

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBMANDİBULAR BEZ EKSİZYONU YAPILAN  
TAVŞANLARIN PAROTİS BEZİ HİSTOPATOLOJİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yavuz Sultan Selim YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ**

**ELAZIĞ  
2013**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

---

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

**Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri**

|       |       |
|-------|-------|
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |

## TEŞEKKÜR

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam Prof. Dr. İrfan Kaygusuz olmak üzere, Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Prof. Dr. Turgut Karlıdağ'a, Doç. Dr. Erol Keleş'e ve Doç. Dr. H.Cengiz Alpay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görev yapan Prof. Dr. İbrahim Hanefi Özercan'a teşekkür ederim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personellerine özellikle teşekkür etmek isterim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme ve çocukluğumuzdan gençliğimize kadar bize hayatta ne olunması gerektiğini öğreten rahmetli babama bütün kalbim ve tüm varlığımla sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı submandibular bez eksizyonu sonrasında parotis bezinde histopatolojik değişiklikler olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışma, 1200-3000 gram ağırlığında 21 adet dişi Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Denekler rastgele yedişerli üç gruba ayrılmıştır. Grup I’deki deneklerin tek taraflı submandibular bezleri çıkarılmış ve bir ay sonra parotis bezleri de çıkarılarak histopatolojik olarak incelenmiştir. Grup II’deki deneklerin her iki taraf submandibular bezleri çıkarılmış ve bir ay sonra parotis bezleri çıkarılarak parotis bezinde oluşan değişiklikler histopatolojik açıdan incelenmiştir. Grup III’deki deneklere (Kontrol grubu) herhangi bir müdahale yapılmadan parotis bezleri çıkarılmış ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Spesmenler yarı ince doku kesitlerinde asiner hücrelerde mukus birikimi, interkalat duktus lümeninde dilatasyon, interkalat duktus lümeninde mukus birikimi, sitoplazmik granül birikimi, myoepitelyal hücre sayısı parametreleri açısından ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Her deneğe ait kesitten dört adet alan (x40, 100, 200, 400 objektif büyütme) sayılmış ve her grup için dört adet alanın ortalaması alınmıştır. Elde edilen bulgular; yok: - (0), hafif: + (1), orta: ++ (2), şiddetli: +++ (3) olarak derecelendirilmiştir.

Çalışmamızda, grup I ile grup III arasında interkalat duktuslarda dilatasyon (p:0.006) ve asiner hücrelerde mukus birikimi (p: 0.001) bakımından anlamlı farklılık saptanırken, sitoplazmik granül birikimi (p:0.211), interkalat duktus lümeninde mukus birikimi (p:0.174) ve myoepitelyal hücre sayısı (p:0.74) bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Asiner hücrelerde mukus birikimi (p:0.040) bakımından grup I ile grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05), interkalat duktus lümeninde dilatasyon (p:0.298) bakımından ise her iki grup arasında anlamlılık tespit edilmemiştir. Sitoplazmik granül birikimi, interkalat duktus lümeninde mukus birikimi ve myoepitelyal hücre sayısı bakımından grup I ve grup II arasında ve grup I ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.244, 0.164 ve 1.00). Duktus lümeninde mukus birikimi açısından grup II ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p:0.027).

Çalışmamızın sonucunda tek taraflı veya bilateral submandibular bezlerin çıkarılması ile parotis bezinde histopatolojik olarak değişiklikler olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Submandibular bez eksizyonu, parotis, histopatoloji

**ABSTRACT**  
**HISTOPATHOLOGY OF PAROTID GLAND IN RABBITS AFTER**  
**SUBMANDIBULARY GLAND EXCISION**

This study aims to investigate if there are histopathologic changes in parotid glands after submandibulary gland excision.

The study was conducted on 21 female New Zeland rabbits weighing between 1200-1300 grs. The rabbits were randomly divided into three groups, seven rabbits in each. In group one; unilateral submandibulary gland excised and one month later parotid glands excised and evaluated , in group two bilateral submandibulary glands excised and one months later parotid glands excised, in group three no surgical operation made to submandibulary glands and one month later parotid glands excised and evaluated histopathologically. Semihtin sections from the specimen were analyzed for mucoid collection in asinary cells, dilatation of intercalated ducts, mucoid collection in intercalated ducts, cytoplasmic granule collection and myoepithelial cell count by using an optical microscope. Four areas were analyzed ( on an objective magnification of 40x, 100x, 200x and 400x) in four sections taken from each group. The mean values of the data pertaining to this areas were calculatedand the results were classified into four categories: Absent: - (0), mild: + (1), moderate: ++ (2) and severe: +++ (3).

In this experimental study there was significant difference between group I and group III in dilatation of intercalated ducts( $p:0.006$ ) and mucoid collection( $p:0.001$ ) in asinary cells ( $p<0.05$ ), but no significant difference was identified between group I and III in cytoplasmic granule collection, ( $p:0.211$ ) mucoid collection in intercalated ducts( $p:0.174$ ) and myoepithelial cell( $p:0.74$ ) count ( $p>0.05$ ). A significant difference was observed between group I and group II in mucoid collection in acinary cells ( $p:0.040$ ), but there was no significant difference was observed in other parameters ( $p>0.05$ ). There was no significant difference was observed between group I and group II and between group I and group III in cytoplasmic granule collection, mucoid collection in intercalated ducts and

myoepithelial cell count ( $p>0.05$ ). There was significant difference was observed between group II and group III in mucoid collection in intercalated ducts ( $p:0.027$ ).

At the result of our study we can say that, significant histopathologic changes occur in parotid glands after unilateral or bilateral submandibulary gland excision.

**Keywords:** Submandibulary gland excision, parotid gland, histopathology

## İÇİNDEKİLER

|                                        | Sayfa No    |
|----------------------------------------|-------------|
| <b>BAŞLIK</b>                          | <b>i</b>    |
| <b>ONAY SAYFASI</b>                    | <b>ii</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                        | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>                            | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>                        | <b>vi</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                     | <b>viii</b> |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                   | <b>ix</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                   | <b>x</b>    |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>             | <b>xi</b>   |
| <b>1. GİRİŞ</b>                        | <b>1</b>    |
| 1.1. Genel Bilgiler                    | 1           |
| 1.1.1 Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi | 1           |
| 1.1.2 Tükürük Bezlerinin Anatomisi     | 2           |
| 1.1.3. Parotis Bezi                    | 3           |
| 1.1.4. Submandibular Bez               | 4           |
| 1.1.5. Sublingual Bez                  | 5           |
| 1.1.6. Minör Tükürük Bezleri           | 5           |
| 1.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi    | 6           |
| 1.2.1. Parotis Bezi                    | 6           |
| 1.2.2. Submandibular Bez               | 7           |
| 1.2.3 Sublingual Bez                   | 7           |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>              | <b>8</b>    |
| 2.1. Denekler                          | 8           |
| 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması     | 8           |
| 2.4. Spesmenlerin Değerlendirilmesi    | 10          |
| 2.5. İstatistiksel Analiz              | 11          |
| <b>3. BULGULAR</b>                     | <b>12</b>   |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                     | <b>19</b>   |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>                    | <b>26</b>   |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>                     | <b>33</b>   |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                          | Sayfa No |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tablo 1.</b> Grupların Parotis bezinde oluşan histopatolojik değişikliklerin gruplara göre skorlaması | 12       |
| <b>Tablo 2.</b> Deney ve kontrol gruplarına ait verilerin ortalamaları ve standart sapma değerleri       | 13       |
| <b>Tablo 3.</b> Parametreler açısından grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması.                 | 14       |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Şekil 1.</b> Tükürük bezlerinin yerleşimi                                                                                   | 3        |
| <b>Şekil 2.</b> Tükürük bezi sekretuvar ünitesinin şematik yapısı                                                              | 7        |
| <b>Şekil 3.</b> Tavşan submandibular bezi                                                                                      | 9        |
| <b>Şekil 4.</b> Tavşan parotis bezi                                                                                            | 10       |
| <b>Şekil 5.</b> Tek taraflı submandibular bezi çıkarılan grupta parotis bezi asiner hücrelerinde mukus birikimi                | 14       |
| <b>Şekil 6.</b> Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi asiner hücrelerinde mukus birikimi           | 15       |
| <b>Şekil 7.</b> Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde mukus birikimi   | 15       |
| <b>Şekil 8.</b> Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde mukus birikimi | 16       |
| <b>Şekil 9.</b> Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta sitoplazmik granül birikimi                             | 16       |
| <b>Şekil 10.</b> Kontrol grubunda sitoplazmik granül birikimi                                                                  | 17       |
| <b>Şekil 11.</b> Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta interkalat duktus lümeninde dilatasyon                   | 17       |
| <b>Şekil 12.</b> Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta interkalat duktus lümeninde dilatasyon                 | 18       |
| <b>Şekil 13.</b> Kontrol grubunda myoepitelyal hücreler                                                                        | 18       |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|            |                      |
|------------|----------------------|
| <b>Cm</b>  | : Santimetre         |
| <b>H.E</b> | : Hematoksilen Eosin |
| <b>PB</b>  | : Parotis bezi       |
| <b>SLB</b> | : Sublingual Bez     |
| <b>SMB</b> | : Submandibular bez  |

## 1. GİRİŞ

Tükürük, plazmayla eşit ya da daha düşük osmolaritede organik ve inorganik moleküller içeren akışkan bir sıvıdır. Tükürüğün hem kimyasal hem de fiziksel olarak tanımlanması zor olan, değişken bir sıvı olması ve değişik kaynaklardan salgılanması içeriğini daha da karmaşık hale getirmektedir. Primer olarak majör ve minör tükürük bezlerinden salgılanmasına rağmen burun boşluğu, farinks ve ağız mukozasından gelen sekresyonlar da tükürük içeriğine katkıda bulunurlar (1).

Tükürük ağız sağlığının korunmasında önemli bir yer tutar. Tükürük sekresyonunun azalması ya da içeriğinin değişmesi oral kavite, diş ve dişeti hastalıklarına yola açar (2-4). Tükürüğün oral kavitedeki kimyasal koruma ve mekanik temizleme fonksiyonunun, içeriğindeki organik ve inorganik moleküllerle ilgili olduğu düşünülmektedir(5). Kapiller kuvvetlerin etkisi, difüzyon, dil, dudak ve yanak kaslarının etkisiyle tükürük hem karışır hem de her bölgeye yayılır (6-14).

Tükürük akış hızı, pH ve elektrolitleri, ortam havasının nemi ve sıcaklığı, dehidratasyon, malnutrisyon, mental stres, ileri yaş, sigara kullanımı, otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, sarkoidoz, romatoid artrit) ve sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği), ağır metal zehirlenmeleri, radyoterapi, ilaç kullanımı (antikonvülzan, antipsikotik, antidepresan, trankilizan, antihistaminik, dekonjestan, antiemetik, antihipertansif, diüretikler, kas gevşeticiler) gibi faktörlerden etkilenmektedir (15-19).

Bu çalışmada, submandibular bez/bezlerin çıkarılması ile parotis bezinde histopatolojik açıdan bir değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1.Genel Bilgiler

#### 1.1.1. Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi

Major ve minor tükürük bezleri, oral epitelin proliferasyonu sonucunda oluşan hücre kordonlarının, altındaki mezankimal dokuya doğru ilerlemesi ile oluşurlar. Embriyonel hayatın ilk haftalarında oluşmaya başlayan bu proliferasyon ile hücre kordonlarında dallanmalar meydana gelmekte ve lümenler oluşmaya başlamaktadır (20).

Tükürük bezleri oral kavitenin ektoderminden gelişmektedir (21). Primordium veya organın ilk taslağı submandibuler bezde altıncı, parotis bezinde yedinci ve sublingual bezde dokuzuncu embriyonel haftada belirmeye başlar (22). Primordium

tükürük bezinin ana kanalına dönüşürken, terminal kanallar genişleyerek sekretuar asinüsleri oluşturur. Çevredeki mezankimal doku ise kondanse olarak bezleri lobüllere ayırmakta ve çevrelerini sararak bez kapsülünü oluşturmaktadır (23).

Donath (21), embriyonel dönemde tükürük bezlerinin gelişim esnasında üç evre geçirdiğini savunmaktadır. İlk evrede primordium oluşumu söz konusudur. İkinci evrede bezde ileri bir farklılaşma ve lobüllerin ve kanalların oluşumu izlenir. Bu evre yedinci ayın sonuna kadar devam etmekte ve neticede fonksiyonel birimlerin oluşumunu sağlamaktadır (24). Sekizinci ay ile başlayan üçüncü evrede ise asiner hücreler ve ara kanallar belirginleşmeye başlarlar. Çizgili kanallar ise doğuma kadar belirginleşmez. Doğumdan itibaren beslenmenin de etkisi ile tükürük sekresyonu oluşmaya başlar (25).

Asinüslerin ve kanalların distal segmentlerinin etrafını saran myoepitelial hücreler, organın gelişim safhalarında giderek azalır. Doğumdan sonra ise bu hücrelerin mitozları ile yine myoepitelial hücreler oluşurlar (21, 22).

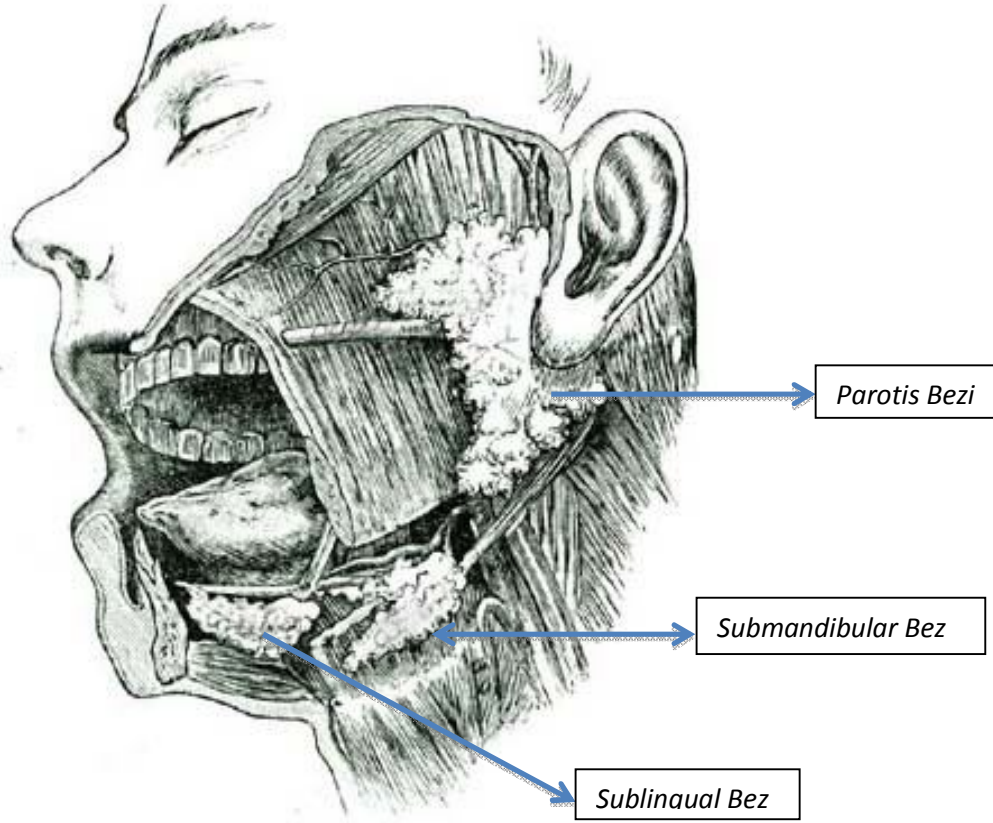
Diğer tükürük bezlerinden farklı olarak parotis bezinin fetal gelişimi sırasında interstisiyuma çok sayıda lenfosit göçü olmaktadır. Bu da intraglanduler lenf nodüllerinin neden sık görüldüğünü açıklamaktadır (21). Ayrıca organ taslaklarının etrafını sarmış olan mezenkimalin olgunlaşması sonucu bez içinde lenf nodülleri kalabilir. Tükürük bezi dokusunun submandibuler lenf nodülleri içinde görülmesi de karşılaşılabilecek bir durumdur. Bu embriyonel bez yapıları daha sonra tükürük bezi tümörlerinin gelişiminden sorumludurlar (26).

Sublingual bez, dilin altında ağız tabanından 10 veya 20 primordia olarak gelişmeye başlar ve her birinden ayrı birer kanal gelişerek ağız içine doğru uzanırlar (27).

### **1.1.2. Tükürük Bezlerinin Anatomisi**

Tükürük bezleri, major tükürük bezleri ve minör tükürük bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Major tükürük bezleri parotis, submandibüler ve sublingual bezlerdir. Minör tükürük bezleri başta oral kavite ve farenks olmak üzere, tüm üst sindirim ve solunum yolu mukozası altında yaygın olarak yerleşirler ve sayıları 700-1000 arasında değişir (15). Tükürük bezleri salgılarının yapılarına göre müköz, seröz ve mikst olmak üzere üçe ayrılır. Müköz bezlerin salgısı müsinde zengindir ve viskoziteleri yüksektir. Bu salgı daha çok mukozaya kayganlığı sağlar ve mukozayı

koruyucu özelliği vardır. Seröz bezler enzim ve minerallerden zengin, akıcı, sulu bir salgı üretirler. Mikst (serömüköz) bezler ise barındırdıkları seröz ve müköz hücrelerin yoğunluğuna bağlı olarak salgı yaparlar (28-30).



**Şekil 1.** Tükürük bezlerinin yerleşimi (31)

### 1.1.3. Parotis Bezi

Major tükürük bezlerinin en büyüğüdür. Retromandibüler-preauriküler yerleşimlidir (32). Cilt altında, gergin bir bağ dokusu ile çevrili kapsül içinde bulunur. Üst bölümü, medialde mandibula ramusu, posteriorda dış kulak yolu ve süperiorda zigomatik ark ile çevrilidir. Alt kısmı (servikal bölüm) angulus mandibula ile mastoid çıkıntı arasındadır. İnferior sınırı, sternokleidomastoid kasın ön kenarı ve digastrik kasın arka karnıdır (33).

Parotis bezi kanalı (Stenon, Stensen) yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve 5 mm çapındadır. Bezin ön kenarından çıkarak masseter kasını çaprazlar ve buksinatör kas ile bukkal mukozayı delerek ağız boşluğuna açılır. Kanalin orifisi maksiller 2. molar diş seviyesindedir. Fasiyal sinir, stilomastoid forameninden temporal kemiği terk eder

ve 0.5-1.5 cm'lik kısa bir seyirden sonra parotis bezi parenkimi içine girer, pes anserinus (kaz ayağı) oluşturarak temporal, frontal, zigomatik, bukkal ve servikal dallarına ayrılır (27). Bu periferik dallar arasında çeşitli anastomozlar vardır. Fasiyal sinir tüm mimik kasları ve platizmayı innerve eder. Fasiyal sinirin daha medialinde, eksternal karotid arterin dalları vardır (34, 35).

Parotis, eksternal karotid arterin dallarıyla (transvers fasiyal, maksiller ve retroauriküler arter) beslenir. Parotis bezinin venöz drenajı retromandibular ven aracılığıyla eksternal juguler vene olmaktadır. Parotis bezi içinde ve bez çevresinde bol miktarda lenf nodu bulunmaktadır. Bu lenf nodları submandibüler lenf nodları yolu ile veya doğrudan, üst derin jugüler lenf nodları ile bağlantılıdır (36). Parotis bezi sekresyonunun otonomik kontrolünü sağlayan semptomimetik lifler, eksternal karotid pleksusdan gelerek vazokonstriksiyona ve bezden kıvamlı müköz tükürük salgılanmasına neden olur. Parasempatik lifler ise glossofarengeal sinirden n. petrosus profundus minör aracılığıyla otik gangliona gelir, buradan da n. aurikulotemporalis aracılığıyla beze ulaşır ve bezden sulu tükürük salgısına neden olur (37,38).

#### **1.1.4. Submandibular Bez**

Angulus mandibulanın anteroinferiorunda, submandibular üçgende yerleşmiştir. Yüzeyel boyun fasyası, platizma ve derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası ile örtülüdür. Bezin en geniş parçası mylohyoid kasın altına yerleşmiştir. Anteriorda digastrik kasın ön karnına ve posteriorda da stilomandibuler ligamente uzanır (39). Bezin bir kısmı mylohyoid kasın arka kenarından, yukarı ve medial yönde, sublingual boşluktaki genioglossus adelesine doğru uzanır. Süperfisial olan üst parçası, mandibulaya ve kısmen medial pterigoid kasa dayanır. Burada fasiyal arter, ven ve sinirin marjinalis mandibula ve servikal dalları bezi çaprazlar. Derin yüzeyi ise mylohyoid, hyoglossus, stilohyoid ve stiloglossus kaslarına yakın komşuluktadır. Fasiyal arter bezin derin parçasını infero-superior yönde çaprazlar. Submandibuler bez duktusu Wharton kanalıdır. Yaklaşık 5-7 cm uzunluktadır. Mylohyoid ve hyoglossus kasları arasında ilerleyerek ağız tabanına doğru uzanır. Lingual frenulumun her iki yanında ağız tabanına açılır. Bu seyrinde, inferiorda hipoglossal sinir ve superiorda ise lingual sinir ile komşudur (27).

Bezin kanlanması fasiyal ve lingual arterler tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise posterior fasiyal ven ile olur. Lenfatikler önce submandibuler lenf nodlarına, sonra juguler zincire boşalır. Bu bölgedeki lenf nodları, submandibuler bez fasyası dışında yerleşmişlerdir (40). Submandibuler üçgende ortalama 8-10 adet lenf nodu bulunur. Parasempatik sinir lifleri, beze korda timpani ile gelir. Preganglionik lifler submandibular ganglionda sonlanırlar ve buradan çıkan postganglionik lifler, submandibular beze giderler. Sempatik sinir lifleri ise lingual arter boyunca beze taşınırlar (36,37).

#### **1.1.5. Sublingual Bez**

Major tükürük bezlerinin en küçük olanıdır. Ağız tabanı mukozası altında frenulum linguae'nin iki yanında, mandibula ve genioglossus kası arasında yer alırlar. Arka kısmı submandibuler bezin ön kenarı ile temastadır. Dil altı bölgesinde plika sublingualis adlı kabartıyı yaparlar. Ortalama 3-4 cm uzunlukta ve 1 cm kalınlığındadır. İnferiorda mylohyoid kasla sınırlıdır. Wharton kanalı ve lingual sinir, sublingual gland ve genioglossus kası arasında ilerler (41).

Tek dominant duktusu olmayıp bunun yerine yaklaşık olarak 10 tane küçük duktus (Rivinius duktusları) tarafından drene edilir. Bu duktuslar glandın superiorundan çıkar, ağız tabanında sublingual oluk boyunca plika sublingualislerde boşalır. Bunun sonucunda anteriordaki duktusların birkaçı birleşerek ortak bir kanal oluşturabilirler (Bhartolin duktusu). Bu kanal da tipik olarak Wharton kanalına dökülür. Sempatik innervasyonu, fasiyal arter boyunca yer alan servikal zincir gangliyonlarından, parasempatik innervasyonu submandibular gangliyondan gelir. Arteriyel beslenmesi, lingual arterin sublingual dalı ve fasiyal arterin submental dalı ile olurken venöz drenaj arteriyel beslenme gibi olup vena jugularis internaya dökülür. Lenfatik drenajı ise submental ve submandibular lenf nodlarına olmaktadır (38, 42).

#### **1.1.6. Minör Tükürük Bezleri**

Minör tükürük bezleri bukkal, labial, palatal ve lingual bölgelerde yerleşmiştir. Ayrıca tonsillerin superior polünde (Weber glandı), tonsiller plikalarda, dil tabanında (Von Ebner glandı), molar bölgede, retromolar bölgede (Carmalt Glandları), paranazal sinüslerde, larinkste, trakeada ve bronşlarda da bulunurlar. Her

tükürük ünitesi kendi tek duktusuna sahiptir. Minör glandların birçoğu parasempatik innervasyonu lingual sinir yoluyla alır. Damağın minör tükürük bezlerinin innervasyonu ise sfenopalatin gangliyondan gelen palatin sinirler yoluyla olur (42).

### **1.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi**

Tükürük bezleri, seröz ve müköz salgı hücrelerinden ve bir kanal sisteminden oluşurlar. Seröz hücreler genellikle piramidal şekillidir ve geniş tabanları ile bazal laminaya otururlar. Dar apikal yüzeylerinde kısa, düzensiz ve lümen bakan mikrovilluslar içerirler. Seröz hücrelerin küresel biçimde oluşturduğu, ortasında lümen bulunan yapılara asinüs (alveolus) adı verilir (43).

Müköz hücreler genellikle kübik ya da prizmatiktirler. Nükleusları ovaldır ve hücre tabanına doğru basıktırlar. Müköz hücreler, genellikle bir lümen çevresinde silindirik olarak dizilerek tübüller oluştururlar. İnsanda submandibular bezde seröz ve müköz hücreler karakteristik bir biçimde dizilim gösterirler. Müköz hücreler tübülleri oluştururken, bunların son kısımları seröz hücreler tarafından örtülür ve seröz yarımaları oluştururlar (Giannuzzi yarımayı) (43).

Tükürük bezlerinin bez ve kanal epitellerinin bazal laminasında miyoepitelyal hücreler bulunur. Seröz asinüsleri saran miyoepitelyal hücreler oldukça dallanmış hücrelerdir ve sepet hücreleri olarak adlandırılırlar. Buna karşın, müköz tübüller ve duktus interkalariste bulunanlar iğsi şekildedir ve kanalın uzunluğuna paralel olarak uzanırlar (37).

Kanal sisteminde salgı yapan son kısımlar, kübik epitel hücreleriyle döşeli olan duktus interkalarise açılırlar. Bu kanalların birkaç tanesi birleşerek intralobüler duktusu (çizgili kanal) oluştururlar. Bu kanalın çizgili görünmesinin nedeni bazal membranlarının kıvrımlı bir yapıda olması ve bu kıvrımların arasında mitokondrilerin yer almasıdır. Her lobülün çizgili kanalları birleşerek tübülleri ayıran bağ dokusu septumları içindeki interlobüler duktuslara açılırlar. Her büyük tükürük bezinin ana kanalı, sonunda ağız boşluğuna açılır ve keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür (44, 45).

#### **1.2.1. Parotis Bezi**

Dallanmış asiner (alveolar) bezlerdir. Salgı yapan kısımları seröz hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin salgı granülleri polisakkaritlerin varlığını gösteren PAS (-) reaksiyon verirler. Salgı granülleri proteinlerden zengindir ve yüksek amilaz

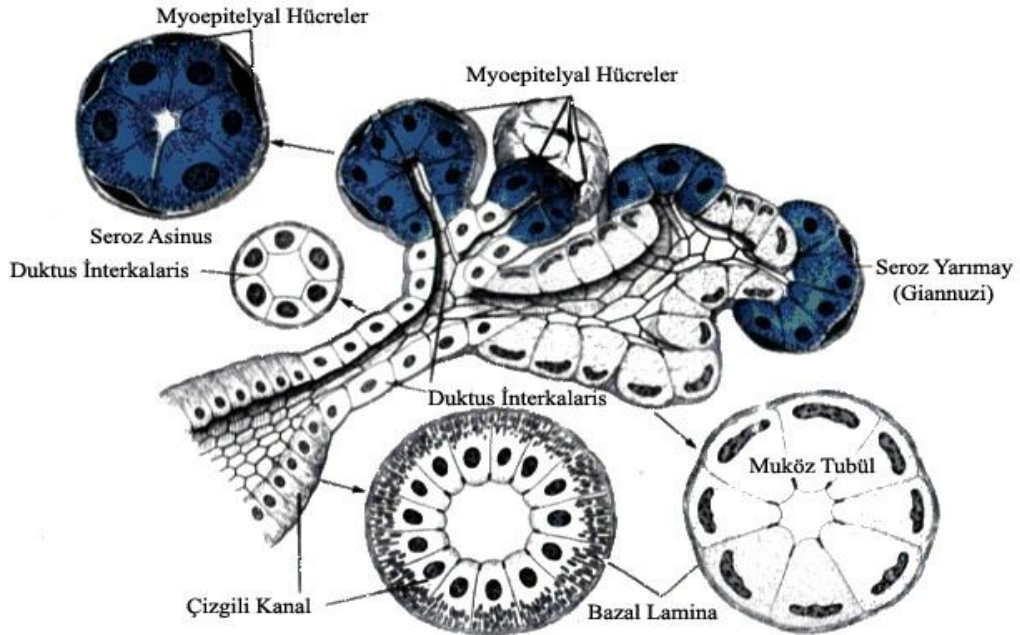
aktivitesine sahiptirler (45). Bağ dokusu kapsülü çok sayıda plazma hücresi ve lenfosit içerir. Plazma hücreleri IgA salgılarlar. IgA seröz hücreler, duktus interkalaris ve çizgili kanal hücrelerinden sentezlenen sekretuar komponentle birleşerek ağız boşluğında bulunan patojenlere karşı immünolojik bir savunma mekanizması oluşturur (37).

### 1.2.2. Submandibular Bez

Dallanmış tubulo-alveolar bir bezdir. Salgı yapan kısımları hem seröz hem de müköz hücreler içerirler. Seröz hücreler ana komponenttir ve karbohidrat içeriğine bağlı olarak PAS (+) protein salgı granülleri içerirler. Seröz hücreler bezde ve salgıladığı tükürükte bulunan zayıf amilolitik aktiviteden sorumludurlar (46). Submandibular ve sublingual bezlerde Giannuzzi yarımaylarını oluşturan bu hücreler lizozim enzimi içerirler. Bu enzim bakterilerin hücre duvarının hidrolize edilmesinde görev alır (36).

### 1.2.3 Sublingual Bezler

Dallanmış tubulo-alveolar bir bezdir. Müköz asinüsler çoğunluktadır ve sadece seröz hücreden oluşmuş hiçbir asinüs içermezler. Seröz hücreler sadece müköz asinüslerin yarımalarında yer alırlar (37).



**Şekil 2.** Tükürük bezi sekretuar ünitesinin şematik yapısı (8)

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Denekler

Çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 1200-3000 gram ağırlığında 21 adet dişi Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılacak sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından temin edilmiştir. Denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde azami üçerli olmak üzere yedi ayrı kafese yerleştirilmiş özel yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerde standart olarak beslenmişlerdir.

### 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Sağlıklı Yeni Zelanda tipi 21 dişi tavşan rastgele yedişerli üç gruba ayrılmıştır.

**Grup I:** Deneklerin tek taraflı submandibular bezleri çıkarılmış ve otuzgün sonra her iki parotis bezleri çıkarılarak histopatolojik açıdan incelenmiştir.

**Grup II:** Deneklerin iki taraflı submandibular bezleri çıkarılmış ve otuz gün sonra her iki parotis bezleri çıkarılarak histopatolojik açıdan incelenmiştir.

**Grup III (Kontrol grubu):** Deneklerin submandibular bezlerine herhangi bir cerrahi müdahale yapılmamış ve her iki parotis bezi çıkarılarak histopatolojik açıdan incelenmiştir.

Çalışmaya alınan deneklerin tümüne aynı cerrahi prosedür uygulanmıştır. Denekler 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun<sup>®</sup>, Bayer AG, Almanya) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar<sup>®</sup>, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile uyutulmuştur. Daha sonra deneklerin submandibular bez lojuna uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilmiş ve %70 ethanol ve povidon iyod ile temizlenerek kurutulmuştur. Bunu takiben mandibula korpusunun 1 cm altına yaklaşık 3 cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapılmış cilt, ciltaltı diseke edilerek submandibular glanda ulaşılmıştır. Grup I' deki tavşanların tek taraflı, grup II' deki tavşanların ise iki taraflı submandibular bezleri çıkarılmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Tavşan submandibular bezi

İnsizyon bölgesi, cilt altı 4-0 vicryl ve cilt 4-0 ipek (Ethicon, Almanya) ile sütüre edilerek kapatılmıştır. Deneklere cerrahi işlemden bir saat önce ve cerrahi işlemden bir saat sonra profilaktik 20-40 mg/kg cefazolin sodyum (Sefazol Flk®, Mustafa Nevzat, Türkiye) yapılmıştır. Cerrahi işlem sonrasında deneklerin tamamı 30 gün süreyle takip edilmiştir.

Denekler postoperatif 30. günde 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer AG, Almanya) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) verilerek tekrar uyutulmuştur. Deneklerin parotis bez lojuna uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilmiş ve %70 ethanol ve povidon iyod ile temizlenerek kurutulmuştur. Daha sonra parotis bezine uyan bölgede yaklaşık 3 cm' lik cilt insizyonu yapılmış cilt ve cilt altı diseke edilerek parotis bezine ulaşılmış ve tavşanların parotis bezleri eksize edilmiştir (Şekil 4). Aynı cerrahi işlem diğer parotis bezi için de uygulanmıştır.



**Şekil 4.** Tavşan parotis bezi

### **2.3. Spesmenlerin Hazırlanması**

Çıkarılan spesmenler %10'luk glutaraldehit içine konarak 4-6 saat fikse edilmiştir. Fikse edilen spesmenler daha sonra yarım saat %1 osmiyum tetraoksit içinde tutulup aşamalı olarak etanol içerisinde dehidrate edilmiş ve Epon içerisine konulmuştur. Ultratome III cam bıçaklarla (Shandan Finesse, İngiltere) 1,5 mikron kalınlığında kesitler elde edilmiştir. Hematoksilen eosin ile boyanan kesitler ışık mikroskopuyla (Olympus, BX51, Japonya) x40, 100, 200, 1000 büyütmede değerlendirilmiştir.

### **2.4. Spesmenlerin Değerlendirilmesi**

Elde edilen yarı ince doku kesitlerinde asiner hücrelerde mukus birikimi, interkalat duktuslarda dilatasyon, sitoplazmik granül birikimi, interkalat duktus lümeninde mukus birikimi ve myoepitelyal hücre sayısı Olympus ışık mikroskopuna takılan Eyepieces graticule (1x1 mm ebadında 100 eşit kareli oküler mikrometre) ile sayılmıştır. Her deneğe ait dört kesitten dört adet alan (x40, 100, 200, 1000 objektif büyütme) sayılmış ve her grup için dört adet alanın ortalaması alınmıştır. Elde edilen bulgular; yok: - (0), hafif: + (1), orta: ++ (2), şiddetli: +++ (3) olarak derecelendirilmiştir.

## **2.5. İstatistiksel Analiz**

Denekler için saptanan histopatolojik veriler, SPSS 11.5 paket programı (SPSS Inc, ABD) kullanılarak veri tabanı oluşturulmuş ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak 0, 05' in altı kabul edilmiştir.

Araştırma grubundaki her bir denek grubunun yedi ve toplam örneklem boyutunun 21 vakadan oluşması nedeni ile değişkenler normal dağılıma uymamış, bu nedenle istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Deneklerin parotis bezlerinde meydana gelen değişiklik skorları Tablo 1’ de verilmiştir.

**Tablo 1.**Grupların Parotis bezinde oluşan histopatolojik değişikliklerin gruplara göre skorlaması

| Gruplar    | Denek no | Asiner hücrelerde mukus birikimi | Sitoplazmik Granül birikimi | İnterkalat duktuslarda dilatasyon | İnterkalat duktus lümeninde mukus birikimi | Myoepitelyal hücre sayısı |
|------------|----------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|
| <b>I</b>   | 1        | +++                              | ++                          | ++                                | +                                          | ++                        |
|            | 2        | ++                               | ++                          | +                                 | +                                          | ++                        |
|            | 3        | +++                              | ++                          | ++                                | ++                                         | ++                        |
|            | 4        | ++                               | +                           | +                                 | +                                          | +                         |
|            | 5        | ++                               | +                           | +                                 | +                                          | +                         |
|            | 6        | +++                              | ++                          | +                                 | ++                                         | +++                       |
|            | 7        | +++                              | ++                          | +                                 | ++                                         | +                         |
| <b>II</b>  | 1        | +                                | +                           | +                                 | +++                                        | +++                       |
|            | 2        | ++                               | ++                          | ++                                | +++                                        | +                         |
|            | 3        | +                                | ++                          | ++                                | +                                          | ++                        |
|            | 4        | +                                | +                           | +                                 | ++                                         | ++                        |
|            | 5        | ++                               | ++                          | +                                 | ++                                         | +                         |
|            | 6        | +++                              | +                           | ++                                | +                                          | ++                        |
|            | 7        | ++                               | -                           | ++                                | ++                                         | +                         |
| <b>III</b> | 1        | -                                | +++                         | +                                 | +                                          | ++                        |
|            | 2        | +                                | +                           | -                                 | -                                          | +                         |
|            | 3        | +                                | ++                          | -                                 | +                                          | ++                        |
|            | 4        | +                                | +                           | +                                 | +                                          | +++                       |
|            | 5        | -                                | -                           | -                                 | +                                          | ++                        |
|            | 6        | -                                | +                           | -                                 | +                                          | ++                        |
|            | 7        | +                                | +                           | -                                 | ++                                         | +                         |

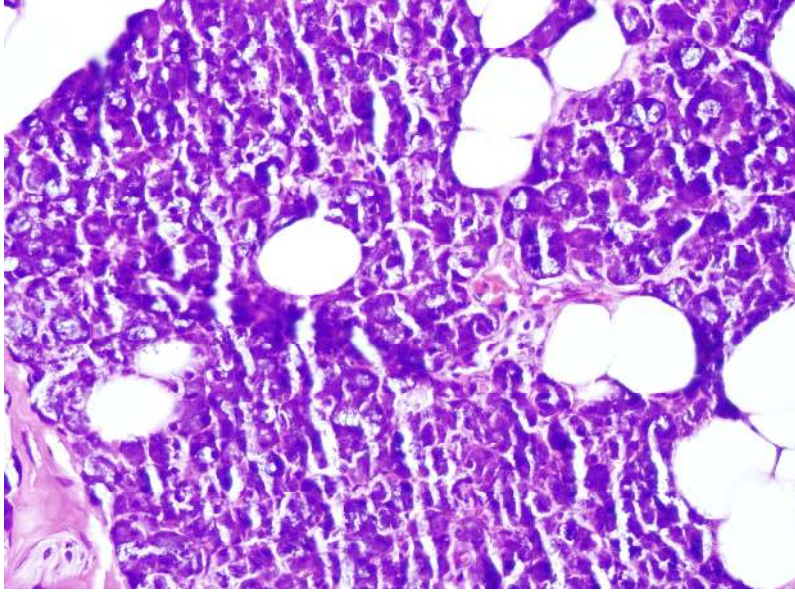
Yok: - (0), hafif: + (1), orta: ++ (2), şiddetli: +++ (3)

Deney ve kontrol gruplarına ait verilerin ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Deney ve kontrol gruplarına ait verilerin ortalamaları ve standart sapma değerleri

|                                                   | <b>Grup I</b> | <b>Grup II</b> | <b>Grup III</b> |
|---------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| <b>Asiner Hücrelerde Mukus Birikimi</b>           | 2.57± 0.53    | 1.71± 0.75     | 0.57± 0.53      |
| <b>İnterkalat Duktus Lümeninde Mukus Birikimi</b> | 1.42± 0.53    | 2.00± 0.81     | 1.00± 0.57      |
| <b>Sitoplazmik Granül Birikimi</b>                | 1.71± 0.48    | 1.28± 0.75     | 1.28± 0.95      |
| <b>İnterkalat Duktus Lümeninde Dilatasyon</b>     | 1.28± 0.48    | 1.57± 0.53     | 0.28± 0.48      |
| <b>Myoepitelyal Hücre Sayısı</b>                  | 1.71± 0.75    | 1.71± 0.75     | 1.85± 0.69      |

Asiner hücrelerde mukus birikimine en fazla grup I’ de rastlanırken bunu sırasıyla grup II ve grup III izlemiştir. Asiner hücrelerde mukus birikimi açısından grup I ile grup II arasında; ayrıca grup I ve grup II ile grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. ( $p<0,05$ ; Tablo 3, Şekil 5-6).



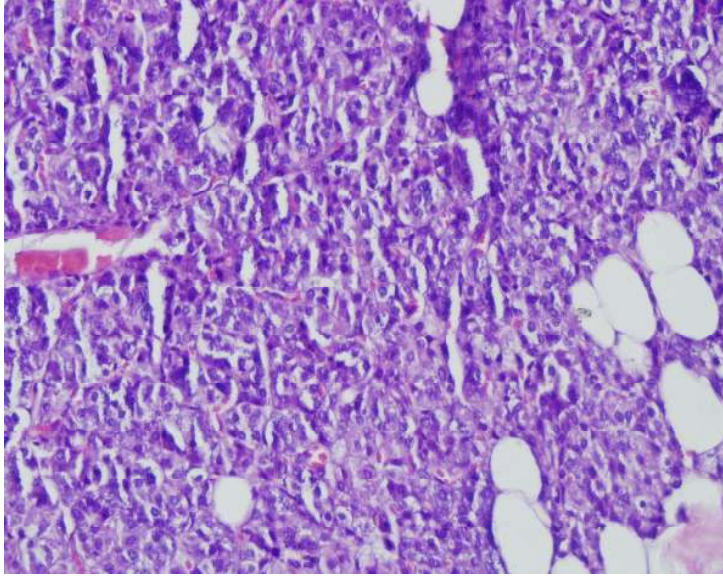
**Şekil 5.** Tek taraflı submandibular bezi çıkarılan grupta parotis bezi asiner hücrelerinde mukus birikimi (x400 ışık mikroskopisi, H.E)

**Tablo 3.**Parametreler açısından grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması.

| Gruplar        |                 | İDLĐ        | AHMB        | SGB  | İDLMB       | MHS   |
|----------------|-----------------|-------------|-------------|------|-------------|-------|
|                |                 | (p)         | (p)         | (p)  | (p)         | (p)   |
| <b>Grup I</b>  | <b>Grup II</b>  | ,298        | <b>,040</b> | ,244 | ,164        | 1,000 |
| <b>Grup I</b>  | <b>Grup III</b> | <b>,006</b> | <b>,001</b> | ,211 | ,174        | ,074  |
| <b>Grup II</b> | <b>Grup III</b> | <b>,004</b> | <b>,011</b> | ,836 | <b>,027</b> | ,674  |

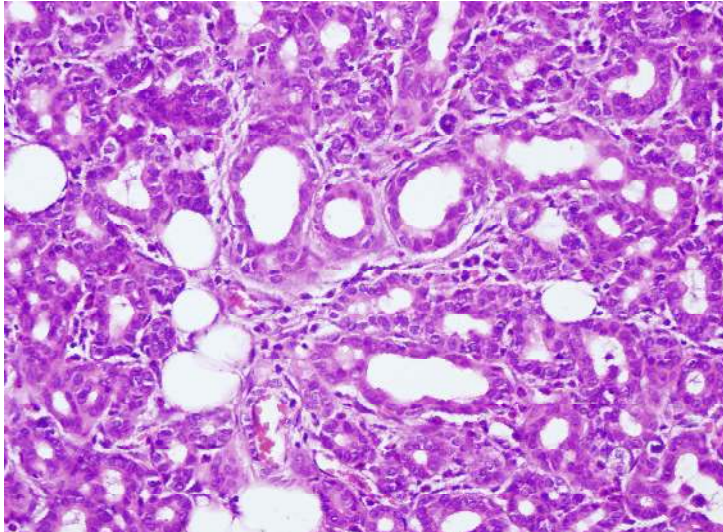
Mann-Whitney U testi

AHMB: Asiner hücrelerde mukus birikimi, SGB: Sitoplazmik granül birikimi, İDLĐ: İnterkalat duktus lümeninde dilatasyon, İDLMB: İnterkalat duktus lümeninde mukus birikimi, MHS: Myoepitelyal hücre sayısı

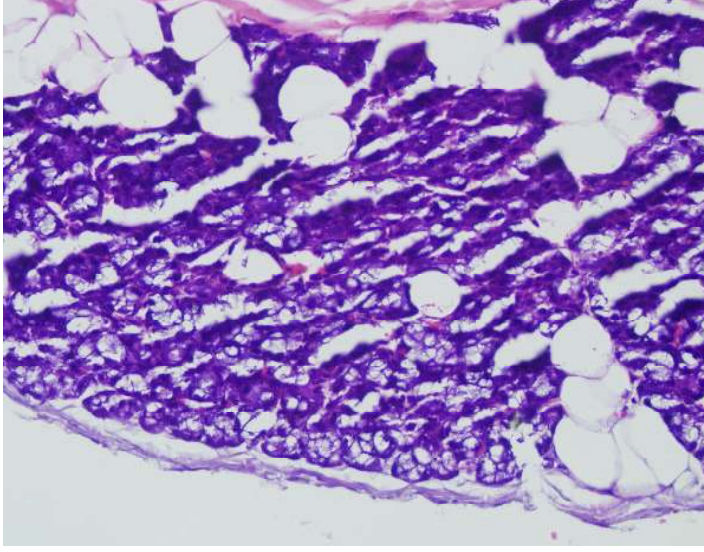


**Şekil 6.** Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi asiner hücrelerinde mukus birikimi (x400 ışık mikroskobisi, H.E)

İnterkalat duktus lümeninde mukus birikimine en fazla grup II' de olmak üzere tüm gruplarda rastlanmıştır. Bu açıdan grup II ile grup III arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ; Tablo3, Şekil 7). Grup I ile grup II ve grup I ile grup III arasındaki farklılık ise anlamsız bulunmuştur ( $p>0,05$ ; Tablo 3, Şekil 8 ).

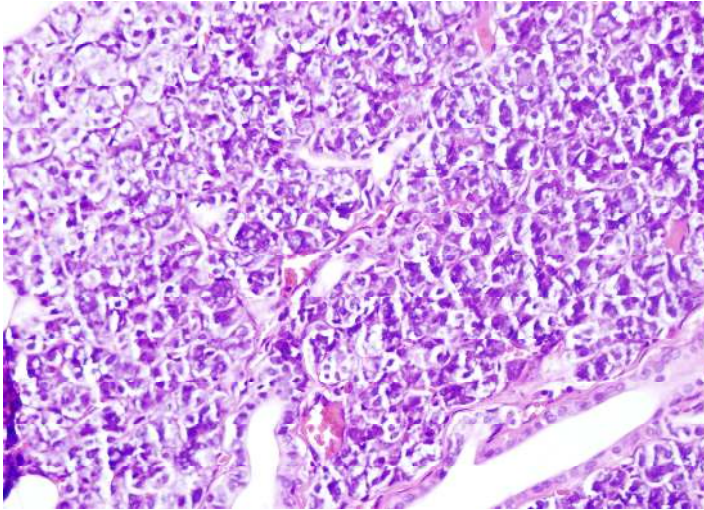


**Şekil 7.** Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde mukus birikimi (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

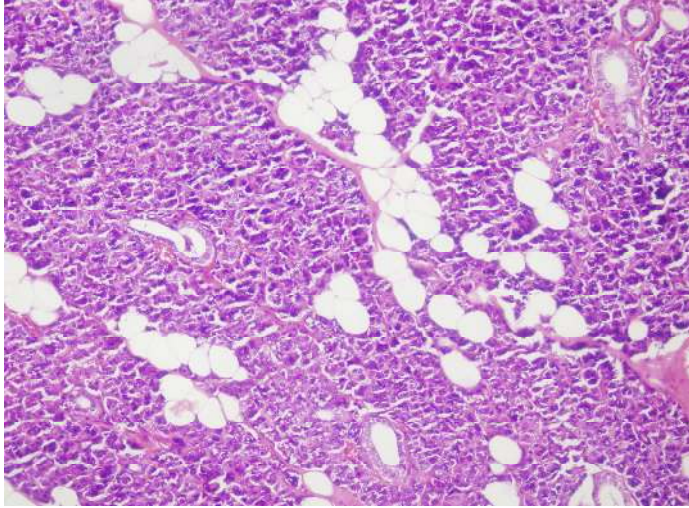


**Şekil 8.** Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde mukus birikimi (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

Sitoplazmik granül birikimi grup I de grup II ve kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 3, Şekil 8-9).

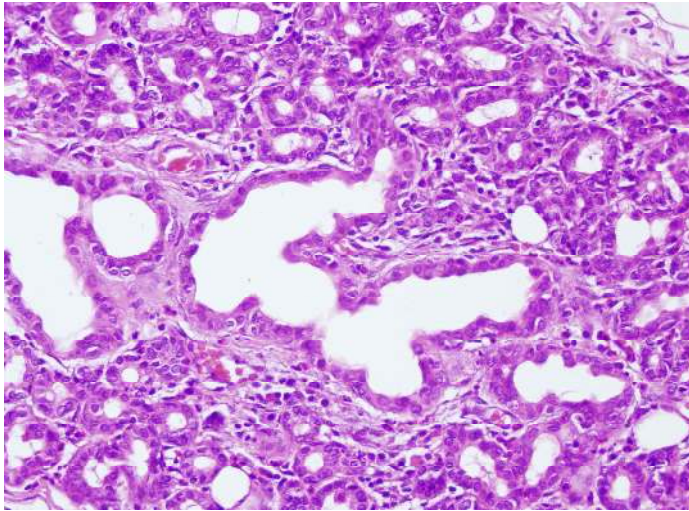


**Şekil 9.** Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezinde sitoplazmik granül birikimi (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

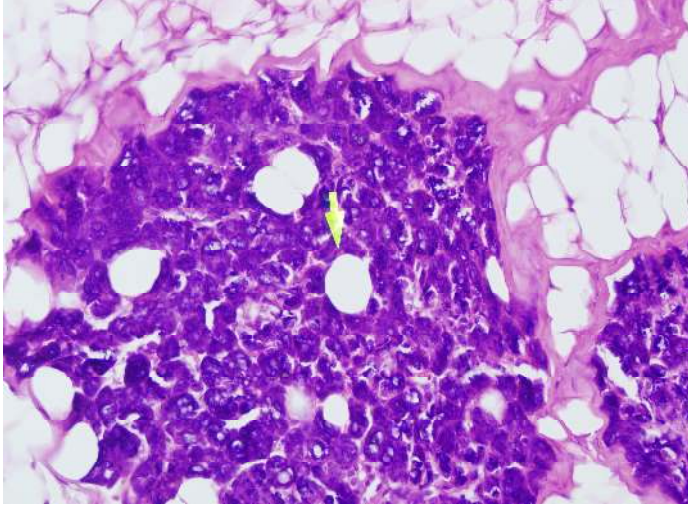


**Şekil 10.** Kontrol grubunda parotis bezinde sitoplazmik granül birikimi (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

İnterkalat duktus lümeninde dilatasyon en fazla grup II' de en az ise grup III' de görülmüştür. Bu açıdan grup I ile grup III ve grup II ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ; Tablo 3, Şekil 11). Grup I ve grup II arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir ( $p>0,05$ ; Tablo 3, Şekil 12).

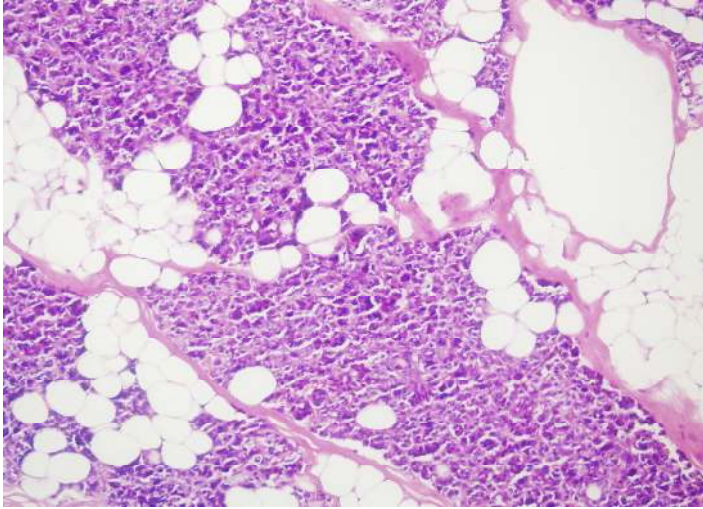


**Şekil 11.** Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde dilatasyon (x200 ışık mikroskobisi, H.E)



**Şekil 12.** Tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta parotis bezi interkalat duktus lümeninde dilatasyon (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

Myoepitelyal hücre sayısı açısından gruplar (Grup I, II ve III) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir ( $p>0,05$ ; Tablo 3, Şekil 13) .



**Şekil 13.** Kontrol grubunda parotis bezi myoepitelyal hücre görüntüsü (x200 ışık mikroskobisi, H.E)

#### 4. TARTIŞMA

Majör tükürük bezlerinin en büyüğü olan parotis bezi gerek histolojik yapısı, gerekse yaptığı tükürük salgısı bakımından diğer tükürük bezlerinden farklılık göstermektedir.

Salgı yapan kısımları seröz hücrelerden oluşan parotis bezi alveolar yapıda bir bezdir. Diğer tükürük bezlerine oranla çok fazla miktarda bulunan ve IgA salgılayan seröz hücreler tükürüğün, ağız boşluğunda bulunan patojenlere karşı koruma fonksiyonunda çok önemli bir rol oynarlar. İstirahat halinde tükürük salgısının büyük kısmını submandibular bez üstlenirken, uyarılmış tükürük salgısının büyük kısmını ise parotis bezi üstlenmektedir (44).

Parotis bezi sekresyonunun otonomik kontrolünü sağlayan sempatomimetik lifler, eksternal karotid pleksusdan gelmekte ve bezden kıvamlı müköz tükürük salgılanmasına neden olmaktadır (47). Parasempatik lifler ise glossofarengeal sinirden n. petrosus profundus minör aracılığıyla otik gangliona, buradan da n. aurikulotemporalis aracılığıyla parotis bezine ulaşır ve parotis bezinden seröz vasıfta tükürük salgısına neden olurlar (15, 36, 37).

Parotis bezinin tümörler, enflamatuar durumlar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar yada radyasyon sonucunda etkilenmesi sonrasında bezin histolojik yapısında değişiklikler oluşmakta ve bezin sekresyon fonksiyonu bozulmaktadır (48, 49). Parotis bezini etkileyen bakteriyel patojenler bezde inflamasyona ve bunun sonucunda da parotit denen klinik tabloya neden olmakta ve bezin yapısında değişikliğe yol açmaktadır. Bu hastalarda yapılan tükürük bezi histopatolojik incelemelerinde duktuslarda ektazi, perikanaliküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve epitelde nekroz odakları görülmüştür (6, 50).

Ferragut ve ark. (13) pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan ratların submandibular ve parotis bezlerindeki asiner hücrelerin sitoplazmalarında ve nükleuslarında enflamatuar hücre infiltrasyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrasında tükürük bezlerinde bir sialoadenit tablosu oluşmaktadır. Radyasyonun dozu, tipi ve şekline göre tükürük bezinde oluşan etki de değişmektedir (51). Yapılan histolojik incelemede

asinüslerdeki seröz hücrelerde degranülasyon, disrupsiyon görülmüştür (52). Radyoterapinin tükürük bezlerinde yaptığı değişikliklere dikkat çekmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Radyoterapi ile epitelde skuamöz metaplazi ve rejenaratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Aktif dönemin ilerleyip kronik safhaya geçişin olduğu dönemde ise periduktal fibrozis, asinüslerin yapısında bozulma ve bunların sonucunda glandın fibrozisi ve atrofisinin geliştiği bildirilmiştir (53,54). Roesink ve ark. (55) farklı sürelerde verilen radyoterapinin tükürük bezleri üzerine olan etkilerini araştırmış ve 4-16 hafta boyunca radyasyona maruz bırakılan guinea piglerde parotis bezinin toplam ağırlığının ve asiner hücre sayısının belirgin olarak azaldığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Radfar ve ark. (56) 70 Gy dozunda radyasyona maruz kalan hadford piglerinin toplam tükürük bezi ağırlığının azaldığını, belirgin bir parenkim kaybı, asiner hücrelerde atrofi ve interstisiyel fibrozis geliştiğini, geriye kalan asiner hücrelerin ise nükleuslarında ve duktuslarında genişleme ve proliferasyon olduğunu saptamışlardır.

Parotis bezinde bilateral büyüme yapan etkenlerden biri olan alkolün tükürük bezlerinde yaptığı değişiklikleri saptamayı amaçlayan bir çalışmada Mandel ve ark. (57) alkolik hepatite bağlı siroz nedeniyle eks olan altı hastanın parotis bezlerini incelemiş ve bunların parotis bezlerinde asiner hücre yapısında değişiklikler olmasının yanısıra, major duktuslarda genişleme, anormal sitokeratin dağılımı ve epitel hücrelerinde atrofi olduğunu raporlamışlardır (57). Yine alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların parotis bezlerinde interkalat duktuslarda dilatasyon ve sitoplazmik granül birikiminin artmış olduğu saptanmıştır (58). Bizim çalışmamızda da submandibular bez eksizyonu yapılan tavşanların parotis bezlerinde asiner hücrelerde mukus birikimi ve interkalat duktus lümeninde dilatasyon olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı bulunduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

İlaçların ve çeşitli kimyasal maddelerin tükürük bezlerinde yaptığı yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri incelemek amacıyla araştırmacılar çok sayıda çalışma yapmışlardır (50,59). Vugman ve ark. (50) semptomimetik bir ajan olan isopreterenolün parotis bezi sekretuar üniteleri üzerinde oluşturduğu değişiklikleri saptamayı amaçladıkları çalışmalarında interkalat duktus hücrelerinin yapısal

değişikliğe uğradıklarını ve asiner hücrelere benzer bir yapıya dönüştüklerini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada Berry ve ark. (40) orta süreli etanol maruziyetinin parotis bezinde oluşturduğu değişiklikleri incelemiş ve etanole maruz bırakılan ratların parotis bezlerinde intralobüler vasküler yapıların kontrol grubuna oranla %64 oranında artmış olduğunu saptamışlardır. Radley ve ark. (59) uzun ve kısa süreli isoprenalin tedavisi sonrası parotis bezinin sekresyon fonksiyonundaki değişiklikleri ve parotis bezinde oluşan yapısal değişimleri incelemek için yenidoğan ratların bir grubuna dokuz hafta (uzun süreli), diğer bir grubunu da on gün (kısa süre) boyunca subkutan olarak isoprenalin enjekte etmişler ve uzun süreli isoprenalin verilen grupta kontrol grubuna oranla belirgin hipertrofi ve hiperplazi olduğunu; gland ağırlığının da kontrol grubuna oranla beş-altı kat artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Dutta ve ark. (60) alkolik siroz tanısı almış 30 hastanın parotis bezlerinden aldıkları örnekleri, alkol içen ve içmeyen, yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikler taşıyan kontrol grubundan aldıkları parotis bez örnekleriyle karşılaştırmışlar ve alkolik siroz tanısı almış hastaların parotis bez örneklerinde interstomal yağ infiltrasyonunda artış, inflamatuvar reaksiyon görülmesinin ödem ve fibrozis olduğunu saptamışlardır.

Scott ve ark. (61) hipoksinin ana tükürük bezleri üzerinde yaptığı etkileri saptamak amacıyla 28 gün boyunca 5500 metre yükseklikte tuttıkları ratların tükürük bezlerini incelemişler ve parotis bezinde vasküler yapıların %57 oranında arttığını ve intralobüler kapiller yoğunluğun da kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çok sayıda farklı çalışmada yüksek yağ içeren diyetin parotis ve sublingual bezlerde yapısal bir değişikliğe neden olmaksızın, hücre içi lipid birikimine neden olduğu, submandibular bezin ise intraselüler lipid birikimine karşı kısmi bir direnç gösterdiği saptanmıştır (62-65).

Post-ganglionik sempatektomi yapılan ratların parotis bezinde dejeneratif sekresyona bağlı oluşan yapısal değişiklikleri saptamak amacıyla sempatektomi yaptıktan sonra 12, 24 ve 48. saatlerde ratların parotis bezlerini incelediğinde 12 ve 48. saatlerde yapısal olarak kontrol grubuyla benzerliğin daha fazla olduğu, 24.

saatte ise deney grubundaki hücrelerin ödemli ve daha pembemsi bir renk aldığı bildirilmiştir. Bu bulguyu doğrular şekilde sempatektomi yapılan grupta 12. ve 48. saatlerde asinüslerin sekretuar granüllerle dolu olduğu ve 24. saatte ise bunların ileri derecede boşalmış olduğu rapor edilmiştir (66).

Çoğunlukla submandibular bezde görülmekle beraber parotis ve minör tükürük bezlerinden de kaynaklanabilen ve tükürük bezlerinde tekrarlayan, ağrılı şişliklerle karakterize bir hastalık olan kronik sklerozan sialoadenitte de tükürük bezlerinde yapısal değişiklikler olmaktadır. Kronik sklerozan sialoadeniti olan hastaların tükürük bezlerinin histolojik incelenmesinde lenfosit infiltrasyonu, lenfoid follikül formasyonu, tükürük bezinin ciddi sirozuna bağlı aşırı fibrozis izlenmiştir (67-69).

Sistemik hastalıklarda tükürük bezleri çeşitli şekillerde etkilenebilmektedir. İlk kez 1926 yılında bir Fransız dermatolog olan Gougerot tarafından tanımlanan ve 1933 yılında İsveç' li Sjogren tarafından ayrıntılı olarak tarif edilen ve etyolojisinde avitaminozların, oral enfeksiyonların, nörovejetatif, endokrin ve enzimatoz bozuklukların sorumlu tutulduğu bir hastalık olan Sjogren sendromunda parotis bezinde ultrastrüktürel olarak değişiklikler oluşmaktadır (29). Sjogren sendromlu hastaların parotis bezlerinde yapılan histopatolojik inceleme sonrasında asinüslerde atrofi, duktal ektazi, interstisyel lenfosit, plazmosit infiltrasyonu, küçük ve orta çaplı duktusların lümenlerinde daralma olduğu görülmüştür (70,71). Sjögren sendromu tanısı olan ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak yapılan bir çalışmada hastaların parotis bezinde intralobüler duktal hiperplazi, siyalektaziler, myoepitelyal adacıklar ve gudde sklerozu gibi değişimler saptanmıştır (72-74). Bu bulgulardan Sjogren sendromu için patognomonik sayılan myoepitelyal adacıklar proliferasyon gösteren duktal hücrelerden oluştuğu saptanmıştır (75-78).

Tükürük bezleri ve gözyaşı bezlerin büyümesi ile karakterize bir hastalık olan ve tek başına görülebileceği gibi Sjögren sendromunun bir komponenti olarak da görülebilen Mikulicz hastalığında tükürük bezindeki büyümenin çoğunlukla simetrik ve bilateral olduğu, fakat unilateral ve lokalize olabileceği de bildirilmiştir. Histolojik olarak iki ana değişikliğin lenfoid hücre infiltrasyon ve epimyoeptelyal ada oluşumu olduğu rapor edilmiştir (42).

Bakteriyel ve viral patojenler de tükürük bezlerini etkileyerek bezde yapısal değişikliklere neden olabilmektedir (79). Sıklıkla hemolitik streptokok ve koagülaz pozitif stafilokokların neden olduğu akut süpüratif sialoadenitlerde diyabetik hastalara benzer olarak parotis bezinin histopatolojik incelemesinde duktuslarda ektazi, parikanaliküler mononükleer hücre infiltrasyonu, lökosit kümeleri, epitel harabiyeti, parenkim nekrozu ve apse formasyonunun görüldüğü bildirilmiştir (80, 81).

Yine tükürük bezlerinde sık görülen ve epidemik parotit olarak da bilinen kabakulak, çoğunlukla parotis bezini ve nadiren de diğer tükürük bezlerini etkileyen viral bir hastalıktır. Etkilenmiş parotis bezlerinin histopatolojik incelemesinde asiner hücrelerin sitoplazmalarında vakuolizasyon, dejenarasyon, interstisiyel lenfosit infiltrasyonu ve hücre sitoplazmalarında inklüzyon cisimciklerine rastlanılmaktadır. Ayrıca interlobüler bağ dokuda ödem de bulunmaktadır (9).

Granülomatöz enfeksiyonlarda da tükürük bezleri etkilenmekte ve yapısal değişimler oluşmaktadır. Bir granülomatöz enfeksiyon olan tüberkülozda %75 oranında parotis bezi, %25 oranında da submandibular bezin etkilendiği rapor edilmiştir (55, 56, 77). Enfeksiyon beze hematojen yolla yayılabileceği gibi bezlerin duktusları yoluyla asendan olarak da ulaşabilmektedir şeklinde görüşler olmakla birlikte bu görüşler ispatlanamamıştır. Tüberküloz enfeksiyonu sonrasında parotis bezinde intraglandüler lenf dokusunda prodüktif tipte granülom, duktal ektaziler ve ileri devrelerde ise bezde atrofi saptanmıştır (82-84).

Sialolitiazis tükürük bezlerinde yapısal değişikliğe neden olan sebeplerden biridir. Sialolitiazisli bir bezden alınan biyopsi materyalinde dilate duktuslar, epitelde skuamöz metaplazi ve orta-ağır derecede kronik inflamasyon ile değişken derecede asinüs destrüksiyonu görüldüğü raporlanmıştır (85,86).

Kulak burun ve boğaz hastalıkları kliniklerinde birçok farklı endikasyona bağlı olarak yapılan submandibular bez eksizyonu operasyonlarından sonra parotis bezinde oluşan değişiklikleri incelemeyi amaçladığımız bu çalışmamızda, submandibular bez eksizyonunun parotis bezinde çeşitli histopatolojik değişikliklere sebep olduğu saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında sistemik ve lokal hastalıkların, enfeksiyonların, tümöral nedenlerin, ilaçların ve radyoterapi gibi farklı tedavi modalitelerinin parotis bezinde oluşturduğu değişiklikleri inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (59,67,71). Ancak literatürde bizim çalışmamızın benzerine rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda submandibular bez eksizyonunun parotis bezinde oluşturduğu değişikliklerin saptanması ve bu konuda literatüre yeni katkılar sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda histopatolojik değerlendirme kullanılmış, 30 günlük süreç içerisindeki hücresel aktivite dikkate alınmıştır. Çalışmamızın sonucunda submandibular bez eksizyonundan sonra parotis bezinde asiner hücrelerde mukus birikiminin ve interkalat duktus lümeninde dilatasyonun anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda submandibular bez eksizyon modelinde grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupta kontrol grubuna göre asiner hücrelerde mukus birikimi ve interkalat duktus lümenindeki dilatasyonun anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanırken; sitoplazmik granül birikimi, interkalat duktus lümeninde mukus birikimi ve myoepitelyal hücre sayısında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grupta ise asiner hücrelerde mukus birikimi ve interkalat duktus lümeninde dilatasyon bakımından kontrol grubuyla anlamlı farklılık saptanırken, bunlara ek olarak interkalat duktus lümeninde mukus birikimi açısından da kontrol grubuyla anlamlı farklılık saptanmıştır. Sitoplazmik granül birikimi ve myoepitelyal hücre sayısı bakımından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Deney gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise asiner hücrelerde mukus birikimi bakımından tek taraflı submandibular bez eksizyonu yapılan grupla bilateral submandibular bez eksizyonu yapılan grup arasında anlamlı farklılık, ayrıca interkalat duktus lümeninde dilatasyon açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, diğer parametreler açısından deney gruplarının birbirlerine üstünlüğü istatistiksel olarak tespit edilememiştir.

Tüm bu sonuçlarla submandibular bez eksizyonu sonrası parotis bezlerinin histopatolojik yapısında değişiklikler olduğunu söyleyebiliriz. Bu değişikliklerin daha iyi saptanabilmesi için daha geniş serili çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Edgar WM. Saliva: it's secretion, composition and functions. Br Dent J 1992; 172: 305-312.
2. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Major Salivary Glands. Sternberg S (ed). Histology for pathologists. New York: Raven Press, 1992: 459-462.
3. Laine M, Tenovo J, Lehtonen OP, Ojanotko-Harri A, Vilia P, Tuohimäki P. Pregnancy related changes in human whole saliva. Arch Oral Biol 1988; 33: 913-917.
4. Reatimo S, Kontinen YT. Distribution of lactoferrin in human salivary glands. Histochemistry 1980; 66: 285-291.
5. Symmers WC. Alimentary Tract Systemic Path. 3<sup>rd</sup> Edition New York: Churchill Livingstone, 1987: 189-203.
6. Victor P. Eroschenko, Mariano SH. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations, Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 2008; 451-453.
7. Cazelitz J, Jaup T, Seifort G. Lactoferrin and lysozyme in carcinomas of the parotid gland. A comparative immunocytochemical study with the occurrence in normal and inflamed tissue. Virchows Arch 1981; 394: 61-73.
8. Moussa A. Salivary gland cytology: a color atlas. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011; 2-13.
9. Weiss L, Greep R (ed). Book of human histology, 3rd edn. New York: McGraw-Hill, 1973; 20-86.
10. Ranger D. Diseases of the salivary glands. Ballantyne J and Groves J (eds). Scott-Brown's diseases of the ear. London: Nose and Throat, 1979: 39-69.
11. Norman JEB, Mitchell RD, Chaudhary S, Schonell M, Lubovvsky DZ. Unusual condition of major and minor salivary glands. Norman JED, McGurk M (eds). Salivary Glands. 2nd ed. London: Mosby-Volfe Medical Communications, 1997: 337-339.

12. Ballantyne J, Groves J (ed). Diseases of the salivary glands. London: Butterwords, 1979: 39-69.
13. Ferragut JM, Cunha MR, Carvalho CA, Isayama RN, Caldeira EJ. Epithelial-stromal interactions in salivary glands of rats exposed to chronic passive smoking. Brazil Arch Oral Biol 2011; 56: 580-587.
14. Kaya S. Tükürük Bezi Hastalıkları, Ankara: Güneş Kitabevi, 1997: 15-83.
15. Walter PW, Michael EJ. Symposium on Salivary Gland Diseases. Otolaryngol Clin Nort Am 1977; 10: 273-277.
16. Rice DH. Non neoplastic diseases of salivary glands. MM Paparella (ed). Otolaryngology. 3 rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Comp, 1991: 2089-2096.
17. Hollinshead WH. Anatomy for Surgeons. Third ed. The Head and Neck. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1982: 269-284.
18. Tirapelli LF, Tirapelli DPC, Schimming BC. Ultrastructural alterations of the parotid glands of rats (*Rattus norvegicus*) submitted to experimental chronic alcoholism. Rev Chil Anat 2001; 19: 175-182.
19. Galizzi M, Ferraris ME, Carranza M. Morphometrical analysis of lingual, labial and submandibular salivary glands in chronic alcoholic. J Dent Res 2002; 81: 8-9.
20. Arey LB. Developmental anatomy; a textbook and laboratory manual of embryology. Revised 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Inc, 1974: 226-242.
21. Elluru GR, Kumar M. Physiology of the salivary glands. Aggaray A (ed). Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery, Fourth Edition, Elsevier Mosby, 2005: 1292-1312.
22. Chandra S. Textbook of dental and oral histology and embryology with multiple questions. RK Bahli, Anil Kohli (eds). New Delphi: Jaypee, 2004; 219-236.
23. Johns M. The salivary glands: anatomy & embryology. Otolaryngol Clin North Am 1977; 10: 261-286.

24. Woodburne RT, Burkel WE. Essentials of Human Anatomy. Eighth ed. New York: Oxford University Press, 1988: 388-389.
25. Jensen JL, Barkvoll P. Clinical implications of dry mouth: oral mucosal diseases. Ann New York Acad Sci 1998; 842: 156-162.
26. Junquera L. Basic histology. Text and atlas. New York: Carneiro J Tenth: McGraw-Hill, 2003: 325-327.
27. English GM. Otolaryngology. Harper Row Publ. Maryland: Hagerstown, 1976: 705-708.
28. Calcagni ML, Rossi G, Giuda D. Salivary gland disorders. Murray IPC, ELL PJ (eds). Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Second ed. London: Churchill Livingstone, 1998: 399-403.
29. Isenman L, Liebow C, Rothman S. The Endocrine Secretion of Mammalian Digestive Enzymes. Am J Physiol, 1999; 276: 223-232.
30. Bone RC. Sjogren syndrome, a persistent clinical problem. Laryngoscope 1985; 95: 295-297.
31. Kuruville A. Tuberculosis of intraparotid lymph nodes. J Laryng Otol 1985; 95: 1165-1170.
32. McMinn RMH. The concise handbook of human anatomy, Hutchings RT (ed), Manson Publishing, New York 2008: 35-37.
33. Anson BJ, Mcvay C. Surgical anatomy. Maryland: W.B. Saunders Company, 1971: 83-97.
34. Grant J. An atlas of anatomy, Sixth edn. Bernard F. Morrey(ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 225-263.
35. Graney DO, Jacobs JR, Anatomy in CW. Cummings (eds). Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2 nd ed. Kern R. St. Louis: Mosby Year Book, 1993: 997-1026.
36. De May RM. The arts and science of cytopathology. Chicago: ASCP Press, 1996: 658-685.

37. Williams HK, Connor R, Edmondson H. Chronic sclerosing sialoadenitis of the submandibular and parotid gland. *Oral Surg J* 2000; 89: 720-723.
38. Abramson AL, Goodman M, Kolodny H. Sjogren's syndrome. *Arch Otolaryngol* 1968; 88: 117-125.
39. Kontis TC, Johns ME. Anatomy and physiology of salivary glands, in BJ. Bailey ed. *Head and Neck Surgery – Otolaryngology*, Philadelphia: Lippincott Comp, 1993: 447-463.
40. Berry MR, Scott J (ed). *School of Dentistry Book*. Liverpool, 2004: 106-108.
41. Lutcavage GJ, Schaberg SJ. Bilateral submandibular sialolithiasis and concurrent sialadenitis. A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 1220-1222.
42. Thrane PS, Sollid LM, Haanes HR. Clustering of IgA producing immunocytes related to HLA-DR-positive ducts in normal and inflamed salivary glands. *Scand J Immunol* 1992; 35: 43-48.
43. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1105-1108.
44. Rice DH. Salivary gland physiology. *Otol Clin North Am* 1998; 10: 1077-1079.
45. Davson H. *Principles of human physiology*, 14 th ed. Eggleton MG. Philadelphia: Lea Febiger, 1968: 607-610.
46. Schneyer LH, Schneyer CA. *Secretory mechanisms of salivary glands*. Newyork: Acad Press, 1967: 286- 302.
47. Michel RG, Johnson KA, Patterson CN. Parasympathetic nerve section for control of sialorrhea. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 94-98.
48. Croce A, D'agostino L, Moretti A, Augurio A. Parotid surgery in patients over seventy-five years old. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28: 231-238.
49. O'Connell JE, George MK. Mycobacterial infection of the parotid gland. An unusual cause of parotid swelling. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 561-564.

50. Vugman I, Simson JAV. Evidence of cell damage in rat salivary glands after isoproterenol. Bethesda, Maryland: 20892, Microsc Res Tech 1995; 31: 106-117.
51. Lin CC, Sun SS, Kao A, Lee CC. Impaired salivary function in patients with noninsulindependent diabetes mellitus with xerostomia. J Diabet Compl 2002; 16: 176-179.
52. Shannon IL, Suddik RE Dowd FJ. Saliva composition and secretion. Basel: Karger, 1974: 1-103.
53. Erkan AN, Cakmak O, Kayaselcuk F, Koksai F, Ozluoglu L. Bilateral parotid gland tuberculosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263: 487-489.
54. Ord RA. Salivary Gland Disease. Fonseca RJ (ed). Oral and maxillofacial surgery. New York: St. Louis, W.B. Saunders Company 2000: 273-293.
55. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 938-946.
56. Radfar L, Cheng SC Assessment of post-radiotherapy salivary glands. Br J Radiol 2011; 84 393-402.
57. Mandel L, Hamele-Bena D. Alcoholic parotid sialadenosis. JADA 1997; 128: 1411-1415.
58. Carranza M, Gallizi M. Structural and morphometrical study in glandular parenchyma from alcoholic sialosis. J Oral Pathol Med 2005; 34: 1-6.
59. Radley JM. Ultrastructural changes in the rat submaxillary gland following isoprenaline. Mikrosk Anat 1969; 97: 196-211.
60. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterol J 1989; 96: 510-518.
61. Scott J, Gradwell E. A quantitative study of the effects of chronic hypoxia on the histological structure of the rat major salivary glands. Arch Oral Biol 1989; 34: 315-319.

62. Arafa HM. Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Med Sci Monit* 2005; 11: 228-234.
63. Sano J, Shirakura S, Oda S, Hara T, Ishihara T. Foam cells generated by a combination of hyperglycemia and hyperlipemia in rats. *Pathol Int* 2004; 54: 904-913.
64. Nagato T, Masuno H. Lipid droplet accumulation and lipoprotein lipase activity in the rat salivary gland during the perinatal period. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 1127-1134.
65. Anderson LC, Garrett JR. Lipid accumulation in the major salivary glands of streptozotocin-diabetic rats. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 469-475.
66. Garatea-Crelgo J, Gay-Escoda C, Bermejo B. Morphological study of the parotid lymph nodes. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21: 207–209.
67. Sollid LM, Haanes HR, Thrane PS. Clustering of IgA producing immunocytes related to HLA-DR-positive ducts in normal and inflamed salivary glands. *Scand J Immunol* 1992; 35: 43-49.
68. Graamans K, von der Akker HP. Diagnosis of salivary gland disorders. Dordrecht, Graamans AK (ed). Germany: Kluwer Academic Publishers, 1991: 1-36.
69. Franz PH, Swoboda C. Non-neoplastic changes in the salivary glands. *Radiologe* 1994; 34: 225–231.
70. Borsanyi SJ, Blanchard CL. Asymptomatic enlargement of the parotid glands in alcoholic cirrhosis. *South Med J* 1961; 54: 678–682.
71. Travis LW. Acute and chronic inflammatory diseases of the salivary glands: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 1972; 10: 329-334.
72. Tas A, Giran S, Yagız R, Yalçın O, Koteç M, Adalı MK, Karasalihoğlu A. Evaluation of surgical and histopathologic results of patients operated for parotid gland tumor. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 26: 43-48.
73. Bone RC. Sjogren syndrome, a persistent clinical problem. *Laryngoscope* 1985; 95: 295-299.

74. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Edinburgh, London: Mosby Oxford, 2004: 873-916.
75. Ronald GA, Nina RD. Fine-needle aspiration biopsy. Laryngoscope 2001; 111: 1551-1557.
76. Arey LB. Developmental anatomy; a textbook and laboratory manual of embryology. Revised 7th ed Philadelphia: WB Saunders Inc, 1974; 295- 308.
77. Saunders J, Hirata RW, Jaques DA. Salivary glands. Otolaryngol Clin North Am 1986; 66: 59-68.
78. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M (eds). Rheumatology. Philadelphia: Mosby, 2003: 1431-1443.
79. Duggan JJ, Rothbell EN. Asymptomatic enlargement of the parotid glands. N Engl J Med 1957; 257: 1262-1267.
80. Wurster CF. Non neoplastic diseases of salivary glands. Gates GA (ed). Current Therapy In Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 5 th ed. Mosby, St Louis, 1994; 238-247.
81. Davidson D, Leibel B, Berris B. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1969; 70: 31-38.
82. Gibson MH. The prenatal human submandibular gland: a histological, histochemical and ultrastructural study. Anat Anz 1983; 153: 91-105.
83. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic of "Mikulicz's disease". Am J Pathol 1953; 29: 471-503.
84. Ustuner TE, Sensoz O, Kocer U. Primary tuberculosis of the parotid gland. Plast Reconstr Surg 1991; 88: 884-885.
85. Andretta M, Tregnaghi A, Prosenikliev, Staffieri A. Current opinions in sialolithiasis diagnosis and treatment. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005; 25: 145-149.
86. Hiraide F, Nomura Y. The fine surface structure and composition of salivary calculi. Laryngoscope 1980; 90: 152-158.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

Elazığ'da 1984 yılında doğdum. İlköğrenimimi Malatya 30 Ağustos İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Malatya Milli Eğitim Vakfı Ortaokulu'nda, liseyi ise Malatya Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yükseköğrenimime başlayıp 2008 yılında mezun oldum. Ardından 2008 Eylül döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.