

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ**

**TÜKRÜK BEZİ KİTLELERİNDE İNCE İĞNE
ASPIRASYON SİTOLOJİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Candan ELMALI
PATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**YRD. DOÇ. DR. İ. Ebru ÇAKIR
TEZ DANIŞMANI**

MALATYA- 2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ

**TÜKRÜK BEZİ KİTLELERİNDE İNCE İĞNE
ASPIRASYON SİTOLOJİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Candan ELMALI
PATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**YRD. DOÇ. DR. İ.Ebru ÇAKIR
TEZ DANIŞMANI**

TABLolar LİSTESİ	II
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	II
KISALTMALAR:	III
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Tükruk bezleri embriyolojisi:	2
2.2. Tükruk bezleri anatomisi:	3
2. 3. Tükruk bezlerinin histolojisi:	4
2. 4. Tükruk Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	5
2. 5. TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI.....	6
2.5.1. Tükruk bezlerinin non-neoplastik lezyonları:.....	6
2.5.2 Tükruk Bezlerinin Neoplastik Lezyonları	9
2.6. Tükruk Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	12
2.7. Benign Tükruk Bezi Tümörleri	17
2.8. Malign Tükruk Bezi Tümörleri:	20
3. MATERYAL METOD.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY	51
9. KAYNAKLAR	52

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sitolojik ve histopatolojik sonuçlara göre olguların dağılımları	28
Tablo 2: Benign lezyonların Histopatolojik ve Sitolojik Tanılarının Karşılaştırılması ...	31
Tablo 3: Malign lezyonların Histopatolojik ve Sitolojik Tanılarının Karşılaştırılması ..	33
Tablo 4: Sito-histopatolojik olarak uyumsuzluk gösteren vakalar	34
Tablo 5: Sitolojik olarak yeterlilik taşımayan olguların histopatolojik tanıları.....	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Lezyonların glandlara göre dağılımları	26
Şekil 2: Yaş gruplarına göre histopatolojik dağılım	27
Şekil 3: Histopatolojik tanıların glandlara göre dağılımı	29
Şekil 4: Histolojik tanıların cinsiyet dağılımları.....	29

KISALTMALAR:

İİAS:	İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
AKK:	Adenoid Kistik Karsinom
PA:	Pleomorfik Adenom
MEC:	Mukoepidermoid Karsinom
SCC:	Skvamöz hücreli karsinom
MGG:	May-Grünwald-Giemsa
HE:	Hematoksilen- Eosin
EBV:	Epstein- Barr virus
PAP:	Papanicolaou

1. GİRİŞ

Tükrük bezleri majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Majör tükrük bezleri parotis, submandibuler ve sublingual bezlerdir. Minör tükrük bezleri ise oral ve farengial mukoza boyunca dağılmış olup, baş ve boyun bölgesinde hem işlevleri hem de patolojileri ile çok önemli bir yer tutarlar. Tüm bu bezler inflamasyon ya da neoplazmların gelişimine açıktır. Tükrük bezinde kitle oluşturan nedenler oldukça geniş bir hastalık grubudur. Majör tükrük bezi tümörleri tüm baş boyun tümörlerinin %3-4'ünü oluşturur. Tükrük bezi malign tümörleri ise tüm vücut malignitelerinin %4'üdür (1). Non-neoplastik orijinli, fokal ve yaygın büyümeler de, kitle lezyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden baş-boyun bölgesi kitle lezyonu ile başvuran hastada kitlenin tükrük bezi orijinli olması ihtimali yüksektir. Tükrük bezi kitlelerine tanısallık yaklaşımında klinik ve radyolojik bulguların yanısıra doğru bir tedavi planının yapılabilmesi için patolojik tanıya gereksinim vardır. Bu anlamda ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) tükrük bezi kitlelerinde tercih edilen ilk basamak tanı yöntemidir (1).

Biz bu çalışmada, 2007-2010 yılları arasında, tükrük bezinde kitle nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmış vakalarda, sitoloji sonuçlarını, rezeksiyon materyallerindeki histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırarak retrospektif olarak değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tükürük bezleri embriyolojisi:

Canlılarda tükürük bezleri amfibianlardan itibaren mevcut olup, türler arasında farklılıklar gösterir. Parotis bezi sadece memelilerde mevcuttur. Bezlerin kökenini oluşturan germ hücreleri ile ilgili çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Parotis bezinin ektodermal, sublingual ve submandibular bezlerin ektodermal ve endodermal orjinli olduğu bildirilmiştir. Her iki gland için ortak görüş daha çok ektodermal orjinli olduğu yönündedir. Ağız boşluğunu döşeyen epitelin proliferasyonu ile oluşan solid hücre kümeleri mezenkim içine doğru yönelerek bez taslağını oluştururlar. Majör ve minör tükürük bezleri esas olarak benzer şekilde gelişme gösterirler. Primordial parotis, submandibular ve sublingual bezler gelişimin 6.-8. haftalarında oluşur. Önce parotis, sonra submandibular daha sonra sublingual glandlar, 10. haftada ise minör tükürük bezi gelişir (2).

Tükürük bezlerinin gelişimi üç evreye ayrılır. Birinci evre bezin belirmesi ve dikotomik dallanmış duktus tomurcuklarıyla gelişimini içerir. İkinci evrede bez daha fazla diferansiye olur, duktus kanalizasyonu ve erken lobül oluşumu görülür. Bu evre yedinci aya kadar sürer ve bezin fonksiyonel birimlerinin oluştuğu dönemi de içerir. Üçüncü evre sekizinci ayda başlar ve asinilerin farklılaşması ve glandların olgunlaşması görülür(2).

Konnektif doku bu dönemde belirgin olarak azalır. Tükrük bezlerinin tam olgunlaşması doğumdan sonra da devam eder (3). Parotis beziyle yakın komşuluktaki servikal lenf nodları eş zamanlı olarak mezodermden gelişir (4). Parotis bezinin geç enkapsüle olması intraparotid lenf nodlarını ve lenf nodları içerisinde epitelial tükrük bezlerinin sık olmasını açıklar (4).

2.2. Tükrük bezleri anatomisi:

Tükrük bezleri yaygın dağılım gösterir. Majör tükrük bezleri parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir.

Tükrük bezlerinin en büyüğü olan parotis bezi, ortalama olarak 14-28 gr'dır. Bu bez yüzün yan tarafında, dış kulak yolunun kısmen önünde ve kısmen de aşağısında yer alır. Parotis bezi, derin boyun fasyası ile süreklilik arz eden fibröz bir kapsül (parotis fasya) ile sarılmıştır (5,6). Bez yüzeysel ve derin olmak üzere iki bölümden oluşur. Bezin ana parçası ramus mandibula ile processus mastoideus arasında sıkışmıştır. Bu bölge parotis bezi dışında, n. facialis ve dalları, duyuşal ve otonomik sinirler, eksternal karotis arter ve dalları, retromandibuler (posterior fasyal) ven ve parotis lenf nodlarını içerir. Parotis bezinin esas kanalı (Stensen) oral kavite içerisinde 2. maksiller molar dişin karşısına açılır (6).

Submandibuler bez yaklaşık 7-8 gr ağırlığında, mandibula angulusu ön ve altında, trigonum submandibularede yerleşmiştir. Submandibular glandlar Warthon kanalı ile dil kökündeki karunkula sublingualise açılır (5).

Sublingual bez, ağız tabanında frenulum linguae'nın iki yanında yer alır, yaklaşık 3gr ağırlığındadır. Belirgin bir kapsülü yoktur. Boşaltıcı kanalı 8-20 duktustan oluşur. En kalın duktusuna sublingualis majör (Bartholin kanalı), diğer kanallara sublingualis minör (Rivinus kanalı) denir. Bartholin kanalı submandibular duktus ile karunkula sublingualise, diğer kanallar doğrudan plika sublingualise açılır (6).

Minör tükrük bezleri labial, bukkal, palatin ve lingual olmak üzere başlıca dört grup halindedir. Kendi küçük duktusları ile doğrudan ağız boşluğuna açılırlar ve bu nedenle merokrin bezler grubuna dâhil 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 (3).

2. 3. Tükrük bezlerinin histolojisi:

Tükrük bezleri çok sayıda sekretuar birimlerin bir araya gelmesi ile karakterize birleşik ekzokrin tübülo-asiner glandlardır. Bu birimler sekresyonların üretildiği asinilerden ve sekresyonu oral kaviteye taşıyan elektrolit ile su konsantrasyonunu regüle eden duktus sisteminden oluşur. Tükrük bezleri sekretuar birimlerin baskınlığına göre seröz, müköz ve mikst olarak üç kategoride sınıflandırılır (3).

Seröz olanlar amilaz, müköz olanlar sialomüsin içerir. Duktus sistemi intralobüler ve interlobüler iki kısımdan oluşur. İntralobüler kısım interkalar ve çizgili duktuslardan oluşur ve metabolik aktivitelerinden dolayı sekretuar duktus olarak adlandırılır. İnterkale duktuslar doğrudan asinilerle temas halindedir (3).

2. 3. 1. Parotis bezi:

Esas olarak seröz tiptir, bir miktar müköz birim içerir. Seröz asiniler belirgin bir bazal membran ile çevrili armut şekilli epitelyal hücre gruplarından oluşur. Epitelyal hücrelerin bazal nükleusu ve bazofilik (PAS-pozitif) zimojen granülleri ile dolu bir sitoplazması vardır. Asiner hücrelerin sitoplazmasındaki zimojen granüllerde amilaz (ptyalin), lizozim ve laktoferrin gibi diğer enzimler de bulunur (7,8). Müköz asiniler sitoplazmalarında farklı konsantrasyonda asid siyalomüsin (müsikarmin ve alcian blue ile pozitif), nötral siyalomüsinler (PAS pozitif) içerir. Sekresyon bu lümeninden interkalar duktuslara drene olur. Ekskresyonda asiniler ile bazal membran arasında yer alan myoepitelyal hücrelerin kasılması önemli rol oynar (1).

2. 3. 2. Submandibuler bez:

Mikst bir bez olup fibröz bir kapsül bezi çevreler. Parankimi septalarla lobüllere ayrılır, asinilerin çoğunluğu seröz, geri kalanları müközdür (3).

Seröz hücreler oksifilik granüllü (PAS pozitif) hücrelere sahiptirler. Müköz asiniler parlak ve boyasız görünen damlacıklar içerirler, bunlar ancak mukus boyası ile boyanırlar (1,3).

Mikst asinilerde, seröz hücreler müköz hücrelerin dışında yarım ay şeklinde dizilmişlerdir. Buna “Gianuzzi yarımayı” denir, hematoksilen-eozin boyasında müköz

hücreler soluk mavi renkte, seröz hücreler ise bunların etrafında koyu pembe yarım ay şeklinde görülürler. Wharton kanalı iki sıralı yüksek prizmatik, distalde ise çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Çevresinde elastik lifler içeren gevşek bir bazal membran yer alır. Distalde düz kas lifleri bulunur. Ayrıca ostiuma yakın parçasında geniş divertiküller görülür (3).

2. 3. 3. Sublingual bez:

Sublingual bez mikst bir bezdir. Diğer tükürük bezlerinden daha değişik bir yapıdadır. Müköz asinileri serözlerden daha fazladır. Sekretuar tubülleri mikst veya saf müközdür. Saf seröz asini nadir veya yoktur (3).

2. 4. Tükürük Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Tükürük bezleri yerleşimleri nedeni ile gözle görülebilecek bölgelerde olduklarından patolojilerinin anlaşılması kolaydır. Tükürük bezi hastalıklarının tanısında anamnez, klinik bulgular ve bezlerin fizik muayenesi tanı için faydalı bilgiler verir. Tanı güçlüğü çekilen durumlarda radyoloji ve laboratuvar incelemeler gibi yardımcı tanı yöntemlerine başvurulur (1). Pratik olarak yöntemler genellikle parotis ve submandibuler bezleri ilgilendirir (9).

Tükürük bezlerinde tanı yöntemleri :

1- Anamnez

2- Fizik-sistemik muayene

3- Şimik yöntemler

- a) Analitik incelemeler
- b) Histoşimik incelemeler
- c) Radyohistolojik incelemeler

4- Fizyolojik yöntemler

- a) Sialometri
- b) Radyosialometri

5- Bakteriyolojik incelemeler

6- Diagnostik görüntüleme yöntemleri (sialografi, ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), anjiyografi, sintigrafi, pozitron emission tomografi (PET) .

7-Patolojik incelemeler:

- a) -İnce iğne aspirasyon sitolojisi
- b) -Frozen section (FS)
- c) -Eksizyonel biyopsi

İnce iğne aspirasyon sitolojisi benign ve malign tümörlerin ayırt edilmesinde çok yardımcıdır. Hastalar tarafından kolay tolere edilmesi, hızlı sonuç vermesi, komplikasyonlarının minimal olması nedeniyle tükürük bezi kitlelerinin preoperatif tanısında ilk aşama tanı yöntemi olarak yaygın kullanılmaktadır.

Frozen inceleme tükürük bezi kitlelerinde pre-operatif net tanı almamış durumlarda ameliyat sırasında ameliyatın planlanması için yapılır. Frozen tarzında yapılacak biyopsiler kısmen faydalı olabilirse de özellikle mikst tümörlerde malignite hakkında kesin fikir verilemeyebilir. Frozen kesitleri daima tümör kapsül ve çevre dokulardan geçmeli ve tümörün etrafa olan invazyonu araştırılmalıdır. Kesitler tümörün ortasından alınmamalıdır (1).

Eksizyonel biyopsi tükürük bezi kitlelerinde bazı nedenlerle üstünlük kazanır. Tam eksizyon ile tümörün parçalanması veya kesilmesi olmadığından rekürens riski çok azalır. Hastaların büyük çoğunluğunda total eksizyon yeterli olur. Tükürük bezi tümörlerinde kesinlikle insizyonel biyopsi yapılmaz. Cilde infiltrate, daha önceden biyopsi yapılmış ve tanısı şüpheli veya inoperabl durumlarda insizyonel biyopsi yapılabilir (1).

2. 5. TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI

2. 5. 1. Tükürük bezlerinin non-neoplastik lezyonları:

2. 5. 1. 1. Heterotopi:

İntranodal ve ektranodal olmak üzere iki grupta incelenir (10). İntranodal tipi daha sık görülür. İnfantlarda parotis glandı içinde ve çevresindeki neredeyse bütün lenf nodlarında tükürük bezi dokusu bulunur (11). Yetişkinlerde de buna yakın sıklıkta görülür. Ektranodal heterotopi baş ve boyundaki lokalizasyonuna göre yüksek ve alçak olmak üzere iki grupta incelenir. Yüksek heterotopi mandibula, maksilla, kulak, palatin

tonsil, myohyoid kas, pituiter gland ve serebella pontin köşede yerleşir. Düşük heterotropinin en sık görüldüğü lokalizasyon sağ sternokleidomastoid kasın sternoklavikular ekleme yakın medial sınırı civarındır (12). Normal lokalizasyonda görülen bütün patolojik değişiklikler (kistik değişiklik, onkositik metaplazi, duktal hiperplazi ve neoplazm) heterotopik dokuda da görülür (13). Heterotropik dokunun en sık görülen neoplazisi ise Warthin tümörüdür (13,14,15).

2. 5. 1. 2. Sialolitiazis:

Taş oluşumu sıklıkla majör tükürük bezi duktuslarında, bazen multisentrik ve bilateral olmak üzere tüm tükürük bezlerinde görülebilir (16,17). Mikroskopik olarak dilate duktuslar, epitelde skuamöz metaplazi ve orta-ağır derecede kronik inflamasyon ile değişken derecede asinus destrüksiyonu görülür (18,19).

2. 5. 1. 3. Sialadenit:

Akut sialadenit tek bir beze lokalize olabileceği gibi (genellikle parotis veya submandibular gland), sistemik bir enfeksiyona da eşlik edebilir. Viral sialadenit Paramiksovirusler, Epstein-Barr Virus (EBV), Coxsackie virus, İnfluenza A ve Parainfluenza virüsleri tarafından oluşturulabilir (20). Akut süpüratif sialadenite genellikle *S. aureus*, Streptokok ve gram-negatif bakteriler neden olur. Dehidratasyon, malnutrisyon, immunosüpresyon ve sialolitiazis de sialadenit için predispozan faktörlerdir (20).

Kronik sialadenit tükürük bezinin hafif lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir ve değişik derecelerde parankimal atrofi, fibrozis ve mikrotaşlar görülür. Kronik sklerotik sialadenit (Kuttner's tumor) submandibular glandda, duktusların tek taraflı olarak lenfosit ve plazma hücreleriyle infiltrasyonu ile karakterizedir (21). Sklerozan polikistik adenozis çoğunlukla parotis bezinde görülen, dilate ve hiperplastik duktal ve asiner yapıları saran fibrohyalinize bir stroma ile karakterize bir durumdur. Apokrin metaplazi ve kribriform gelişim paterni görülür (22). Granülomatöz sialadenit tüberküloz, sarkoidoz, mikozlar ya da duktusların malign tümörü veya taş ile obstruksiyonları sonucu oluşabilir (23).

2. 5. 1. 4. Benign lenfoepitelyal kist:

Parotis ve üst servikal lenf nodlarında görülen, skuamöz ya da glanduler epitel ile döşeli, belirgin germinal merkezleri bulunan lenfoid hiperplazi tarafından çevrelenen multilokule kistik oluşumlardır (24, 25, 26).

2. 5. 1. 5. HIV ile ilişkili lenfoepitelyal kist:

Bu durumdaki morfolojik değişiklikler basit lenfoepitelyal kist benzeri olabileceği gibi, Mikulicz hastalığında görülen solid lenfoepitelyal lezyonlar gibi ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir (27, 28).

2. 5. 1. 6. Mikulicz Hastalığı ve Sjögren Sendromu:

Mikulicz hastalığı tükürük bezleri ve lakrimal bezlerin yavaş büyümesi ile karakterize bir durumdur (29). Bu büyüme çoğunlukla simetrik ve bilateraldir, fakat unilateral ve lokalize de olabilir. Mikroskopik olarak iki kardinal değişiklik mevcut olup bunlar belirgin lenfoid infiltrasyon ve epimyoepitelyal adalardır (30). Bu bulgular kısaca MESA olarak adlandırılır. Lenfoid doku çok sayıda belirgin germinal merkez, mikst popülasyonda B ve T lenfositleri, dentritik hücre ve histiyositler içerir. Epimyoepitelyal adalar monositoid B lenfositler tarafından çevrelenen ve infiltre edilen solid epitelyal adalar olarak görülürler (30). Mikulicz hastalığı tek başına görülebileceği gibi Sjögren sendromunun bir komponenti olarak da görülebilir (31, 32).

2. 5. 1. 7. Diğer non-neoplastik lezyonları:

Reaktif lenfadenit, keratinöz kistler, amiloidozis, nodüler fasiit, inflamatuvar psödotümör, Rosai-Dorfman hastalığı ve adenomatöz duktal hiperplazi tükürük bezlerinde görülen diğer hastalıklardır (19).

2.5.2 Tükrük Bezlerinin Neoplastik Lezyonları

2.5.2.1. Genel Özellikler

Tükrük bezinde farklı tümör tipleri görülebilmekte, hatta bazen belli bir tümör kitlesi içinde çarpıcı morfolojik değişiklikler izlenebilmektedir. Bazı benign tümörlerin dedifferansiyasyonu ve malignensiye dönüşme yatkınlığı, bazı tümörlerin ise rölatif olarak nadirliğinden dolayı histopatolojik teşhis oldukça zorlaşmaktadır (33).

Tükrük bezlerinin önemli bir kısmı bifazik (epiteliyal ve myoepiteliyal) hücre komponenti içerir. Myoepitel hücre komponentinin bulunması morfolojiyi çeşitlendirici ve tanıyı güçleştirici bir özelliktir. Myoepiteliyal farklılaşma var ise matriks üretimi vardır, daha az vaskülarite gösterirler, sınırlı invaziv gelişim yaparlar ve genellikle düşük dereceli tümörlerdir. Myoepitelial hücreler pleomorfik adenoma, myoepitelyoma ve adenoid kistik karsinoma gibi tümörlerde ana komponenti oluştururlar. Onkositik farklılaşan benign tümörler, mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli karsinom ve duktus hücreli karsinom gibi tümörlerde myoepitelial farklılaşma görülmez. Benign tükrük bezi tümörleri sınırlı veya kapsüllüdür. Minör glandlarda görülen benign tükrük bezi tümörleri ve pleomorfik adenomalarda sınırlılık tam olmayabilir. Malign tükrük bezi tümörlerinde invazyon paternleri tümörün natürü açısından önemli ipuçları verir. Nodüler yapılar halinde invazyonun, invazyon olarak değerlendirilmesi güç olabilir, ancak bu patern düşük dereceli tümörler ve myoepitelyal farklılaşmalı tümörlerde görülür, düzensiz infiltratif gelişim ise yüksek dereceli tümörlerde rastlanır. Tükrük bezi tümörlerinin mukoza ve epitel ile ilişkisi, tümörün natürünü belirlemede önemlidir. Mukoza ve deride ülserasyon oluşturan ve epiteli invaze edenlerin büyük kısmı maligndir (19).

Perinöral invazyon tükrük bezi tümörlerinde özellikle adenoid kistik karsinomda ve polimorfik düşük dereceli adenokarsinomda sık görülür. Mukoepidermoid karsinomda görülmesi tümörün yüksek dereceli olduğunu gösterir. Hiçbir benign tümörde perinöral invazyon görülmediğinden malignite için tanısal bir bulgudur. Ayrıca perinöral invazyon lokal nüks riskinin bir göstergesidir (33-19).

Majör tükrük bezi tümörleri tüm baş boyun tümörlerinin %3-4'ünü oluşturur ve hastaların ortalama yaşları malign tümörler için 55, benign tümörler için 40' dır. Parotiste görülen tümörlerin yaklaşık %25'i maligndir (34). Tükrük bezi tümörleri

parotiste submandibuler bezden 12 kez daha sık olup çoğu benignedir ve büyük oranda benign mikst tümördür (33,35).

Eneroth'un bildirdiği 2632 vakalık tükruk bezi tümörleri serisinde malignite insidansı parotis bezi için %17, submandibuler bez için %38 ve damak tükruk bezleri için %44 olarak bulunmuştur (36).

Minör tükruk bezi tümörlerinde malignite olasılığı majörlere göre daha yüksektir. Malignite insidansının en fazla olduğu bez sublingual bezdir (35). Parotisin en sık görülen malign tümörü mukoepidermoid karsinomdur, bunu sırasıyla andifferansiye ve asinik hücreli karsinom takip eder. Adenoid kistik karsinom, çoğunlukla submandibuler ve damağın malign tükruk bezi tümörüdür (37).

Çoğu tükruk bezi tümörü unilateral ve tektir, fakat Warthin tümörü sıklıkla bilateral ve multipl olabilir, ancak bu özellik benign mikst tümör ve asinik hücreli karsinomda da görülebilir (38).

Minör tükruk bezi tümörleri sert ve yumuşak damak, yanak, gingiva, dil, tonsilleri içeren oral kavite içerisinde herhangi bir yerde bulunabilir ve sıklığı bu sahalardaki normal glandüler dokunun miktarı ile orantılıdır ve bu da sert damakta daha sık bulunmalarını izah eder.

Çeşitli tipte tükruk bezi tümörleri majör tükruk bezi etrafında ya da içerisindeki lenf nodlarında ve ektopik tükruk bezinde de tanımlanmıştır. Warthin tümörü en sık görülen tiptir, fakat sebasesöz lenfadenoma, benign mikst tümör, bazal hücreli adenoma, asinik hücreli karsinom ve mukoepidermoid karsinom da tanımlanmıştır (39,40).

2.5.2.2. Tükruk bezi tümörlerinin etiyolojisi:

Tükruk bezi tümörlerinin etiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir ve olası bazı etkenler suçlanmıştır. Bunlar, enfeksiyonlar, obstrüktif veya travmatik nedenler, genetik faktörler, virüsler (EBV), iyonize radyasyon maruziyeti, mesleki maruziyet (lastik, metal endüstrisi, nikel maruziyeti, saç-güzellik işinde olanlar, vs.), yaşam stili, beslenme (A avitaminozu), hormonlar (östrojen) olup nadir görülen lenfoepitelyoma benzeri karsinom hariç, yüksek riskli gruplar tanımlanamamıştır (41). Çocukluk çağındaki radyoterapiyi takiben pleomorfik adenomun ve diğer tümörlerin insidansının arttığını gösteren çalışmalar vardır (42,43). Çocuklarda en sık görülen parotis tümörü

pleomorfik adenomdur fakat çocuklarda malignite oranı daha yüksektir, yine özellikle atom bombasına maruz kalanlar arasında mukoepidermoid karsinom sıklığında artış bildirilmiştir. Tümör supresör genlerinin mutasyonları karsinom gelişiminde önemli rol oynar. Bunlar arasında p53 geni, normal dokuda hücrelerin büyümesini düzenlemektedir. Bu genin tümör suprese edici fonksiyonunun mutasyon sonucu ortadan kalkması karsinom oluşması için gerekli ortamı sağlar. Benign tümörlerde p53 geni ekspresyonu bulunamamıştır. Malign mikst tümörlerde p53 geni ekspresyonu görülür. Aynı şekilde adenoid kistik kanserlerin etyopatogenezinde de p53 tümör supresyon geni mutasyonu etken olabilir (19).

2.5.2.3. Tükrük bezi neoplazmlarının histogenezi ile ilgili görüşler:

Tükrük bezlerinden gelişen tümörlerin histogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konuda ileri sürülen hipotezler ışık ve elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelere dayanır(1).

Karsinom hücreleri fonksiyonel ve morfolojik yönden çoğunlukla geliştikleri hücrelere benzerler. Tümörlerin gelişiminde genel olarak, iki hipotez vardır: Birinci hipoteze göre neoplazmlar tükrük bezinin matür diferansiye kısımlarından, ikinci hipoteze göre ise iyi diferansiye ekskretuar duktus ve interkalar duktustaki rezerv hücrelerden gelişirler (1,2).

Pleomorfik adenomda, elektron mikroskopik incelemelerde, epitelyal ve miyoepitelyal olmak üzere iki tip hücre olduğu saptanmıştır. Ayrıca mezenkimal hücreler yer alır. Myoepitelial hücreler, mezenkimal metaplazi ile mikst tümör formasyonunda önemli rol oynarlar. Epitelyal ve mezenkimal elemanların karışık olması nedeniyle bu lezyonların histogenezi üzerinde çelişkiler vardır. Hem neoplastik epitelyal ve mezenkimal hücrelerden hem de konnektif dokunun non-neoplastik metaplazisi sonucu epitelyal hücrelerden oluştuğu ileri sürülmüştür (35, 36).

Adenoid kistik karsinomlar interkalar duktusun rezerv hücrelerinin neoplastik değişiklikleri ile hem duktal hem de miyoepitelyal hücrelerden gelişirler (1,44) .

Tükrük bezinin bütün hücreleri teorik olarak keratinize ve skuamöz potansiyel taşırlar. Ekskretuar duktuslardaki metaplazik değişiklikler sonucu, skuamöz hücreli kanser veya mukoepidermoid kanser gelişebilir. Düşük dereceli mukoepidermoid karsinom müköz hücrelerin diferansiyasyonu, yüksek derecede mukoepidermoid

kanserlerin ise, skuamöz hücrelerin müköz hücrelere dönüşmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (19).

Onkositler, hiperplastik ve pleomorfik mitokondriler içeren hücrelerdir. Bu hücreler yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkarlar. Onkositomlar, genellikle yaşlılarda görülür. Asinik hücreli kanserler, asinik, seröz asiner hücrelerde ve interkalar duktus hücrelerinde görülen sekretuar granüller içerir. İnterkalar duktusun rezerv hücreleri bu neoplazmların hipotetik olarak kaynağıdır. İnterkalar duktusun rezerv hücrelerinden gelişen adenokanser hücreleri indiferansiye interkalar duktus hücrelerine çok benzerler (1, 2 ,6, 35, 36).

2.6. Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması

Tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılması oldukça zor bir alandır. Hatta benzerlikler taşıdığı meme ve deri eki tümörlerinin sınıflandırılmasından da zor olduğu söylenebilir. En önemli engellerden biri tümörlerin çoğunun benzer hücre kökenlerinden kaynaklanmasıdır. Bu durum bütün seviyelerde belirgin ölçüde karışıklığa yol açar (45)

WHO sınıflandırması daha çok benign ve malign tümörler arasındaki ayrımı vurgularken Ackerman baskın hücre tipine ya da diferansiyasyona dayalı bir gruplama önermiştir (19, 45,46)

2.6.1. Tükrük Bezi Tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (2005) Histolojik Sınıflaması:

A-Malign Epitelyal Tümörler:

- 1- Asinik hücreli karsinom
- 2- Mukoepidermoid karsinom
- 3- Adenoid kistik karsinom
- 4- Düşük dereceli polimorfik adenokarsinom
- 5- Epitelyal-myoepitelyal karsinom
- 6- Şeffaf hücreli adenokarsinom (başka şekilde sınıflandırılmamış)
- 7- Bazal hücreli karsinom
- 8- Sebase karsinom
- 9- Sebase lenfadenokarsinom
- 10- Kistadenokarsinom
- 11-Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom
- 12- Musinöz adenokarsinom
- 13- Onkositik karsinom
- 14- Tükrük kanalları karsinomu
- 15- Adenokarsinom (başka şekilde sınıflandırılmamış)
- 16- Myoepitelyal karsinom
- 17-Pleomorfik adenom içinde gelişen karsinom (Karsinoma ex pleomorfik adenoma)
- 18- Karsinosarkom
- 19- Metastaz yapan pleomorfik adenom
- 20- Skuamöz hücreli karsinom
- 21- Küçük hücreli karsinom
- 22- Büyük hücreli karsinom
- 23- Lenfoepitelyal karsinom
- 24- Sialoblastom

B-Benign epitelyal tümörler:

- 1- Pleomorfik adenom
- 2- Myoepitelyom
- 3- Bazal hücreli adenom
- 4- Warthin tümörü
- 5- Onkositom
- 6- Kanalikuler adenom
- 7- Sebase adenom
- 8- Lenfadenom
 - a-Sebase
 - b-Non-sebase
- 9- Duktal papillomlar
 - a- İnverted duktal papillom
 - b -İntraduktal papillom
 - c- Sialadenoma papilliferum
- 10- Kistadenom

C-Yumuşak doku tümörleri:

-Hemanjioma

D-Hematolenfoid tümörler:

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

E-Sekonder tümörler

2.6.2. TNM Sınıflaması (AJCC [American Joint Committee on Cancer] -UICC [International Union Against Cancer], 2002):

T--- Primer tümör

Tx Primer tümör değerlendirilememiştir.

T0 Primer tümör ait bulgu yoktur.

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

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

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

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

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

* Ekstraparankimal yayılım, T4a ve 4b' de listelenenler dışında, yumuşak doku veya sinirlerin klinik ya da makroskopik invazyonudur. Mikroskopik invazyon tek başına yeterli değildir.

N---Bölgesel lenf nodları

NX Lenf nodu metastazı değerlendirilememiştir.

N0 Lenf nodu metastazı yoktur.

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

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

N2b Multipl ipsilateral lenf nodunda metastaz ve bu lenf nodlarının herbirinin en büyük çapı 6 cm'den küçük

N2c Bilateral ya da kontralateral lenf nodlarında metastaz ve bu lenf nodlarının herbirinin en büyük çapı 6 cm'den küçük

N3 En büyük çapı 6 cm'den büyük herhangi bir lenf nodunda metastaz

M---Uzak metastaz

MX Uzak metastaz değerlendirilememiştir.

M0 Uzak metastaz yoktur.

M1 Uzak metastaz vardır.

2.6.3. EVRE GRUPLARI (AJCC [American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer] - UICC [International Union Against Cancer] 2002):

Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
Evre IVA	T4a N0 M0 T4a N1 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0 T4a N2 M0
Evre IVB	T4b Herhangi N M0 Herhangi T N3 M0
Evre IVC	Herhangi T Herhangi N M1

Malın Tükruk Bezi Tümerlerinde Prognostik Faktörler:

Malın tükruk bezi tümörlerinde prognoza etkili birçok faktör mevcut olup, klinik evre, lokalizasyon ve mikroskopik tip esas olarak en iyi belirliyecilerdir. (47).

a) Histopatolojik tanı: Tümörlerin tiplerine göre yüksek ya da düşük dereceli olarak iki grupta incelenmesi tedavi protokolünü belirlemede kolaylık sağlar. Rekürrens ve metastaz oranları yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek olduğundan multimodüler tedavi gerektirirler (48, 49).

b) Lenf nodu metastazı: Boyunda klinik olarak pozitif bir lenf nodunun varlığı boyun disseksiyonu endikasyonudur ve prognozu belirgin olarak kötüleştirir (50).

c) Ağrı: Malın tümörlerde kötü prognoz göstergesidir (50).

d) Fasial paralizi varlığı malignite göstergesidir. Fasial paralizi ve hızlı büyüyen tümörlerde prognoz iyi değildir. En sık görüldüğü lezyonlar adenoid kistik karsinom ve indifferansiye karsinomdur (50).

e) Deri tutulumu: İleri evre ile ilişkili olduğu için kötü prognostik faktördür (50).

f) Evre: En önemli prognostik parametredir (51, 52, 53, 54).

g) Yerleşim yeri: Submandibuler bezin malign tümörleri daha yüksek rekürrens insidansına sahiptir (55, 56).

h) Rekürrens: Kötü prognoz göstergesidir (50).

i) Uzak metastaz: Kötü prognoz göstergesidir. En yüksek oranda adenoid kistik karsinomda görülür (50).

j) Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): Hücre çekirdeğinde DNA'nın replikasyonunu sağlayan DNA polimerazın yardımcı proteinlerinden biridir. Tümör çoğalma hızı PCNA ekspresyonu ile ilişkilidir. PCNA ekspresyonu yüksekse, prognoz kötüdür (1,44).

k) Malignansilerde P53 pozitifliği genel olarak prognozun kötü olabileceğini belirtir (1,44).

l) Hematojen yayılımlarda prognoz kötüdür (1,44).

2.7. Benign Tükrük Bezi Tümörleri

2.7.1. Pleomorfik adenom:

En sık görülen tükrük bezi tümörüdür. Bütün tümörlerin %60'nı oluşturur ve %80'i parotis yerleşimlidir. Bazen tükrük bezlerinin yanı sıra nazal kavite, üst solunum yolu ve gastrointestinal sistemde de karşılaşılabılır (33). Tümör 30-50 yaşlar arasında ve kadınlarda sıktır (57). Bilateral senkron pleomorfik adenom nadirdir (58).

Histolojik olarak tümör tipik olarak miksoid stroma içerisinde epitelial ve myoepitelial hücre tabakalarından oluşan glandüler yapılardan meydana gelir. Pleomorfik adenomun sitolojik özellikleri histolojik özelliklerinin çoğunu gösterir ve tümörün başlangıç değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır (59). Skuamöz metaplazi, onkositozis, mukus üretimi, sebace ya da adipozitik farklılaşma meydana gelebilir ve mezenşimal komponent kondroid metapilaziye hatta ossifikasyona gidebilir (60,61). Kollajen ve kristaloidler pleomorfik adenomun teşhisinde ipucudur (62). Bazı tümörlerdeki kistik değişiklikler görüntülemeye ve sitolojide tanısal hataya neden olabilir. Benign bir tümör olmasına rağmen beklenmedik bir şekilde uzak metastaz yapabildiği bildirilmiştir (63,64).

Pleomorfik adenomun histolojik karışık özelliği sitolojisinde de görülür. Yorumlamadaki problemler bir komponentin baskın olması veya atipik sitomorfolojik

özelliklerin varlığı nedeniyle meydana gelir. Miksoid komponent fazla ise az sayıdaki epitelial komponenti baskılayabilir ve lezyon hatalı olarak retansiyon kisti, nodüler fasitis, schwannoma ya da intravenöz pyonejik granülom olarak değerlendirilebilir (65, 66). Bazal membran globülleri pleomorfik adenom, bazal hücre adenoma ve adenoid kistik karsinomda görülebilir (67). Pleomorfik adenomlarda müsin üretimi bir başka güçlüktür ve Warthin tümörü ile düşük dereceli mukoepidermoid karsinom arasında ayırıcı tanı yapmayı gerektirir. Pleomorfik adenomlarda fokal skuamöz metaplazi görülebilir. Skuamöz hücreler kronik sialadenit, lenfoepitelial kist, Warthin tümörü gibi neoplastik ve non-neoplastik lezyonlarda da meydana gelebilir (68).

2.7.2. Myoepitelyoma (Myoepiteliyal adenom):

Yaklaşık olarak %40'ı parotisde meydana gelir, bunu damak ve minör tükürük bezleri takip eder. Yoğun olarak myoepitelial farklılaşma gösteren benign bir tümör olarak tanımlanır. Hücreler içsi, plasmositoid, epiteloid ya da berrak olarak görülebilir, stroma kollogenez ya da mukoid olabilir (69). Çoğu myoepitelyomalar tek bir hücre tipinden ya da hücre tiplerinin kombinasyonundan oluşabilir. Myoepitelyomalar İİAS'de nadiren doğru olarak tanınabilir. Genellikle baskın olan hücre tipine bağlı olarak sellüler pleomorfik adenom ya da benign içsi hücre tümörleri olarak tanımlanabilir.

2.7.3. Bazal hücre adenomu:

Tükürük bezinin nadir benign tümörlerindendir ve en sık parotisde daha az sıklıkla submandibular, üst dudak, oral kavite, sert damağın minör tükürük bezlerinde görülür. Solid, trabeküler ve membranöz olarak çeşitli histolojik büyüme paternleri gösterir ve bu çeşitlilik İİAS materyellerinde de görülür. Membranöz varyant cildin ekrin silindromasına benzer. Sitolojik olarak sıklıkla periferik palizatlanma gösteren bazoloid hücreler, küçük globüller ya da parmak benzeri fragmanlar halinde hyalin stroma görülür. Tanısal olarak adenoid kistik karsinom ile karışma olasılığı fazladır (19).

2.7.4. Warthin Tümörü:

Dünya Sağlık Örgütü adenolenfoma, kist adenolenfoma, papiller kist adenoma lenfomatosum yerine, lenfoid malignensi ve lenfadenomalar ile karıştırılmasından

kaçınmak için bu terimi kullanmayı önermektedir. Genellikle parotis ve periparotit lenf nodları içinde meydana gelir, diğer yerlerde nadirdir (69). Tümör erkeklerde kadınlardan daha sıktır, orta ve yaşlı bireylerde görülür ve sigara içimi ile birliktedir. Yavaş büyür, bilateral, unilateral veya multisentrik olabilir.

Histolojik olarak Warthin tümörü sıklıkla kistik, lenfoid stromalı, papiller yapılardan meydana gelir. Epitel çift tabakalı ve esas olarak onkositiktir fakat müköz, goblet ya da skuamöz metaplazi alanları içerebilir. Onkositik hücreler özellikle travmaya hassastır, bu nedenle Warthin tümörleri spontan ya da İİAS'ni takiben total ya da subtotal infarkt ve metaplazik değişiklikler gösterebilir (70,71). İnce iğne aspirasyon sitolojisi Warthin tümörü tanısında özellikle değerli bir yöntemdir. Karakteristik olarak onkositik epitelial hücre tabakaları, lenfositler, mast hücreleri ve proteinöz yapıda bir zeminden oluşur (72). Onkositik hücreler yoğun tek tabakalı, balpeteği görünümünde olup sıklıkla mast hücreleri ile birliktedir. Germinal merkez yapıları ve kolesterol kristalleri görülür. Seyrek olarak gerçek skuamöz hücreler, vakuollü atipik hücreler, osteoklastik dev hücreler, epiteloid hücreler ve siderofajları içerir (73). Zemindeki seyrek bulgular korpora amilasea benzeri yapılar ve tirozinden zengin kristallerdir. Tirozinden zengin kristaller birkaç onkositik tükrük bezi neoplazmı ile birliktedir (74, 75,76).

Warthin tümörü erişkinlerde kistik parotis bezi lezyonları ile (mukus retansiyon kisti, brankial kleft kisti, kronik sialadenit, kistadenom, düşük gradeli mukoepidermoid karsinom gibi) karışabilir (77, 78). Periparotid lenf nodları içerisinde Warthin tümörü görülmesi metastaz olarak yorumlanabilir. Onkositik hücreler tabakalar halinde ise onkositoma olarak değerlendirilebilir. Warthin tümöründe skuamöz metaplazi ve kistik değişiklikler seyrek değildir. Bu özellikler hatalı olarak mukoepidermoid karsinom ya da metastatik skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilebilir (79-80). Tükrük bezi tümörlerinin İİAS'nde ekstra ve intrasellüler müküs varlığı mukoepidermoid karsinomların ayırıcı tanısında güvenli bir kriter değildir (81). Mukoepidermoid karsinomda meydana gelen epitelial hücre tiplerinin karışımı görülmez, ancak skuamöz metaplazili bir Warthin tümörünü mukoepidermoid karsinomdan ayırmak güçtür. Multipl servikal kitlelerin ayırımında ekstraparotid yerleşimli Warthin tümörü dikkate alınmalıdır (82,83).

2.7.5. Onkositoma (Onkositik Adenoma):

Oksifilik hücrelerden oluşan nadir, benign bir tümördür. Genellikle unisentriktir, nadiren kistik ve belirgin lenfositik hücre popülasyonu içermez. Sitolojik olarak onkositik epitelial hücreler ve Warthin tümöründen farklı olarak papiller fragmanlar daha sıklıkla görülür. Bir miktar epitelial atipi onkositik baskın benign lezyonlarda da görülür. Skuamöz metaplazi, atipi ve nekroz ile beraber olduğunda tanı zorlaşır (84). Metastatik renal, tiroid ve apokrin meme karsinomu özellikle papiller kistik onkositomanın ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. İİAS'ni takiben onkositoma histolojik olarak asinik hücre karsinomunu taklit eden psödomalign değişiklikler gösterir (85).

2.7.6. Sebasöz Adenom:

Sebasöz diferansiyasyon normal tükrük bezi parankiminde, pleomorfik adenom, Warthin tümörü, myoepitelyoma ve mukoepidermoid karsinomda da görülür (61). Sebasöz hücreler olarak tanımlanan yoğun berrak ve yuvarlak izomorfik nükleuslu, mikrovakuollü sitoplazmaya sahip benign hücrelerden oluşan tümörlerdir.

2.7.7. İntraduktal papillom:

Minör tükrük bezlerinde sıklıkla karşılaşılan nadir benign tümördür. Kistik duktal epitelden gelişen soliter neoplazmlardır ve ağrısız şişlikler oluşturur, sert kitleler olarak görülür ve sitolojik olarak adneksial bir tümörü akla getirir. Sitolojik olarak bir miktar papiller dizilim ve üç boyutlu epitelial kümeler, histiyositler, çoğunluğu onkositik diferansiyasyon gösteren hücrelerden oluşur. Ancak benign görünen duktal hücreler balpeteği tarzında bulunabilir. Tükrük bezlerinin intraduktal papillomasının sitolojik özelliklerinin farkında olma, baş ve boyun papiller lezyonlarının ayırıcı tanısında önemlidir (86).

2.8. Malign Tükrük Bezi Tümörleri:

2.8.1. Asinik hücreli karsinom:

Tüm tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık %6,5'ünü oluşturur. Bunların %80'i parotiste, %17'si intraoral, %4'ü submandibular bezlerde görülür. Tüm yaş gruplarında

ve sıklıkla 2. ve 7. dekadlar arasında görülür (44). Histolojik olarak değişik paternlerde (solid, lobüler, mikrokistik, foliküler, papiller, kistik) olabilir ve farklı hücresel yapılar (asiner, duktal, vakuollü, berrak, nonspesifik ve glandüler) içerebilir. Yaymanın zemini debri ya da ekstrasellüler müsinde yoksundur. Sayısız çıplak nükleuslar bulunur. Neoplastik hücreler normal asiner hücre gruplarındaki yuvarlak ve iyi sınırlanmanın olmadığı değişen boyutlarda gevşek tabakalar halinde izlenir ve genel olarak hücresel uniformite vardır.

2.8.2. Asinik hücre karsinomunun papiller kistik varyantı:

Bu varyant histolojik olarak kolaylıkla teşhis edilir ancak sitolojik tanısı sıklıkla doğru konulmayabilir. Aspiratlara tek sıralı tabakalar ya da kistik zeminde asiner retansiyon kisti, Wartin tümörü, mukoepidermoid karsinom tanısı konulabilir. Epitelial hücrelerin uniform oluşu yararlı bir özelliktir fakat her vakada tanı belirgin olmayabilir (87).

2.8.3. Mukoepidermoid karsinom:

Çocukluk ve erişkinlerdeki en sık tükürük bezi malignitesidir ve tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini oluşturur. Yaklaşık yarısı majör tükürük bezlerinde meydana gelir (parotiste %45) (69). Histolojik olarak yapısal ve hücresel heterojenite vardır. Değişen oranlarda kistik ve solid alanlar, birbiri ile karışan müköz, skuamöz hücreler ve baskın olarak berrak ve onkositik hücrelerden meydana gelir. Üç derece evrelemede (düşük, intermedier, yüksek) kistik değişiklik, pleomorfizm, mitozlar, nöral invazyon ve nekroz değerlendirilir. Yaymanın hücreliliği aspire edilen solid ya da kistik sahaların oranına bağlıdır. Zeminde değişken olarak müsin, kistik değişiklik bulgusu (inflamatuvar hücreler, histiyosit ve hücre debris) veya nekrotik materyal bulunabilir. Ekstrasellüler müsin ve farklı epitelial hücre tiplerinin oranları değişken olmakla birlikte karışımı yararlı diagnostik özelliktir. Tek hücre keratinizasyonu, aşırı keratinizasyon ve nükleer atipi mukoepidermoid karsinomun bir özelliği değildir. Düşük dereceli tümörlerde farklı hücre tipleri tanıyı kolaylaştırabilir. Nükleer pleomorfizm gösteren yüksek dereceli tümörler karsinom olarak tanı alabilir. Epitelial heterojenite yararlı bir ayırıcı özelliktir. Nadiren sialadenitler mukoepidermoid karsinomu taklit edebilir. Sialadenitte duktal

hücreler uniform nükleuslu, sınırlı sitoplazmalıdır ve dallanan, düz kenarlı hücre grupları halinde görülür. Skuamöz metaplazide heterojenite görülmez (88).

2.8.4. Adenoid kistik karsinom:

Tüm epitelial tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %10'unu, minör tükürük bezi epiteliyal tümörlerinin %30'unu oluşturur (69). Tüm yaş gruplarında meydana gelmekle birlikte orta yaş ve yaşlılarda daha sıktır. Histolojik olarak tümörlerde üç yapısal özellik; kribriform, tübüler, solid ve iki hücre tipi görülür. Aspiratlar esas olarak bazaloid (myoepitelial) hücreler içerir. Bu hücreler sıkı kümeler ve rozet benzeri oluşumlar halinde izlenir. Zeminde çıplak nükleuslar ve birbirinden ayrılmış tümör hücreleri görülür. Bazı hücre demetleri nükleer palizatlanma gösterir. Nükleuslar genellikle uniform ve yuvarlak, oval ya da açısallık, nükleer kromatin yoğun ya da kabadır. Stroma karakterisiktir ve en yaygın bilinen formu hyalen globüllerdir. Bunlar çok sayıdadır ve boyut olarak değişkenlik gösterir. Hyalen globüller sıklıkla yuvarlak kenarlı ve bazaloid hücrelerle çevrilidir. Diğer stroma formları düz kenarlı membranöz fragmanlardan oluşur, küçük miktarda fibriller materyal (pleomorfik adenomdakine benzer) sıklıkla mevcuttur. Hyalin globüller diğer tükürük bezi tümörlerinde de görülebilir ancak onlar daha küçük, daha az sayıda ve daha uniformdur. Adenoid kistik karsinomların solid tipleri sıklıkla hyalin globüllerden yoksundur ve nekroz gösterebilir (89).

2.8.5. Polimorfik düşük dereceli adenokarsinom:

Ağız içi malign tükürük bezi tümörlerinin ikinci sıklıkta olanıdır. Tüm karsinomların %26'sını oluşturur. Yaklaşık %6'sı damaktadır ve hastaların %70'i 50-70 yaş arasındadır (69). Histolojik olarak tümör tabakalar, kordonlar, tübüller, kribriform ve papiller yapılanmalar gösterir. Basit görünümlü nükleuslu küçük-orta büyüklükte uniform hücrelerden meydana gelir. Değişen miktarda miksoid, hyalin ya da miksohyalin stroma içerir.

2.8.6. Tükürük bezi duktus karsinomu:

Yüksek dereceli agresif bir karsinomdur. Tükürük bezi malign tümörlerinin %9'unu oluşturur. Çoğu 50 yaştan sonra ortaya çıkar. En sık yerleşim yeri parotistir

(69). Histolojik olarak yüksek dereceli intraduktal ve invaziv meme karsinomasına benzer. Kribriform proliferasyon gösteren hücrelerle genişlemiş duktus benzeri yapılar ve infiltratif bir komponentle beraber santral nekroz mevcuttur. Skuamöz diferansiasyon meydana gelebilir ve sitolojik pleomorfizmin derecesi değişebilir. Sitolojik olarak aspiratlar sellülerdir ve gevşek tabakalar halinde malign epitelial hücreler içerir. Zeminde sıklıkla nekroz mevcuttur. Çoğu hücre kaba granüler kromatinli, iri nükleuslu olmasına rağmen uniformdur ve bazende skuamöz diferansiasyon gösterebilir (90).

2.8.7. Karsinoma ex pleomorfik adenom :

Uzun süreli pleomorfik adenom içerisinde meydana gelen malign bir transformasyonu tanımlar. Seyrek ve tüm tükürük bezi tümörlerinin %3,6'sını, tüm tükürük bezi malignansilerinin %12'sini oluşturur. Genelde 6 ya da 7. dekalarda ortaya çıkar. Bu tanıyı vermek için rezidü benign pleomorfik adenoma belirlenmelidir. Benign ve malign elemanlar bir arada bulunur. Benign elemanlar genellikle fibriller, metakromatik stromada bulunur. Malign epitelial hücreler gevşek tabakalar, adenoid ya da papilloid kümeler halinde izlenir (91).

2.8.8. Epitelial Myoepitelial Karsinom:

Tükürük bezi tümörlerinin %1'ini oluşturur, %60'ı parotiste meydana gelir ve 6 ve 7. dekalarda sıklığı artar. Histolojik olarak lobüle kontürlü tümör, dış tarafında tek ya da multipl poligonal hücre tabakaları ile çevrelenen, iç sıra tabakası tek sıra kuboidal hücrelerden oluşan iki tabakalı kanal benzeri yapılar oluşturur. Dış tabakalardaki hücreler sitoplazmik berraklık gösterir ve myoepitelial belirteçler ile pozitifdir. Eosinofilik bazal membran benzeri stroma bu yapıları çevreler. Bazı tümör lobülleri sadece berrak hücrelerden meydana gelir ve papiller kistik odaklar görülebilir. Aspiratlar tükürük bezi tümörü özelliğini gösterirken tanınabilir, olasılıkla malign PLGA, asinik hücre karsinoması, metastatik renal hücre karsinomasından ayırımı güç olabilir. Bazı sitolojik özellikler pleomorfik adenomaya benzer (92,93).

2.8.9. Lenfoid neoplazmlar:

Majör tükürük bezi malignansilerinin %1,7-7,7'sini oluşturur (94). Tükürük bezinde meydana gelen Non-hodgin lenfomaların çoğu B hücrelidir. Ekstranodal marjinal zon B

hücre lenfoması primer tükrük bezi lenfomalarının en sık görülen tipidir. Diffüz büyük B hücre lenfomaları tükrük bezi NHL' nın %15'ini oluşturur. Düşük dereceli formlarının otoimmün lenfoepitelial sialadenitlerden ayırımı güçken yüksek dereceli lenfomaların tanısı daha kolaydır.

3. MATERYAL METOD

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalında 2007-2010 yılları arasında tükürük bezinde kitle nedeniyle ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulanan 145 olgu retrospektif olarak gözden geçirilmiş olup rezeksiyon materyali olan 86 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların, ince iğne aspirasyon sitolojisi tanısal yeterlilik taşıyan 77' sinin sito-histopatolojik korelasyonu değerlendirilmiştir.

Vakalara ait İİAS'si hastahanemiz Radyoloji Anabilim Dalında ultrasonografi eşliğinde 18-20 G iğneler kullanılarak ortalama 4-8 yayma hazırlanarak uygulanmıştır. Preparatlar laboratuvarımıza yarısı alkolde fikse edilmiş ve diğer yarısı havada kurutulmuş olarak gönderilmiştir. Havada kurutulan preparatlar May Grünwald Giemsa ile, alkolde fikse edilen preparatlar Papanicolau ile boyanmıştır.

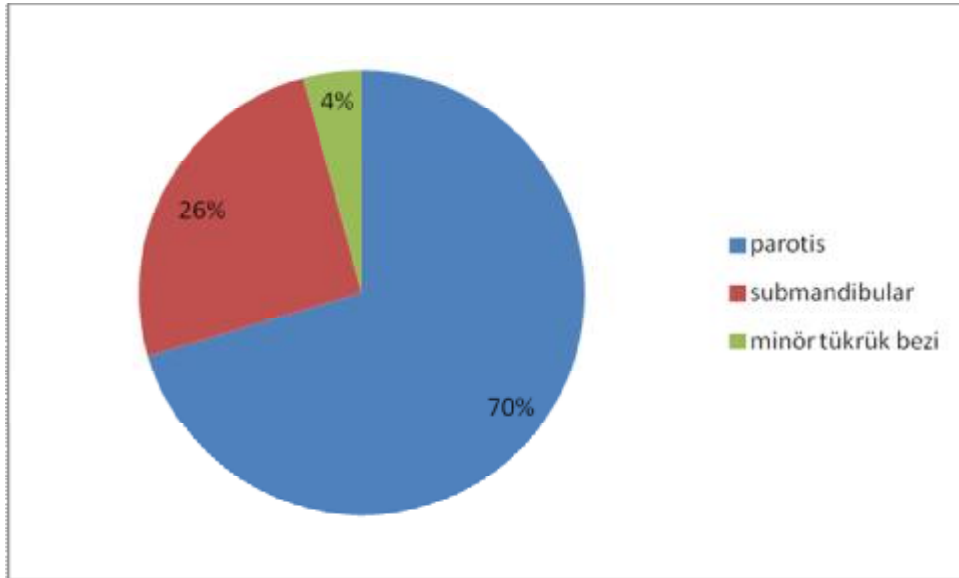
Hastanemiz Kulak Burun Boğaz Kliniğinde opere edilen vakalara ait piyesler %10'luk formol solüsyonu içinde laboratuvarımıza gönderilmiştir. Piyeler ertesi gün makroskopik incelemesi yapılarak doku takibi işleminden sonra 5mikron kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır.

İstatistiksel analizler için bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15. 0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (seçicilik, duyarlılık, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer) yanı sıra istatistiksel analizlerden Fisher'in kesin testi ve Ki Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz, İİAS tanısı ve rezeksiyon materyalinde histopatoloji sonucu olan 43'ü kadın 43'ü erkek 86 vakadan oluşmakta olup, sitolojik olarak yetersiz olarak rapor edilmiş 9 vaka istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

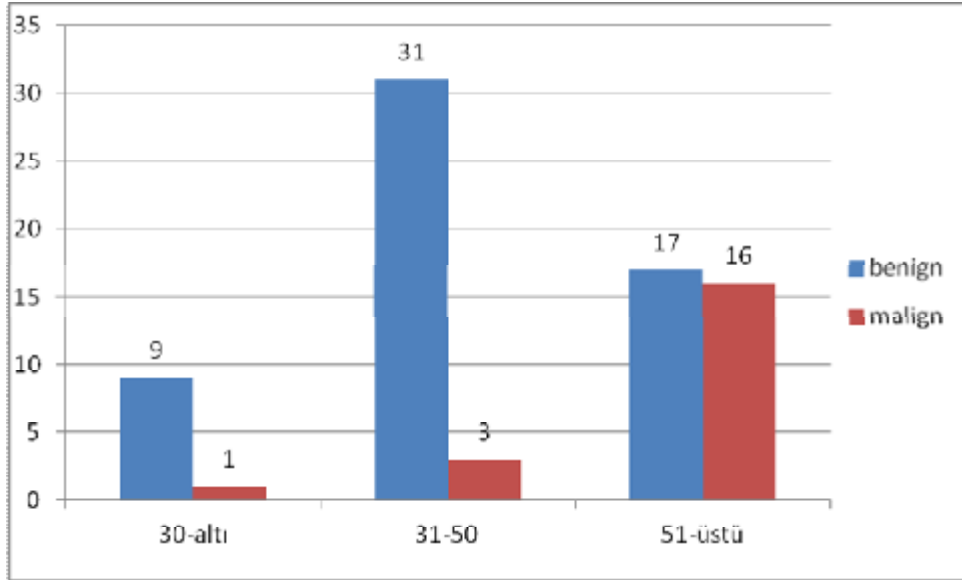
Sito-histopatolojik korelasyonu yapılan 77 olgunun 40'ı kadın (%52), 37'si erkek hasta (%48) olup 54'ü parotis (%70), 20'si submandibular gland (%26), 3'ü (%4) minör tükürük bezi (damak ve yanak) yerleşimlidir.



Şekil 1: Lezyonların glandlara göre dağılımları

Sito-histopatolojik korelasyonu yapılan vakaların yaşları 9 ile 85 arasında değişmektedir. Vakalar 30 yaş ve altı, 31-50 yaş arası, 51 yaş ve üstü olarak

gruplanmıştır. Lezyonların histopatolojik sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı: 30 yaş ve altında 9'u benign (%90), 1'i malign (%10), 31-50 yaş arasında 31'i benign (%91,2), 3'ü malign (%8,8), 51 yaş üstünde 17'si benign (%51,5), 16'sı malign (%48,5) olarak izlenmiştir.



Şekil 2: Yaş gruplarına göre histopatolojik dağılım

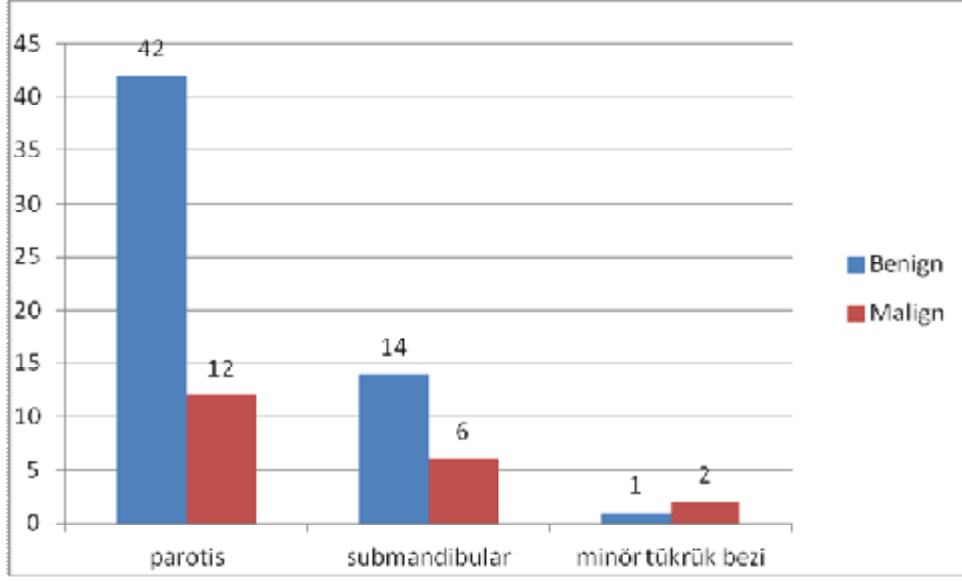
İnce iğne aspirasyon sitoloji sonuçlarına göre 58 vaka benign, 12 vaka malign, 7 vaka malignite şüphesi olarak değerlendirilmiştir. İstatiksel analizler için sitolojik ve histopatolojik sonuçlar benign (benign neoplastik ve non-neoplastik lezyonlar) ve malign (malign olgular ve malignite şüpheli olgular) olarak gruplandırılmıştır. Histopatolojik sonuçlara bakıldığında İİAS’de benign olarak değerlendirilen 58 vakanın 52’si benign (%90), 6’sı malign (%10) olarak, sitolojik olarak malign olarak değerlendirilen 19 vakanın 14’ü malign (%74), 5’i benign (%26) olarak rapor edilmiştir.

Tablo 1: Sitolojik ve histopatolojik sonuçlara göre olguların dağılımları

Sitolojik sonuç		Histopatolojik sonuç		Total
		Benign n %	Malign n %	n %
Benign	Vaka sayısı	52	6	58
	%	89,7%	10,3%	100,0%
Malign	Vaka sayısı	5	14	19
	%	26,3%	73,7%	100,0%
Total	Vaka sayısı	57	20	77
	%	74%	26%	100,0%

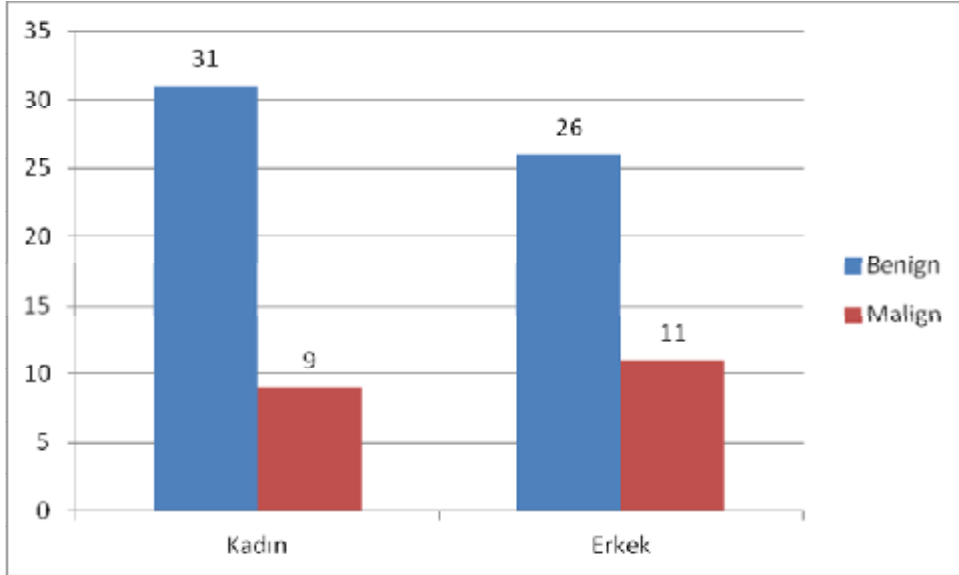
Histopatoloji sonuçları ile İİAS sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir (p=0,01).

Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelemesi sonucunda, benign vakaların glandlara göre dağılımı: parotiste 42 (%77,8), submandibular glandda 14 (%70), minör tükürük bezinde 1 (%33,3)’ dir. Malign vakalarının glandlara göre dağılımları ise parotiste 12 (%22,2), submandibular glandda 6 (%30), minör tükürük bezinde 2 (%66,7) olarak izlenmiştir.



Şekil 3: Histopatolojik tanıların glandlara göre dağılımı

Benign lezyonların 31'i kadınlarda (%77,5), 26'sı erkeklerde (%70,3), malign lezyonların 9'u kadınlarda (%22,2), 11'i erkeklerde (%29,7) görülmüştür.



Şekil 4: Histolojik tanıların cinsiyet dağılımları

Histopatolojik olarak rapor edilen en sık benign epitelial lezyon 25 vaka ile pleomorfik adenomdur. Pleomorfik adenomların 20'si (%80) parotis yerleşimli olup 20'si kadınlarda görülmüştür. Bu vakaların 21'ine sitolojik olarak pleomorfik adenom tanısı verilmiş olup 2 vaka myoepitelial tümör, 1 vaka benign, 1 vaka PA/AKK ayırımı yapılamadı şeklinde rapor edilmiştir. Histopatolojik olarak ikinci sıklıkla görülen benign epitelial lezyon 12 vaka ile Warthin tümörü olup, sitolojik olarak 5 vakaya spesifik tanı verilmiş, 3 vaka kist, 1 vaka onkositom, 1 vaka apse içeriği, 1 vaka monomorfik adenom olarak rapor edilmiş, 1 vaka da ise MEC/Warthın tümörü ayırımı yapılamıştır. Bunların yanı sıra histopatolojik olarak 4 vaka sialadenit tanısı almış olup sitolojik olarak 1 vaka sialadenit, 1 vaka warthin tümörü, 1 vaka nekrotik mataryel, 1 vaka benign olarak rapor edilmiştir. Histopatoloji sonucu benign myoepitelyoma olarak rapor edilen 1 vakanın sitolojisinde PA/AKK ayırımı yapılamamıştır. Histopatoloji sonucu tüberküloz lenfadeniti olan 3 vakanın sitolojileri 2 vakada apse, 1 vakada malignite? olarak değerlendirilmiştir. Histopatoloji sonucu kist olan 5 vakanın sitolojisinde 4 vaka kist, 1 vaka apse olarak rapor edilmiştir. Sitolojilerinde benign olan 2 vakanın histopatoloji sonuçları 1 vaka hemanjiom, 1 vaka lipom şeklindedir. Histopatolojisi onkositom olan 2 vakanın biri sitolojik olarak monomorfik adenom bir ise onkositom/warthın ayırımı yapılamamış olarak rapor edilmiştir. Histopatoloji sonucu yabancı cisim reaksiyonu olan 1 vakanın sitolojisi warthin/apse ayırımı yapılamış olarak, histopatoloji sonucu onkositik metaplazi olan bir vakanın ise sitolojisi malignite şüphesi olarak rapor edilmiştir. Sitolojik olarak PA/sialadenit ayırımı yapılamayan 1 vakanın histopatolojik sonucu non-sebasöz lenfadenoma olarak rapor edilmiştir. (Tablo:2)

Tablo 2: Benign lezyonların Histopatolojik ve Sitolojik Tanılarının Karşılaştırılması

Sitolojik Tanılar	Histopatolojik tanılar	Vaka sayısı
Pleomorfik adenom (21), benign (1), myoepiteliyal tümör (2), PA/AKK? (1)	Pleomorfik adenom	25
Warthin tümörü (5), kist (3), apse (1), MEC/Warthin ? (1), onkositom (1), monomorfik adenom (1)	Warthin tümörü	12
Warthin tümörü (1), sialadenit (1), nekrotik materyal (1), benign (1)	Sialadenit	4
Kist	Kist (Epiderm./ Brankial)	4
Malign ? (1), apse (2)	Tbc lenfadeniti	3
Monomorfik adenom (1), Onkositom/Warthin (1)	Onkositom	2
Benign	Hemanjiom	1
Benign	Lipom	1
PA/AKK ?	Myoepitelyoma	1
Apse	Kist	1
PA/Sialadenit?	Non-sebasöz lenfadenom	1
Warthin tümörü/apse?	Yabancı cisim reaksiyonu	1
Malign?	Onkositik metaplazi	1

Histopatolojik olarak en sık izlenen malign lezyon 5 vaka ile adenoid kistik karsinom olup sitolojik olarak 2 vakaya spesifik tanı verilmiş, 2 vaka malign olarak sitolojik tanı almış ancak spesifiye edilememiş, 1 vaka ise mukoepidermoid karsinom olarak rapor edilmiştir. İkinci sıklıktaki malign tanısı 4 vaka ile Non-Hodgkin lenfoma olup sitolojik olarak 2 vaka atipik lenfositler olarak, 1 vaka onkositik hücreli tümör, diğer vaka ise Warthin tümörü olarak rapor edilmiştir.

Histopatolojik olarak SCC metastazı olan 2 vakadan birinin sitolojisi malign epitelial tümör, diğeri keratinöz kist olarak rapor edilmiştir. Histopatolojik olarak az diferansiye adenokarsinom olan 2 vakadan sitolojik olarak 1 vaka malign diğeri Warthin/onkositik tm/malign ayırımı yapılamış olarak rapor edilmiştir. Histopatolojik sonucu pleomorfik adenom ex karsinom, az diferansiye adenokarsinom ve myoepitelial karsinom olan 3 vaka İİAS'nde malign olarak değerlendirilmiştir. Sitolojisi granümatöz inflamasyon/malign? olarak değerlendirilen 1 vaka medüller karsinom metastazı, sitolojisi benign epitelial tm/Warthin ayırımı yapılamayan 1 vaka plasmositom, sitolojisi pleomorfik adenom olarak değerlendirilen 1 vaka düşük dereceli epitelial tümör ve sitolojisi düşük dereceli epitelial tümör olarak değerlendirilen 1 vaka ise epitelial myoepitelial tümör olarak rapor edilmiştir.(Tablo:3)

Tablo 3: Malign lezyonların Histopatolojik ve Sitolojik Tanılarının Karşılaştırılması

Sitolojik tanımlar	Histopatolojik tanımlar	Vaka
Adenoid kistik karsinom (2), mukoeypidermoid CA (1), malign (2)	Adenoid kistik karsinom	5
Atipik lenfositler (2), Onkositik hücreli tümör? (1), Warthin tümörü (1)	Lenfoma	4
Malign epitelial tümör (1), Keratinöz kist (1)	SCC metastazı	2
Warthin/onkositik tm/met? (1), malign (1)	Az diferansiye adenokarsinom	2
Onkositom/monomorfik adenom	Malign melanom metastazı	1
Düşük dereceli malignite	Epitelial myoepitelial karsinom	1
Granümatöz inflamasyon/ malign?	Medüller karsinom metastazı	1
Malign	Myoepitelial karsinom	1
Benign epitelial tümör?/Warthin tümörü?	Plazmositom	1
Pleomorfik adenom	Düşük dereceli neoplazi	1
Malign	Pleomorfik adenom ex karsinom	1

Sitolojik ve histopatolojik sonuçlar benign ve malign olarak sınıflandığında, 11 vakanın sito-histopatolojik tanısı arasında uyumsuzluk izlenmiştir. (Tablo:4)

Tablo 4: Sito-histopatolojik olarak uyumsuzluk gösteren vakalar

Sitolojik tanı	Histopatolojik tanı	Vaka sayısı
MEC?/warthin tümörü?	Warthin	1
Onkositik hücreli tümör	Lenfoma	1
Keratinöz kist	SCC metastazı	1
Benign epitelial tümör/Warthin?	Plasmositom	1
PA/ Adenoid kistik karsinom ?	Pleomorfik adenom	1
Malignite?	Onkositik metaplazi	1
PA/ Adenoid kistik karsinom ?	Benign myoepitelyoma	1
Malign?	Tbc lenfadeniti	1
PA	Düşük dereceli neoplazi	1
Onkositom?/monomorf.adenom?	Malign melanom metastazı	1
Warthin tümörü	Lenfoma	1

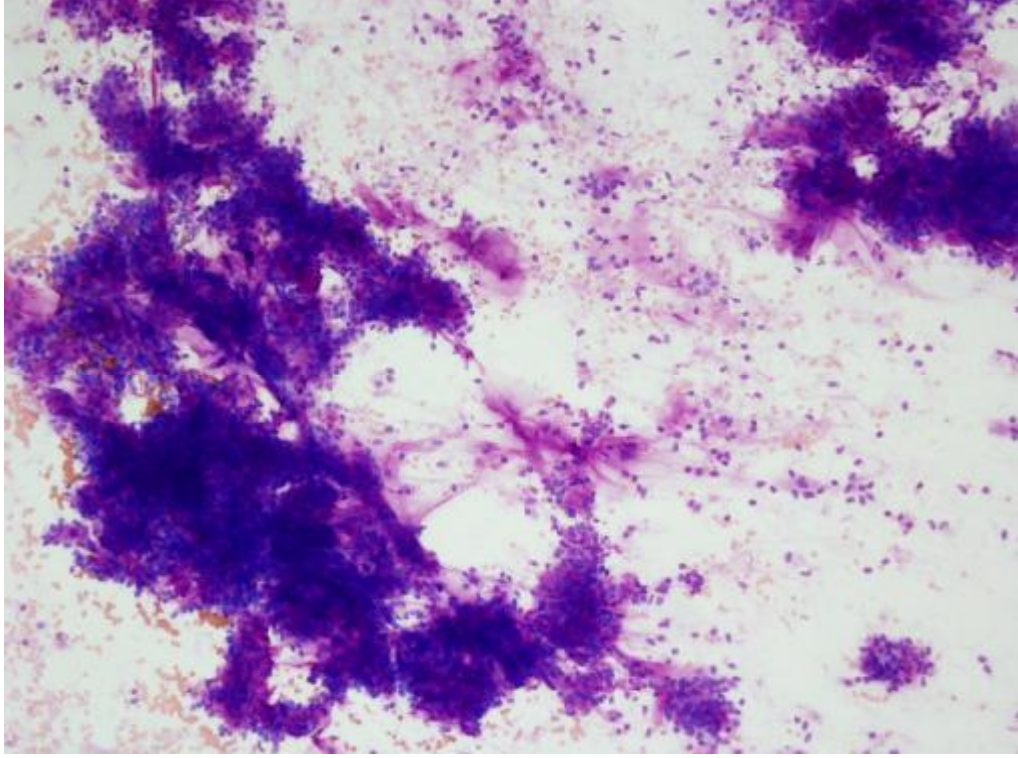
İİAS'lerinde yetersiz /tanısal olmayan olarak rapor edilen vakaların histopatolojik sonuçları: pleomorfik adenom (2), sialadenit (2), kist (2), lipom (1), lipogranülom (1), hemanjiom (1)' dur.(Tablo:5)

Tablo 5: Sitolojik olarak yeterlilik taşımayan olguların histopatolojik tanıları

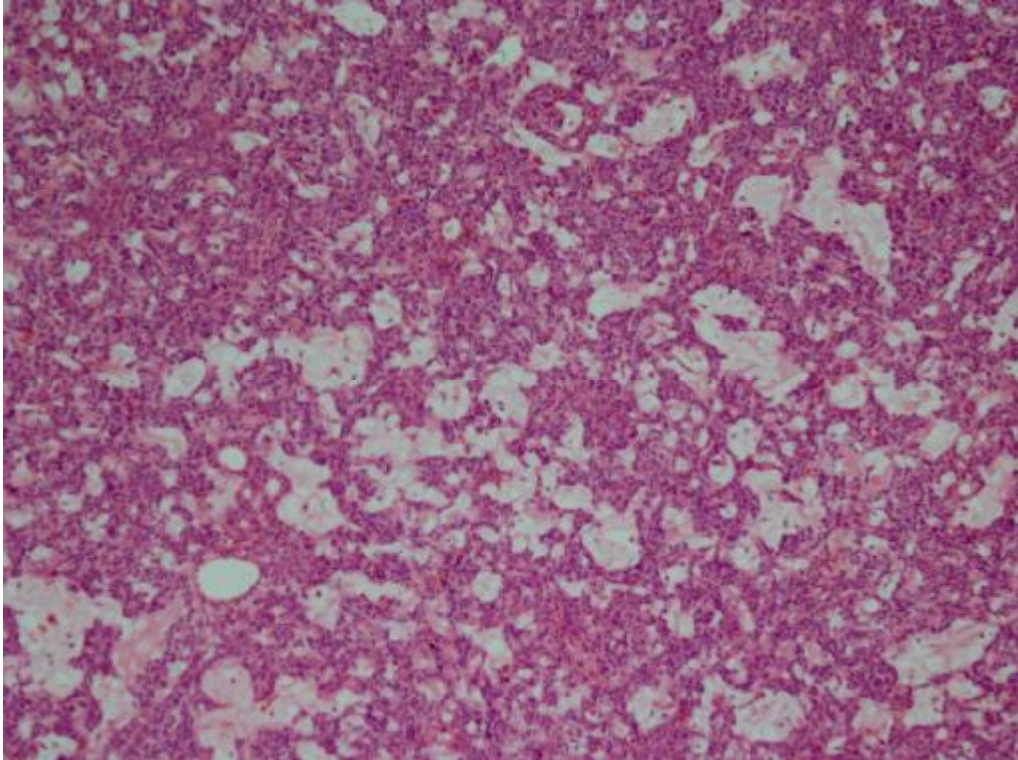
Sitolojik tanı	Histopatolojik Tanı					
Yetersiz/Tanısal Olmayan	Lipom (1)	Sialadenit (2)	PA (2)	Hemanjiom (1)	Kist (2)	Lipogranülom (1)

Sonuçlar, deskriptif tanıya bakılmaksızın malign-benign ayrımı yönünden değerlendirildiğinde 77 vakanın 66'sına doğru sitolojik tanı verildiği tespit edildi. Histopatoloji sonuçları ile İİAS sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,01).

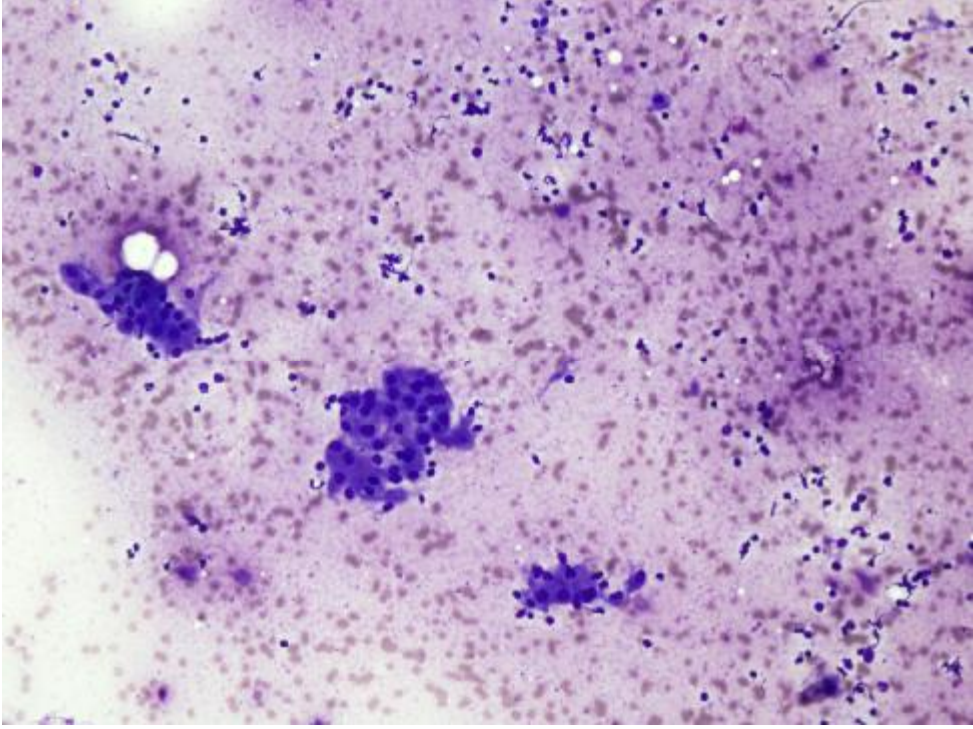
Bu çalışmanın sonucunda, İ. İ. A.S sinin sensitivitesi %70, spesifitesi %91.2, pozitif prediktif değeri %73.68 ve negatif prediktif değeri %89.6 olarak bulundu. İİAS' nin yararlılık oranı %85,7 olarak hesaplandı.



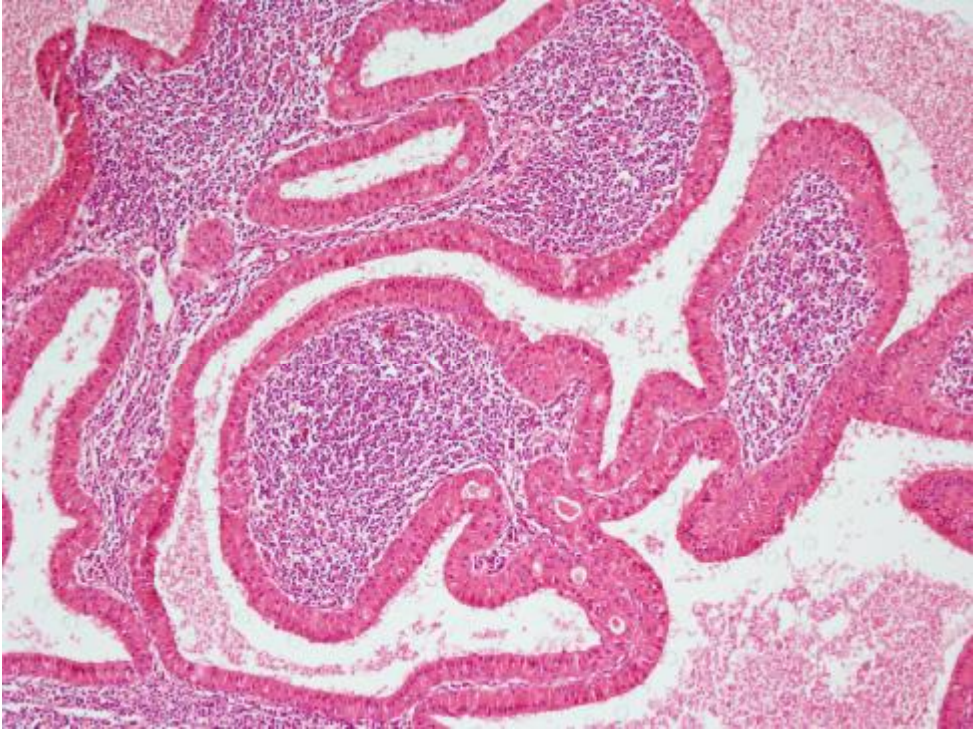
Resim 1a: Pleomorfik Adenom, İİAS (MGG,x100)



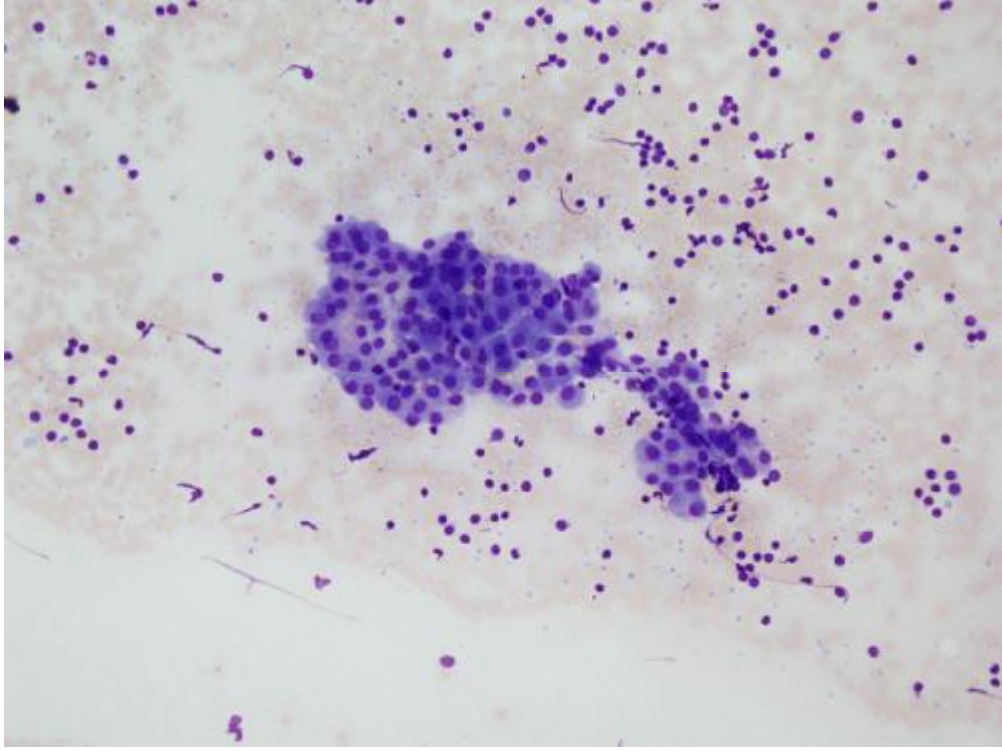
Resim 1b: Pleomorfik Adenom, histopatolojik kesit, HE,x100)



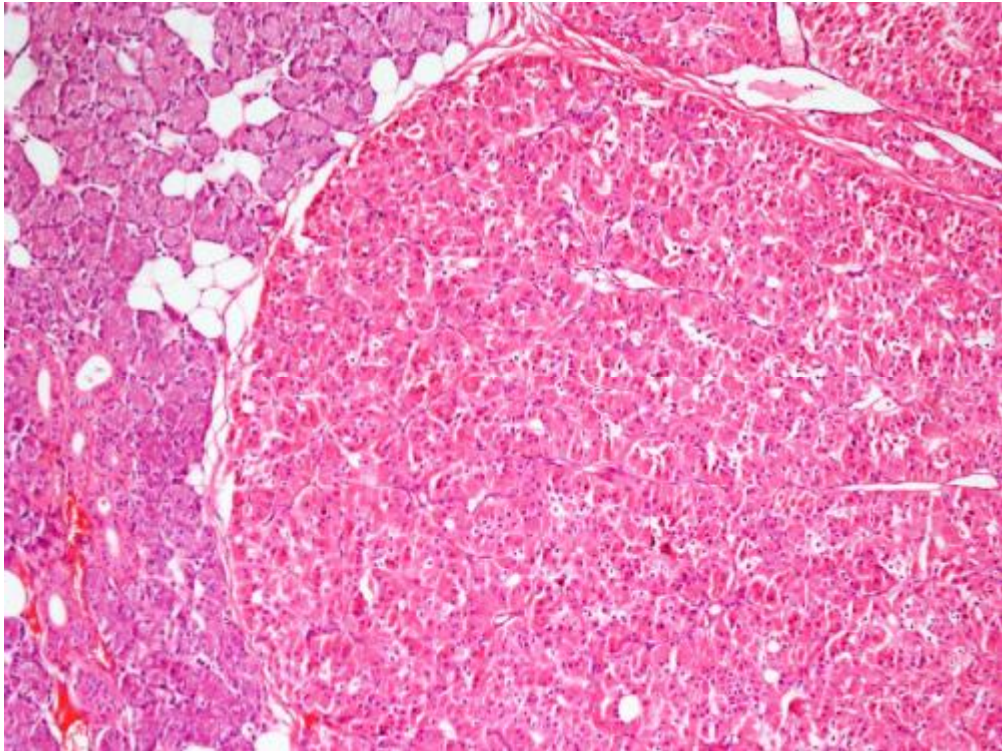
Resim 2a: Warthin Tümörü,   AS(MGG,x100)



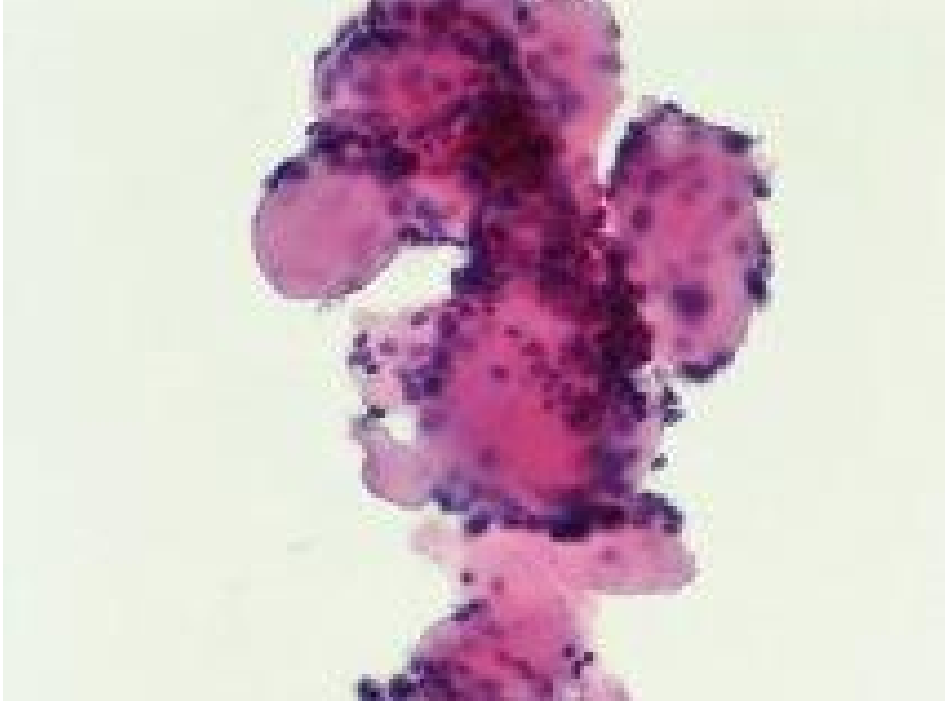
Resim 2b: Warthin Tümörü, Histopatolojik kesit, (HE,x200)



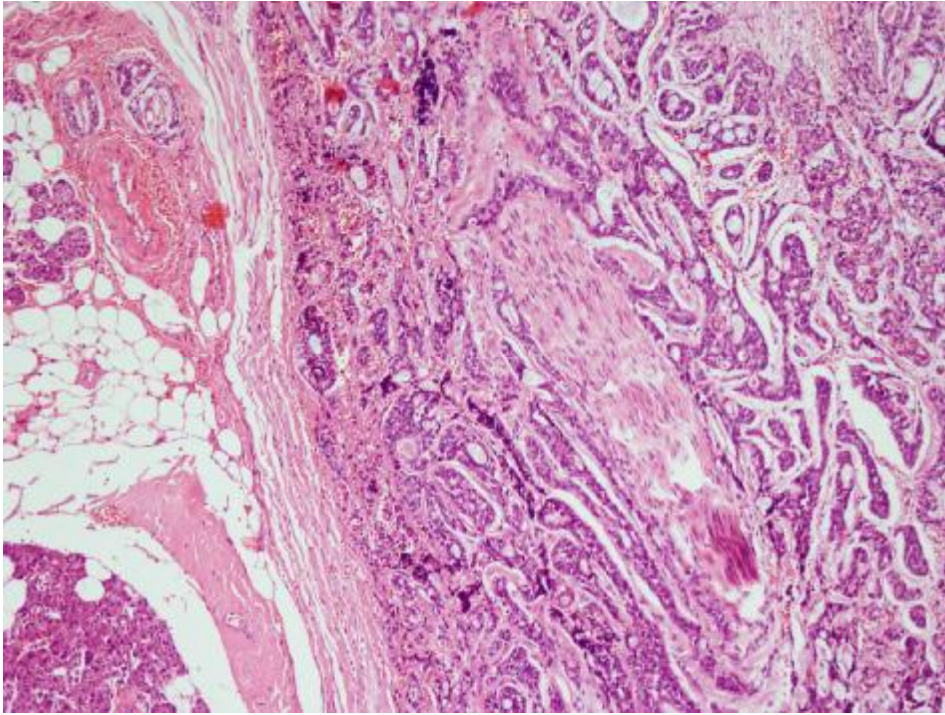
Resim 3a: Onkositom, İİAS(MGG, x100)



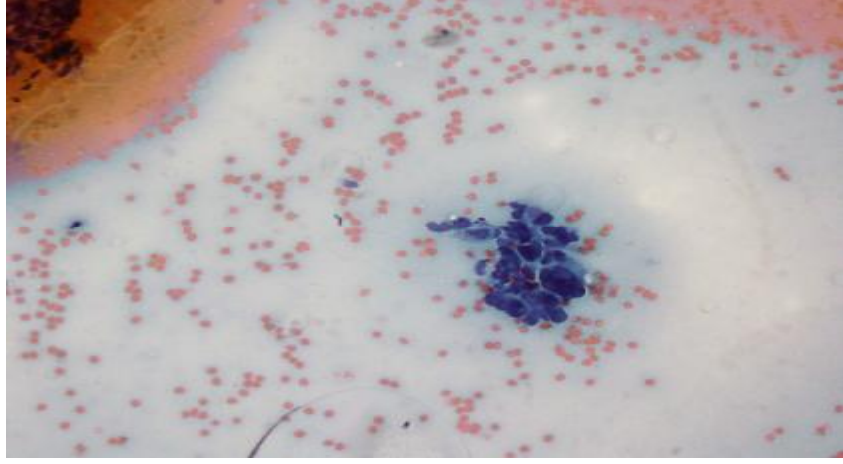
Resim 3b: Onkositom, histopatolojik kesit (HE, x200)



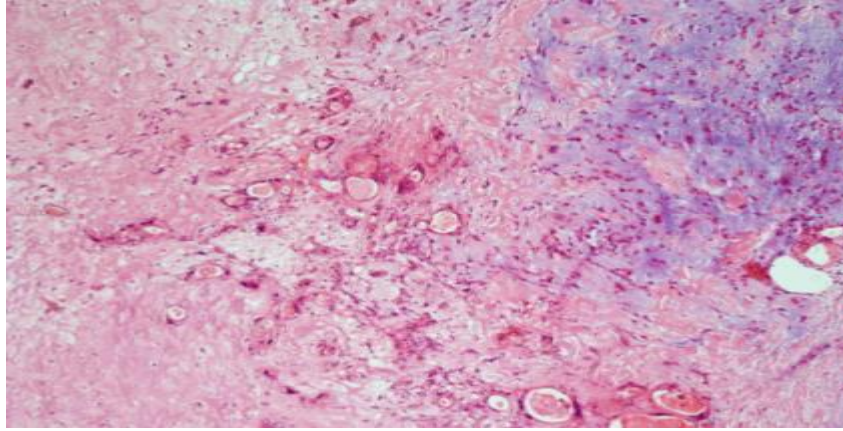
Resim 4a: Adenoid Kistik Karsinom, İİAS (MGGx200)



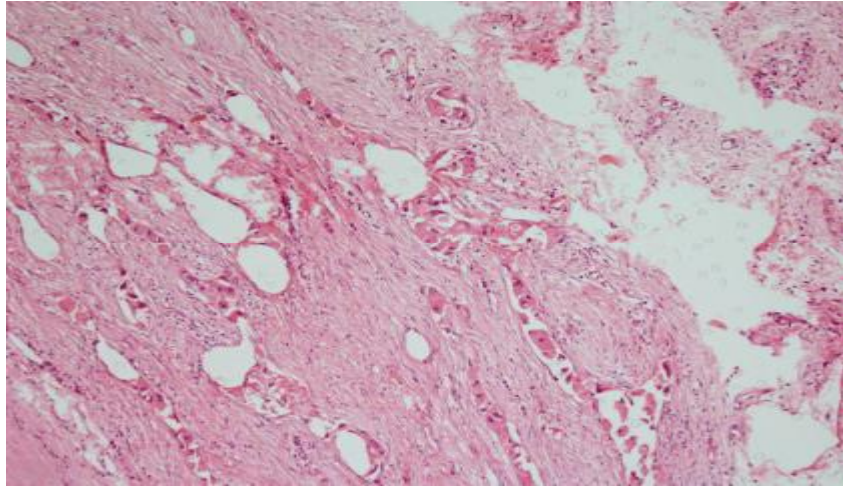
Resim 4b: Adenoid Kistik Karsinom, histopatolojik kesit (HE, x100)



Resim 5a: Pleomorfik ex karsinom, İİAS (PAP, x100)



Resim 5b: Pleomorfik ex karsinom, benign ve malign alanlar (HE, x100)



Resim 5c: Pleomorfik ex karsinom, malign alanlar (HE, x100)

5. TARTIŞMA

Tükrük bezleri oldukça fazla sayıda ve çeşitlilikte neoplastik ve non-neoplastik hastalığın kaynağıdır. Tükrük bezinde kitle oluşturan nedenler geniş bir hastalık grubunu oluşturduğundan baş-boyun bölgesinde ortaya çıkan bir kitlede akla gelmesi gereken durumlardır.

Yaptığımız çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde benign tümörler en sık 31-50 yaş arasında, malign tümörler ise 51 yaş ve üzerinde görülmüştür. Parotisin tümörlerinin çoğu benign olmakla beraber %22'si malign olarak bulunmuştur. Parotisin benign tümörlerinin çoğu pleomorfik adenom olarak izlenmiştir. Bu bulgular literatürdeki pek çok çalışma ile paralellik göstermektedir (33, 34,35).

Klinik, öykü ve fizik muayene bu hastalıkların tanısında önemli ama sınırlı role sahiptir (95). Klinik anamnezle sialolityazis gibi lezyonlara çoğu kez tanı konulabilir ya da fasial paralizi ile birlikte olan parotis kitleleri çoğunlukla maligniteyi düşündürür ancak fasial paralizi malign tümörlerde sık olmasına rağmen benign tümörlerde de rastlanmaktadır. Çeşitli yazarlar Warthin tümörlerinde, homojenik olmayan bazı benign tümörlerde ve nörofibromatoziste fasial paralizi görülebileceğini bildirmiştir (96-97). İnflamasyona bağlı fibrozisi, lenfadenopati veya neoplastik lezyonlardan ayırmak mümkün olmayabilir. Submandibular bölge ve parotis kuyruğundaki lezyonlar, lenfadenopati, deri ekleri lezyonları ve kistik lezyonlarla klinik olarak sıklıkla karışmaktadır.

Tükrük bezlerinin bulunduğu bölgedeki kemik ve yumuşak dokulara ait farklı kökendeki tümörler, diabet, kan hastalıkları, sistemik ve metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, kistik ve konjenital patolojiler tükrük bezi hastalıklarına benzer görünüm verebilir. Özellikle parotis lojunda birçok enfeksiyonlar, dentriginöz kistler, hematolojik ve metabolik hastalıklar tükrük bezi tümörlerini taklit edebilir (98). Minör tükrük bezlerinin çok sayıda ve yaygın dağılımı nedeniyle kitlesel lezyonların geniş ayırıcı tanısında büyük zorluklar çıkabilmektedir.

Tükrük bezi kitleleri ve oral kavitedeki kitlelere tanısal yaklaşımda klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra doğru bir tedavi planının yapılabilmesi için patolojik tanıya gereksinim vardır, İİAS'si bu anlamda kullanılan ilk tanı yöntemlerinden biridir (99). Tükrük bezlerinin kitlesel lezyonlarının pre-operatif olarak tanınarak uygun tedavinin geliştirilmesi, sınırlı bir operasyon gerektiren hasta ile daha geniş veya radikal bir operasyon gerektiren hastanın ya da opere olmasına gerek olmayan hastanın birbirinden ayrılması gerekir. Bu şekilde hastanın gereksiz morbiditeye maruz kalması, gereksiz tanı ve tedavi yöntemleri kullanılması sonucu hastanın uğrayacağı zarar ve aynı zamanda da maliyet ve zaman kaybı gibi problemlerin de önüne geçilmiş olur. Klinik öykü ve fizik muayene bu hastalıkların tanısında çok önemlidir ancak sınırlı role sahiptir (100).

Tükrük bezi İİAS'sinde amaç kitle ile başvuran hastalara yaklaşımda klinisyene yön belirleyici desteği sağlamaktır. İİAS ile lezyonun tükrük bezine ait olup olmadığı, benign ya da malign, neoplastik, yangısal veya reaktif mi olduğu sorusu yanıtlanabilir ve eğer mümkünse spesifik tanı verilebilir (101,102) . Tükrük bezi tümörlerinde cerrahi tedavi, preoperatif spesifik tanıya nispeten bağımlı değildir, çünkü hemen hepsi cerrahi eksizyon ile tedavi edilmektedir, ancak operasyon öncesi lezyonun benign ya da malign olduğunun bilinmesi, cerrahinin planlanması, acil ya da elektif cerrahi girişime ya da klinik izlemeye karar verilmesi açısından gereklidir (101).

Günümüzde tükrük bezi kitlelerinin tanısında fistül oluşumu, tümör implantasyonu, fasial sinir hasarı gibi önemli riskler taşıdığından ve sonraki cerrahi müdahaleyi güçleştirdiğinden insizyonel biopsi önerilmemektedir ve hemen hemen terk edilmiştir (103,104).

Kor iğne biopsileri genellikle tanısal materyal sağlamasına rağmen iğne yolu boyunca implantasyon olasılığı ve ayırıcı tanıda yaşanan güçlükler (özellikle AKK,

monomorfik adenom ve benign mikst tümör arasında) nedeniyle patologlar tarafından daha az istenmekte olup, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’ daki enstitülerde (Karolinska enstitüsü) İİAS daha fazla kullanılmaktadır (105,106,107).

Tükrük bezi tümörlerinin intraoperatif değerlendirilmesi özellikle parotis tümörleri için gerekli cerrahi sınırları belirlemekte doğru bir uygulamadır (108,109). Pre-operatif net tanı almamış durumlarda ameliyat sırasında ameliyatın planlanması için frozen yapılır. Burada % 1,3- % 10 arasında yanlış sonuç alındığı bildirilmiştir, benign tümörlerde ise % 80’e varan doğru sonuçlara ulaşılmıştır (1). Frozen tarzında yapılacak biyopsiler kısmen faydalı olabilirse de özellikle mikst tümörlerde malignite hakkında kesin fikir verilemeyebilir.

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), tükrük bezi hastalıklarının tanısında 1920’lerde kullanılmaya başlanmış ve 1950-1960 yılları arasında Stockholm’deki ‘Karolinska Institute’ tarafından geliştirilmiştir (110-111).

İnce iğne aspirasyon sitolojisinin tükrük bezi hastalıklarının morfolojik tanısına direkt yaklaşım olarak geniş kabul görmesi, sitoloji ve biyopsi sonuçlarının korele edildiği çok sayıda araştırmadan sonra mümkün olabilmektedir.

Tükrük bezlerinin çok sayıda olması, lezyonlarının çeşitliliği, sitolojik materyale yansıyan morfolojik değişkenlik ve sitopatolojik komplekslik, tanı kriterlerinin örtüşmesi ve nispeten nadir görülen lezyonlar olmaları nedeniyle tükrük bezi lezyonlarının ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirilmeleri güçtür. Materyalin yetersiz olabilmesi yanı sıra, örnekleme problemlerine bağlı özellikle kistik neoplazmlarda, küçük lezyonlarda veya belirgin inflamasyon ve fibrozisin eşlik ettiği geniş lezyonlarda sitolojik olarak tanısız kısıtlamalar mevcuttur. Çoğu yalancı negatiflik kistik tümörlerde (Warthin, MEK ve bazen sadece kist içeriğinin bulunduğu PA’da), fokal inflamasyon ve mukus birikimi ile birlikte olan MEK ve diğer karsinomlarda görülmektedir.

Lezyonların morfolojik tanı kriterleri sitolojide spesifik tanı vermeyi güçleştirmektedir. Yaygın olarak monomorfik ve pleomorfik adenomların adenoid kistik karsinomdan ayırımı, düşük grade mukoepidermoid karsinomun pleomorfik adenomdan-Warthin tümöründen-kronik sialadenitten-retansiyon kistlerinden ayırımı ve yüksek grade mukoepidermoid karsinomun metastatik karsinomlardan ayırımının yapılması konusunda sorunlar mevcuttur (112,113).

İnce iğne aspirasyon biopsisinde lenfoma tanısının konması güçtür, özellikle düşük derece lenfomanın yalnızca İİAS ile ayrımı zordur (114). Lenfomalar intraparotid lenf nodlarını veya tükürük bezini tutabilir. Ayırıcı tanıda reaktif lenfoid hiperplazi, benign lenforetiküler lezyon, kronik sialadenit ve warthin tümörü düşünülmelidir. Benign inflamatuvar hücreler ile malign lenfositlerin bir arada olması ve hücrel atipinin belirgin olmaması sitolojide bu zorluğun yaşanmasının sebeplerindendir.

Cohen ve ark.serilerindeki yanlış negatif sonuçların yarısını düşük grade lenfomaların oluşturduğunu ifade etmektedir (114). Zurrida ve ark. (107) parotis bölgesindeki yedi lenfoma vakasından yalnızca ikisini İİAS ile tanıdıklarını ve bunların da yüksek derece olduğunu ifade ediyor. Bu durum yalnızca tükürük bezi lenfomaları için geçerli değildir (115). Düşük derece lenfomalar genellikle açık biyopsi gerektirir. Zbaren ve ark. serilerindeki hiçbir lenfoma hastasının İİAS ile tanınmadığını söylemişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da histopatolojik sonucu lenfoma olarak rapor edilen 4 vakanın 2'si İİAS'de atipik lenfoid hücreler, 1 vaka warthin tümörü, 1 vaka da onkositik hücreli tümör olarak rapor edilmiştir.

Diğer bir sorun da örnekleme hatasıdır. Malign mixed tümörler, karcinoma ex pleomorfik adenomalar hem benign hem de malign özellikler taşıdığından, düşük derece mukoepidermoid karsinomlar heterojen hücre popülasyonuna sahip lezyonlar olduğundan yalnız sitopatoloji ile tanınmakta zorluk çıkarırlar.

Onkositik tümörlerin adenoid kistik karsinomdan ayrımı, monomorfik ve pleomorfik adenomların adenoid kistik karsinomdan ayrımı, düşük grade mukoepidermoid karsinomun pleomorfik adenomdan, Warthin tümöründen, kronik sialadenitten, retansiyon kistlerinden ayrımı ve yüksek grade mukoepidermoid karsinomun metastatik karsinomlardan ayrımının yapılması yaygın problemler arasındadır (117,118). Bizim çalışmamızda sitolojik olarak PA/AKK ayrımı yapılamamış 2 vaka sırasıyla histopatolojik olarak pleomorfik adenom ve myoepitelial tümör, PA/malignite ayrımı yapılamamış 1 vaka ise onkositik metaplazi olarak rapor edilmiştir. Çalışmamız içerisinde 1 vaka sitolojik olarak onkositik tümör/warthin olarak düşünülmüş ancak rezeksiyonda plasmositom olarak tanı almıştır. Çalışmamız içerisinde onkositom/ monomorfik adenom ayrımı yapılamamış 1 vakanın histopatoloji sonucu malign melanom metastazı, İİAS'de warthin/onkositom/metastaz ayrımı

yapılamamış 1 vakanın histopatoloji sonucu az diferansiye adenokarsinom olarak rapor edilmiştir.

Cohen ve arkadaşları tükürük bezi tümörlerinde kistik lezyonların tanısız hataya neden olduğunu belirtmişler ve bütün hücre tiplerinin özellikle de lenfositlerin, skuamöz ve epitelyal hücrelerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini söylemişlerdir (119). Qizibash ve arkadaşları neoplazmların kistlere benzeyebileceğini, her zaman retansiyon kisti olmayacağını belirtmişlerdir (120). Bizim çalışmamızda sitolojisi kist olarak değerlendirilen 3 vakanın histopatolojik sonucu 1 vakada skuamöz hücreli karsinom, diğer 2 vakada ise warthin tümörü olarak rapor edilmiştir.

Yalancı pozitif tanı esas olarak skuamöz metaplazinin hatalı yorumlanmasına, sialadenitis veya warthin ile birlikte olan atipiyeye veya malignensi bulgusu olarak pleomorfik adenomdaki yüksek sellülarite ve atipiyeye bağlı olarak görülebilir. Frable ve arkadaşları iyi diferansiye mukoepidermoid karsinomun sitolojik tanısının güç olduğunu belirtmişlerdir. Aspirasyonda sadece kistik materyal gelebileceği gibi, tümör hücreleri malign özellikler taşımadığında tanı güçlüğüne neden olabilir (121). Bizim çalışmamızda sitolojik olarak MEK düşünülen 2 vakanın rezeksiyonu Warthin tümörü ve AKK olarak tanı almıştır.

Tükürük bezlerinde cerrahi biyopsinin getirdiği risklerin İİAS ile de oluştuğunu gösteren bir kanıt yoktur ve komplikasyonlar nadir olarak rapor edilmiştir (122). İİAS sonucu minimal hematoma, yüzeysel enfeksiyon, fasial sinir paralizi, fistül oluşumu, nekroz ve tümör implantasyonu oldukça nadir görülebilir (123,124). İnce iğne aspirasyon biopsisi sonrası parotiste nadir olarak bezin ya da lezyonun infarktı görülebilir. Çoğu olguda geride kalan doku tanısız özelliklerini korur. İnce iğne aspirasyon biopsisine bağlı infarktın özellikle sık görüldüğü durumlar; Warthin tümörü, onkositomlar ve bazı asinik hücreli karsinomlardır (125,126). İİAS sonrası reaktif atipi, epitelyal tamir ve skuamöz metaplazi durumları tanısız güçlük yaratabilir. O'Dwyer İİAS kullanımının biyopsi yerinde tümör hücrelerinin ekimine neden olmasından dolayı, lokal tümör rekürrens insidansında artma ihtimali ile cerrahlar arasında kaygı yaratmakta olduğunu söylemiştir (127). Birçok yazar İİAS uygulanan bölgede tümör implantasyonu olmadığını bildirmiştir (128).

İnce iğne aspirasyon biopsisi yeni kullanılmaya başlandığı dönemde bu tekniğin lenf ve kan damarları harap ederek tümör hücrelerinin ekilmesine yol açabileceği

endişesine neden olmuştur. Gerçekte tükürük bezine yapılan İİAS'sini takiben iğne yolu seri kesilmiş ve tümör yayılımı bulunmamıştır (129,130). Bazı yayınlarda kor-biyopsi ile implantasyon bildirilmiştir (131). Rodriguez ve arkadaşları lenfomalı servikal lenf nodunun aspirasyonunda nekroz saptamış ancak parotis aspirasyonlarında nekroz bildirmemiştir (132). Kern parotis bezinin aspirasyonunda Warthin tanısı alan bir olguda histopatolojik olarak nekroz saptamıştır (133). Batsakis ve ark. İİAS'nin hemoraji ve mikronekrozdan tanı güçlüğü oluşturan makronekroza, reaktif neoplastik ve stromal hücre proliferasyonuna kadar etkileri olduğu bildirmiştir, ancak nekroz görülme oranı hakkında istatistiksel bilgi verilmemiştir (125).

İİAS'nin tükürük bezi kaynaklı kitlelerin tanısında kullanılması ile ilgili tartışmalar yıllardır süre gelmektedir ve halen tartışmalıdır. Batsakis ve ark. yanlış pozitifliğin düşük olmasına rağmen yanlış negatifliğin önemli bir problem olduğunu vurgulamaktadır (125). Özellikle parotis bezi cerrahisinin aslında bir fasyal sinir cerrahisi olduğunu ve en önemli konunun histopatoloji değil tümörün fasyal sinirle olan ilişkisi ve TNM evrelemesinin olduğunu, İİAS'nin de bu konuda faydasız olduğunu söylemektedirler, ayrıca İİAS'nin tümörde yaptığı histolojik değişikliklerin histopatolojik incelemede zorluk çıkardığını ifade etmektedirler. Lincoln ve ark. 114 majör tükürük bezi kitlesi bulunan hasta grubunda frozen ile İİAS'ni post-operatif histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırmış, özellikle klinik ve radyolojik olarak malign bir tükürük bezi hastalığından şüphelenildiğinde her iki tanı yönteminin de kullanılması gerektiğinden söz etmiştir (134). Yapılan çalışmada genel doğruluk %96,6 olarak tespit edilmiştir. Benign lezyonlarda bu rakam %100'e kadar ulaşmış fakat malign lezyonlarda %62,5'da kalmıştır. Yetersiz materyaller eklenince genel doğruluk oranı %89,7 olarak bulunmuş olup histolojik korelasyon benign lezyonlarda %64,2, malign lezyonlara %50 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, İİAS kullanımının yararlılığı konusunda şüpheleri olduğu, çünkü tükürük bezi tümörlerinin çoğunun benign olması nedeniyle pre-operatif İİAS'nin hasta tedavi planına herhangi bir katkıda bulunmadığını ifade etmişlerdir (134). Buna karşılık bütün tümörlerde cerrahi sırasında frozen yapılması gerektiğini çünkü bunun operasyonun gidişatını anlamlı derecede etkilediğini ifade etmektedirler (134). Young, İİAS'sinin tükürük bezinin intrinsek ve ekstrinsek lezyonlarının ayırımında güvenli, ucuz, kolay ve hastaya minimal rahatsızlık veren bir test olduğunu belirtmiş fakat özellikle malignite için negatif sonuçlarda

dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir. Young'a göre, İİAS ve FS, birbirinin yerine değil birlikte kullanılması gereken yöntemlerdir (135).

Birçok yazar geniş hasta sayılarından oluşan serilerinde ince iğne aspirasyonu kullanımının yararlılığını ortaya koymuşlardır. Literatürlere bakıldığında İİAS için sensitivite ve spesifisite oranları sırasıyla %64-100 ve %75-100 olarak, yararlılık oranları ise %69-100 olarak bildirilmiştir (136,137,138). Bu serilerin tamamına yakınında spesifisite değerleri sensitivite değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Cohen'e göre İ. İ. A. S. tükürük bezlerinde %90 ve üzeri sensitiviteye ve yaklaşık %95 oranında spesivite sahiptir (136). Seethale, Behzatoğlu, Aversa'ya göre de spesivite değeri sensitiviteden daha yüksek bulunmuştur (137,138,139). Bizim çalışmamızda duyarlılık değeri %70, seçicilik değeri %91,2, yararlılık oranı %85,7 olarak bulunmuş olup literatür değerleriyle uyumlu izlenmiştir.

Yine Cohen, Bottles, Rodriguez ve Zurida benign lezyonların %90 kadarında, malign lezyonların ise yaklaşık %75 kadarında spesifik sitolojik tanının verilebileceğini bildirmişlerdir (136, 140,141, 142). Birçok malign tümörün birbirinden ayrımı konusunda ise İİAS'si çok doğru sonuçlar verememektedir. Bu konudaki spesifik doğruluk değerleri %27 - %85 düzeylerindedir. Birçok çalışmada ince iğne aspirasyon biopsisinde %84 ile %98 oranında yüksek duyarlılıkta tanı verilen tümörün pleomorfik adenom olduğu belirtilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da benign olan 57 olgunun 52'sine (%87), malign olan 20 olgunun da 14'üne (%70) İİAS'sinde doğru tanı verilmiştir. Histopatolojik sonucu pleomorfik adenom olarak rapor edilen 25 vakanın 21'ine (% 84) İİAS'de spesifik tanı koyulmuştur.

Birçok yazar, tükürük bezi İİAS'nin neoplastik oluşumlar ile non-neoplastik oluşumları ayırmada faydalı olduğunu bildirmiştir. Shaha ve ark. İİAS'nin metastatik kanser, lenfoma veya sialadenit tanılarıyla parotis veya submandibuler bez eksizyonunu engellediğini bildirmişlerdir (122). O'Dwyer ve ark. İİAS'nin güvenli, kolay, hastaya minimum rahatsızlık veren ve tümör implantasyonunun ihmal edilebilir derecede olduğunu söylemektedir (104). İİAS'yi parotis kuyruk lezyonu ile üst juguler lenfadenopati veya submandibuler gland lezyonu ile submandibuler lenfadenopatiyi ayırmada değerli bulmuşlardır. Aynı yararlılık oranı inflamatuvar lezyonlar ile neoplastik lezyonların ayrımında da söz konusudur.

İİAS sonucu, neoplastik lezyonların benign ya da malign olmasına göre cerrahinin planlanmasında, önemli rol oynamaktadır. Non-neoplastik olguların İİAS'si ile ekartasyonu hastaları gereksiz müdahalelerden koruyacağı gibi maddi yönden de kazanç sağlayacaktır. İİAS'sinin fiyatı ile operasyona alınan hastaların maddi profili arasında 20 ile 60 kat fark bulunmaktadır (121,144).

Tükrük bezi kitlelerinin tanısı için İİAS'si basit, kolay ve hassas bir tekniktir. Tükrük bezlerinin İ. İ. A. S. 'nin erken dönemlerinde bazı yanlış pozitif tanıları verilmiştir, fakat bu alandaki deneyim arttıkça ve tükrük bezi tümörleri ve sınıflamaları daha iyi anlaşıldıkça tanısal doğruluk oranları artmıştır. Bu alanda Al-Khafaji'nin belirttiği şekilde "klinik/radyolojik/sitolojik" "Triple Test" tükrük bezi kitlelerine yaklaşımda en uygun yaklaşım olup, klinik ve patoloğun yakın ilişkisi tükrük bezi lezyonlarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir (145).

6. SONUÇ

Tükrük bezleri oldukça fazla sayıda ve çeşitlilikte neoplastik/non-neoplastik hastalığın kaynağıdır ve tükrük bezinde kitle oluşturan nedenler geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Tükrük bezi kitleleri histopatolojik özellikleri, biyolojik davranışları, bulunduğu bölgelerin anatomik zorluğu ve geniş hasta yelpazesi nedeniyle tanısız zorluklar taşımaktadır. Yapılan birçok çalışma olmasına rağmen tanıda kullanılan yöntemler konusunda klinisyenler arasında bugün bile halen tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Tükrük bezi kitlelerine tanısız yaklaşımda klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra doğru bir tedavi planının yapılabilmesi için patolojik tanıya gereksinim vardır. Bu anlamda İİAS'sisi hızlı, kolay uygulanabilir ve ekonomik oluşu, komplikasyon yaratmaması, hastaya olan yan etkilerinin minimal olmasından dolayı tükrük bezi kitlelerinde tercih edilen ilk aşama tanı yöntemi olarak yaygın kullanım bulmuştur.

Tükrük bezi İİAS' lerinde farklı çalışmalarda duyarlılık %64-100, seçicilik %79-100 ve doğruluk %78-100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. "Triple Test" olarak adlandırılan klinik/radyolojik/sitolojik yaklaşım tükrük bezi kitlelerinde tanıya ulaşmada en uygun sistemdir. Yöntemi uygulayan klinisyen ve değerlendiren patoloğun konuyla ilgili bilgi ve deneyiminin yanı sıra tam bir uyum içerisinde çalışıyor olmaları, bu oranların yükselmesine ve yanlış pozitif/ negatif sonuçların azalmasına katkıda bulunacaktır.

İ. İ. A. S'si tükrük bezi hastalıklarının tanısında kullanılabilecek yararlı bir tanısız yöntemdir. Lezyonun tükrük bezine ait olup olmadığını belirleyebilmesi, non-neoplastik lezyonları tespit ederek gereksiz cerrahi girişimi önleyebilmesi, deneyime bağlı olarak malign-benign ayrımında %100'e yaklaşan duyarlılık oranlarına sahip olması ve vakaların önemli kısmında spesifik histopatolojik tanıya ulaşılması nedeniyle cerrahi girişimin kapsamını belirlemedeki önemi İ. İ. A. S 'nin göz ardı edilemeyecek olumlu özellikleridir.

7. ÖZET

Giriş:

Tükrük bezi şişlikleri tümörler, inflamatuvar olaylar veya kistler başta olmak üzere çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Klinik inceleme ve radyolojik teknikler bu lezyonların natürünü belirlemede yetersiz kalmaktadır. İnce iğne aspirasyon sitolojisi baş ve boyun bölgesindeki şişliklerin incelenmesinde, basit, hızlı ve güvenilir bir metod olarak, başlangıçta kullanılabilecek temel tanısal yöntemdir.

Amaçlar

Bu çalışmanın amacı, tükrük bezi şişliklerinin tanısında, İİAS ve histopatoloji sonuçlarını karşılaştırmak ve İİAS' nin sensitivite ve spesifitesini tesbit etmektir.

Materyal Metod

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2007-2010 yılları arasında uygulanmış 145 tükrük bezi İİAS retrospektif olarak değerlendirildi, rezeksiyon materyali de olan 77 olguda İİAS ile histopatolojik tanımlar karşılaştırıldı ve aynı zamanda hastaların epidemiyolojik özellikleri incelendi.

Bulgular

İİAS' nin doğru tanıyı tesbit etmede sensitivitesi %70, spesifitesi %91,2, pozitif prediktif değeri %73,6 ve negatif prediktif değeri %89,6 olarak bulundu. Yararlılık oranı ise %85,7 olarak tesbit edildi.

Sonuçlar

İİAS tükrük bezi lezyonlarının önemli bir kısmını tesbit etmede yüksek oranda sensitif ve spesifik bir tekniktir. Operasyon öncesi tanı, cerrahi girişimin gerekliliğini tesbit ve rezeksiyon öncesi yeterli cerrahi yaklaşımı planlamak için son derece faydalı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Tükrük bezi lezyonları, ince iğne aspirasyonu, sito-histopatolojik kolerasyon

8. SUMMARY

Introduction

Salivary gland swellings can arise from a number of aetiologies including tumours, inflammatory processes or cysts. Clinical examination and imaging techniques can be inaccurate to reveal the exact nature of these lesions. Fine needle aspiration cytology (FNAC) is used as the main initial diagnostic investigation for swellings in the head and neck region as a simple, rapid and safe method.

Aims:

The aims of this study are to correlate FNAC diagnoses with histopathology and to establish the sensitivity and specificity of FNAC in diagnosis of salivary gland swellings.

Material and Method:

A total of 145 salivary gland FNAs performed at Inonu University Turgut Ozal Medical Centre between 2007 and 2010 were retrospectively reviewed and the correlation between the FNAC and the histopathologic diagnosis of the 77 cases with resection samples as well as the epidemiological information of patients were evaluated.

Findings:

The sensitivity of FNAC to establish the accurate diagnosis was 70% and the specificity was 91,2 % with a positive predictive value of 73,6 % and negative predictive value of %89,6. The effectiveness rate was 85,7%.

Results:

FNAC is highly sensitive and specific technique for the diagnosis of most of the salivary gland lesions. It is a valuable tool for pre-operative diagnose and to determine the need for surgical intervention and assist in planning the appropriate surgical approach prior to resection.

Key Words: Salivary gland lesions, thin injection aspirations, histopathology correlation.

9. KAYNAKLAR

- 1-Kaya S. Tükürük Bezi Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 1997
- 2-Serfert G,Miehlke A, Haubrich j, Chilla R.Diseases of the Salivary Glands Pathology, Diagnosis, Treatment facial nevre Surgery Stuttgart, georg Thieme Verlag, 1986;24-26.
- 3-Martinez-Madrigal F, Micheau C. Major Salivary Glands. In Sternberg S. (ed): Histology For Pathologists. New York, Raven Press, 1992, pp:459-462.
- 4-Silvers AR. Som PM: Salivary glands In: Yousem DM(ed):Head neck imaging Radiol Clin North Am 1998;36:941-966
- 5-Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore, MD. 1992; 670–671, 751–2.
- 6- Kontis TC, Johns M. Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Third Edition, ed. Byron J. Bailey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA. 2001; 429–36.
- 7- Cazelitz J, Jaup T, Seifort G. Lactoferrin and lysozyme in carcinomas of the parotid gland. A comparative immuncytochemical study with the occurence in normal and inflammated tissue. Virchows Arch(A) 1981; 394: 61-73.
- 8- Reatimo S, Kontinnen YT. Distribution of lactoferrin in human salivary glands. Histochemistry 1980; 66: 285- 291. 36.
- 9-Rice DH. Diagnostic Imaging and Fine Needle Aspiration of the Salivary Glands. Otolaryngology Head and Neck Surgery. Fourth Edition. Ed: Cummings. C. W. Mosby. Philadelphia. 2005; 2: 1313–22.
- 10-Martinez-Madrigal F, Bosq J, Casiraghi O.Major Salivary Glands. In Sternberg S. (ed): Histology For Pathologists, ed. 2. Philadelphia, , Lippincott-Raven, 1997;418-419.
- 11-Brown RB, Gaillard RA, Turner JA. Significance of aberrant or heterotopic parotid gland tissue in lymph nodes. Ann Surg 1953; 138:850-856.
- 12-Youngs LA, Scoffield HH. Heterotopic salivary gland tissue in the lower neck. ArchPathol 1967; 83: 550-556.
- 13-Shinohara M, Harada T, Nakamura S, Oka M,Tashira H. Heterotopic salivary gland tissue in lymph nodes of the cervical region. Int J Oral Maxillofac Surg 1992; 89: 1772-1777.
- 14-Evans MG, Rubin ZS. Pleomorphic adenoma arising in a salivary rest in childhood. JPediatr Surg 1991; 26:1314-1315.
- 15-Ludmer B, Joachims HZ, Ben-Arie J, Eliachar I. Adenocarcinoma in heterotopic salivary tissue. Arch Otolaryngol 1981;107:547-548.
- 16-Lutcavage GJ, Schaberg SJ. Bilateral submandibular sialolithiasis and concurrentsialadenitis. A case report. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49:1220-1222.
- 17-Lutcavage GJ, Schaberg SJ. Bilateral submandibular sialolithiasis and concurrent sialadenitis. A case report. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49:1220-1222.
- 18-Raymond AK, Batsakis SJ. :Angiolithiasis and sialolithiasis in the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 455-457.
- 19-Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004: 873-916.
- 20-Brook I. diagnosis and manegement of parotitis. Arch otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:469-471.
- 21-Rasenén O, Jokinen K, Dammert K. Sklerosing inflammation of the submandibular salivary gland (Kuttner tumour). Acta Otolaryngol 1972;74:279-301.

- 22-Batsakis JG. Sclerosing polycystic adenosis: Newly recognized salivary gland lesion-A form of chronic sialadenitis? *Adv Anat pathol* 1996; 3: 298-304.
- 23-Singh B, Maharaj TJ. Tuberculosis of the parotid gland. Clinically indistinguishable from a neoplasm. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 929-931.
- 24-Bernier JL, Bhaskar SN. Lymphoepithelial lesions of the salivary glands. Histogenesis and classification based on 186 cases. *Cancer* 1958; 11:1156-1179.
- 25- Cohen MN, Rau U, Shedd DP. Benign cysts of the parotid gland. *J Surg Oncol* 1984; 27:85-88.
- 26- Pieterse AS, Seymour AE. Parotid cysts. An analysis of 16 cases and suggested classification. *Pathology* 1981; 13: 225-234.
- 27-Maiorano E, Favia F, Viale G. Lymphoepithelial cysts of salivary glands: an immunohistochemical study of HIV-related and HIV-unrelated lesions. *Hum Pathol* 1998; 29:260-265.
- 28- Schiodt M. HIV-associated salivary gland disease. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:164-167.
- 29-MacLean H, Irdiseonside JW, Cullen JF, Butt Z. Mikulicz's syndrome and disease. 2 case reports highlighting the difference. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 136-141.
- 30-Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic of 'Mikulicz's disease'. *Am J Pathol* 1953; 29: 471-503.
- 31-Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:517-538.
- 32-FriedlaenderMH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome. Keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 591-608.
- 33- Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146: 51-58.
- 34- Mendenhall WM, Riggs, Jr. CE, Cassisi NJ. Treatment of Head and Neck Cancers. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (eds):*Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 722.
- 35- Spiro RH: Salivary neoplasms. Overview of a 35-year experience with 2807 patients *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184.
- 36- Eneroth C-M. Incidence and prognosis of salivary gland tumours at different sites. A study of parotid, submandibular and palatal tumours in 2632 patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970; 263: 174-178.
- 37- Beyers RM, Jesse RH, Guillaumondegui OM, Luna MA. Malignant tumors of the submaxillary gland. *Am J Surg* 1973, 126:458-463
- 38- Gnepp DR, Schroeder W, Heffner D. Synchronous tumors arising in a single major salivary glands. *Cancer* 1989; 83: 1219-1224.
- 39-Luna MA, Tortoledo ME, Allen M. Salivary dermal analogue tumors arising in lymph nodes. *Cancer* 1987; 59:1165-1169.
- 40-Smith A, Winkler B, Perzin KH, Wazen J, Blitzer A. Carcinoma arising in an intraparotid lymph node. *Cancer* 1985; 55:400-403.
- 41-Albeck H, Nielsen NH, Hansen H. Epidemiology of nasopharyngeal and salivary gland carcinoma in Greenland. *Arctic Med Res* 1992; 51: 189-195.
- 42-Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 1983; 51: 2159-2163.

- 43- Spitz MR, Batsakis JG. Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. Arch Otolaryngol 1984; 110: 45-49.
- 44- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press. Lyon. 2005.
- 45- Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW. WHO International Histological Classification of Salivary Gland Tumors. Pathol Res Pract 1990;186:555-581.
- 46- Baker HW. Staging of head and neck cancer. Semin Surg Oncol 1992; 8: 73-77.
- 47- Frankenthaler RA, Luna MA, Lee S. Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1251-1256.
- 48- Gluckman J, Gullane P, Johnson J. Tükürük Bezleri, Bas-Boyun Tümörlerine Yaklaşım, Çev. Ed. Cevanşir B, Kıyak E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.1995; 2: 17-32.
- 49- Suen J Y, Snyderman, N. L. Benign Neoplasms of the Salivary Glands, in Otolaryngology Head and Neck Surgery, Cummings, C. W, Mosby Year Book. Philadelphia (2).1992; 61:1029-42.
- 50- Kaplan M, Johns, M. E. Malignant Neoplasms, in Otolaryngology Head and Neck Surgery, Cummings, C. W. Mosby Year Book, Philadelphia, (2): 1992; 62, 1043-78.
- 51- Frankenthaler RA, Luna MA, Lee S. Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1251-1256.
- 52- Fu KK, Leibel SA, Levine ML, Friedlander LM, Boles R, Phillip TL. Carcinoma of the major and minor salivary glands. Analysis of treatment results and sites and causes of failures. Cancer 1977;40:2882-2890.
- 53- Gallo O, Franchi A, Bottai GV, Fini-Storchi I, Tesi G, Boddi V. Risk factors for distant metastases from carcinoma of the parotid gland. Cancer 1997; 80: 844-851.
- 54- Hickman RE, Cawson RA, Duffy SW. The prognosis of specific types of salivary gland tumors. Cancer 1984; 54:1620-1624.
- 55- Andersen LJ, Therkildsen MH, Ockelmann HH, Bentzen JD, Schiodt T, Hansen HS. Malignant epithelial tumors in the minor salivary glands, the submandibular gland, and the sublingual gland. Prognostic factors and treatment results. Cancer 1991;68:2431-2437.
- 56- Eneroth C-M, Hjertman L, Moberger G. Malignant tumours of submandibular gland. Acta Otolaryngol (Stockh) 1967, 64: 514-536
- 57- Waldron CA, el Mofty SK, Gneep DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.1988 66: 323-333.
- 58- Keldahl MI, Zarif A, Gattuso P. Bilateral synchronous pleomorphic adenoma diagnosed by fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 2004; 30: 356-58.
- 59- Das DK, Anim JT. Pleomorphic adenoma of salivary gland: to what extent does fine needle aspiration cytology reflect histopathological features? Cytopathology 2005; 6:65-75.
- 60- Alos L, Cardesa A, Bombi JA, et al. Myoepithelial tumors of salivary glands. A clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow-cytometric study. Semin Diagn pathol 1996;13:138-47.
- 61- Skalova A, Starek I, Simpson RH, et al. Spindle cell myoepithelial tumors of the parotid gland with extensive lipomatous metaplasia. A report four cases with immunohistochemical and ultrastructural findings. Virchows Arch 2001;439:762-67.

- 62-Sugihara K, Hirokawa M, Shimizu M, et al. Collagenous crystalloids in a fine needle aspirate of a pleomorphic adenoma of the minor salivary gland. A case report. *Acta Cytol* 1998; 42:751-53.
- 63-Steele NP, Wening BM, Sessions RB. A case of pleomorphic adenoma of the parotid gland metastasizing to a mediastinal lymph node *Am J Otolaryngol* 2007;28: 130-33.
- 64-Pitman MB, Thor AD, Goodman ML, et al. Benign pleomorphic adenoma of salivary gland: diagnosis of bone lesions by fine needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1992;8:384-87.
- 65-Saad RS, Takei H, Limpcomb J, et al. Nodular fasciitis of parotid region: a pitfall in the diagnosis of pleomorphic adenomas on fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2005;33:191-94.
- 66-Domanski HA. İntravenöz pyojenik granüloma mimicking pleomorphic adenoma in a fine needle aspirate. A case report. *Acta Cytol* 1999;43:439-41.
- 67-Cerulli G, Renzi G, Perugini M, et al. Differential diagnosis between adenoid cystic carcinoma and pleomorphic adenoma of the minor salivary glands of palate. *J Craniofac Surg* 2004;15:1056-60.
- 68- Mooney EE, Dodd LG, Layfield LJ. Squamous cell in fine needle aspiration biopsies of salivary gland lesion: potential pitfalls in cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1996;15:447-52.
- 69-Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. *Pathology & Genetic: Head and Neck Tumours*, WHO Blue Book Series. Geneva: WHO;2005.
- 70-Bahar G, Dudkiewicz M, Feinmesser R, et al. Acute parotitis as a complication of fine needle aspiration in Warthin's tumors. A unique finding of a 3-year experience with parotid tumors aspiration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:649-49.
- 71-Skalova A, Stareck I, Michal M, et al. Malignancy-simulating change in parotid gland oncocytoma following fine needle aspiration. Report of 3 cases. *Pathol Res Pract* 1999;195:399-405.
- 72-Klijanienko J, Vielh P. Fine needle sampling of salivary gland lesion II. Cytology and histology correlation of 71 cases of Warthin's tumor (adenolymphoma). *Diagn Cytopathol* 1997; 16:221-22.5.
- 73-Jung SM, Hao SP. Warthin's tumor with multiple granulomas: a clinicopathologic study of 6 cases. *Diagnostic Cytopathology* 2006; 34(8): 564-567.
- 74-Nasuti JF, Gupta PK, Fleisher SR, et al. Nontyrosine crystalloids in salivary gland lesions: report of seven cases with fine-needle aspiration cytology and follow-up surgical pathology. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 167-71.
- 75-Fleazar M, Pogacnik A. Warthin's tumour: Unusual vs. common morphological findings in fine needle aspiration biopsies. *Cytopathology* 2002; 13: 232-241.
- 76-Gilcrease MZ, Nelson FS, Guzman-Paz M. Tyrosine- rich crystals associated with oncocytic salivary gland neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:644-649.
- 77-Henke AC, Cooley ML, Hughes JH, et al. Fine-needle aspiration cytology of lymphangioma of the parotid gland in an adult. *Diagn Cytopathol* 2001; 24:126-128.
- 78-Raymond MR, Yoo JH, Heathcote JG, et al. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for Warthin's tumors. *J Otolaryngol* 2002;31: 263-70.
- 79- Verma K, Kapilla K. Salivary gland tumors with a p component. Cytologic finding and differential diagnosis of oncocytomas and Warthin's tumor on fine needle aspirates. *Acta Cytol* 2003;47: 221-26.
- 80-Parwani AV, Ali SZ. Diagnostic accuracy and pitfalls in fine-needle aspiration interpretation of Warthin tumor. *Cancer* 2003;99(3):166-71.

- 81-Goonewardene S A, Nasuti J F. Value of mucin detection in distinguishing mucoepidermoid carcinoma from Warthin's tumor on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2002;46: 704-8.
- 82- Chae SW, Sohn JH, Shin HS, Choi JJ, Kim YB. Unilateral, multicentric Warthin's tumor mimicking a tumor metastatic to a lymph node. A case report. *Acta Cytol* 2004;48: 229-33.
- 83-Wang MC, Tsai TL, Chen PC, et al. Extraparotit Warthin's tumor presented as a neck mass. *J Chin Med assoc* 2003; 66: 752-54.
- 84-Ballo MS, Shin HJ, Sneige N. Sources of diagnostic error in the fine-needle aspiration diagnosis of Warthin's tumor and clues to a correct diagnosis *Diagn Cytopathol*. 1997;17: 230-34.
- 85-Wacym PA, Gray GFJr, Rosenfeld L, et al Papiller cystic oncocytoma and Warthin's tumor of the parotid gland. *J Laryngol otol* 1986;100:679-86.
- 86-Soofer SB, Tabbara S. Intraductal papilloma of the salivary gland. A report of two cases with diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1999;43:1142-46.
- 87-Ali SZ. Acinic-cell carcinoma, papillary-cystic variant: a diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. *Diagn Cytopathol* 2002;27: 244-50.
- 88-Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 1992;69: 2021-30.
- 89-Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, et al. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary gland. *Diagn cytopathol* 1999;20: 358-66.
- 90-Moriki T, Ueta S, Takahashi T, et al. Salivary duct carcinoma: cytologic characteristics and application of androgen receptor immunostaining for diagnosis. *Cancer* 2001;93: 344-50.
- 91-Nigam S, Kumar N, Jain S. Cytomorphologic spectrum of carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Acta Cytol* 2004;48: 309-14.
- 92-Klijanienko J, Vielh P. Salivary cercunomas with papillae: Cytology and histology analysis of polymorphous low-grade adenocarcinoma and papillary cystadenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998;19: 224-49.
- 93-Miliauskas JR, Orell SR. Fine-needle aspiration cytological findings in five cases of epithelial-myoepithelial cercunoma of salivary glands. *Diagn Cythopathol* 2003;28: 16367.
- 94-Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and benign. *Med Oral Pathol Oral Cir Buccal* 2007;12:E479-85.
- 95- Phillips DE, Jones AS. Reliability of Clinical Examination in the Diagnosis of Parotid Tumours. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39: 100-102.
- 96-Delozier HL, Spinella MJ, Johnson GD. Facial nevres paralysis with benign parotid masses. *Annal otolaryngol* 1989; 98; 644-47.
- 97-Brcurrenyne MN, Spector JG: Parotid masses, evaluation analysis and current management *Laryngocop* 1983; 98: 99-105.
- 98-Jayaram G, Verma AK, Sood N, et al; Fine Needle aspiration cytology of salivary gland lesion. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 256.
- 99- Önal BÜ. Kanser tanısında sitopatolojinin rolü ve ince iğne aspirasyon ünitesinin fonksiyonu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi, 2001; 62-70.
- 100-Phillips DE, Jones AS. Reliability of Clinical Examination in the Diagnosis of Parotid Tumours. *J R Coll Surg Edinb*. 1994; 39: 100-2.

- 101-Schindler S, Nayar r, Dutra J, Bedrossian CWM Diagnostic challenges in aspiration cytology of the salivary glands. *Seminors in Diagnostic Patholgy* 2001; 18:124-46.
- 102- Atula T,Grenman R, Laippala p, Klemi PJ. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of parotid gland lesion. *Evalation of 438 biopsy. Diagnosis cytopathol* 1996;15: 185-90.
- 103-Droese M. Cytological Diagnosis of Sialadenosis, Sialadenitis, and Parotid Cysts by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Adv Otol Rhinol Laryngol* 1981; 26: 49-96.
- 104- O'Dwyer P, Farrar WB, James AG, et al: Needle Aspiration Biopsy of Major Salivary Gland Tumours: Its Value. *Cancer* 1986, 57: 554-557.
- 105-Chan MK, McGuire Lj, King W,Li AK, Lee Jc. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesion. Corraletion with histologic and frozen sectiondiagnosis. *Acta Cytol* 1992; 36: 353-363.
- 106-Cohen MB,Reznicek MJ, Miller TR; Fine Needle Aspiration biopsy of the salivary glands. *Pathol. Annual.* 1992;27(Pt):213-245.
- 107-Zurrida S, Alasio L, Tradati N, Bartoli C, Chiesa F, Pilotti S. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer.* 1993; 72: 2306–11.
- 108-Granick MS, Erickson ER, Hanna DC. Accuary of frozen-section diagnosis in salivary gland lesions. *Head Neck Surg* 1985;7: 465-467.
- 109- Heller KS, Attie JN, Dubner S. Accuary of frozen section in the evaluation of salivary tumors . *Am J Surg* 1993;166:424-427.
- 110-Eneroth CM , S Franzen, J. Zajicek: Aspiration biopsy of salivary gland tumors: Acrritical review of 910 biopsies. *Acta Cytol.* 1l (1967a)470.
- 111-Eneroth CM, S Franzen, J Zajicek: Cytologic diagnosis on aspirates from 1000 salivary-gland tumors. *Acta oto-laryng.* (Stockh.), Suppl. 1967; 224:168-172.
- 112-Layfield LJ, Glasgow BJ. Diagnosis of salivary gland tumors by fine-needle aspiration cytology: a review of clinical utility and pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1991;7: 267–72.
- 113- Eneroth CM, Zajicek J. Aspiration biopsy of salivary gland tumors. IV. Morphologic studies on smears and histologic sections from 45 cases of adenoid cystic carcinoma. *Acta Cytol.* 1969; 13: 59–63.
- 114-Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, Wong RJ, Shah JP, Shaha AR. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland Lesions in a Selected Patient Population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 773–8.
- 115-Pilotti S, Di Palma S, Alasio L, Bartoli C, Rilke F. Diagnostic assessment of enlarged superficial lymph nodes by fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 1993; 37: 853–66.
- 116- Zbaren P, Schar C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope.* 2001; 111: 1989–92.
- 117-Layfield LJ, Glasgow BJ. Diagnosis of salivary gland tumors by fine-needle aspiration cytology: a review of clinical utility and pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1991; 7: 267–72.
- 118-Eneroth CM, Zajicek J. Aspiration biopsy of salivary gland tumors. IV. Morphologic studies on smears and histologic sections from 45 cases of adenoid cystic carcinoma. *Acta Cytol.* 1969; 13: 59.
- 119-Cohen MB, Reznicek MJ, Miller TR; Fine Needle Aspiration biopsy of the salivary glands. *Pathol. Annual.* 1992,1:213-242.
- 120-Qizilbash AH, Sianos J, Young JE, Archibald SD. Fine needle aspiration biopsy cytology of major salivary glands. *Acta Cytol.* 1985; 29: 503–12.

- 121-Frable MAS, Frable WJ; Fine Needle Aspiration Biopsy of Salivary Glands. *Laryngoscope*,1991,101:245-9.
- 122- Shaha AR, Webber C, DiMaio T, Jaffe BM. Needle aspiration biopsy in salivary gland lesions. *Am J Surg*. 1990; 160:373-6
- 123- Rodriguez HP, Silver CE, Moisa II, Chacho MS, Fine Needle Aspiration of parotid tumors. *AM J surg* 1989,158:342.
- 124-Cohen MB, Reznicek MJ, Miller TR: Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Salivary Glands. *Pathol Ann*. 1992; 27: 213–45.
- 125-Batsakis JG, Sneige N, El-Naggar AK. Pathology Consultation. Fine-Needle Aspiration of Salivary Glands: Its Utility and Tissue Effects. *Am J Otol Rhinol Laryngol*. 1992; 101: 185–8.
- 126-Kern SB. Necrosis of a Warthin's Tumor Following Fine-Needle Aspiration, *Acta Cytology*. 1988; 32: 207–8.
- 127- O'dwyer P. Needle Aspiration Biopsy of Major salivary Gland Tumors, *Cancer*, 1986, 57: 554-557.
- 128- Bahar G, Dudkiewicz M, Feinmesser R, Joshua BZ, Braslavsky D, Popovtzer A, Galil D, Shpitzer T. Acute parotitis as a complication of fine-needle aspiration in Warthin's tumor. A unique finding of a 3-year experience with parotid tumor aspiration. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134: 646–9.
- 129-T Lau, VH Balle and P Bretlau. Fine needle aspiration biopsy in salivary gland tumors, *Clin Otolaryngol* 11,1986; 75–77.
- 130-Nettle WJS, OrellSR: Fine needle aspiration in diagnosis of salivary gland lesion. *Aust N. Z. J. Surg*. 1989,59;47-51.
- 131-Supriya M, Denholm S, Palmer T. Seeding of tumor cells after fine needle aspiration cytology in benign parotid tumor: a case report and literature review. *Laryngoscope*. 2008; 118: 263–5.
- 132-Rodriguez HP, Silver CE, Moisa II, Chacho MS, Fine Needle Aspiration Biopsy of salivary gland masses readily necessary. *ENT Journal*, 1993,72(7)
- 133-Kern SB: Necrosis of a Warthin's Tumor of following Fine Needle aspiration. *Acta Cytol*. 1988; 32:207-8
- 134- Tan LG, Khoo ML. Accuracy of fine needle aspiration cytology and frozen section histopathology for lesions of the major salivary glands. *Ann Acad Med Singapore*. 2006; 35: 242–8.
- 135- Young JA. Diagnostic problems in fine needle aspiration cytopathology of the salivary glands. *J Clin Pathol*. 1994; 47: 193–8
- 136-Cohen MB, Reznicek MJ, Miller TR: Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Salivary Glands. *Pathol Ann*. 1992; 27: 213–45.
- 137-Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck*. 2005; 27: 217–23.
- 138- Behzatoglu K, Bahadir B, Kaplan HH, Yucel Z, Durak H, Bozkurt ER. Fine needle aspiration biopsy of the parotid gland. Diagnostic problems and 2 uncommon cases. *Acta Cytol*. 2004; 48: 149–54.
- 139-Aversa S, Ondolo C, Bollito E, Fadda G, Conticello S. Preoperative cytology in the management of parotid neoplasms. *Am J Otolaryngol*. 2006; 27: 96–100. 124
- 140-Bottles K, Miller TR, Cohen MB, et al: Fine Needle Aspiration Biopsy: Has Its Time Come? *Am J Med* 1986; 81: 525-531.

- 141- Rodriguez HP, Silver CE, Moisa II, et al: Fine-Needle Aspiration of Parotid Tumors. Am J Surg 1989; 158: 342-344.
- 142- Zurida S, Alasio L, Tradati N. Et al. Fine-Needle Aspiration of Parotid Masses. Cancer 1993; 73: 2306-2311.
- 143- Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions, I: cytology and histology correlation of 412 cases of Pleomorphik adenoma Diagn Cytopathol 1996;14;195-200.
- 144- Rodriguez HP, Silver CE, Moisa II, Chacho MS, Fine Neadle Aspiration of parotid tumors Am. J.surg. 1980; 158:342-4.
- 145-Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Cancer. 1998; 84: 153–9.