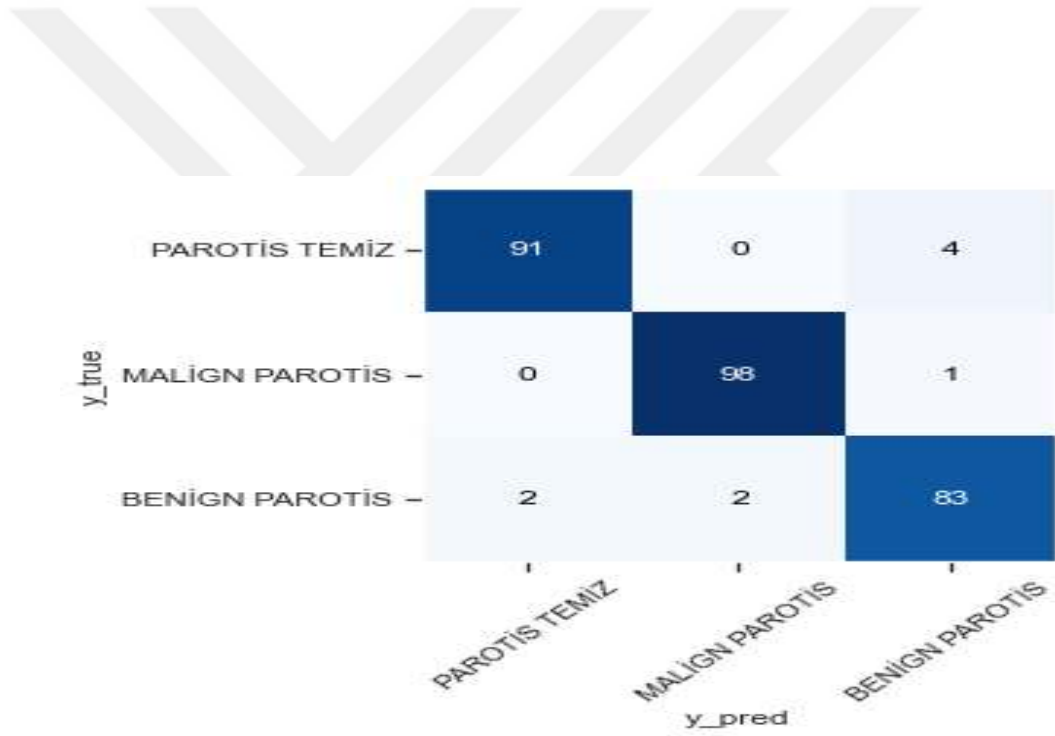
Tablo 4. Malign saptanan lezyonların dağılımı.

Malign Patoloji Sonuçları	n	%
Mukoepidermoid	21	40,4
Adenoid kistik karsinom	10	19,3
Skuamoz hücreli karsinom	7	13,5
Adeno karsinom	6	11,5
Asinik hücreli karsinom	4	7,7
Karsinoma ex pleomorfik karsinom	2	3,8
Duktal adenokarsinom	1	1,9
Malign epitelyal tümör	1	1,9

Veri setinden test edilen 95 adet temiz parotis görüntüsünün 91'ini (%95,78) doğru tanımlamış olup, 4 vakayı benign parotis lezyonu olarak yorumlamıştır. 99 adet malign parotis görüntüsünden 98'ini (%98,98) doğru tahmin ederken, 1 görüntüyü benign parotis lezyonu olarak yorumlamıştır. Taratılan 87 benign parotis lezyonunun 83'ünü (%95,4) doğru tahmin etmiştir. (Tablo 3)



Şekil 15. Kullanılan modelin accuracy-loss grafikleri



Şekil 16. Yapay zekanın tanı sonuçları (karışıklık matrisi)

Tüm sonuçlar ele alındığında; testin genel başarısı, doğruluğu (Accuracy): %96,80 , Sensitivite (Recall): %97, Spesifite (özellik): %98,37, pozitif prediktif değeri (Precision): %97, negatif prediktif değeri: %98,73 olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 5. Yapay zekanın tanı koyma sonuçlarının doğruluk, duyarlılık, özgüllük sonuçları.

	Normal parotis	Benign	Malign	Toplam
Accuracy: Hastalık taramasındaki genel başarı-doğruluk				96,80%
Precision:Pozitif Prediktif Değer (PPD)	98%	94%	98%	97%
Recall: Sensitivite(Duyarlılık)	96%	95%	99%	97%
F1-Score: Sensitivite ve PPD'nin Dengesi	97%	95%	98%	97%
Negatif prediktif değeri (NPD)				%98,73
Specificity: Özgüllük (spesifite)				%98.37



5. TARTIŞMA

Parotis kitleleri kulak burun boğaz kliniklerine önemli başvuru nedenlerindendir. Büyük çoğunluğu benign karakterde olsa da çeşitli histolojik alt tiplerde malign parotis tümörü tanısı da azımsanmayacak orandadır. Parotis kitlerinin tedavisi histopatolojik ön tanıya göre kapsamı belirlenecek cerrahi tedavidir. Benign kitlelerde tümörün yerleşimine göre çoğu zaman süperfisiyal parotidektomi yeterli olurken, malign tümörlerde süperfisiyal, total veya radikal parotidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu, invaze çevre dokuların eksizyonu gibi daha geniş cerrahiler ve adjuvan radyoterapi yapılabilmektedir. Bu nedenle cerrahi öncesi histopatolojik tanı çok önem arz etmektedir. Bu amaçla günümüzde en çok İİAB tercih edilmektedir. Ancak girişimsel bir işlem olması, hastalar tarafından tolere edilmesinde problemler yaşanabilmesi, işlem esnası ve sonrası komplikasyon gelişme riski, değişen oranlarda yeterli numune alınamaması nedeniyle işlem tekrarının gerekebilmesi, yeterli oranda tanı koyamaması, parotis tümörlerinde geniş histopatolojik çeşitlilik nedeniyle bazen subtiplerin belirlenememesi gibi dezavantajları vardır(183-187).

Çalışmamızın istatistiksel analizinde bulduğumuz veriler, ortalama ve medyan yaş, tümör subtiplerinin oranı açısından literatürle büyük oranda uyumlu olduğu izlendi.

2021 yılında Ayrıl ve ark. retrospektif olarak yaptıkları ve 136 parotidektomi uygulanan hastanın preoperatif İİAB sonuçlarını, nihai cerrahi patoloji sonuçları ile karşılaştırdıkları çalışmada, İİAB' nin sensitivitesini 85.2, spesivitesini %96,2 olarak bulmuşlardır. İİAB sonucu yanlış negatif bulunan 4 hastanın da nihai patoloji sonucu malign olarak raporlanmıştır.(181)

Fundakowski ve ark. 2014 yılında yayınladıkları, parotis kitlesi ile başvuran 317 hastada yapılan İİAB sonuçlarının 115' inde (% 36,3) net bir tanı konulamayıp belirsiz(indeterminate) olarak, %3,2 oranında da nondiagnostik raporlandığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada belirsiz olarak raporlanan İİAB sonuçlarının % 31,3 'ü nihai patolojide malign olarak raporlanmış ve genel gruba göre bu hastalarda malignite oranı 1,98 kat artmış bulunmuştur(182).

Yıldız ve ark. tarafından 2022 yılında yayınlanan, 123 parotis tümörü hastasının değerlendirildiği bir çalışmada parotidektomi sonrası patoloji sonuçları referans alınarak

preoperatif İİAB sensitivitesi %85.7, spesivitesi %92,1 pozitif prediktif değeri %82.1, negatif prediktif değeri %90.2 olarak bulunmuştur(183).

Dostalova ve ark. tarafından 534 benign, 70 malign toplamda 651 parotis tümörü hastasının değerlendirildiği çalışmada İİAB' nin 14 malign hastayı benign olarak yorumlayarak yanlış negatif, 33 benign hastayı ise malign yorumlayarak yanlış pozitif bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sensitivite %80, spesivite %94, pozitif prediktif değer %63, negatif prediktif değer ise %94 olarak bulunmuştur(184). Edizer ve ark. ise son on yılda İİAB ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada sensitivitenin %60 ile %92, spesivitenin ise %87,7 ile %100 değerleri arasında farklılık gösterebildiği bildirilmiştir(185).

İİAB günümüzde halen parotis kitlelerinde preoperatif histopatolojik tanı için en sık kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Ancak minimal invaziv bir işlem olsa da hasta uyumu zor olabilmekte ve işleme bağlı komplikasyonlar da literatürde bildirilmiştir. (186-187) Ayrıca sonuçların düşük sensitivite göstermesi, özellikle malign tümörlerdeki yanlış negatif sonuçlar, azımsanmayacak oranlarda nondiagnostik sonuçlar sebebiyle biyopsi tekrarı gerekebilmesi, tecrübesiz ellerde yanlış alanlardan biyopsi alınabilmesi, doğru alınsa bile materyalin uygun hazırlanamaması, sitolojiyi değerlendiren patologun tecrübesinin sonuçları etkileyebilmesi İİAB'nin dezavantajlarıdır.

Son yıllarda gelişen teknoloji, insan zekasını taklit eden yapay zeka modellerinin tüm alanlarda olduğu gibi tıbbi teşhislerde kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. Literatürde derin öğrenme modellerinin tıbbi teşhis amacıyla çalışıldığı onlarca çalışma mevcuttur. Covid Pandemisi sürecinde toraks BT görüntüleri üzerinden covid pnömonisi tanısında(188), pulmoner emboli geçiren hastaların BT pulmoner anjiyografi görüntüleri üzerinden segmentasyonunda (189), el travmalarında direk grafi görüntüleri ile fraktür tanısında(190), hatta patologların yerine histopatolojik değerlendirmede derin öğrenme tartışılıp test edilmeye başlanmıştır(191). Deep learning mimarilerinin tümör natürünü belirlemede İİAB ve eksizyonel biyopsilerin yerini alıp alamayacağı konusunda yapılan çalışmalar tüm alanlarda olduğu gibi KBB hastalıklarında da umut verici olmaktadır.

Hu Z. ve ark. 2022 yılında Çin'de malign parotis tümörlerinin benign tümörlerinden ayırabilme yeteneğinin 150 benign, 133 malign hastanın BT görüntüleri kullanılarak değerlendirildiği çalışmada, farklı derin öğrenme mimarileri ve iki farklı radyoloğun raporu patoloji sonuçları referans alınarak karşılaştırılmıştır. ResNet50, VGG19_bn, Densenet169, radyolog A ve radyolog B için sensitivite sırasıyla 93.5, 87.1, 90.3, 32.9, 49.7 olarak

bulunurken yine aynı sırayla spesivite 91.2, 97.1, 91.2, 83.2, 86.6 bulunmuştur(192). Biz çalışmamızda tek bir derin öğrenme mimarisini(ResNet50), normal parotis görüntülerini de dahil ederek toplamda 936 BT görüntüsü ile eğiterek teste tabi tuttuk. Sonuçlarımızı literatürdeki İİAB sonuçları ile karşılaştırdık. Modelimiz % 97 sensitivite ve % 98,3 spesivite ile belirtilen çalışmadaki tüm modellerden, radyologlardan ve literatürdeki İİAB sonuçlarından daha başarılı bulundu. Hasta sayımız, belirtilen çalışmadan daha düşüktü ancak daha çok kesit alarak veri kümemizi artırmayı amaçladık.

Xia X. ve ark. yaptığı çalışmada 212 benign, 121 malign(büyük çoğunluğu adenokarsinom) hastadan, 991' i normal parotis görüntüsü olmak üzere T1, T2 ve kontrastlı T1 sekanslarında toplamda 3791 MR görüntüsü deneyimli bir radyolog tarafından alınmış. ResNet18 modeli verilerin %90'ını eğitim, %10' unu test amaçlı kullandıktan sonra en yüksek precision değerini, 3 kanal ile her 3 sekantaki görüntüleri değerlendiren modelde 0,82 olarak bulmuştur. Malign görüntüleri tahmin etmedeki doğruluk % 81,72 belirlenmiştir. Pleomorfik adenomların %28' ini, whartin tümörü görüntülerinin ise %50' sini yanlış tanımlamıştır. Normal parotis görüntülerinin ise hepsini doğru tahmin etmiştir.(193). Bu çalışmanın veri kümesi bizim çalışmamızdan belirgin olarak daha kalabıktı. Ayrıca benign tümörlerin en sık izlenen iki subtipinin tahmininde oldukça başarısız olsa da tümör subtiplerinin derin öğrenme mimarileri tarafından öğrenilebilmesi fikri ufuk açıcıdır. Bizim çalışmamız daha az veri kümesinde, tek kanallı olarak sadece kontrastlı boyun BT görüntüleri ile yapıldı ancak veri kümemizin %30 kısmı test için kullanıldı ve sensitivite, spesivite ve diğer tüm metrikler bazında belirgin olarak daha başarılı bulundu.

Shen XM. ve ark. 90 benign ve 27 malign parotis tümörünün kontrastlı boyun BT görüntülerinin değerlendirildiği ve deep learning DenseNet-121 mimarisinin kullanıldığı bir çalışmada ayrıca klinisyenlerin yapay zeka destekli ve desteksiz klasifikasyon becerileri değerlendirilmiştir. Modelin benign tümörleri malign tümörlerden ayırtedebilme istatistikleri sensitivite, spesivite, PPV, NPV, f1-score değerleri sırasıyla 0.95, 0.66, 0.91, 0.80, 0.93 tespit edilirken kıdemli klinisyenler için 0.79, 0.75, 0.92, 0.49, 0.85 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca klinisyenlerin yapay zeka destekli yapılan tahminlerin doğruluğunda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiştir(194). Biz çalışmamızda farklı olarak ResNet50 mimarisini kullandık. Çalışmamızda klinisyenlerin tanı koyma becerilerini, yapay zeka destekli veya desteksiz değerlendirmedik. Malign hasta popülasyonumuz, belirtilen çalışmadaki malign hasta popülasyonundan yaklaşık olarak 2 kat daha fazlaydı.

Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar, belirtilen çalışmadaki yapay zeka modeli ve klinisyen tahminlerinden hesaplanan tüm metriklerde daha başarılıydı.

Biz de çalışmamızda benign, malign ve normal parotis hastalarından aldığımız 936 kontrastlı boyun BT görüntülerini ResNet50 mimarisi ile, veri setinin %70' i ile eğitim aşamasından sonra, % 30'u(n=281) ile test ettiğimizde; accuracy(genel doğruluk) değerini 0.97 olarak belirledik. Normal parotis(n=95) görüntüleri için precision, recall ve f1-score değerlerini sırasıyla 0.98, 0.96, 0.97, benign(n=87) test grubunda sırasıyla 0.94, 0.95, 0.95, malign(n=99) test grubunda ise sırasıyla 0.98, 0.99, 0.98 olarak değerlendirdik. Dolayısıyla modelin genel başarısı değerlendirildiğinde sensitivite : %97, spesifite %98,37, pozitif prediktif değeri %97, negatif prediktif değeri %98,73 ile oldukça ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamız konuyla ilgili literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek sensitivite ve spesivite göstermektedir. İİAB' lerin özellikle düşük sensitivitesi, komplikasyon riski, tolere edilememe, yetersiz aspirasyonlar nedeniyle biyopsi tekrarı gerekebilmesi, tümör ekim riski, ağrı nedeniyle tolere edilememe gibi dezavantajları vardır(183-187).

Çalışmamızda en önemli sınırlandırıcı etken tek merkezli olması nedeniyle çalışılan veri sayısının görece az oluşuydu. Her hastanın kitlesinin farklı seviyelerinden daha fazla kesit alarak bu sorunu aşmaya çalıştık. Kontrastlı boyun BT çekimlerinde zaman zaman standart dışına çıkmış olması yine örneklem sayımızın daha fazla olmasını engelleyen etkenlerdendi.

6. SONUÇ

Parotis kitlelerinin preoperatif tanısında günümüzde en çok tercih edilen yöntem İİAB' dir. İİAB'nin girişimsel bir işlem olması, hastalar tarafından tolere edilememesi ve bildirilen komplikasyon riskleri, literatürdeki çalışmalarda izlenen düşük sensitivite, non-diagnostik ve indetermine sonuçlar, tümör subtipinin çoğunlukla belirlenememesi, işlemi yapan hekimin ve değerlendiren patologun tecrübesine bağımlı olması dezavantajlarıdır.

Literatürde USG, röntgen, BT, MR görüntüleri üzerinden derin öğrenmenin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Ancak özellikle baş boyunda hangi görüntüleme ile hangi derin öğrenme modeli kullanılmalı sorularının cevapları konusunda fikir birliği yoktur.

Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda, bazı çalışmalara göre veri setimizin görece düşük olması, benign ve malign tümör subtiplerinin değerlendirilmemiş olması ve sadece bir derin öğrenme modelini test etmiş olmamıza rağmen; derin öğrenme modelimizin sonuçları, literatürdeki çalışmalarda aynı veya farklı diğer modellere , İİAB sonuçlarına, radyolog ve klinisyen değerlendirmelerine göre daha başarılı bulunmuştur.

Çalışmamız ve diğer literatür bilgileri ışığında görüldüğü üzere derin öğrenme ile ilgili umut vadeden sonuçlar mevcuttur. Çok merkezli ve geniş vaka serilerinde tümör subtipleri de dahil edilerek yapılacak çalışmalar, derin öğrenme modellerindeki hata oranını ortadan kaldıracak yeni gelişmeler, geliştirilecek standartizasyon kriterleri ile derin öğrenme modellerinin yakın zamanda tıbbi teşhislerde rutin kullanıma girebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. al., Thielker J et. Contemporary management of benign and malignant parotid tumors. *Front Surg* 2018;5:1-17.
2. L. Deng and D. Yu, “Deep Learning: Methods and Applications,” *Found. Trends® Signal Process.*, vol. 7, no. 3–4, pp. 197–387, 2014.
3. Y. Bengio, “Learning Deep Architectures for AI,” *Found. trends® Mach. Learn.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–127, 2009.
4. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521: 436-444.
5. Janecek A, Gansterer W, Demel M, Ecker G. On the relationship between feature selection and classification accuracy. In *New challenges for feature selection in data mining and knowledge discovery*. PMLR: Workshop and Conference Proceedings 2008; 4: 90-105.
6. KL., Moore. *Clinically Oriented Anatomy*. Third Edition. Baltimore, MD. : Williams and Wilkins. , 1992. 670–671, 751–752..
7. Kontis TC, Johns M. *Anatomy and Physiology of the Salivary Glands*. . [kitap yaz.] Byron J. Bailey. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, Third Edition, ed. . Philadelphia, PA : Lippincott-Raven Publishers, 2001.
8. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Apr;49(2):273-84.
9. Putz R, Pabst R. Baş, Boyun, Üst ekstremiteler. In: Putz R, Pabst R, eds. *Sobotta insan anatomisi atlası*. 20th ed. Munich: Urban and Scharzenberg, 1993:110- 113.
10. Frommer J. The human accessory parotid gland: its incidence, nature, and significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43(5):671–6.
11. Gray H. *Anatomy of the human body*. In: Goss C, editor. Philadelphia

12. Afify SE, Maynard JD. Tumours of the accessory lobe of the parotid gland. Postgrad Med J. 1992, Cilt 68(800), 461-2.
13. Peter M Som, Brandwein-Gensler MS. Anatomy and pathology of the salivary glands. [kitap yaz.] Curtin H Som P. Head and neck Imaging. 5th edition. basım yeri bilinmiyor : Mosby-Elsevier, 2011.
14. al., Hou-Feng Li at. Sand Displacement During Tunnel Excavation by the 63 Formosan Subterranean Termite. Annals of the Entomological Society of America. 2008, Cilt 2, 101.
15. Natalie Kim-Orden, MD at al. Rapidly Enlarging Parapharyngeal Mass. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018, Cilt 144(12), 1178-1179.
16. Granley DO, Jakobs JR, Kern R. Anatomy in Otolaryngology Head and Neck Surgery. Cummings CW. Philadelphia : Mosby Year Book, 1992. 977–985.
17. Stylomandibular tunnel widening versus narrowing: A useful tool in evaluating suprahyoid mass lesions J.J. Abrahams*, R.R. Culver, V.B. Kalra Department of Diagnostic Radiology, Neuroradiology Section, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.
18. Özcan M, Tuncel Ü, Ünal A, Arda N, Yalçın F. Parafarengeal kitlelere transservikal-transmandibuler yaklaşım: Dört Olgunun Sunumu. KBB-Forum 2002; 1(2):48-53
19. Chu, Winston. Parapharyngeal Growth of Parotid Tumors. ,—. Archives of Surgery. 1977, Cilt 112, (6), 709.
20. Kaya, S. .Tükürük Bezi Hastalıkları. Ankara : Güneş Tıp Kitabevi., 1997.
21. Limb C, Niparko J. The acute facial palsies. In: Jackler R, Brackmann D, editors. Neurotology.Philadelphia: The Curtis Center;2005. p.1230-57.
22. Schwaber MK, Larson TC 3rd, Zeale DL, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in Bell's palsy. basım yeri bilinmiyor : Laryngoscope, 1990. Cilt 100, 12. 1264-9.
23. Wilson DF, Talbot JM, Hodgson RS. Magnetic resonance imagingenhancing lesions of the labyrinth and facial nerve. basım yeri bilinmiyor : Clinical correlation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 1994. Cilt 120, 5. 560-4
24. C.Douglas Phillips; Lori A Bubash. (2002). The facial nerve: Anatomy and common pathology. 23(3), 0–217.

25. Furnas DW. Landmarks for the trunk and the temporofacial division of the facial nerve. *Br J Surg* 1965;52:694–6.
26. Pitanguy I, Ramos AS. The frontal branch of the facial nerve: the importance of its variations in face lifting. *Plast Reconstr Surg* 1966;38(4):352–6.
27. Zani R, Fadul RJ, Da Rocha MA, et al. Facial nerve in rhytidoplasty: anatomic study of its trajectory in the overlying skin and the most common sites of injury. *Ann Plast Surg* 2003;51(3):236–42.
28. Gosain AK. Surgical anatomy of the facial nerve. *Clin Plast Surg* 1995;22(2): 241–51.
29. Dorafshar AH, Borsuk DE, Bojovic B, et al. Surface anatomy of the middle division of the facial nerve: Zuker's point. *Plast Reconstr Surg* . 2013;131(2):253–7
30. Yeşilova, M., İsmi, O., & Vayisoğlu, Y. (2015). Fasiyal sinir lateralinden geçen retromandibular ven. *Retromandibular Vein Passed Lateral to Facial Nerve*. *CausaPedia*, 4, 1201.
31. *Surgical Anatomy of The Head and Neck*, Parviz Janfaza, Joseph B. Nadol, Jr., Robert J. Galla, Richard L. Fabian, William W. Montgomery. Edited by Parviz Janfaza . . . [et al.]. — 1st Harvard University Press ed. 2011;42-43
32. J, Grant. *An atlas of anatomy*. 6th edition. Baltimore (MD): Williams & Wilkins;1972.
33. Holsinger FC, Bui DT. Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands. In: Myers EN, Ferris RL, editors. *Salivary gland disorders*. Springer; 2007. p. 1–16.
34. Bhattacharyya N, Varvares MA. Anomalous relationship of the facial nerve and the retromandibular vein: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(1):75–6.
35. Varga, Gábor. "Physiology of the salivary glands." *Surgery (Oxford)* 30.11 (2012): 578-583
36. Nanci A. *Salivary Glands*. Ten Cate's Oral Histology, Development, Structure, and Function. Chapter 11, 6th Edition, s:299-328, Mosby, Missouri, USA, 2003.
37. Edgard WM: Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dentist* 172:305-312,1992.
38. Süslü H. Otoimmün Hastalıklarda Tükürük Bezi Fonksiyonlarının Sintigrafik Olarak Değerlendirilmesi. T.C. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI, 2007

39. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *The Journal of pathology*. 1985 May;146(1):51-8.
40. J, Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004: 873-916.
41. Balıkçı H, Özkul H. Tükürük Bezi Hastalıkları. *Klinik Gelişim Dergisi* 2012; 25: 87-93.
42. Razek, Ahmed Abdel Khalek Abdel. "Routine and advanced diffusion imaging modules of the salivary glands." *Neuroimaging Clinics* 28.2 (2018): 245-254.
43. Som MP, Brandwein MS. Salivary Gland: Anatomy and Pathology in Head and Neck Imaging. Fourth Ed. St. Louis, Missouri, Mosby. 2003:2006-2133.
44. Laco, Jan, et al. "Recurrent mucinous carcinoma of skin mimicking primary mucinous carcinoma of parotid gland: a diagnostic pitfall." *Cesk Patol* 45.3 (2009): 79-82.
45. Rai A, Kumar A. Neurofibroma of facial nerve presenting as parotid mass. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(Suppl 1): 465-8
46. Akın, İstemihan, et al. "Pleomorphic adenomas of the parapharyngeal space." *Case reports in otolaryngology* 2014 (2014)
47. Wang, Jichen, et al. "Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging." *Radiology* 220.3 (2001): 621-630
48. Albeck H, Nielsen NH, Hansen H. Epidemiology of nasopharyngeal and salivary gland carcinoma in Greenland. *Arctic Med Res* 1992; 51: 189-195.
49. Shore-Freedman, Eileen, et al. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 51.12 (1983): 2159-2163.
50. Forrest J, Campbell P, Kreiger N, et al. Salivary gland cancer: an exploratory analysis of dietary factors. *Nutr Cancer* 2008;60: 469-473
51. Hata, Minoru, et al. Immunoelectron microscopic study of podoplanin localization in mouse salivary gland myoepithelium. *Acta histochemica et cytochemica* 43.2 (2010): 77-82.
52. Skalova A, Leivo I. Cell proliferation in salivary gland tumors. *General & diagnostic pathology*. 1996 Jun 1;142(1):7-16.

53. Stenner M, Klusmann JP. Current update on established and novel biomarkers in salivary gland carcinoma pathology and the molecular pathways involved. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2009 Mar;266(3):333-41.
54. Leivo I. Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer. *Acta Oncol*. 2006;45(6):662-8.
55. Vacchi-Suzzi M, Bocciolini C, Bertarelli C, Dall'Olio D. Ki-67 proliferation rate as a prognostic marker in major salivary gland carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010 Oct;119(10):677-83.
56. Jaehne, Michael, et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer* 103.12 (2005): 2526-2533.
57. Seethala, Raja R. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Advances in anatomic pathology* 18.1 (2011): 29-45
58. Nagao, Toshitaka, et al. Small cell carcinoma of the major salivary glands: clinicopathologic study with emphasis on cytokeratin 20 immunoreactivity and clinical outcome." *The American journal of surgical pathology* 28.6 (2004): 762-770.
59. Seifert, G., et al. WHO International histological classification of tumours tentative histological classification of salivary gland tumours. *Pathology-Research and Practice* 186.5 (1990): 555-581.
60. Barnes, Leon, et al. Pathology and genetics of head and neck tumours. Vol. 9. IARC, 2005.
61. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Güneş Kitabevi, 2004.
62. Okuyucu Ş, Kocatürk S, Han Ü, Köybaşıoğlu F, Arıkök AT, Yıldırım A. Karsinoma Ex - pleomorfik Adenom. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27(1): 35–38.
63. Waldron CA, el Mofty SK, Gneep DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demografik and histologic study of 426 cases. *Oral Surg OralMed Oral Pathol*.1988 66: 323-333.
64. Keldahl MI, Zarif A, Gattuso P. Bilateral synchronous pleomorphic adenoma diagnosed by fine-needleaspiration. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 356-58.

65. Grupta M. Pleomorphic adenoma of the hard palate. BMJ case reports.doi: 10.1136/bcr-2013-008969.
66. Bhatia KS, Dai YL. Routine and advanced ultrasound of major salivary glands. Neuroimaging Clinics. 2018 May 1;28(2):273-93.
67. Sumi, Misa, and Takashi Nakamura. "Salivary gland carcinoma: Prediction of cancer death risk based on apparent diffusion coefficient histogram profiles." Plos one 13.7 (2018): e0200291.
68. Yücetaş Ş. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları, Atlas Kitapçılık,2005: Tükürük Bezi Hastalıkları; 472-95,2005.
69. Keller AZ. Recidence, age, race and related factors in the survival and associations with salivary tumors. Am J Epidemiol 1969; 90(4):269-77
70. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th Edition. Tumours of salivary glands. 2017; 159-201.
71. DT, Ginat. Imaging of benign neoplastic and nonneoplastic salivary gland tumors. Neuroimaging Clin N Am. 2018 May 1;28(2):159-69.
72. HR, Hansberger. Parotid space: Diagnostic İmaging: Head and Neck. First ed. Salt Lake City, Utah, USA, Amirsys, 2004,3:7:2-37.
73. Clauser L, Mandrioli S, Dallera V, Sarti E, Galie M, Cavazzini L. Pleomorphic adenoma of the palate. J Craniofac Surg 2004; 15: 1026-9.
74. Gangly I, Patel SG, Coleman M, Ghossein R, Carlson D, Shah JP. Malignant minör salivary gland tumors of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 767- 70.
75. Eveson JW, Cawson RA. Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands: a clinicopathologic investigation of 278 cases. Oral surgery, oral medicine, oral pathology. 1986 Mar 1;61(3):256-62
76. CA, Kotwall. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. The American journal of surgery. 1992 Dec 1;164(6):646-7.
77. Monk JS, Church JS. Warthin's tumor: A high incidence and no sex predominance in central Pennsylvania. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surg 1992, 118: 477-478

78. Greenberg MS, Glick M, Ship JA, Burket's Oral Medicine. 11th edn. Hamilton: BC Decker Inc. 2008; 191-221. Greenberk M.Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment .tenth edition New York: BC Decker Inc, 2003s
79. Ellis GL, Auclair PL, Farrow GM. Tumors of the salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 17. Washington, DC, , Armed Forces Institute of Pathology press 1995: 80-94.
80. E, Hagelqvist. Light and electron microscopic studies on material obtained by fine needle biopsy. A methodological study on aspirates from tumours of the head and neck region with special emphasis on salivary gland tumours. Acta otolaryngologica. Suppleme.
81. Wackym, P. A., et al. Papillary cystic oncocytoma and Warthin's tumor of the parotid gland. The Journal of Laryngology & Otology 100.6 (1986): 679-686.
82. Hanna E Y, Suen J Y. Neoplasm of the salivary glands. Cummings C W, Frederickson J M, Harker L A, Krause C J, Schuller D E editors. Otolaryngology Head&Neck Surgery. 3rd ed., St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc, 1998. p. 1267- 1268.
83. Brandwein MS., Huvos AG.:Oncocytic tumors of major salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients. Am J Surg Pathol 1991, 15: 514-528.
84. Meza-Chavez L. Sebaceous glands in normal and neoplastic parotid glands: possible significance of sebaceous glands in respect to the origin of tumours of the salivary glands. Am J Pathol. 1949; 25: 627-45
85. Skálová, Alena, et al. Spindle cell myoepithelial tumours of the parotid gland with extensive lipomatous metaplasia. Virchows Archiv 439.6 (2001): 762-767
86. Eneroth CM: Salivary gland tumors in parotid gland. Cancer, 1 971. 27: 141S-22
87. Cuhruk Ç, Saatçi MR, Demireller A, Vural E. Parolis mal.ign tümörleri hakkında klinik gözlemlerimiz ve tedavi prensiplerimiz. Türk ORL Arşivi. 1993. 33: 212-222
88. Cuhruk Ç, Aktürk T, Esmer N, Çalgüner M, Yılmaz O, Saatçi M, Yorulmaz İ: Parolis tümörlerine yaklaşımımız. Parotis bezi tümörleri ve fonksiyonel larenjektomiler sempozyumu kitabı. Ankara 1991.pp 111 -20
89. Freidman M, Kevin B, Grybauskas V. Malignant tumors of the major salivary glands. Otolaryngol Clin North Am 1986; 19(4):625-30.

90. Spiro RH, Gleason RE. Cancer of the parotid gland: A clinicopathologic study of 288 primary cases. *AM J Surg* 1975; 130(4): 425-9
91. Ellis GL, Auclair PL: *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands*, Washington DC, 1996, Armed Forces Institute of Pathology, pp 155–175.
92. Nascimento AG, Amaral LP, Prado LA, et al: Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. *Head Neck Surg* 8:409–417, 1986.
93. Namin AK, Moshref M, Shahoon H, et al: Intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the maxilla in a teenager: a case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:e93–e96, 2005.
94. Zaharopoulos P: Primary intraosseous (central) salivary gland neoplasms in jaw bones: report of a mucoepidermoid carcinoma of the mandible diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 31:271–275, 2004.
95. Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC: Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. *Cancer* 30:459–469, 1972
96. Luna MA: Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. *Adv Anat Pathol* 13:293–307, 2006
97. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL: Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 69:2021–2030, 1992
98. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 82:1217–1224, 1998
99. Chiosea SI, Dacic S, Nikiforova MN, et al: Prospective testing of mucoepidermoid carcinoma for the MAML2 translocation: clinical implications. *Laryngoscope* 122(8):1690–1694, 2012
100. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, et al: Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg* 83:1750–1754, 1996.
101. Spitz MR, Batsakis JG: Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch Otolaryngol* 110:45–49, 1984

102. Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, et al: Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome. *Laryngoscope* 105:1155–1160, 1995.
103. Matsuba HM, Thawley SE, Simpson JR, et al: Adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary gland origin. *Laryngoscope* 94:1316–1318, 1984
104. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, et al: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54:1062– 1069, 1984.
105. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW: Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 128:512–520, 1974.
106. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW: Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *Am J Surg* 138:579–583, 1979.
107. Tandler B: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Lab Invest* 24:504–512, 1971. 57.
108. Cheng J, Saku T, Okabe H, et al: Basement membranes in adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 69:2631– 2640, 1992
109. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Adenoid kistik karsinom, Tükürük bezlerinin Cerrahi Patolojisi. Philadelphia: WB Saunders; 1991. sayfa 333-346.
110. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al: The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:619–626, 1995
111. Fordice J, Kershaw C, el-Naggar A, et al: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:149–152, 1999.
112. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, et al: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 41:328–335, 2005.
113. Cummings otolaryngology–head & neck surgery / [edited by] Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance.— Sixth edition, Canada 2015, p.1264
114. Matsuba HM, Simpson JR, Mauney M, et all. Adenoid cystic salivary gland carsinoma: a clinico-pathologic correlation. *Head Neck Surg* 1986;8:200-204.

115. Guimaraes DS, Amaral AP, Prado LF, et al: Acinic cell carcinoma of salivary glands: 16 cases with clinicopathologic correlation. *J Oral Pathol Med* 18:396–399, 1989.
116. Ellis GL, Corio RL: Acinic cell adenocarcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. *Cancer* 52:542–549, 1983
117. Perzin KH, Livolsi VA: Acinic cell carcinomas arising in salivary glands: a clinicopathologic study. *Cancer* 44:1434–1457, 1979
118. Bury D, Dafalla M, Ahmed S, Hellquist H. High grade transformation of salivary gland acinic cell carcinoma with emphasis on histological diagnosis and clinical implications. *Pathology - Research and Practice*. 2016; 212: 1059-1063.
119. Piana S, Cavazza A, Pedroni C, et al: Dedifferentiated acinic cell carcinoma of the parotid gland with myoepithelial features. *Arch Pathol Lab Med* 126:1104–1105, 2002
120. Gomez DR, Katabi N, Zhung J, et al: Clinical and pathologic prognostic features of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 115:2128–2137, 2009.
121. Altemani A, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CXPA): immunoprofile of the cells involved in carcinomatous progression. *Histopathology*. 2005;46:635-41.
122. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW: Malignant mixed tumor of salivary origin: a clinicopathologic study of 146 cases. *Cancer* 39:388– 396, 1977.
123. Gülten Ö, Ünsal Tuna EE, Boynueğri S, Eryılmaz A. Submandibular Tükürük Bezinde Karsinoma Eks-pleomorfik Adenoma Olgu sunumu. *KBB ve BBC Dergisi*. 2016; 24(1): 21-24.
124. Olsen KD, Lewis JE: Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck* 23:705–712, 2001.
125. Brandwein M, Huvos AG, Dardick I, et al: Noninvasive and minimally invasive carcinoma ex mixed tumor: a clinicopathologic and ploidy study of 12 patients with major salivary tumors of low (or 1280.e2PART VI | HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY no?) malignant potential. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81:655–664, 1996
126. Livolsi VA, Perzin KH: Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: a clinicopathologic study. *Cancer* 39:2209

127. Lee S, Kim GE, Park CS, et al. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Am J Otolaryngol* 2001;22:400–406
128. Brennan-Rober MJ, Pring M, Hughes CW, et al. Minor salivary gland squamous cell carcinoma of the lower lip demonstrating striking perineural invasion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:e28–e32.
129. Bailey's head and neck surgery—otolaryngology / [edited by] Jonas T. Johnson, Clark A. Rosen. -5th ed. p.1767.
130. Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2011;47:677–682
131. Wahlberg P, Anderson H, Bjorklund A, et al. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002;38:706–713
132. El-Naaj IA, Leiser Y, Wolff A, et al. Polymorphous low grade adenocarcinoma: case series and review of surgical management. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(7):1967–1972. Epub Ahead of Print.
133. McHugh JB, Visscher DW, Barnes EL. Update on selected salivary gland neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1763–1774
134. Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, et al. Retrospective study and review of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:2145–2149.
135. Paleri V, Robinson M, Bradley P. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:163–169
136. Chen KT, Hafez GR: Infiltrating salivary duct carcinoma. A clinicopathologic study of five cases. *Arch Otolaryngol* 107:37–39, 1981
137. Barnes L, Rao U, Krause J, et al: Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:64–73, 1994.
138. Barnes L, Rao U, Contis L, et al: Salivary duct carcinoma. Part II. Immunohistochemical evaluation of 13 cases for estrogen and progesterone receptors, cathepsin D, and c-erbB-2 protein. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:74–80, 1994.

139. Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, et al: Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 77:223–230, 1996
140. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, et al: Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer* 103:2526–2533, 2005
141. Colmenero RC, Patron RM, Martin PM: Salivary duct carcinoma: a report of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 51:641–646, 1993
142. Nabili V, Tan JW, Bhuta S, et al. Salivary duct carcinoma; a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 2007;29(10):907–912.
143. Wang CP, Chang YL, Ko JY, et al. Lymphoepithelial carcinoma versus large cell undifferentiated carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 2004;101:2020–2027
144. Stenner, et al M. “Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 269, no. 2, pp. 643–648, 2012.
145. A. G. Lewis, T. Tong, and E. Maghami. Diagnosis and management of malignant salivary gland tumors of the parotid gland. *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 49, no. 2, pp. 343–380, 2016.
146. al., D.Yue et. Myoepithelial carcinoma of the salivary gland: pathologic and CT imaging characteristics (report of 10 cases and literature review). *Oral Surgery, 65 Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol.
147. Y. Dong, et al. “Diagnostic value of CT perfusion imaging for parotid neoplasms,” *Dentomaxillofacial Radiology*, vol. 43, no. 1, Article ID 20130237, 2014.
148. Mikaszewski, et al B. “Parotid malignancies are not homogenous in terms of their presentation on dynamic MRI - a preliminary report,” *Acta OtoLaryngologica*, vol. 137, no. 2, pp. 215–220, 2
149. M. Koyuncu, T. ŞeŞen, H. Akan et al. “Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors,” *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 129, no. 6, pp. 726–732, 2003.
150. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85: 162-9.
151. al, Goyault JL et. Interest of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced dynamic MR sequences for the diagnosis of parotid gland tumors. *J Neuroradiol* 2011; 38: 77-89.

152. al, Zheng N et. The diagnostic value of combining conventional, diffusion weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for salivary gland tumors. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170707.
153. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; 66: 419-36.
154. al, Christe A et. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1202-7.
155. Som PM, Biller HF. High-grade malignancies of the parotid gland: identification with MR imaging. *Radiology* 1989; 173: 823-6.
156. Caselman JW, Mancuso AA. Major salivary gland masses: comparison of MR imaging and CT. *Radiology*. 1987 Oct; 165(1): 183-9.
157. Sun, D. X., et al. "Diagnostic value of computed tomography in parotid tumours." *Dentomaxillofacial Radiology* 18.2 (1989): 77-81.
158. Eneroth CM, Franzen S, Zajicek J: Aspiration biopsy of salivary gland tumors. A critical review of 910 biopsies. *Acta Cytol* 11:470– 472, 1967
159. Zajicek J, Eneroth CM: Cytological diagnosis of salivary-gland carcinomata from aspiration biopsy smears. *Acta Otolaryngol* 263:183– 185, 1969
160. Engzell U, Esposti PL, Rubio C, et al: Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 10:385–398, 1971.
161. Westra WH: Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:S49–S51, 2007.
162. Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, et al: Fine needle aspiration biopsy of salivary gland, 1985-1995. *Acta Cytol* 41:1421–1425, 1997
163. Jayaram N, Ashim D, Rajwanshi A, et al: The value of fine-needle aspiration biopsy in the cytodagnosis of salivary gland lesions. *Diagn Cytopathol* 5:349–354, 1989.
164. Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC: Pitfalls in salivary gland fineneedle aspiration cytology: lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 129:26–31, 2005.

165. Droese, Manfred. "Cytological diagnosis of sialadenosis, sialadenitis, and 67 parotid cysts by fine-needle aspiration biopsy." *Advances in oto-rhino-laryngology* 26 (1981): 49-96.
166. Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW: Relative accuracy of fine needle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck* 27:217–223, 2005.
167. Layfield LJ, Tan P, Glasgow BJ. .Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. Comparison with frozen sections and histologic findings. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1987 Apr 1;111(4):346-53.
168. Wheelis RF, Yarrington CT. Tumors of the salivary glands: Comparison of frozen-section diagnosis with final pathologic diagnosis. *Archives of Otolaryngology*. 1984 Feb 1;110(2):76-7.
169. Hunter RM, Davis BW, Gray GF, Jr, et al: Primary malignant tumors of salivary gland origin. A 52-year review. *Am Surg* 49:82– 89, 1983.
170. Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ, et al: Salivary gland carcinomas—prognostic factors. *Acta Oncol* 37:701–713, 1998
171. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al: Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck* 26:681–692; discussion 683–692, 2004.
172. Chen AM, Granchi PJ, Garcia J, et al: Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:982–987, 2007
173. RH., Spiro. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head & neck surgery*. 1986 Jan;8(3):177-84.
174. Cheuk W, Chan JKC. Salivary gland tumours. In: Fletcher CDM, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2007. p. 239–325.
175. Armstrong, John G., et al. Malignant tumors of major salivary gland origin: a matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 116.3 (1990): 290- 293.

176. Vander Poorten, Vincent LM, et al. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 89.6 (2000): 1195-1204.
177. Hidayatullah RC, Violina S. Convolutional Neural Network Architecture and Data Augmentation for Pneumonia Classification from Chest X-Rays Images. *www.ijisrt.com* 158 (2020).
178. O'Shea K, Nash R. An Introduction to Convolutional Neural Networks. Available from: <http://arxiv.org/abs/1511.08458>. (2015).
179. Jain R, PNGKVSKDJH. Pneumonia Detection in chest X-ray images using Convolutional Neural Networks and Transfer Learning. *Measurement*. 2020. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.measurement.2020.108046
180. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell*. 2018; 172: 1122-1131.e9.
181. Ayral M, Akil F, Yilmaz U, Toprak SF, Dedeoğlu S, Akdağ M. The Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration Biopsy in Parotid Tumors. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Dec;74(Suppl 3):5856-5860. doi: 10.1007/s12070-021-02451-w. Epub 2021 Feb 26.
182. Fundakowski, C., Castaño, J., Abouyared, M., Lo, K., Rivera, A., Ojo, R., ... Sargi, Z. (2013). The role of indeterminate fine-needle biopsy in the diagnosis of parotid malignancy. *The Laryngoscope*, 124(3), 678–681.
183. Yıldız E, Kuzu S, Günebakan Ç, Özdemir M, Bucak A, Kahveci OK. Is the combined use of ultrasonography (USG) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) safe in parotis masses? Retrospective comprehensive comparison of 123 cases. *Ir J Med Sci*. 2023 Aug;192(4):1861-1865.
184. Dostalova L, Kalfert D, Jechova A, Koucky V, Novak S, Kuchar M, Zabrodsky M, Novakova Kodetova D, Ludvikova M, Kholova I, Plzak J. The role of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the diagnostic management of parotid gland masses with emphasis on potential pitfalls. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1763-1769
185. Edizer DT, Server EA, Yiğit Ö, Yıldız M. Role of Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Management of Salivary Gland Masses. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Sep;54(3):105-111.

186. Tahoun N, Ezzat N. Diagnostic accuracy and pitfalls of preoperative fine needle aspiration cytology in salivary gland lesions. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2008 Dec;20(4):358-68.
187. Zerpa Zerpa, V., Cuesta Gonzáles, M. T., Agostini Porras, G., Marcano Acuña, M., Estellés Ferriol, E., & Dalmau Galofre, J. (2014). Precisión diagnóstica de la citología por punción aspiración con aguja fina en tumores de la glándula parótida. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 65(3), 157–161.
188. Aydın N, Çelik Ö. Contribution of artificial intelligence applications developed with the deep learning method to the diagnosis of COVID-19 pneumonia on computed tomography. *Tuberk Toraks.* 2021 Dec;69(4):486-491. English.
189. Aydın N, Cihan Ç, Çelik Ö, Aslan AF, Odabaş A, Alataş F, Yıldırım H. Derin öğrenme yöntemiyle akut pulmoner embolinin bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografide segmentasyonu [Segmentation of acute pulmonary embolism in computed tomography pulmonary angiography using the deep learning method]. *Tuberk Toraks.* 2023 Jun;71(2):131-137.
190. Üreten K, Sevinç HF, İğdeli U, Onay A, Maraş Y. Use of deep learning methods for hand fracture detection from plain hand radiographs. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022 Jan;28(2):196-201.
191. Jiang Y, Yang M, Wang S, Li X, Sun Y. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer Commun (Lond).* 2020 Apr;40(4):154-166.
192. Hu Z, Wang B, Pan X, Cao D, Gao A, Yang X, Chen Y, Lin Z. Using deep learning to distinguish malignant from benign parotid tumors on plain computed tomography images. *Front Oncol.* 2022 Aug 1;12:919088.
193. Xia X, Feng B, Wang J, Hua Q, Yang Y, Sheng L, Mou Y, Hu W. Deep Learning for Differentiating Benign From Malignant Parotid Lesions on MR Images. *Front Oncol.* 2021 Jun 23;11:632104.
194. Shen XM, Mao L, Yang ZY, Chai ZK, Sun TG, Xu Y, Sun ZJ. Deep learning-assisted diagnosis of parotid gland tumors by using contrast-enhanced CT imaging. *Oral Dis.* 2023 Nov;29(8):3325-3336.

