

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

**SUBMANDİBULER GLAND HİSTOPATOLOJİSİ
ÜZERİNDE PİCİNABİL'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yusuf AVCI**

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

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN VEKİLİ

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerimi kazandıran; mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan; tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ başta olmak üzere anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şinasi YALÇIN'a, hocalarım Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ'a ve Prof. Dr. Erol KELEŞ'e teşekkürü borç bilirim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum, kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, daima desteklerini gördüğüm, ikinci aile ortamımın değerli üyeleri olan kliniğimizin asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline özellikle teşekkür etmek isterim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Dr. Yeşim EROĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN'a teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesine maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme, gerek uzmanlık eğitimim gerekse tezimin hazırlanması sırasında göstermiş olduğu sonsuz anlayış ve fedakârlıklarından dolayı eşime ve oğluma minnettarım.

ÖZET

Siyalore, oromotor olgunlaşma gerçekleşikten sonra, tükürüğün istemsiz olarak fazla salgılanması ve ağızdan dışarı akmasıdır. Bu birçok nörolojik hastalığın önemli bir semptomudur. Bu çalışmanın amacı, submandibular beze uygulanan OK-432'nin bez histopatolojisi üzerindeki etkilerini incelemek ve siyalore tedavisinde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerine yeni bir alternatif tedavi oluşturmaktır.

Çalışma, rastgele seçilerek üç gruba ayrılan 21 Yeni Zelanda türü erişkin tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Deneklerin submandibular bezine Grup I'de (n=7) 0.2 ml, Grup II'de (n=7) 0.5 ml OK-432; Grup III (n=7)'de ise 0.5 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. Denekler bu uygulamalardan 42 gün sonra dekapite edilmiş ve bilateral submandibular bezleri eksize edilmiştir. Bunlardan hazırlanan preperatlar duktal enflamasyon, asiner hücre enflamasyonu, fibrozis, lipomatozis, atrofi ve ödem yönünden ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular; yok: - (0), hafif: + (1), orta: ++ (2), şiddetli: +++ (3) olarak derecelendirilmiştir.

Bu parametreler açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış ancak parametrelerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızın sonucunda, OK-432'nin submandibular bezlerde histopatolojik değişikliklere yol açmadığı, bu nedenle de OK-432'nin siyalore tedavisinde kullanılacak alternatif bir tedavi yöntemi olmayacağı anlaşılmıştır. Bu nedenle bu konuda daha çok deneysel çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: OK-432, submandibular gland, siyalore

ABSTRACT

THE EFFECT OF PICINABIL ON SUBMANDIBULAR GLAND HISTOPATHOLOGY

Sialorrhea is the excessive involuntary production of saliva and its flowing out from the mouth after oromotor maturation has occurred. It is an important symptom of various neurological illnesses. The aim of this study is to examine the histopathological effects of OK-432 on the gland when it is injected into the submandibular gland and to create an alternative treatment to the traditional treatment methods used for treating sialorrhea.

The study was conducted on three groups of randomly selected New Zealand mature rabbits. In Group I (n=7), the gland of the tested rabbits were treated with 0,2 ml OK-432, in Group II (n=7) 0,5 ml OK-432 and Group III was treated with 0,5 ml normal saline. The rabbits were decapitated 42 days later and their bilateral submandibular glands were excised. Preparats prepared with the glands (specimens) were studied under a light microscope in terms of ductal inflammation, acinar cell inflammation, fibrosis, lipomatozis, atrophy and edema. The findings were graded a 4-point-scale – (0) no, + (1) mild, ++ (2) moderate and +++ (3) severe.

The groups were compared with each other in regards to these parameters but no statistically significant finding was found among the groups ($p>0.05$).

At the end of the study, it has been understood that OK-432 causes no histopathological changes in submandibular glands and therefore it cannot be used as an alternative treatment method for treating sialorrhea. Thus, we think that more experimental studies are needed in this field.

Key Words: OK-432, submandibular gland, sialorrhea

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi	2
1.1.2. Tükürük Bezlerinin Anatomisi	3
1.1.3. Parotis Bezi (Glandula parotidea)	3
1.1.4. Submandibular Bez (Glandula mandibularis, Submaksiller gland)	4
1.1.5. Sublingual Bez (Glandula sublingualis)	5
1.1.6. Minör Tükürük Bezleri	6
1.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi	6
1.2.1. Parotis Bezi	8
1.2.2. Submandibular Bez	8
1.2.3. Sublingual Bezler	8
1.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi	8
1.4. Siyalore	10
1.5. Picibanil (OK-432)	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM	12
2.1. Denekler	12
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	12
2.3. Spesmenlerin Hazırlanması	12
2.4. Spesmenlerin Değerlendirilmesi	13
2.5. İstatistiksel Analiz	14

3. BULGULAR	15
4. TARTIŞMA	22
5. KAYNAKLAR	28
6. ÖZGEÇMİŞ	40



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Gruplara göre submandibular bezde görülen histopatolojik değişiklik skorları	15
Tablo 2.	Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması	16



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tükürük bezlerinin yerleşimi	3
Şekil 2.	Tükürük bezi sekretuvar ünitesinin şematik yapısı	7
Şekil 3.	İnsizyon yapılmış tavşanda submandibular bezin görüntüsü	13
Şekil 4.	Grup II tükürük bezinde asinüslerde hücreler arası ve asinüsler arası hafif düzeyde ödem (H.E X400)	16
Şekil 5.	Grup II tükürük bezinde ödemin görülmediği asinüslerin normal görünümü (H.E x10)	17
Şekil 6.	Grup II tükürük bezinde asinüs yapıları, duktuslar ve damarlar etrafında hafif düzeyde fibrozis (M.T X100)	17
Şekil 7.	Grup II tükürük bezinde fibrozisin olmadığı, asinus yapıları, duktuslar ve damarların normal görünümü (M.T X100)	18
Şekil 8.	Grup II tükürük bezinde asinüslerde seyrek lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E X200)	18
Şekil 9.	Grup II tükürük bezinde lenfositik iltihabi hücre inflamasyonunun olmadığı asinüslerin normal görünümü (H.E x20)	19
Şekil 10.	Grup II tükürük bezinde duktuslarda seyrek lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E X200)	19
Şekil 11.	Grup II tükürük bezinde lenfositik iltihabi hücre inflamasyonunun olmadığı duktusların normal görünümü (H.E x20)	20
Şekil 12.	Grup II tükürük bezinde asinüslerde fokal atrofi ve lipomatozis (H.E X100)	20
Şekil 13.	Grup II tükürük bezinde fokal atrofi ve lipomatozisin olmadığı asinüslerin normal görünümü (H.E x20)	21

KISALTMALAR LİSTESİ

ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
BoNT	: Botulinum Toxin
°C	: Santigrad derece
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
gr	: Gram
H.E	: Hematoksilen Eosin
IFN-γ	: İnterferon Gama
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
KE	: Klinische Einheit
Kg	: Kilogram
Mgr	: Miligram
ml	: Mililitre
M.T	: Masson Trikrom
MWU	: Mann-Whitney U Testi
OK-432	: Picibanil
PAS(+)	: Periyodik Asit Şif
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Tükürük, majör ve minor tükürük bezleri tarafından oluşturulan sindirim ve vücudun bağışıklık sisteminde önemli fonksiyonlara sahip olan visköz bir sıvıdır (1). Sağlıklı erişkinlerde günde 1000-1500 ml tükürük salgılanır (2). Primer olarak majör ve minör tükürük bezlerinden salgılanmasına rağmen farinks, burun boşluğu ve oral kavite mukozasından gelen sekresyonlar da tükürük içeriğine katkıda bulunur (3).

Tükürük, ağız hijyeninin ve sağlığının korunmasında önemli bir yer tutar. Tükürük sekresyonunun azalması ya da sekresyon içeriğinin değişmesi oral kavite, diş ve dişeti hastalıklarına sebep olur (4). Tükürüğün oral kavitedeki kimyasal koruma ve mekanik temizleme fonksiyonunun, içeriğindeki organik ve inorganik moleküllerle ilgili olduğu düşünülmektedir (5). Dil, dudak ve yanak kaslarının etkisiyle ve difüzyonla tükürük hem karışır hem de her bölgeye yayılır (6).

Siyalore, bebeklik sonrası oromotor olgunlaşma gerçekleştikten sonra, tükürüğün istemsiz olarak fazla salgılanmasıdır. Siyalore, bazı nörolojik bozukluklar şeklinde ya santral (serebral palsy v.b) ya da periferik (fasiyal paralizi v.b) patolojiler nedeniyle ortaya çıkar. Popülasyonda, orta veya şiddetli siyalorenin sıklığının %10 ile %37 arasında olduğu tahmin edilmektedir Siyalore tedavisinde medikal tedavi, radyoterapi, timpanik nörektomi, duktal ligasyon, botulinum toksin enjeksiyonu ve tükürük bezi eksizyonu gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Duktal ligasyon, radyoterapi ve nörektomi dahil olmak üzere birçok yaklaşım, tükürük bezinde parankimal atrofiye neden olmakta, böylece salgı üretimi baskılanmakta ve semptomlar azalmaktadır (7).

Picibanil (OK-432) klinikte baş ve boyun bölgesindeki kistik lezyonlarda ve malign tümörlü hastalarda immünoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Antitümöral etkisi sayesinde günümüzde skleroterapi uygulamalarında yerini almıştır. Bu ajan endotelial hücreler üzerinde enflamasyona neden olarak kist duvarını destrükte edip lezyonun küçülmesini sağlamaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı, submandibular beze uygulanan OK-432'nin tükürük bezindeki histopatolojik etkilerini incelemek ve OK-432'nin siyalore tedavisi için yeni bir alternatif tedavi yöntemi olup olamayacağını araştırmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi

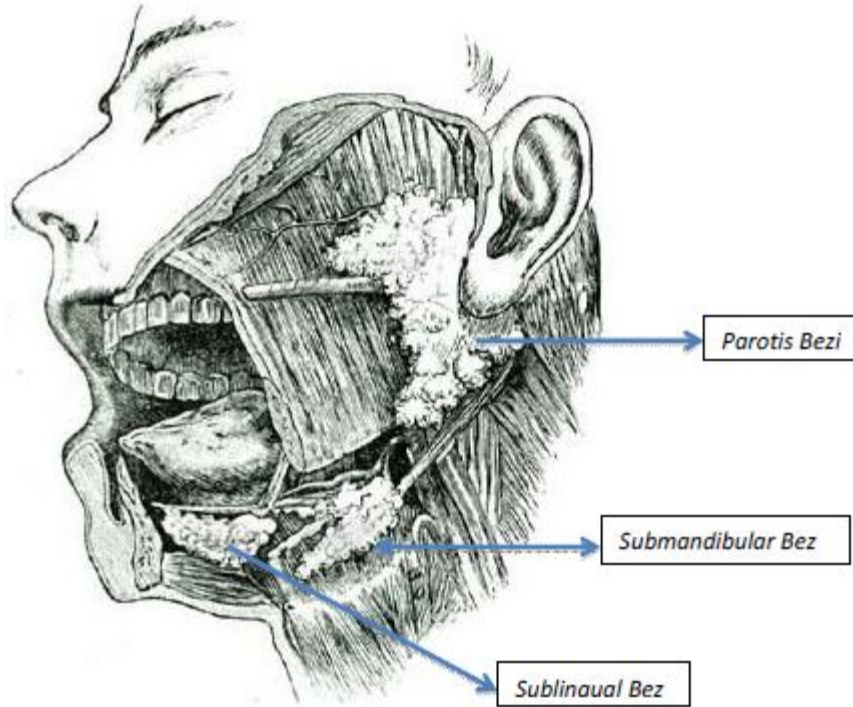
Major ve minor tükürük bezleri, embriyolojik olarak oral epitelin proliferasyonu ile oluşan hücre kordonlarının, altındaki mezankimal dokuya doğru ilerlemesi ile oluşur. Bu proliferasyon embriyonel hayatın ilk haftalarında oluşmaya başlar ve hücre kordonlarındaki dallanmalarla lümenler meydana gelir (9). Tükürük bezlerin tamamı, oral kavitenin ektoderminden oluşur, bu sebeple diğer ektodermal kökenli yapılarla (ter bezleri, sebasöz bezler ve meme bezleri) karşılaştırılabilir. Tükürük bezleri oral mukozada ilk olarak solid epitelyal tomurcuklar olarak görülür. İlk olarak parotisi oluşturacak olan tomurcuklar oluşmaya başlar. Tükürük bezleri orijinal pozisyonlarına üçüncü ayın sonunda erişirler (10).

Tükürük bezlerinin gelişimi üç evreye ayrılır: Birinci evre bezin belirmesini ve dallanmış duktus tomurcuklarıyla gelişimini içerir. İkinci evrede bez daha fazla differansiye olur, bu evrede duktus kanalizasyonu ve erken lobül oluşumu görülür. Bu evre yedinci aya kadar sürer ve bezin fonksiyonel birimlerinin oluştuğu dönemi de içerir. Sekizinci ayda başlayan üçüncü evre bezin daha ileri yapısal matürasyonu ve asiner hücreler ile interkale duktusların differansiyasyonu ile karakterizedir. Bezin gelişimi başlangıçta aşırı miktarda olan interstisyel konnektif dokunun gerilemesiyle birliktedir. Submandibuler bezin aksine parotisin belirgin bir kapsülü yoktur (10).

Parotis bezinin fetal gelişimi sırasında interstisiyuma çok sayıda lenfosit göçü olduğundan diğer tükürük bezlerinden farklı olarak gelişir. Bu da parotiste intraglandüler lenf nodüllerinin sık görülmesini açıklamaktadır (11). Ayrıca organ taslaklarının etrafını sarmış olan mezenkimin olgunlaşmasıyla bez içinde lenf nodülleri kalabilir. Submandibuler lenf nodüllerinde tükürük bezi dokusu görülmesi de karşılaşılabilecek bir durumdur. Bu embriyonel bez yapıları daha sonra tükürük bezi tümörlerinin gelişiminden sorumludurlar (12). Sublingual bez ise dil altında ağız tabanından 10 veya 20 primordia olarak gelişmeye başlar, bu tomurcuklar dallanarak, kanallı bir yapı kazanır ve ağız tabanına açılan bağımsız 10-12 tane duktusu oluşturur (13).

1.1.2. Tükürük Bezlerinin Anatomisi

Oral kavitede sindirim ve bağışıklık sisteminde rol alan tükürük sekresyonu, majör (glandula salivariae majores) ve minör tükürük bezleri (glandula salivariae minores) tarafından oluşturulur. Majör tükürük bezleri parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Bu bezler tükürük üretiminde önemli role sahiptirler (1). Minör tükürük bezleri ise oral kavite ve farinks başta olmak üzere, tüm sindirim ve solunum mukozasında yaygın olarak (700-1000 arasında) bulunur. Bezlerdeki sekresyonun yapıları müköz, seröz ve serömüköz (mikst) olmak üzere üçe ayrılır. Müköz bezlerdeki salgı, mukozayı kayganlaştırarak, mukozayı korur. Seröz bezler mineral ve enzimden zengin salgı üretir. Serömüköz bezler ise hem seröz hem de müköz salgı yaparlar (14).



Şekil 1. Tükürük bezlerinin yerleşimi (15)

1.1.3. Parotis Bezi (Glandula parotidea)

Parotis bezi, ortalama olarak 14-28 gr ağırlığında olup tükürük bezlerinin en büyüğüdür. Fasiyal sinir tarafından derin ve yüzeysel olmak üzere iki loba ayrılır. Bu bez dış kulak yolunun kısmen anteriorunda ve kısmen de inferiorunda bulunur (16). Parotis en büyük tükürük bezi olmasına rağmen üretilen toplam tükürüğün yaklaşık olarak %30'unu üretir (1). Parotis bezi üst bölümünde,

medialde mandibula ramusu, posteriorda dış kulak yolu ve süperiorda zigomatik ark ile sınırlıdır. Alt kısmında angulus mandibula ile mastoid çıkıntı arasındadır. İnferior sınırında sternokleidomastoid kasın ön kısmı ve digastrik kasın arka karnı bulunur (17).

Parotis bezinin kanalı Stenon kanalı olarak bilinir. Yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve 5 mm çapındadır. Maseter kasın yüzeyinden fasiyal sinirin dalları ile birlikte paralel uzanım gösterir. Bezin ön kenarından çıkarak masseter kasını çaprazlar ve buksinatör kas ile bukkal mukozayı delerek maksiller ikinci molar diş seviyesinde yanak mukozasına açılır (18).

Parotis bölgesi arteriyel damar açısından oldukça zengindir. Sinirler yüzeyde, arterler ise derindedir. Parotisin arteriyel kanlanması eksternal karotis arter, superfisiyel temporal arter, posterior aurikuler arter, transvers fasiyal arter ve derin aurikuler arter ile sağlanır. Ağırlıklı olarak a. karotis eksterna ile gerçekleşir. Parotis bezinin venöz drenajı esas olarak arteriyel sisteme paralel seyrederek, retromandibular ven aracılığıyla eksternal juguler vene olmaktadır. Venler sinir ve arterler arasında seyreder (19). Parotis lenf nodları embriyolojik olarak parotis bezinden önce gelişirler. Parotis lenf nodları paraglanduler ve intraglanduler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu lenf nodları da derin ve yüzeyel olmak üzere iki gruptur. Yüzeyel nodlar yüzeyel fasyanın altında, derin nodlar ise bez dokusunda yer alırlar. Bu lenf nodları submandibüler lenf nodları yolu ile veya doğrudan, üst derin jugüler lenf nodları ile bağlantılıdır (20).

Parotis bezi sekresyonunu sağlayan semptomimetik lifler, eksternal karotid pleksusdan gelerek tükürük akımının azalmasına ve bezden daha 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 olarak tükürük akımını artırır (21, 22).

1.1.4. Submandibular Bez (Glandula mandibularis, Submaksiller gland)

Submandibuler bez yaklaşık 7-8 gr ağırlığında en büyük ikinci bezdir. Ağız tabanının altında submandibuler üçgende musculus digastrikus'un iki karnı

arasında bulunur. Bezin geniş parçası milohyoid kasın posterolateralindedir. Önde musculus digastrikus ön karnı, arkada digastrikus kasının arka karnı ve bezi parotisten ayıran ligamentum stilomandibulare bulunur (16, 23). Submandibular bez süperfisyal boyun fasyası, derin servikal fasyanın yüzeysel tabakası ve platisma ile örtülüdür. A. fasiyalis, v. fasiyalis ve fasiyal sinirin marjinal mandibuler dalları submandibular bezi çaprazlar. Bezin derin kısmı milohyoid, hiyoglossus, stilohyoid ve stiloglossus kaslarına komşudur. A. fasiyalis bezin derin parçasını aşağı yukarı yönde çaprazladığından, bezin eksizyonunda bu arteri iki defa ligatüre etmek gerekebilir (19). Submandibuler üçgende fasiyal arter bez altında derindedir, fasiyal ven ise bezin üzerinden geçer. Bu iki damar bezi çevreler (24).

Submandibular bezin kanalı Wharton kanalıdır. Yaklaşık 5-7 cm uzunluktadır. Mylohyoid ve hyoglossus kaslarının arasından ilerleyerek ağız tabanında lingual frenulum etrafında bulunan papillalar aracılığı ile ağız içine açılır. Duktus seyri sırasında inferiorda hipoglossal sinir, superiorda ise lingual sinir ile komşudur (23).

Bezin kanlanması fasiyal ve lingual arterler tarafından, venöz drenajı ise posterior fasiyal ven ile olur (25). Parasempatik sinirleri chorda tympani aracılığı ile submandibular beze gelir ve buradan çıkan postganglioner lifler beze dağılırlar. Sempatik lifler sempatik pleksusdan, sensitif lifler ise nervus lingualis ile beze ulaşırlar (26, 27). Submandibular bezin lenfatik drenajı submental ve submandibuler lenf nodüllerine olur (28).

1.1.5. Sublingual Bez (Glandula sublingualis)

Sublingual bez, ağız tabanında frenulum lingualenin iki yanında yer alır, yaklaşık 3 gr ağırlığındadır. Diğer majör bezlerde olduğu gibi belirgin bir kapsülü yoktur. Majör tükürük bezlerinin en küçük olanıdır (29). Ağız tabanı mukozasının altında, mandibula simfizisinin yan ve iç yüzeyindeki sublingual çukurluğa yerleşmiştir. Bez milohiyoid kas üstündedir (16).

Sublingual bez 10 tane küçük duktus (Rivinius duktusları) tarafından ağız mukozasına drene olur. Bu duktuslar glandın superiorundan çıkar, ağız tabanında sublingual oluk boyunca plika sublingualislere boşalır. Böylece anteriordaki

duktuslardan birkaçı birleşip ortak bir kanal oluşturabilirler (Bhartolin duktusu). Bhartolin duktusu ise Wharton kanalına dökülür (30).

Sempatik innervasyonu, fasiyal artere komşu olan servikal zincir gangliyonlarından, parasempatik innervasyonu submandibular gangliyondan sağlanır. Arteriyel beslenmesi, lingual arterin sublingual dalı ve fasiyal arterin submental dalı ile olur. Venöz drenaj vena jugularis interna ile sağlanır. Lenfatik drenajı ise submental ve submandibular lenf nodlarına olmaktadır (30).

1.1.6. Minör Tükürük Bezleri

Minör tükürük bezleri çok küçük olup ağız mukozasının içinde veya altında bulunurlar. Sayıları 600-1000 olan bu müköz bezler kendi küçük duktusları ile doğrudan doğruya ağız boşluğuna açılırlar (19). Minör tükürük bezleri labial, bukkal, palatin ve lingual olmak üzere dört bölgede bulunurlar. Merokrin bezler grubuna dahil edilirler. Oral kavitede tonsil üst kutbunda (Weber glandı), tonsil plikalarında ve yaygın olarak yanak, dudak, damak ve dilde, farengeal, molar veya retromolar (Carmalt glandları) bölgelerde yer alırlar. Minör glandların birçoğunun parasempatik innervasyonu lingual sinir yoluyla olur. Damağın minör tükürük bezlerinin innervasyonu ise sfenopalatin gangliyondan gelen palatin sinirler ile olur (30).

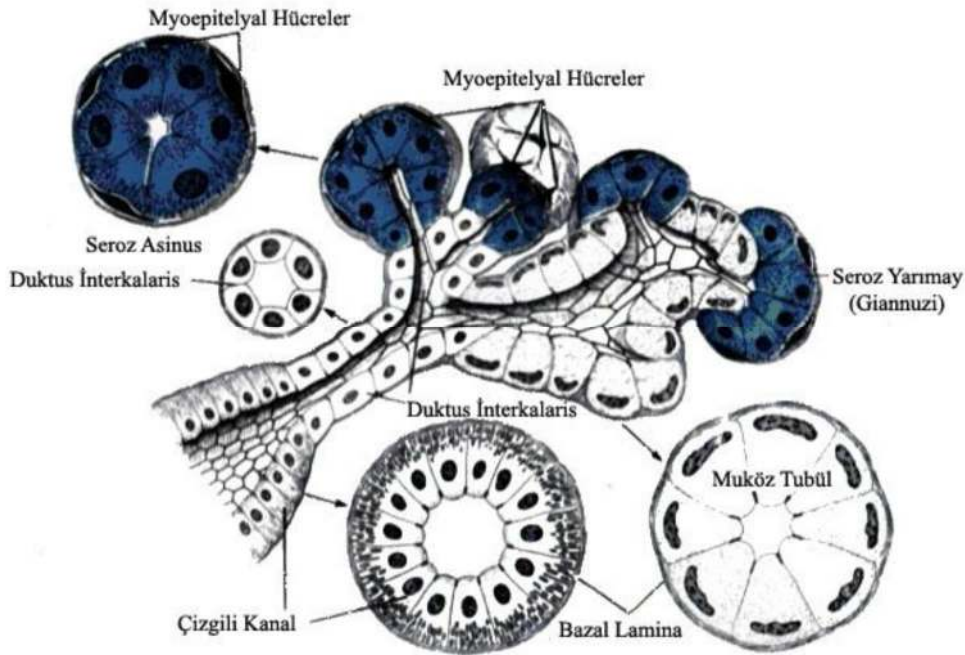
1.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi

Tükürük bezleri tübüler ve tübüloalveolar yapı ihtiva eden salgı bezleridir. Parankim, duktal, asiner ünit ve boşaltım kanallarından oluşur. Tükürük yapımı sekretuar ünitelerde gerçekleşir (18).

Sekretuar ünite (tükürük ünitesi), asiniler, miyoepitelyal hücreler, birleştirici kanallar, salgı kanalları ve boşaltıcı kanallarından oluşmaktadır. Asinilerden oluşan tükürük sekresyonunun drenajını sağlayan kanal sisteminin ilk basamağı olan birleştirici (intercalated) kanal, çizgili (striated) kanala daha sonra ise salgı boşaltıcı (excretory) kanala drene olur. Tükürük duktal sistemde su ve elektrolitle karışır ve strial kanallarda aktif sıvı salgılanmasını sağlarken, sıvı transportu interlobüler kanallarda olur (18).

Parotisin salgısı seröz, submandibular bezin salgısı serömüköz, minör bezlerin salgısı ise müköz olarak kabul edilir. Seröz hücrelerin şekilleri genellikle

piramidaldir ve geniş tabanları ile bazal lamina üzerinde otururlar. Apikal yüzeylerinde lümeneye bakan mikrovilluslar içerirler. Seröz hücrelerin ortasında lümen bulunan yapılara ise asinüs (alveolus) adı verilir. Müköz hücreler, kübik ya da prizmatiktirler ve nükleusları oval şekillidir. Genellikle bir lümen çevresinde silindirik olarak dizilerek tübüleri oluştururlar. Müköz hücreler tübüleri oluştururken, bunların son kısımları seröz hücreler tarafından örtülür ve seröz yarım ayları meydana gelir (Giannuzzi yarım ayı) (31). Tükürük bezlerinin bez ve kanal epitellerinin bazal lamina içinde 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 (21). 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 tübüleri ayıran bağ dokusu septumları içindeki interlobüler duktuslara açılırlar. Tükürük bezlerinin ana kanalı, sonunda ağız boşluğuna açılır ve keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür (32).



Şekil 2. Tükürük bezi sekretuar ünitesinin şematik yapısı (33)

1.2.1. Parotis Bezi

Parotis bezi fibröz bir kapsülle dallanmış asinilerden oluşan saf seröz bezdir. Asini hücreleri arasında sekretuvar kanalcıklar mevcuttur. Asiniler bir bazal lamina ile çevrili olup, bazal lamina ile arasında myoepitelyal hücreler (sepet hücre) yer alır. Bu hücreler sekresyonların salgılanmasında önemli rol alırlar (20). Parotis kapsülündeki bağ dokuda çok sayıda plazma ve lenfosit hücreleri bulunur. Plazma hücreleri IgA salgırlar. IgA seröz hücreler, sekretuvar komponentle birleşerek ağız boşluğunda bulunan patojenlere karşı immünolojik bir savunma mekanizmasını oluştururlar (21).

1.2.2. Submandibular Bez

Dallanmış tubulo-alveolar veya mikst tipte bir bezdir. Fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Asinilerin çoğunluğu seröz geri kalanları müközdür. Mikst asinilerde, seröz hücreler müköz hücrelerin dışında yarım ay şeklinde dizilmişlerdir. Buna “Gianuzzi yarım ayı” denir. Salgı yapan kısımları ise hem seröz hem de müköz hücreleri 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 (34). Submandibular ve sublingual bezde bulunurlar. Giannuzzi yarım aylarındaki lizozim enzimleri, bakterilerin hücre duvarının hidrolize edilmesinde görev alır (35).

1.2.3. Sublingual Bezler

Sublingual bez de mikst veya tubuloalveolar yapılı bir bezdir. Müköz asinüsler çoğunluktadır ve sadece seröz hücreden oluşmuş hiçbir asinüs içermezler. Bir veya daha fazla kanalcıklar halinde ağız mukozasına açılırlar. Seröz hücreler sadece müköz asinüslerin yarımalarında yer alırlar (21).

1.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürük salgısı major (parotis, submandibular, sublingual) ve minor tükürük bezleri tarafından yapılır. Bu salgının çoğu (%95) parotis ve submandibular bezler tarafından oluşturulur (36). Tükürük salgılanması otonom

sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Sekresyonun salgılanmasındaki efferent yolları otonom sinir sistemi ile ilgili sempatik ve parasempatik sinirler oluşturur. Ancak esas olarak parasempatik kolinerjik lifler, bol sulu tükürük üretimini sağlarlar. Parasempatik sistem parotisi, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezlerini inerve eder, direkt stimülasyon yapar. Buna karşın sempatik sistem, tükürük bezi kanalları çevresindeki kas liflerinin kontraksiyonunu stimüle ederek visköz ve mineralden zengin salgı üretmekle görevlidir (37).

Tükürük yiyecekleri yumuşatıp, amilaz ile parçalayarak sindirime yardımcı olur. Ayrıca oral mukozayı temizleme, bakterilerden koruma, tamponlama, diş hijyeni, tat duyusu ve oral kavitedeki bakterilerin kontrolü ile immün sisteme destek olmak gibi önemli fonksiyonları vardır (2). Oral mukozayı nemlendirerek ağız kuruluğuna engel olur (18). Amilaz (pityalin) tükürük bezlerinden salgılanır ve alfa 1-4 glikozit bağlarını hidrolize edip karbonhidratların sindirimini sağlar (2). Tükürük, yiyecek partiküllerinin eritilmesi sonucunda tat verici maddelerin tat reseptörlerine taşınmasını sağlar ve tat duyusunu başlatır. Bukkal ve farengeal mukozanın nemlendirmesi ve ıslatması sayesinde konuşma fonksiyonuna yardımcı olur (38).

Tükürük, mine için kalsiyum ve fosfat iyonlarının alışveriş ortamını da sağlar. Kalsiyum, fosfat, magnezyum, florür gibi tükürük iyonları minenin olgunlaşması için önemlidir. Bu dişte yüzey sertliğini ve geçirgenliğini artırır. Çürüklere karşı daha dirençli bir ortam oluşturur. Antibakteriyel bileşikler sayesinde dişte koruyucu tabaka oluşturarak, dişi korur. Tükürükte bulunan lizozim, IgA ve peroksidaz ağız hijyeni açısından önemlidir. Lizozim enzimi, bakterilerin hücre duvarını hidrolize ederek bakterilerden korur. IgA ise, mikroorganizmaların ağız mukozasına tutunmasına engel olur. Laktoferrin de bakterilerdeki demiri bağlayarak bakterilerin büyümesine engel olur (19).

Tükürük sekresyonunun azalması disfaji, diş çürüğü, oral kandidiyazis, aftöz stomatit, liken planus, ağızda yanma hissi ve tat bozukluğu gibi hastalıklara neden olur (39). Tükürük sekresyonunun artması sonucunda ağızda toplanan tükürük aspirasyon kaynağıdır ve aspirasyon pnömonisine neden olabilir (40).

1.4. Siyalore

Siyalore, tükürüğün ağızdan istemsiz olarak fazla salgılanmasıdır. Bebeklik çağında normal bir fenomen olup, oromotor olgunlaşma tamamlandıktan sonra genellikle 18 ile 30 ay arasındaki dönemlerde azalmaktadır. Bazı nörolojik bozukluklar şeklinde santral veya periferik patolojiler nedeniyle ortaya çıkar ve bu hastalarda önemli bir problemdir. Nörolojik disfonksiyonlu hasta grubunda orta veya şiddetli siyalore prevelansının %10 ila %37 arasında olduğu tahmin edilmektedir (41). Siyalore, Parkinson hastalığı, Serebral palsi ve Myastenia Gravis gibi nörolojik hastalıklarda ve antipsikotik ilaç kullanan hastalarda sıkça gözlenir (42). Siyalore tedavisi: medikal tedavi, botulinum toksin enjeksiyonu, timpanik nörektomi, duktal ligasyon, radyoterapi ve tükürük bezi eksizyonu gibi tedavileri içermektedir. Bu tedavi yöntemlerin amacı salgı üretimini baskılayıp, semptomları iyileştirmektir (43).

1.5. Picibanil (OK-432)

Picibanil, enflamasyon indükleyici bir ajandır ve lenfatik malformasyonlarda skleroterapi amacıyla kullanılmaktadır. OK-432, makrofajları ve lenfosit hücrelerini etkileyerek IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve IL-18 gibi çeşitli sitokinlerinin üretimini artırmaktadır. Lokal olarak uygulandığında orta şiddette inflamatuvar cevap oluşturur ve bunun sonucunda, endotel hasarına ve lenf kanallarının tıkanmasına yol açar. Böylece lenfatik malformasyonlarda skleroza neden olarak lezyonun küçülmesini sağlar (44).

Picibanil, A grubu streptokokus pyogenes bakterilerinden ısı ve penisilin ortamında üretilir. Bu kurutulup dondurularak oluşturulan biyolojik bir ajandır. İlk defa Okamoto ve Koshimara'nın çalışmaları sonucu üretilmiştir. Streptococcus pyogenes hücreleri penisilin ortamında 37° C'de 20 dk, 45° C'de 30 dk ısıtıldığında bu hücrelerin antitümoral aktivitesi artmakta buna karşılık toksin üretim kapasitesi azalmaktadır. Bu sayede insanda enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla kullanılmıştır (45, 46).

Picibanil dozu için kullanılan ölçü birimi Klinische Einheit (KE)' dir. 1 KE yaklaşık 1x10⁸ hücre içeren 0.1 mg dondurulmuş streptokoka karşılık gelir. OK-432 sistemik (intramüsküler, subkutan veya intradermal) uygulanabildiği gibi

spesifik kanserlerde intratümöral veya intraserözal olarak da uygulanabilir. OK-432, penisilin içerdiğinden aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır (47, 48).

Bu preparatın baş ve boyun bölgesindeki kistik lezyonlarda sklerozan etki oluşturma amacıyla intralezyonel uygulamaları ile başarılı sonuçlar alınmakta ve bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (49).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen ağırlıkları 2500-3500 gr (ortalama 3000 gr) arasında değişen 21 Yeni Zelanda türü erişkin tavşan üzerinde, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul'undan 04.12.2015 tarih ve 43 sayılı onay alınarak yapılmıştır. Çalışmada kullanılacak sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından temin edilmiştir. Denekler FÜDAM' da azami üçerli olmak üzere yedi ayrı kafese yerleştirilmiş, özel yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerde standart olarak beslenmişlerdir.

2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Çalışmaya alınan denekler rastgele yedişerli üç gruba ayrılmıştır. Denekler 5 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ve 2 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer İlaç, Türkiye) intramusküler verilerek uyutulmuş ve submandibular bezlerine 27 numara dental iğne kullanılarak ultrasonografi (USG) eşliğinde enjeksiyonlar yapılmıştır.

Grup I (n=7 denek, 14 gland): 3 hafta arayla iki kez 0.2 ml OK-432 uygulanmıştır.

Grup II (n=7 denek, 14 gland): 3 hafta arayla iki kez 0.5 ml OK-432 uygulanmıştır.

Grup III (Kontrol grubu, n=7 denek, 14 gland): 3 hafta arayla iki kez 0.5 ml serum fizyolojik uygulanmıştır.

2.3. Spesmenlerin Hazırlanması

Altı hafta sonra tüm deneklerin, Ulusal Araştırma Konseyi Laboratuvar Hayvan Kaynakları Enstitüsü Rehberi'ne uygun şekilde her iki submandibular bezleri total olarak eksize edilmiştir. Çalışmaya alınan deneklerin tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart teknik uygulanmıştır. Deneklerin submandibular bez lojuna uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilmiş ve %70 etanol 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 beze ulaşılmıştır. Ardından deneklerin submandibular bezleri total olarak eksize edilerek çıkarılmıştır.



şekil 3. İnsizyon yapılmış tavşanda submandibular bezin görüntüsü

Çıkarılan spesmenler tamponlanmış %10'luk formaldehit içinde 24 saat bekletilmiş ve daha sonra alkol, ksilen ve sıvı parafin takibinden sonra parafin bloklar haline getirilmiştir. Bu bloklardan 5µm kalınlığında kesitler alınarak, hematoxilen-eosin (H-E) ve mason-trichrome (M-T) ile boyanmıştır.

2.4. Spesmenlerin Değerlendirilmesi

Tüm spesmenler aynı uzman patolog tarafından ışık mikroskopuyla (Olympus, BX51, Japonya) x40, 100, 200, 1000 büyütmede aşağıdaki parametreler dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

1. Duktal enflamasyon varlığı
2. Asiner hücre enflamasyon varlığı
3. Fibrozis
4. Lipomatozis
5. Atrofi
6. Ödem

Yukardaki parametreler semikantitatif olarak değerlendirilmiş ve her parametre için değişiklik yoksa (-), hafif derecede değişiklik varsa (+), orta

derecede değişiklik varsa (++) , belirgin derecede değişiklik varsa (+++) puan olacak şekilde skorlanmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Version 21.0 for windows) programına yüklenmiştir. Grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Gruplara göre deneklerin submandibular bezlerinde meydana gelen histopatolojik değişiklik skorları Tablo 1’de, grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir.

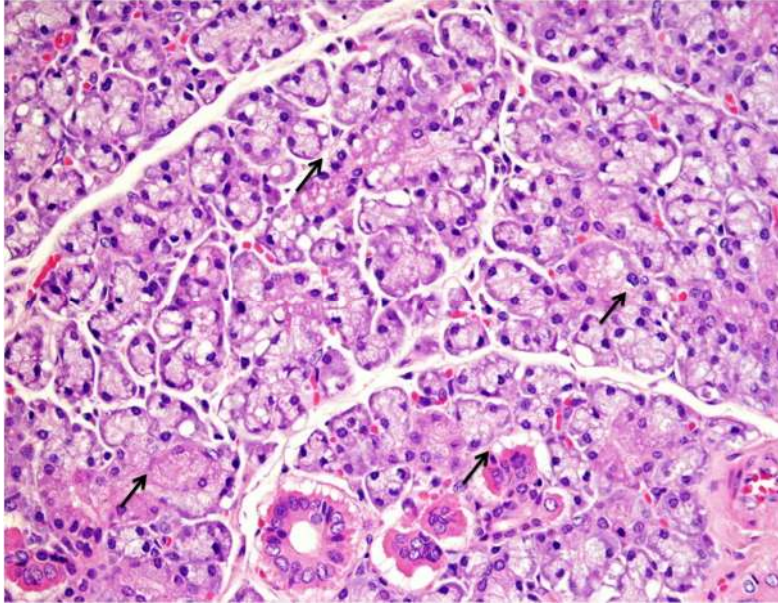
Tablo 1. Gruplara göre submandibular bezde görülen histopatolojik değişiklik skorları

Histopatolojik parametreler ve skorları	Gruplar		
	Grup I (n:7/14)	Grup II (n:7/14)	Grup III (n:7/14)
Ödem			
(-)	13	12	13
(+)	1	2	1
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0
Fibrozis			
(-)	14	13	14
(+)	0	1	0
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0
Duktal enflamasyon varlığı			
(-)	12	12	13
(+)	2	2	1
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0
Asiner hücre enflamasyonu varlığı			
(-)	13	12	13
(+)	1	2	1
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0
Lipomatozis			
(-)	14	13	14
(+)	0	1	0
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0
Atrofi			
(-)	14	13	14
(+)	0	1	0
(++)	0	0	0
(+++)	0	0	0

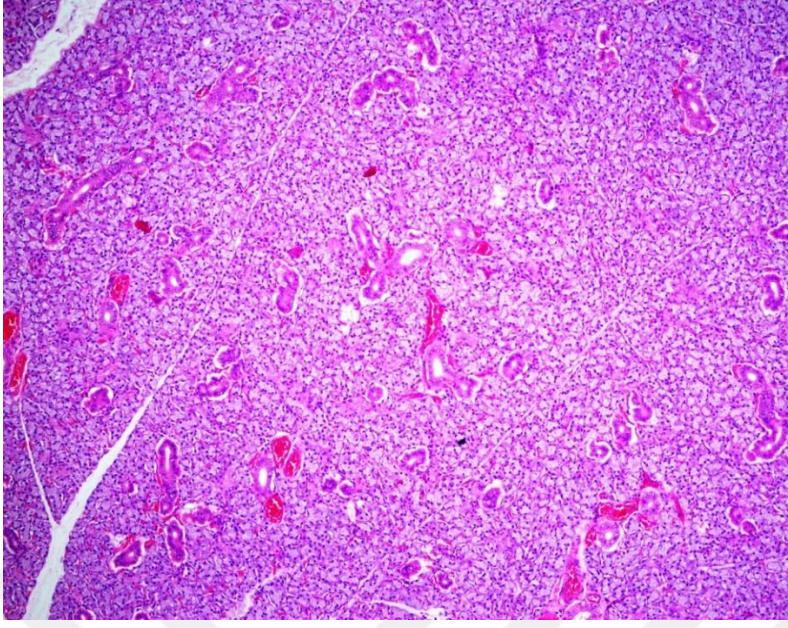
Tablo 2. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması

PARAMETRELER	Grup I	Grup II	Grup III	P
Ödem	0,07±0.26	0,14±0.36	0,07±0.26	0,28
Fibrozis	0,00±0.00	0,07±0.26	0,00±0.00	0,14
Duktal enflamasyon varlığı	0,14±0.36	0,21±0.42	0,71±0.26	0,68
Asiner hücre enflamasyon varlığı	0,71±0.26	0,14±0.36	0,71±0.27	0,68
Lipomatozis	0,00±0.00	0,07±0.26	0,00±0.00	0,33
Atrofi	0,00±0.00	0,07±0.26	0,00±0.00	0,14

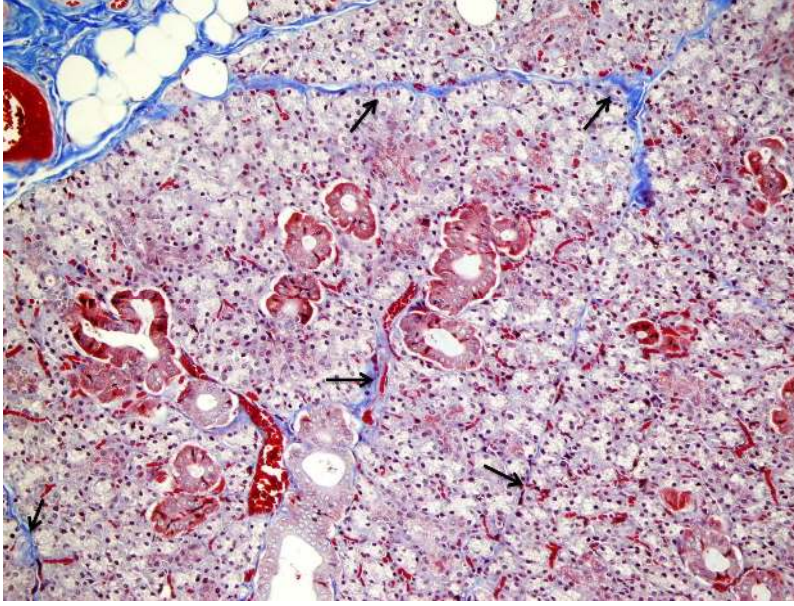
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



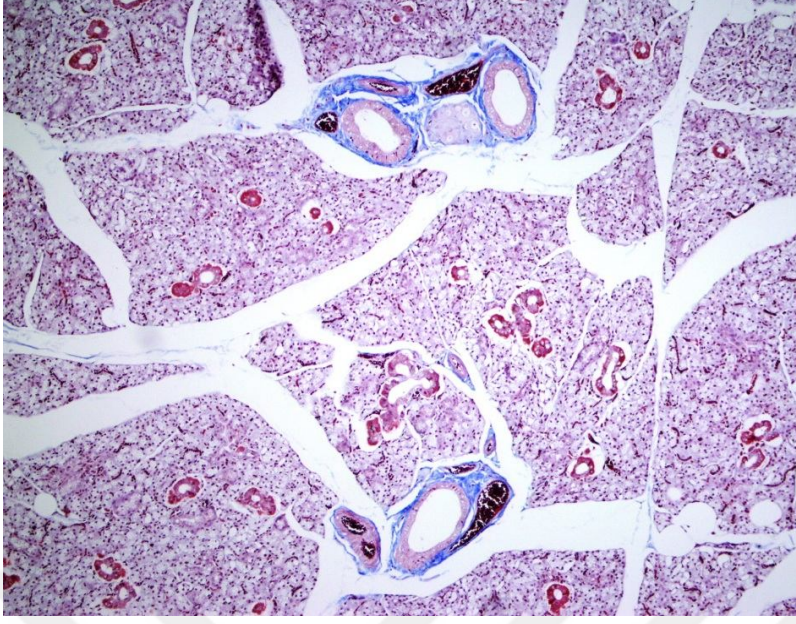
Şekil 4. Grup II tükürük bezinde asinüslerde hücreler arası ve asinüsler arası hafif düzeyde ödem (H.E X400)



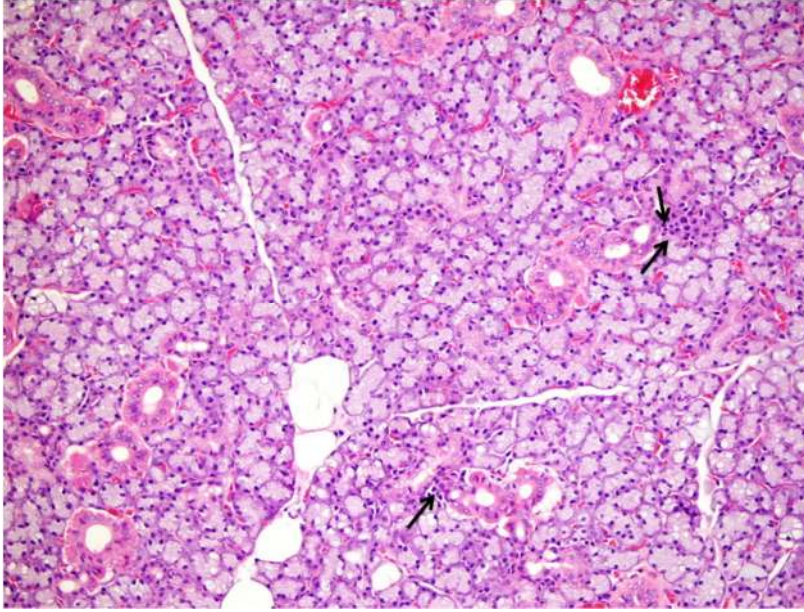
Şekil 5. Grup II tükürük bezinde ödemin görülmediği asinüslerin normal görünümü (H.E x10)



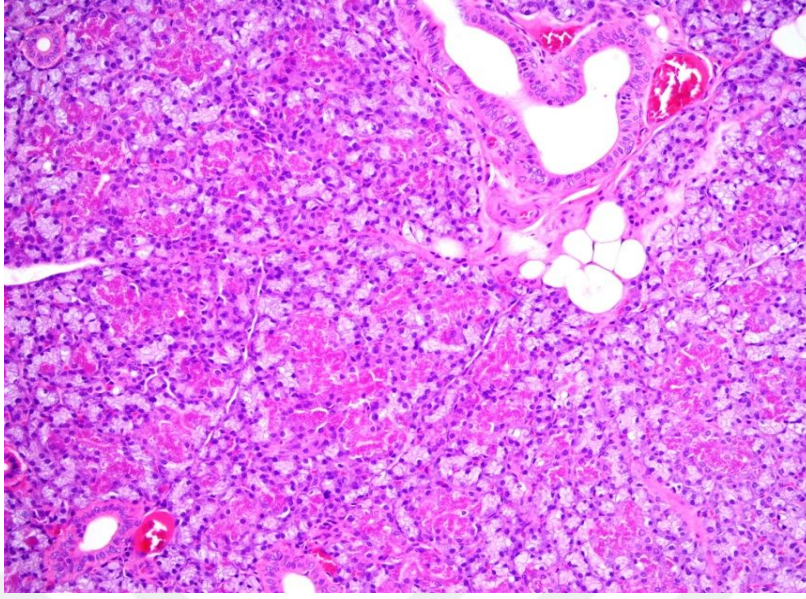
Şekil 6. Grup II tükürük bezinde asinüs yapıları, duktuslar ve damarlar etrafında hafif düzeyde fibrozis (M.T X100)



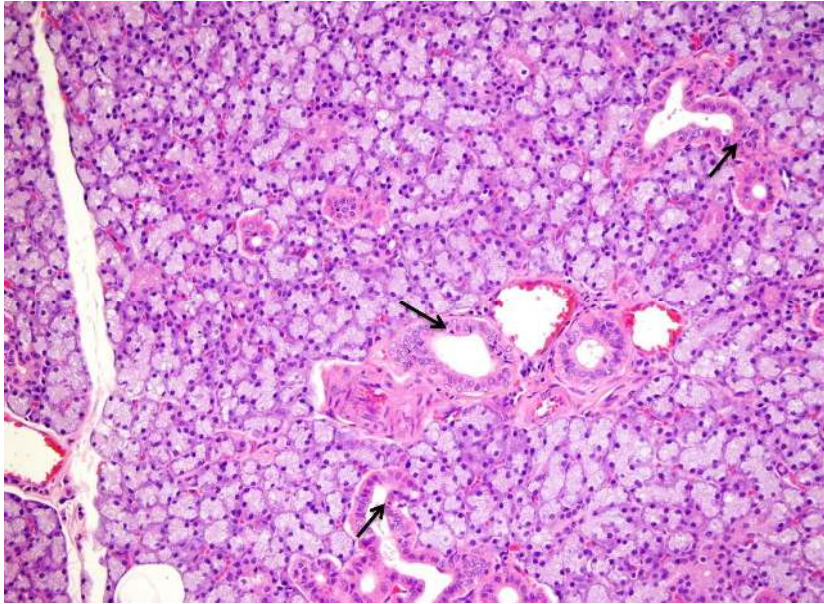
Şekil 7. Grup II türkürük bezinde fibrozisin olmadığı, asinus yapıları, duktuslar ve damarların normal görünümü (M.T X100)



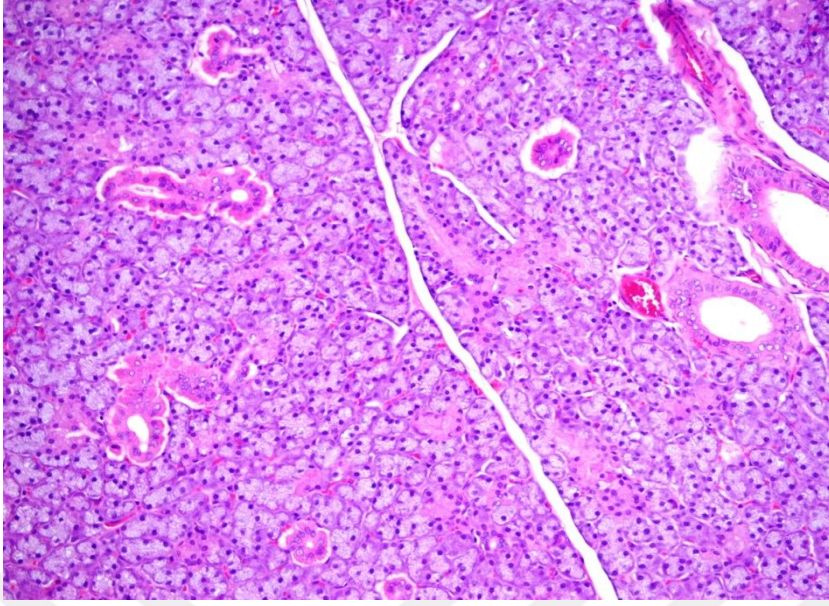
Şekil 8. Grup II türük bezinde asinüslerde seyrek lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E X200)



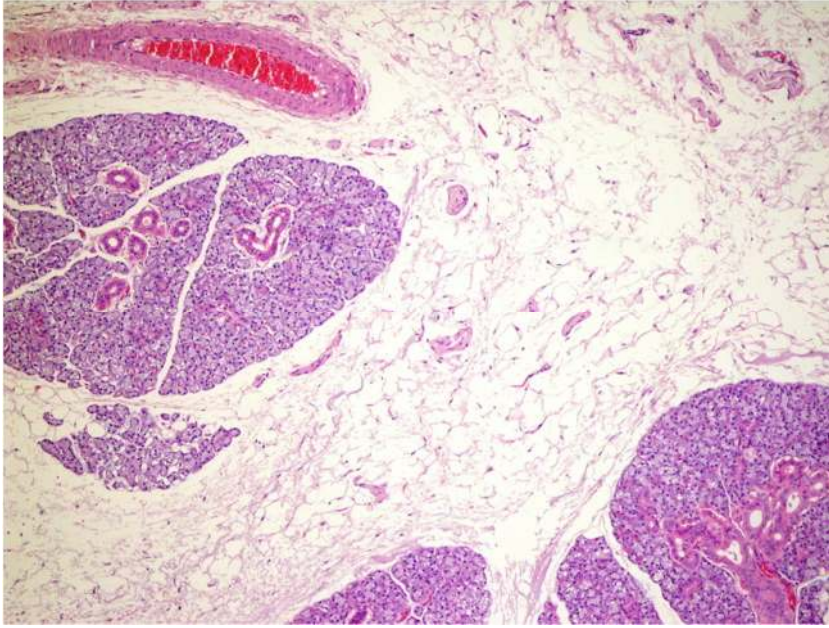
Şekil 9. Grup II tükürük bezinde lenfositik iltihabi hücre inflamasyonunun olmadığı asinüslerin normal görünümü (H.E x20)



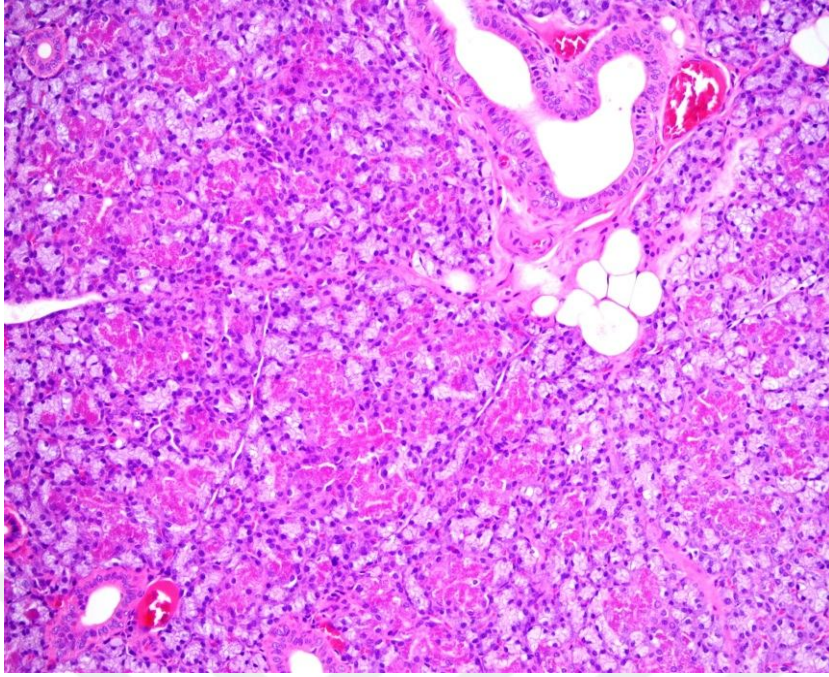
Şekil 10. Grup II tükürük bezinde duktuslarda seyrek lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E X200)



Şekil 11. Grup II tükürük bezinde lenfosittik iltihabi hücre inflamasyonunun olmadığı duktusların normal görünümü (H.E x20)



Şekil 12. Grup II tükürük bezinde asinüslerde fokal atrofi ve lipomatozis (H.E X100)



Şekil 13. Grup II tükürük bezinde fokal atrofi ve lipomatozisin olmadığı asinüslerin normal görünümü (H.E x20)

Çalışmamızda elde edilen histopatolojik değişiklikler baz alınarak yapılan histoskorlamada, gruplar arasında (Grup I, II, III) duktal enflamasyon, asiner hücre enflamasyonu, fibrozis, lipomatozis, atrofi ve ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Serebral palsy, Parkinson hastalığı ve Miyastenia Gravis gibi nörolojik hastalıklarda klinik olarak rahatsız edici düzeyde siyalore yakınması sıkça gözlenir (50). Siyalore dehidratasyon, ağız kokusu, ağız mukozasında çatlaklar, konuşma ve yutma güçlüğü, aspirasyon ve pnömoniye yol açabilir (51).

Parkinson hastalığında spontan yutma hızında azalma olması nedeniyle bu semptom görülür. Amyotrofik lateral skleroz (ALS), inme, serebral palsy, bulber ve psödobulber paralizde ise farengeal kaslarda inkordinasyon ve güçsüzlük olması sonucu siyalore gözlenir. Parkinson hastalarının %70'i, ALS hastalarının %20'si bu semptomdan yakınır (52, 53). Ayrıca yutma güçlüğü olan baş ve boyun tümörlü hastalarda, abondan bir tükürük sekresyonu görülebilir (54).

Siyalorde medikal tedavi olarak antihistaminik ve antikolinerjik ajanlar kullanılmaktadır. Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörlerini bloke ederek tükürük salgısını azaltır. Oral antikolinerjik ilaçlar tükürük sekresyonunu azaltabilir ancak görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, unutkanlık ve kardiyak yan etkileri oldukça fazladır. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır ve bazı sistemik hastalıklarda kontrendikedir (55-57). Bu amaçla atropin, benzotropin, hiyosin hidrobromür (skopolamin) ve glikopirolat gibi antikolinerjik ilaçlar kullanılabilir (58). Skopolamin asetilkolinin parasempatik etkilerini bloklayarak tükürük sekresyonunu azaltır (59). Markkanen ve ark. (60), skopolaminin lokal olarak uygulanmasının, çiğneme hareketlerinin katkısıyla daha etkili olduğunu bildirmiştir. Zeppetella (61) ise nebulize olarak uygulanan skopolaminin, transdermal uygulamaya göre daha etkili olduğunu bildirilmiştir. Medikal tedavide kullanılan diğer bir ajan glikopirolat kullanmanın avantajı ise diğer ajanlara göre etkisinin daha uzun olması; kan-beyin bariyerini daha az geçerek sedasyon, sersemlik ve huzursuzluk gibi yan etkilerinin daha az görülmesidir (62, 63). Tscheng (64), glikopirolatın, diğer ajanlara göre yan etkisinin daha az olduğunu göstermiştir ve ilk seçenek olarak glikopirolat tedavisini önermiş; benzotropin tedavisinin ise ikinci seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini savunmuştur (64).

Bushara (65), 1997 yılında siyalore tedavisinde ilk olarak Botulinum Toxininin (BoNT) kullanıldığını rapor etmiştir. Tükürük bezlerinin içine yapılan

botulinum toksin enjeksiyonu siyalore tedavisinde iyi sonuçlar veren ve minimal komplikasyonu olan bir tedavi seçeneğidir. Botulinum toksini nöromüsküler kavşakta asetilkolin salgılanmasını engeller ve parasempatik innervasyonu bloke eder. Bu ajan, aynı zamanda siyalosel, Frey sendromu ve ranula gibi tükürük patolojinin tedavisinde de kullanılmaktadır. Başlangıçta blefarospazm, servikal distoni ve spazmodik disfoni gibi nöromüsküler bozuklukları tedavi etmek için kullanılmıştır. Ayrıca periorbital kırışıklıkları azaltmak için yüz estetiğinde de kullanılır. Tintner ve ark. (66), klinik çalışmalarında, Parkinson ve ALS'li hastalarda uygulanan BoNT enjeksiyonun siyalore semptomlarını önemli derecede azalttığını göstermiştir. Verma ve ark. (67), serebral palsili çocuklarda USG eşliğinde parotis ve submandibular beze BoNT uygulamıştır ve siyalorenin azaldığını raporlamıştır. Petracca ve ark. (68), 2004-2012 yılları arasında siyaloreli hastalarda BoNT uzun dönem etkinliğini araştıran 65 çalışmayı incelemiş ve uzun dönemde tedavinin etkili olduğunu bildirmiştir. İntraparotid BoNT-A enjeksiyonunun USG eşliğinde yapılmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (69).

Siyalore tedavisinde, major tükürük bezlerine parasempatik innervasyonu engellemek için cerrahi teknikler de bulunmaktadır. Timpanik nörektomi tekniği orta kulakta timpanomeatal flep eleve edildikten sonra sinir kesisi yapılan bir tekniktir. Timpanik plexus ve korda timpani sinir eksizyonu tek başına ya da submandibuler bez eksizyonu gibi diğer işlemlerle birlikte yapılabilir. Tek taraflı ya da iki taraflı eksizyon seçenekleri bulunur (70). Wallenborn (71), timpanik sinir kesisi sonrası parotiste atrofi geliştiğini göstermiştir. Kronik siyalore kontrolü için major tükürük bezlerine parasempatik innervasyon blokajı birçok yazar tarafından öne sürülmüştür. Townsend ve ark. (72), 20 hastada tad duyusunu korumak için unilateral nörektomi gerçekleştirmiş ve %65 oranında başarı sağlamışlardır. Friedman ve Kaplan (73), iki hastada tek taraflı korda timpani kesisiyle beraber bilateral timpanik nörektomiye kombine uygulamış ve %100 başarı elde etmişlerdir. Toremalm ve Bjerre (74), 15 hastada bilateral korda timpani kesisi yapmış ve %47 başarı bildirmişlerdir. Bu yöntemin başarısız olmasının en olası nedeni timpanik plexus liflerinin eksik çıkarılmasıdır. İşitme kaybı olası bir komplikasyondur. Bu nedenle bu yöntemin işitme sorunu olan

hastalarda uygulanması önerilmemektedir. Timpanik nörektominin tat kaybına neden olması da bu yöntemin kullanılmasını kısıtlamıştır (75). Başlangıçta yüksek başarı oranına rağmen, tek başına kullanılan nörektominin uzun dönem sonuçları oldukça kötüdür (76).

Andersen ve ark. (77), siyaloreli 18 ALS hastasının tükürük bezlerine radyoterapi uygulamıştır. Parotis ve submandibuler bezlerin posterior kısımlarının 7-7.5 Gy dozla ışınlaması ile bir hasta dışında, sürekli bir ağız kuruluğu olmadan sekresyonda düzelmeyi sağlamışlardır. Borg ve Hirst (78), radyoterapinin sekonder malignite, büyüme geriliği, kserostomi, mukozit, radyasyon çürükleri ve osteoradyonekroz yapma riski olması nedeniyle çocuklarda uygulanması önermemektedir. Sınırlı bir yaşam beklentisi olan yaşlı hastalarda, uzun vadeli yan etkileri beklenmediğinden düşünülebilir. Neppelberg ve ark.(79), ALS'li siyaloreli hastalarda radyoterapi sonuçlarının etkili ve güvenli olduğunu bildirmiştir. Literatürde, ALS hastalığında siyalore için radyoterapi etkinliğinin %74 ile %88 arasında olduğu bildirilmiştir (80). Bourry ve ark.(81), ALS'li hastaların tükürük bezlerine 17 ay boyunca 16 Gy doz radyoterapi uygulamış ve %65 başarı sağlamıştır. Stone ve O'Leary (82), ALS'li hastalarda yaptıkları meta-analizde botulinum ve radyoterapi tedavilerini incelemiştir. Botulinum tedavisi alan hastalarda ortalama üçüncü ayda, radyoterapi alan hastalarda ise ortalama altıncı ayda tükürük sekresyonda azalma olduğunu bildirmiştir. Radyasyonun dozu, tipi ve uygulama şekline göre tükürük bezinde oluşturduğu etki değişmektedir (83). Yapılan histolojik incelemelerde radyoterapinin asinüslerdeki seröz hücrelerde degranülasyon ve disrupsiyon yaptığı görülmüştür (84). Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde yapılan histopatolojik incelemede epitelde skuamöz metaplazi ve rejeneratif değişiklikler görülmüştür. Kronik dönemde periduktal fibrozis ve asinüslerin histolojik yapısında bozulma olduğu bu olayların sonucunda da tükürük bezinde fibrozis ve atrofi geliştiği bildirilmiştir (85, 86). Roesink ve ark. (87), guinea pigleri 4-16 hafta boyunca radyasyona maruz bırakmışlar ve sonucunda parotis bezinin toplam ağırlığının ve asiner hücre sayısının belirgin olarak azaldığını belirtmişlerdir.

Siyalore için duktal ligasyon tekniği de uygulanmaktadır. Bu yöntemde submandibular orifis posterioruna horizontal insizyon yapılarak wharton kanalı

bulunur, 4.0 ipek ile ligasyon ve bipolar koter ile diatermi yapılır. Parotis bezi için stenon kanalına yakın insizyon yapıp ligasyon yapılabilir. Uygulama sırasında kanal içine stent yerleştirilirse işlem daha da başarılı olur (88). Submandibuler duktus ligasyonu tek başına veya kombine yapılan bir işlemdir. Yapılan çalışmalarda başarı oranının %75-89 arasında olduğu bildirilmiştir (89, 90). Klem ve Mair (91), parotis ve submandibular kanalda kombine ligasyon tekniğini bildirmişlerlerdir. Beş hasta üzerinde yaptıkları bu çalışmada önemli bir komplikasyon olmadığını ve %100 başarı elde ettiklerini belirtmişlerdir. Kok ve ark. (92), daha büyük bir vaka serisinde %81 başarı oranı bildirmiştir. Bu yöntem aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda daha fazla tavsiye edilmektedir. Saskia ve ark. (93), submandibular gland duktus relaksasyonu ile kombine sunlingual gland eksizyon tekniğini serebral palsili 52 çocuk hastada uygulamış ve bu tekniği önermişlerdir. Ancak bu teknikte ranula, ağrı, sialodenit ve sialodenozis gibi komplikasyonlar bildirmiştir (94).

Chang ve Wong (95), bilateral parotis kanalına 7 veya 10 watt intraduktal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulamış ve hastaların tümünde geçici fasiyal ödem oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bir hastada hematoma, iki hastada enfeksiyon ve iki hastada kist formasyonu saptamışlardır.

Sialoreyi kontrol etmek için yapılan cerrahi tedaviler arasında en yaygın olarak kullanılan submandibulektomi ile beraber yapılan parotis duktus ligasyonudur (96, 97). Submandibuler bez eksizyonu gibi invaziv yöntemler medikal tedaviye cevap vermeyen şiddetli semptomlu hastalar için tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (98). Manrique ve Sato (99), serebral palsili çocuk hastalarda submandibulektomi ile kombine parotis duktus ligasyonu yöntemini uygulamış ve bu yöntemin alt solunum yolu aspirasyonunu önlediğini bildirmişlerdir. Formister ve ark. (100), bilateral submandibuler gland eksizyonu ile kombine parotis duktus ligasyonunun, tek başına yapılan bilateral submandibular gland eksizyonundan üstün olmadığını savunmuştur. Bununla birlikte her iki yöntemin de BTX-A enjeksiyon tedavisinden daha etkili olduğunu gözlemişlerdir. Bu tedavi yöntemi etkili olmasına rağmen, işlemin invaziv olması ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle hastalar açısından sıkıntı vericidir (101, 102).

Tükürük bezi patolojilerinde sklerozan ajanların kullanımı tam olarak araştırılmamıştır. Oysaki bu ilaçlar doku reaksiyonu, enflamasyon, atrofi ve hipofonksiyon yaparak siyalore tedavisinde etkili bir alternatif yöntem olabilirler. Bowling ve ark. (103), intraduktal tetrasiklin tedavisi sonrası tükürük bezlerini histopatolojik olarak incelemiş ve asiner hücrelerde atrofi ve enflamasyon olduğunu bildirmişlerdir. Quinn ve Graham (104), kronik sialoadenitli dört çocuk ve altı yetişkin hastaya, intraduktal tetrasiklin uygulamış, bu hastaların semptomlarının tekrarlamadığını saptamışlardır. Wang ve ark. (105) ise farklı bir sklerozan ajan olan metil menekşeyi kullanmış ve % 1 metil menekşenin retrograd intraduktal enjeksiyonuyla tükürük bezlerinde total atrofi geliştiğini savunmuşlardır. Doymamış yağlı asiti olan etanolamin oleat (EO) lokal sklerozan bir ajandır. Lokal fibrozis ve enflamasyon oluşturduğu için çeşitli hastalıkların tedavisinde skleroterapik ajan olarak kullanılmaktadır (106). Abbas ve ark. (107), EO'nun tükürük bezinde kalıcı fibrozis ve skar yaparak medikal siyaloadenektomi yapabileceğini savunmuşlardır. Güçlü ve ark. (55) ise kemoteropatik bir ajan olan ve sklerotik etkileri bulunan bleomisin, tavşan tükürük bezindeki etkilerini araştırmıştır. Submandibular glanda enjekte edilen bleomisin histopatolojik olarak tükürük bezinde apoptozis, fibrozis ve enflamasyona neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanılan OK-432 ise tükürük bezlerinde fibrozis, enflamasyon ve atrofiye yol açmamıştır.

Skleroterapik ajanların ultrason rehberliğinde yapılması tedavinin etkinliğini ve güvenliğini artırır. Transduktal enjeksiyon genellikle tavsiye edilmemektir (98). USG eşliğinde doğrudan uygulama, retrograd uygulama ile karşılaştırıldığında, doğrudan uygulama dozun daha iyi kontrolüne imkan tanır. Reflü ihtimali nedeniyle retrograd yöntem etkin doz için daha zordur. Ancak, retrograd yöntem tüm duktal sisteme yayılır ve tüm asiner hücrelere ulaşma avantajına sahiptir (56). Biz de çalışmamızda OK-432 uygulamasını USG altında yaptık. Böylece enjeksiyonların tükürük bezine yapıldığından emin olduk.

OK-432, malign tümörlü hastaların tedavisinde immünoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır ve antitümöral etkisi sayesinde günümüzde skleroterapi uygulamalarında yerini almıştır. OK-432 sıklıkla baş ve boyun bölgesindeki kistik lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu materyal endotelial hücreler üzerinde

enflamasyona neden olarak kist duvarını destrükte etmekte, fibrozis oluşmakta ve böylece lezyonun küçülmesini sağlamaktadır (109). Perkins ve ark. (110), OK-432 ile makrokistik lezyonlarda tam yanıt, mikrokistik lezyonlarda ise daha düşük bir yanıt alındığını bildirmişlerdir. Literatürde OK-432'nin ranula tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (111, 112). Chang ve ark. (113), rekürren ya da progresyon gösteren tiroid nodülüne sahip 48 hastada OK-432 kullanarak nodül boyutunda küçülme olduğunu savunmuşlardır. Şengül ve ark. (114) ise tavşan konkasına OK-432 enjeksiyonu yapmış ve OK-432'nin konkalarda fibrozise yol açtığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise submandibuler beze uygulanan OK-432'nin fibrozise yol açmadığı görülmüştür.

Literatürde OK-432 kullanımının tükürük bezlerinin histopatolojisi üzerine etkileri hakkında herhangi bir çalışma yoktur. Ancak OK-432'nin özellikle kist duvarında enflamasyona neden olarak fibrozise yol açtığı bilinmektedir. Bu bilgiye dayanarak bu çalışmada OK-432'nin submandibuler bez duktuslarında da enflamasyona yol açarak fibrozise neden olabileceğini ve böylece siyalore tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir ajan olabileceğini düşündük. Ancak çalışmamızın sonucunda submandibuler bezlere uygulanan OK-432'nin bezlerde enflamasyon, fibrozis ve atrofiye neden olmadığını bu nedenle de siyalore tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir ajan olmayacağını saptadık. Bu nedenle de bu konuda daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Lee KJ. Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi. Önerci M (Çeviren). Tükürük Bezinin Benign ve Malign Hastalıkları. Sekizinci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevleri, 2004: 535-566.
2. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İzmir: Asya Tıp Kitabevi, 2007; 590-622.
3. Edgar WM. Saliva: it's secretion, composition and functions. Br Dent J 1992; 172: 305-312.
4. Reatimo S, Kontinnen YT. Distribution of lactoferrin in human salivary glands. Histochemistry 1980; 66: 285-291.
5. Symmers WC. Alimentary Tract Systemic Path. 3rd Edition, Newyork: Churchill Livingstone, 1987: 189-203.
6. Victor PE, Mariano SH. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. First press, Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 2008; 451-453.
7. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 1214–1218.
8. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 treatment for unresectable lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1991; 26: 263–270.
9. Arey LB. Developmental anatomy a textbook and laboratory manual of embryology. Revised 7th ed, Philadelphia: WB Saunders Inc, 1974: 226-242.
10. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. Development in disease of the salivary glands. Head Face Med 2010; 6: 1-7.

11. Elluru GR, Kumar M. Physiology of the salivary glands. Aggarwal A (editor). Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. Fourth Edition, Elsevier Mosby, 2005: 1292-1312.
12. Junqueira L. Basic histology. Text and atlas. First press, New York: Carneiro J Tenth, 2003: 325-327.
13. English GM. Otolaryngology. Harper Row Publ. First press, Maryland: Hagerstown, 1976: 705-708.
14. Calcagni ML, Rossi G, Giuda D. Salivary gland disorders. Murray IPC, ELL PJ (editors). Nuclear Medicine In Clinical Diagnosis And Treatment. Second ed, London: Churchill Livingstone, 1998: 399-403.
15. Kuruvilla A. Tuberculosis of intraparotid lymph nodes. J Laryng Otol 1985; 95: 1165-1170.
16. Kontis TC, Johns M. Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Third Edition. Byron J Bailey (editor). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001: 429-436.
17. Anson BJ, Mcvay C. Surgical anatomy. First press, Maryland: W.B. Saunders Company, 1971: 83-97.
18. Cummings CW. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Koç C (Çeviren). Tükürük Bezleri. 2. Cilt. 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007:1293-1403.
19. Kaya S. Tükürük Bezi Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1997: 15-83.
20. De May RM. The arts and science of cytopathology. First press, Chicago. 1996: 658-685.
21. Williams HK, Connor R, Edmondson H. Chronic sclerosing sialoadenitis of the submandibular and parotid gland. Oral Surg J 2000; 89: 720-723.

22. Abramson AL, Goodman M, Kolodny H. Sjogren's syndrome. Arch Otolaryngol 1968; 88: 117-125.
23. Kontis TC. Head and Neck Surgery–Otolaryngology. BJ Bailey (editor). Anatomy and Physiology Of Salivary Glands. First press, Philadelphia: Lippincott Comp, 1993: 447-463.
24. Gray H. Anatomy of the Human Body. 29th Edition, Lea and Febiger 1973: 1185-1189.
25. Berry MR, Scott J (ed). School of Dentistry Book. First press, Liverpool. 2004: 106-108.
26. Ballntyne J. Scott- Brown's Diseases of the Ear. Groves J.(editor). Nose and Throat. 4th Edition, Butterworths 1984: 288-293.
27. Ballanger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 13th edition. Lea and Febiger, 1985: 229-294.
28. Johns ME. The salivary glands: anatomy and embryology. Otolaryngol Clin North Am 1972; 10: 261-271.
29. 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.
30. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Major Salivary Glands. Sternberg S (ed). Histology For Pathologists. New York: Raven Press, 1992: 459-462.
31. 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.
32. Rice DH. Salivary gland physiology. Otolaryngol Clin North Am 1998; 10: 1077-1079.

33. Moussa A. Salivary gland cytology: a color atlas. First press, New Jersey: Wiley-Blackwell 2011: 2-13.
34. Schneyer LH, Schneyer CA. Secretory mechanisms of salivary glands. First press, Newyork: Acad Press, 1967: 286- 302.
35. De May RM. The arts and science of cytopathology. First press, Chicago: Academy Press, 1996: 658-685.
36. Bell G, Emslie-Smith D, Paterson C. Mouth, oesophagus and swallowing. In: Bell G, Emslie-Smith D, Paterson C (editors). Textbook of Physiology. 10th edition. New York: Churchill Livingstone, 1980: 36-42.
37. Persson M, Osterberg T, Granerus AK. Influence of Parkinson's disease on oral health. Acta Odontol Scand 1992; 50: 37-42.
38. Matuso R, Yamauchi Y, Morimoto T. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Crit Rev Biol Med 2000; 11: 216-229.
39. Jensena JL, Barkvoll P. Clinical implications of dry mouth: oral mucosal diseases. New York Acad Sci 1998; 842: 156-162.
40. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1996; 27: 41-50.
41. Van de Heyning PH, Marquet JF, Creten WL. Drooling in children with cerebral palsy. Acta Otorhinolaryngol Belg 1980; 34691- 34705.
42. Guidubaldi A. Botulinum toxin a versus in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26: 313-319.
43. Barbero P. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. J Neurol 2015; 262: 2662-2667.

44. Nakahara S, Tsunoda T, Baba T, Asabe S, Tahara H. Dendritic cells stimulated with a bacterial product, OK-432, efficiently induce cytotoxic T lymphocytes specific to tumor rejection peptide. *Cancer Res* 2003; 63: 4112-4118.
45. Banieghbal B, Davies MR. Guidelines of the successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 2: 103–107.
46. Okamoto H, Shoin S, Koshimura S, Shimizu R. Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn J Microbiol* 1967; 11: 323-336.
47. Okamoto H, Minami M, Shoin S, Koshimura S, Shimizu R. Experimental anticancer studies Part XXXI. On the streptococcal preparation having potent anticancer activity. *Jpn J Exp Med* 1966; 36: 175-186.
48. Kurokawa T, Hattori T, Furue H. Clinical experiences with the streptococcal anticancer preparation, OK-432. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 211-220.
49. Rebuffini E, Zuccarino L, Grecchi E. Picibanil (OK-432) in the treatment of head and neck lymphangiomas in children. *Dent Res J* 2012; 9: 192–196.
50. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. Diseases of the salivary glands. First press, New York: Thieme, 1986. 442-443.
51. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2628-2634.
52. Gupta AD, Visvanathan R. Botulinum toxin for foot dystonia in patients with Parkinson's disease having deep brain stimulation: A case series and a pilot study. *J Rehabil Med* 2016; 48: 559-562.
53. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 204-207.

54. Kızılay A, Aladağ İ, Özturan O. Parotidektomi sonrası gelişen tükürük fistülünün botulinum toksini ile iyileşmesi. KBB İhtis Derg 2003; 10: 78-81.
55. Güçlü O, Muratlı A, Arık D, Tekin K, Erdogan H, Dereköy FS. Sclerotic effect of bleomycin on the submandibular gland: An experimental model. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77: 943–946.
56. Blasco PA, Stansbury JC. Glycopyrrolate treatment of chronic drooling. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 932-935.
57. Lewis DW, Fontana C, Mehallick LK, Everett Y. Transdermal scopolamine for reduction of drooling in developmentally delayed children. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 484-486.
58. Rogers D, Shramko J. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhoea. Pharmacotherapy 2000; 20: 1092–1095.
59. Jongerius PH, van Tiel P, van Limbeek J, Gabreëls FJ, Rotteveel JJ. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. Arch Dis Child 2003; 88: 911-914.
60. Markkanen YJ, Pihlajamäki K. Oral scopolamine hydrobromide solution as an antisialagogic agent in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63: 417–420.
61. Zeppetella G. Nebulized scopolamine in the management of oral dribbling: three case reports. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 293–295.
62. Yagiela JA. ADA guide to dental therapeutics. Maxwell L (editor). Agents affecting salivation. 2nd ed, Chicago: American Dental Association 2000: 198-205.
63. Blissit KT, Tillery E, Latham C, Pacheco-Perez J. Glycopyrrolate for treatment of clozapine-induced sialorrhea in adults. Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1282-1287.

64. Tscheng DZ. Sialorrhea-Therapeutic Drug Options. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1785-1790.
65. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997; 48: 337-339.
66. Tintner R, Gross R, Winzer UF. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: A double blind randomized trial. *Neurology* 2005; 65: 765-767.
67. Verma A, Steele J. Botulinum toxin improves sialorrhea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 34: 235-237.
68. Petracca M, Guidubaldi A, Ricciardi L, Ialongo T, Del Grande A, Mulas D et al. Botulinum Toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. *Toxicon* 2015; 107: 129-140.
69. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clinic Neurol Neurosurg* 2004; 106: 93-96.
70. Sellars SL. Surgery of sialorrhoea. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 1107-1109.
71. Wallenborn WM. Parotid gland atrophy produced by transtympanic destruction of tympanic plexus. *Laryngoscope* 1968; 78: 132-144.
72. Townsend GL, Morimoto AM, Kraleman H. Management of sialorrhea in mentally retarded patients by transtympanic neurectomy. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 776-779.
73. Friedman WH, Kaplan B. Tympanic neurectomy: Correction for drooling in cerebral palsy. *NY J Med* 1975; 75: 2419-2422.

74. Toremalm NG, Bjerre I. Surgical elimination of drooling. *Laryngoscope* 1976; 86: 104-112.
75. Grant R, Miller S, Simpson D, Lamey PJ, Bone I. The effect of chorda tympani section on ipsilateral and contralateral salivary secretion and taste in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1058-1062.
76. Parisier SC, Blitzer A, Binder WJ, Freidman WF, Marovitz WF. Tympanic neurectomy and chorda tympanectomy for the control of drooling. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 273-277.
77. Andersen PM, Gronberg H, Franzen L, Funegard U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci* 2001; 191: 111-114.
78. Borg M, Hirst F. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41: 1113-1119.
79. Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1373-1377.
80. Stalpers LJA, Moser EC. Results of radiotherapy for drooling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2002; 58: 1308-1310.
81. Bourry N, Guy N, Achard JL, Verrelle P, Clavelou P, Lapeyre M. Salivary glands radiotherapy to reduce sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: Dose and energy. *Cancer Radiother* 2013; 17: 191-195.
82. Stone CA, O'Leary N. Systematic review of the effectiveness of botulinum toxin or radiotherapy for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 246-258.
83. Lin CC, Sun SS, Kao A, Lee CC. Impaired salivary function in patients with non insulin dependent diabetes mellitus with xerostomia. *J Diabet Compl* 2002; 16: 176-179.

84. Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care*. 2015; 60: 446-454.
85. Erkan AN, Cakmak O, Kayaselcuk F, Koksall F, Ozluoglu L. Bilateral parotid gland tuberculosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 487–489.
86. Ord RA. Salivary Gland Disease. Fonseca RJ (ed). *Oral and Maxillofacial Surgery*. New York: St. Louis, W.B. Saunders Company 2000: 273-293.
87. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. 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.
88. Khan WU, Islam A, Fu A, Blonski DC, Zaheer S, McCann CA et al. Four-Duct Ligation for the Treatment of Sialorrhea in Children. *JAMA. Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 278-283.
89. Ekedahl C. Surgical treatment of drooling. *Acta Otolaryngol* 1974; 77: 215-220.
90. Crysdale WS, Raveh E, McCann C, Roske L, Kotler A. Management of drooling in individuals with neurodisability: a surgical experience. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 379-383.
91. Klem C, Mair EA. Four-duct ligation: A simple and effective treatment for chronic aspiration from sialorrhea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 796-800.
92. Shirley WP, Hill JS, Woolley AL, Wiatrak BJ. Success and complications of four-duct ligation for sialorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 1-6.

93. Kok SE, Burg JJ, Hulst K, Erasmus CE, Hoogen FJ. The impact of submandibular duct relocation on drooling and the well-being of children with neurodevelopmental disabilities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 88: 173-178.
94. Shirley WP, Hill JS, Woolley AL, Wiatrak BJ. Success and complications of four-duct ligation for sialorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 1-6.
95. Chang CJ, May-Kuen Wong aA. Intraductal laser photocoagulation of the bilateral parotid ducts for reduction of drooling in patients with cerebral palsy. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 907-913.
96. Gerber ME, Gaugler CM, Myer RT, Cotton RT. Chronic aspiration in children. When are bilateral submandibular gland excision and parotid duct ligation indicated. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1368–1371.
97. Stern Y, Feinmesse R, Collins M, Shott SR, Cotton RT. Bilateral submandibular gland excision with parotid duct ligation for treatment of sialorrhea in children: long-term results, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 801–803.
98. Noonan K, Prunty S, Ha JF, Vijayasekaran S. Surgical management of chronic salivary aspiration. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2014; 78: 2079–2082.
99. Manrique D, Sato J. Salivary gland surgery for control of chronic pulmonary aspiration in children with cerebral palsy. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1192–1194.
100. Formier EJ, Dahl JP, Rose AS. Surgical management of chronic sialorrhea in pediatric patients: 10- year experience from one tertiary care institution. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1387–1392.

101. Mullins WM, Gross CW, Moore JM. Long-term follow-up of tympanic neurectomy for sialorrhea. *Laryngoscope* 1979; 89: 1219-1223.
102. Wilkie TF, Brody GS. The surgical treatment of drooling. A ten-year review. *Plast Reconstr Surg* 1977; 59: 791-797.
103. Bowling DM, Ferry G, Rauch SD, Goodman ML. Intraductal tetracycline therapy for the treatment of chronic recurrent parotitis, *Ear Nose Throat J* 1994; 73: 262–274.
104. Quinn JH, Graham R. Recurrent suppurative parotitis treated by intraductal antibiotics. *J Oral Surg* 1973; 31: 36–39.
105. Wang S, Li J, Zhu X, Zhao Z, Sun T, Dong H et al. Gland atrophy following retrograde injection of methyl violet as a treatment in chronic obstructive parotitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 276–281.
106. Brown B, Sharifi R, Lee M. Ethanolamine oleate sclerotherapy of renal cyst. *J Urol* 1995; 153: 385–386.
107. Abbas F, Farid R, Nada I, El-Sharnouby M. Evaluation of ethanolamine oleate sclerotherapy on the submandibular glands of canines as a potential therapy for sialorrhea. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2013; 77: 351–355.
108. Winterholler MG, Erbguth FJ, Wolf S, Kat S. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in ALS: serious side effects of transductal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 417-418.
109. Ryoma Y, Moriya Y, Okamoto M, Kanaya I, Saito M, Sato M. Biological effect of OK-432 (picibanil) and possible application to dendritic cell therapy. *Anticancer Res* 2004; 24: 3295–3301.
110. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL, Hoffer FA, Egbert MA. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 795-803.

111. Parekh D, Stewart M, Joseph C, Lawson HH. Plunging ranula: a report of 3 cases and a review of the literature. *Br J Surg* 1987; 74: 307-309.
112. Yoshimura Y, Obara S, Kondoh T. A comparison of three methods used for treatment of the ranula. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 280-282.
113. Chang HS, Yoon JH, Chung WY, Park CS. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule. *Yonsei Med J* 1998; 39: 367-371.
114. Sengul S, Kaygusuz I, Akin MM, Yalcin S, Karlidag T, Keles E. The effect of OK-432 (Picibanil) injection on the histopathology of nasal turbinate. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 1208-1212.

6. ÖZGEÇMİŞ

Bingöl'ün Genç ilçesinde 22.04.1988 yılında doğdum. İlkokulu Yunus Emre İlk Okulunda bitirdim. Ortaokulu Atatürk İlk Öğretim Okulunda tamamladım. 2005 yılında Otlukbeli Lisesinden mezun oldum. 2005 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. Daha sonra girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

