

TÜKÜRÜK BEZLERİ PATOLOJİSİ

SIALOLITHIASIS (Tükürük bezlerinin taş hastalığı)

Sialolithiasis, büyük tükürük bezlerinin duktuslarında oluşan taşların neden olduğu bir tablodur. Submandibular tükürük bezinde görece sıktır. Genellikle tek taraflıdır, bilateral olabilir. Küçük tükürük bezlerinde taş oluşumu görece seyrek (üst dudak ya da yanak yerleşimi gösterir). Tükürük taşlarının patogenezi üriner sistem ve safra taşlarını anımsatır; bakteri kolonileri ya da dejenerel epitel hücrelerinden oluşan bir çekirdek (nidus) üzerine kalsiyum tuzları çöker. Tükürük taşları kalsiyum, fosfat, sülfat ve alüminyum içerir.

Tükürük taşları duktusları tıkar. Tıkanan duktusun drene ettiği tükürük bezi şişer ve katılaşır; bu bulgu klinik incelemede tümör kuşkusu uyandırır. Tıkanma yerinin proksimalinde biriken salgının basıncı tükürük bezinin atrofisine ve yangısal tepkiye neden olur. Ayrıntılı klinik incelemede, duktus ağzlarının ödemli ve hiperemik olduğu görülür.

Tükürük taşlarının bir bölümü direkt röntgen filmlerinde görülebilir. Ancak, ayrıntılara ulaşabilmek için sialografi ve ultrasonografi uygulamaları önerilir.

Mikroskopik incelemede, genişlemiş olan duktusun lümeninde konsantrik yapıda, tümüyle kalsifiye olmamış yuvarlakça bir oluşum saptanır. Duktus epitelinde skuamöz metaplazi ve duktusu kuşatan bağ dokusu içinde kronik yangı bulguları saptanır. Asinüsleri oluşturan epitel hücrelerinde dejenerasyon ve yıkım alanlarına rastlanır (atrofi).

Taşın çıkarılması ve duktusa uygulanan plastik cerrahi girişimleri klasik tedavi yöntemidir. Son yıllarda taşların şok dalgalarıyla kırılmasını amaçlayan teknikler (lithotripsy) geliştirilmiştir.

XEROSTOMIA

Xerostomia (*ağız kuruluğu*), hasta yakınmalarına dayandırılan soyut bir klinik kavramdır. Klinik tanı için ağız kuruluğu yakınmaları olan hastalara “günlük tükürük salgısı niceliği” ölçümleri uygulanır. Günlük tükürük salgısı 1.2-1.5 L kadardır. Tükürük salgısı üretiminin uzunca bir süre %50’nin altında kalmasıyla xerostomia tablosu ortaya çıkar. Klinik deneyimlere göre, her hiposalivasyon hastasında ağız kuruluğu yakınması yoktur, ancak diş çürükleri, candida enfeksiyonu, periodontal patolojiler, vb bulgularla karşılaşılır. Hastanın ağız kuruluğu yakınmasının bulunmadığı bu tür olgular xerostomia olarak nitelendirilir.

Etyopatogenez açısından 2 tür hiposalivasyon vardır; (a) Akut hiposalivasyon, (b) Kronik hiposalivasyon (xerostomia).

Akut hiposalivasyon

Stresler (korku, heyecan), sıkıntı, depresyon, vb durumlar ile şok olgusunun ilk evrelerinde tükürük salgısı azalır. Stres kökenli akut hiposalivasyonun patofizyolojisindeki en etkin mekanizma otonom sinir sisteminde gerçekleşen “*simpatetik aktivasyon*”dur. Simpatetik sistem aktivasyonu sürrenal medüllasındaki katekolamin (epinefrin, norepinefrin), glukokortikoid (kortizol) ve antidiüretik hormon (vasopressin) üretimini kamçılar, adrenerjik reseptörler uyarılır. Katekolaminler ve antidiüretik hormon düz kasların kasılmasına neden olur; kan basıncı yükselir, periferik organlara giden kan azalır (örneğin; deri solar, ağız kurur), kalp vurum sayısı artar, pupillalar genişler, avuç içleri terler. Kortizol, epinefrinin etkisini güçlendirir. Sürrenal kökenli olaylara limbik sistem aracılığıyla uyarılan retiküler sistem de katılır. Retiküler sistemin uyarılmasıyla düz kaslar kasılır, kandaki şeker ve serbest yağ asidlerinin düzeyi yükselir; bu olgu organizmayı “savaşmak ya da kaçmak” için hazır duruma getirir.

Simpatetik sistemin etkin olduğu akut nöronal mekanizma bazı olgularda kronikleşebilir. Örneğin, yaşlılardaki hastalık ve ölüm korkusu, tükürük bezlerindeki senil atrofiden daha etkin bir faktördür. Başka bir örnek ise ölümlü kaza, tecavüz, vb olaylardan sonra yaşanan post-travmatik stres sendromudur; tedavi görmeyen post-travmatik stres sendromu hastalarında yineleyen “*flash-back*” durumları hiposalivasyonun giderek kronikleşmesine ve xerostomia bulgularının oluşmasına yol açar.

Antikolinerjikler ve simpatomimetikler başta olmak üzere birçok ilacın reseptör blokaajları yaparak tükürük salgısını inhibe ettiği bilinmektedir. Söz konusu ilaçların kısa süreli kullanımı, ilacın etki süresince hiposalivasyon yapabilir. Ancak, psikozlar ya da astım gibi uzun süre ilaç alımını gerektiren hastalıklarda, tükürük bezi parenkiminde önemli bir yıkım olmadığı halde xerostomia ve komplikasyonları ortaya çıkar.

Antikolinerjik etkili ilaç örnekleri: atropin, antimuscarin etkisi olanlar, trisiklik antidepresanlar, serotonin inhibitörleri, antihistaminikler, antiemetikler, antipsikotikler.

Simpatomimetik etkili ilaç örnekleri: dekonjestanlar, bronkodilatörler, amfetamin.

Kronik hiposalivasyon

Xerostomia nedenlerinin uzun süreli etkisiyle meydana gelen ağız kuruluğu olgularını tanımlar. Uzun süreli olgularda diş çürükleri ve gingivitisler artar. Hastalarda konuşma güçlüğü (*dysarthria*), yutma güçlüğü (*dysphagia*), tat alma bozuklukları (*dysgeusia*) vardır. Candidiasis ve angular cheilitis bulguları saptanır. Dil papillaları atrofiktir. Hasta, ağız yanmasından yakınır (*burning mouth* sendromu). Ağız kokusu algılanır. Dudaklar kurur ve çatlar. Tükürük bezleri büyümüştür.

Olguların bir bölümü etyolojik faktörün tükürük bezleri üzerindeki yıkıcı etkisine, başka bir grup ise sürekli kullanılması zorunlu olan bazı ilaçların etkisine bağlıdır. Kronik xerostomia etyolojisinde çok farklı etkenlerle karşılaşılr;

- *Gelişim kusurları:* tükürük bezlerinin agenezi sonucunda ortaya çıkan xerostomia türüdür. Ender görülür.

- *Yaşlılık*: tükürük bezlerinin atrofisinin çok önemli olmadığı, ancak yaşlıların çok sayıda ilaç kullanmalarının ve stresin xerostomia frekansını arttıran önemli etkenler olduğu öngörülmektedir.
- *Yatrojen nedenler*: onkoterapi (radyoterapi ve kemoterapi), uzun süre kullanılan bazı ilaçlar (antikolinerjikler, simpatomimetikler, diüretikler, vd), kronik *graft-versus-host hastalığı* başlıca nedenlerdir.
- *Sistemik hastalıklar* (Sjögren sendromu, sarkoidoz, virüs infeksiyonları, kontrolsüz diabetes mellitus, kistik fibrozis, amiloidoz, Wegener granülomatozisi, kafa travmaları),
- *Kronik ağız solunumu*.

Yukarıdaki etyolojik etmenler arasında önemli olanların ayrıntılarını aktarırsak:

Onkoterapi: kronik xerostomia, özellikle baş-boyun bölgesini kapsayan bilateral radyoterapilerin en önemli komplikasyonlarından biridir. Radyoterapiden özellikle parotisler etkilenir. Tükürük bezlerine gelen radyasyon dozu en etkin faktördür. 6 Gy üzerindeki radyasyon dozu tükürük bezi epitel hücrelerinde apoptozisi başlatmaya yeterlidir. Tek doz olarak uygulanan 20 Gy'lık bir radyasyon tükürük salgısında kronik azalmaya yol açabilmektedir. 50 Gy üzerindeki dozlarda ise salgılama işlevi tümüyle yitilir. Tükürük bezleri küçülür. Tek taraflı radyoterapilerde, radyasyon almayan tükürük bezlerinde meydana gelen kompensasyon hipertrofisi ağız kuruluşunu önemli derecede giderebilir. Tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılan radyoaktif iyod da tükürük bezlerini etkilemektedir. Radyoterapi kökenli xerostomia olgularında, ağız florasında *Lactobacillus* ve *Candida albicans* artışı saptanır.

Kemoterapi uygulaması genellikle radyoterapiyle birlikte yapılmaktadır. Yalnızca selektif intra-arteryel kemoterapi uygulanan hastalarda bile %65 oranında xerostomia oluşur.

İlaçlar: günümüzdeki xerostomia olgularının çok büyük bir bölümünde ilaçların etkisi vardır. Bazı ilaçlar tek başına etkin olurken, bir grup ilacın sinerjik etkileri xerostomia tablosuna yol açar. Özellikle çok sayıda ilaç (antihipertansif, diüretik, antihistaminik, antidepresan, vb) kullanmak zorunda olan yaşlılarda xerostomia kaçınılmaz bir yan etkidir.

Kronik graft-versus-host hastalığı: kronik xerostomia, graft-versus-host hastalığının geç evrelerinde ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biridir. Tükürük bezlerinde gelişen güçlü fibrozis nedeniyle tükürük salgısı azaldığı gibi kimyasal yapısı da bozulur.

Virüs infeksiyonları: kronik hiposalivasyona neden olan virüs infeksiyonlarının başlıcaları aşağıda verilmiştir.

AIDS: AIDS hastalarında görülen xerostomia bulgularının 3 nedeni vardır; (a) diffuz lenfositoz sendromu, (b) ilaç tedavisi, (c) diğer nedenler.

Diffuz lenfositoz sendromu doğrudan HIV etkisiyle meydana gelir. Tükürük bezi etkilenmeleri çoğunlukla parotislerde görülür. AIDS hastalığının geç döneminde ortaya çıkar. Parotisler ileri derecede büyür. Bronşiyal salgı bezleri ve gözyaşı bezi etkilenmeleri de saptanabilir. Mikroskopik incelemede, tükürük bezlerinde CD8 lenfosit infiltrasyonu görülür (diffuz lenfositoz sendromu). Lenfositler asinüsler, duktuslar ve damarlar çevresinde yoğunlaşır. Yoğun lenfosit kümeleri arasında sıkışan duktuslarda kistik genişlemeler, asinüslerde atrofi meydana gelir.

İlaçlara bağlı xerostomia, özellikle proteaze inhibitörlerini içeren reçetelerin uygulandığı AIDS hastalarında saptanan yan etkilerden biridir.

Xerostomia olgularının geri kalan bölümünde ise akut bakteriyel sialadenit, Kaposi sarkomu ya da non-Hodgkin lenfoma infiltrasyonu görülebilir.

Hepatit C: HCV enfeksiyonu sırasında tükürük bezleri de etkilenebilmekte, salgı niceliği düşmektedir. Tükürük bezlerinde -yoğun olmasa da- lenfosit infiltrasyonu saptanır.

Öteki virüsler: Epstein-Barr virüsü, human lymphotropic virus 1, hepatitis B, E ve G virüslerine bağlı enfeksiyon hastalıklarında xerostomia görülebilmektedir.

Kistik fibrozis: otosomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık olan kistik fibrozis, pankreas, akciğer ve sindirim kanalı ekzokrin bezlerinin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Tükürük bezlerinin etkilenmesiyle birlikte xerostomia tablosu gelişir.

TÜKÜRÜK BEZİ YANGILARI

Tükürük bezlerinin yangıları 3 ana başlık altında incelenir:

- Tükürük bezlerinin enfeksiyon hastalıkları
- Tükürük bezlerinin otoimmün hastalıkları
- Tükürük bezlerinin granümatöz yangıları

Tükürük bezlerinin enfeksiyon hastalıkları

En önemlileri bakteri ve virüslerden kökenli enfeksiyon hastalıklarıdır.

Akut bakteriyel sialadenit: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi Gram (+) kokların neden olduğu akut süperatif bir enfeksiyon hastalığıdır.

Tükürük bezi salgısında azalma ya da salgının boşalamamasına neden olan faktörler, sialadenit için uygun bir ortam hazırlar.

Tablo 17.1. Tükürük bezi salgısında azalma ya da salgının boşalamamasına neden olan faktörler.

Sistemik nedenler <i>İlaçlar</i> <i>Sıvı yitirilmesi</i>	Antipsikotikler, antidepresanlar, analjezikler, antihistaminikler Dehidrasyon; şok
Yerel nedenler <i>Duktal travma</i> <i>Sialolithiasis</i>	Duktus stenoza Duktus obstrüksiyonu

Parotis, bakteriyel sialadenitlerden en çok etkilenen tükürük bezidir. Salgı bezindeki şişme ve ağrı enfeksiyon hastalığının en önemli belirtileri olarak saptanır; klinik inceleme hastaya çok acı verir. Parotitis olgularında trismus gelişir. Duktustan irin gelebilir. Yerel ısı artışının yanısıra ateş yükselmesi görülebilir. Lökositoz vardır.

Abseleşme ya da sellülit gelişen olgularda, anatomik komşuluklara yayılmalar ortaya çıkar. Biyopsi endikasyonu yoktur. Duktustan alınan irin örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ile uygun antibiyotik seçimi yapılır.

Kabakulak: Paramyxovirus grubundan bir virüsün neden olduğu kabakulak, en belirgin bulguların tükürük bezlerinde saptandığı sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Damlacık infeksiyonuyla bulaşarak, özellikle okul çocuklarında ve bahar aylarında yaptığı patlamalarla dikkati çeker. Geçirilen infeksiyonun ya da aşının yeterli bağışıklığı oluşturamadığı erişkinlerde de kabakulak meydana gelebilir.

Genellikle parotis etkilendiği için kulak çevresindeki ağrıyla başlar. Yiyecek maddelerini görmek bile tükürük salgısını uyararak güçlü ağrılara yol açar. Ateş, baş ağrısı, bitkinlik bulgularını izleyen birkaç gün içinde parotis hızla şişer. Bir süre sonra klinik bulgular hafifleyerek silinir, parotis küçülerek normale döner. Parotis etkilenmesi çoğu kez (%70) bilateralir. Bazı hastalardaki klinik bulgular çok hafiftir.

Mikroskopik incelemede, parotis interstisiyumunda yangısal hücre (histiosit, lenfosit, plazma hücresi) infiltrasyonunun yanısıra güçlü bir ödem saptanır.

Pankreas, karaciğer, böbrek ve beyin, kabakulak hastalığından etkilenen öteki organlardır. Özellikle pankreatit, ensefalit ve nefrit gibi komplikasyonlar görece sıktır. Kabakulak geçiren erişkinlerde genital organların etkilenmesi nedeniyle sterilite (kısırlık) sekeli kalabilir; testisteki güçlü ödem nedeniyle artan basınç dolaşım bozukluğuna ve küçük infarktların oluşumuna yol açar; bu tabloya *kabakulak orşiti* adı verilir. Pankreasta parenkim ve yağ nekrozu oluşabilir; nekrozlar çevresinde nötrofil polimoflar vardır. Kabakulak ensefaliti çocuklarda görülen, çoğunlukla önemli bir sekel bırakmadan hafif belirtilerle atlatılan bir komplikasyondur.

Sitomegalik inklüzyon hastalığı: Cytomegalovirus, herpesvirüs ailesinin bir üyesidir (HHV5). AIDS hastalığının yaygınlaşması ile birlikte çıkarıcı sitomegalovirüs infeksiyonlarının sıklığı da artmaktadır. Lösemilerde ve immunosupresyon olgularında da sıkça rastlanır.

Klinik bulgular bağışıklık sistemi güçlü olan erişkinlerde hafif ve yüzeysel, immun sistem defektleri bulunan hastalarda belirgindir. Erişkinlerde akciğer (pnömoni), bağırsak (ülserler) ve göz (korioretinit) etkilenmeleri öne çıkar; beyin etkilenmesine rastlanmaz. Tükürük bezlerindeki büyümeye lenfositöz eşlik eder.

Bebeklerde görülen infeksiyonlar genellikle annedeki latent infeksiyondan kökenlidir. İntrauterin infeksiyonlar düşüklere ve erken doğumlara neden olabilir. Doğum sırasındaki bulaşmalar annedeki servikovaginal sitomegalovirüs infeksiyonundan, doğum sonrası bulaşma ise anne sütünden gelir. İnfekte olan bebeklerde lenforetiküler sistem hiperplazisi ve ekstra-medüller hematopoiezis nedeniyle hepatosplenomegali, trombositopeni, hemolitik anemi ve buna bağlı ikter, görme ve işitme kusurları, beyinde ventriküller çevresinde zamanla kalsifiye olan minik nekrozlar ve zeka geriliği ile pnömoni gibi komplikasyonlar gelişir.

Otopside elde edilen tükürük bezi ve böbrek tubulus örneklerinde tipik inklüzyon cisimleri görülür. Inklüzyon cismi içeren hücreler oldukça iridir. Geniş bir sitoplazma içinde kocaman çekirdek görülür. Inklüzyon cismi içeren hücrelere akciğerde ve endokrin bezlerde de rastlanabilir.

Tükürük bezlerinin granülomatöz yangıları

Sarkoidoz: sarkoidozda, akciğer hilusunda ortaya çıkan bilateral lenfadenopatiji akciğer parenkiminin etkilenmesine bağlı kronik restriktif akciğer hastalığı, deri, göz ve parotis

etkilenmelerine bağlı bulgular izler. Göz lezyonları ile parotis etkilenmesinin birlikte olduğu tabloya “*Heerfordt sendromu*” adı verilir. Parotis etkilenmesi unilateral ya da bilateral; öteki tükürük bezlerinin de etkilendiği olgularda xerostomia tablosu ortaya çıkar.

Genellikle kendiliğinden geriler. Kortikosteroidlerden önemli yararlar sağlanmaktadır. Özellikle akciğer etkilenmesi olmayan hastalarda prognoz iyidir (ayrıntı için bkz Sarkoidoz stomatiti).

Tüberküloz (Tuberculous sialoadenitis): tüberküloz, tükürük bezlerinin ender görülen infeksiyon hastalıklarındandır. Parotis çevresi lenf düğümlerinin infeksiyonuna ya da *M.tuberculosis*’in Stensen kanalı yoluyla parotise ulaşmasına bağlıdır.

Oluşturduğu kitle nedeniyle önce tümör gibi izlenim verir. Parotis salgısı nekrotik materyal içerebilir. Tükürük örneklerinin mikrobiyolojik yöntemlerle taranması tanı için en uygun yöntemlerin başında gelir.

Tükürük bezlerinin immun sistem kökenli hastalıkları

Sjögren sendromu: ekzokrin salgı bezlerinin çokça etkilendiği otoimmun kökenli bir hastalıktır. Tükürük bezlerinin etkilenmesi bağlı *xerostomia* ve gözyaşı bezlerinin etkilenmesiyle ortaya çıkan *xerophthalmia (keratoconjunctivitis sicca)* bulgularından oluşur. Tükürük ve gözyaşı bezleri gibi ekzokrin salgı bezlerinin önemli derecede zarar gördüğü Sjögren sendromu olgularına “*primer Sjögren sendromu*” adı verilir. Mezenkimal dokuların büyük bir bölümünün de etkilendiği hastalıklarla birlikte olan olgulara ise “*sekonder Sjögren sendromu*” nitelemesi yapılır. Sekonder Sjögren sendromuna romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma, polimiyozit, vaskülit gibi otoimmun kökenli başkaca hastalıkların yanısıra primer biliyer siroz ve kronik aktif hepatit gibi karaciğer hastalıkları eşlik eder.

Otoimmun hastalıklar arasında yer alan Sjögren sendromunun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir; hepatitis C virus (HCV), human retrovirus 5 ya da Epstein-Barr virüsünün etkileri araştırılmaktadır. Primer Sjögren sendromu hastalarında muskarinik M3 reseptörlerine karşı otoantikorların varlığı, hastalığın patogenezinde tükürük bezinin etkilenmesi kadar otonom sinir sistemindeki işlevsel bozukluğun da önemli olduğunu gösterir.

Hastaların %90’ı 50’li yaşlardaki kadınlardan oluşur. Sjögren sendromunun ilk belirtisi xerostomia bulgusudur. Parotisler giderek büyümeye başlar. Zamanla xerostomia tablosuna özgü komplikasyonlar ve konjunktiva bulguları izlenir. Gözyaşı bezlerinin işlevlerindeki azalma önemli bulgulardandır. Anemi, lökopeni, eozinofili, hipergammaglobulinemi, sedimentasyonda yükselme saptanır. Romatoid artritli hastalarda, romatoid faktör (RF) ile antinükleer antikor (ANA) varlığı önemli laboratuvar bulgularıdır. Son yıllarda geliştirilen, anti-Sjögren sendromu antikoru A (anti-SSA; anti-Ro) ve anti-Sjögren sendromu antikoru B (anti-SSB; anti-La) düzeylerinin belirlenmesi uygulamaları ayırıcı tanıda yararlı verilere ulaştırmaktadır.

Radyoloji (sialografi) ve radyoizotop (sintigrafi) uygulamaları gibi görüntüleme teknikleriyle elde edilen veriler tükürük bezlerinin duktuslarındaki sıvı akımının engellendiğini (sialektazi), duktuslarda ve parenkimde yıkımlar olduğunu gösterir. Bazı olgularda çok sayıda tükürük taşları (sialolitler) bulunabilir.

Alt dudak mukozasındaki küçük tükürük bezlerinden alınan biyopsi örneklerinin mikroskopisi kesin tanıya götürür. Tükürük bezlerini kuşatan yoğun lenfosit infiltrasyonu vardır. Zamanla gelişen fibrozis asinüs atrofisine yol açar. Alt dudaktan alınan biyopsi örneği en az 5 adet küçük tükürük bezi içermeli ve lenfosit infiltrasyonu içerisinde en az 50 adet lenfosit bulunmalıdır. Büyük bölümü CD4 tipi T-lenfositlerden oluşan hücreler arasında B-lenfositlerine, plazma hücrelerine ve makrofajlara rastlanabilir.

Büyük tükürük bezlerindeki mikroskopik bulgular ile görüntüleme tekniklerindeki bulgular arasında önemli örtüşmeler saptanır. Parotis örneklerinde saptanan histolojik veriler, küçük tükürük bezlerinde saptanan nitelikleri içerir (lenfositlerin büyük bölümü CD4 niteliğindedir, daha az oranda B lenfositleri izlenir, plazma hücreleri ve makrofajlar bulunabilir). Lenfosit infiltrasyonunun yoğunlaşmasıyla birlikte duktus kökenli epitel hücrelerinde proliferasyon başlar, duktus lümenleri daralır ve sıvı akımı engellenir (sialektazi), asinüslerde atrofi meydana gelir. Lenfosit infiltrasyonunun yoğunlaştığı olgularda epimyoepitelyal hücre adacıkları görülür (epimyoepitelyal hücre kümeleri, büyükçe duktuslardaki epitel ve myoepitel hücrelerinin proliferasyonu sonucu ortaya çıkarlar). Bazı duktuslarda kistik genişlemeler, çevrelerinde fibrozis ve hyalinleşmeler saptanır. Asinüs atrofisinden boşalan alanları yağ dokusu doldurur.

Sjögren hastalığının tedavisi yoktur. Ağız ve göz bulgularından doğabilecek komplikasyonların önlenmesine yönelik palyatif girişimler yapılır. Olguların yaklaşık %10'unda lenfomaların geliştiği saptanmıştır.

Mikulicz hastalığı (benign lenfoepitelyal lezyon): tükürük bezlerinin tek ya da iki taraflı büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Etyolojisi bilinmemektedir. Sjögren hastalığında ve AIDS'li hastaların bir bölümünde Mikulicz hastalığı bulguları ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın patogenezinde "T helper (T_H)" lenfositlerinin güçlü aktivasyonu ya da B lenfositlerinin tükürük bezinin antijenik yapısında karşı güçlü antikor üretimi varsayımları irdelenmektedir.

Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülen Mikulicz hastalığı, etkilenen büyük tükürük bezlerinin sessizce büyümesiyle belirir. Tükürük bezlerinden önce biri büyümeye başlar, zamanla bilateral büyüme bulguları ortaya çıkar. Salgının azalması sekonder bakteriyel infeksiyonlar için uygun bir ortamdır. Yineleyen infeksiyonlar, tükürük bezlerinin nodüler bir yapı kazanmasına yol açar.

Mikroskopik incelemede, güçlü bir lenfosit infiltrasyonu saptanır (parotit, lenfositik sialadenit). Lenfosit infiltrasyonu intralobüler duktuslardan başlar (periduktal lenfositik sialadenit). İnfiltrasyon arttıkça genişleyen duktuslar dağılmaya başlar. Duktusları zarar gören asinüslerde atrofi gelişir. Büyükçe duktuslarda beliren epitel ve myoepitel hücre proliferasyonları tükürük akımını engeller (sialektazi). Epitel ve myoepitel hücre proliferasyonları lenfositlerin yoğun olduğu kesimlerde daha aktiftir ve adacıklar oluşturur. Epimyoepitelyal hücre adacıkları çevresinden başlayan hyalinleşme giderek tüm lobuluslara yayılır (interstisiyel fibrozis). Asinüslerin büyük bölümünün zarar gördüğü son evrede tükürük salgılama işlevi yitirilir.

Mikulicz hastalarının özgün bir tedavisi yoktur. Xerostomia tablosunun sonuçlarını ortadan kaldırmaya yönelik palyatif uygulamalarla yetinilir. Etkilenen tükürük bezlerinden lenfoid ya da epitelyal tümörler gelişebilir. Mikulicz hastalığı, özellikle tükürük bezinin primer lenfomaları

için önemli bir risk faktörüdür; böyle olguların prognozunu ortaya çıkan lenfomanın tipi ve evresi belirler.

Mikulicz sendromu: tükürük ve gözyaşı bezlerinin Sjögren sendromu, lenfoma ya da sarkoidoz nedeniyle şişmesi olgusu için yapılan klinik bir tanımlamadır.

Kronik sklerozan sialadenit: submandibular tükürük bezinde görülen özel bir yangı türüdür. Güçlü fibrozis nedeniyle ortaya çıkan büyüme ve katılaşma klinikte tümör gibi algılanır; bu nedenle, bazı araştırmacılar tarafından *Küttner tümörü* olarak da adlandırılmaktadır. 40 yaş üzerindeki erkeklerde görece sıktır. Unilateral ya da bilateral gelişir. Bazı olgular tükürük taşı ile birlikte dir. Kronik sklerozan sialadenit hastalarının bir bölümünde serum IgG4 düzeyleri yüksektir; bu hastalarda ayrıca otoimmün pankreatit, kolanjit, retroperitoneal fibrozis ve lenfadenopati bulguları saptanır.

Kronik sklerozan sialadenit olgusunun başlangıç evresinde fokal lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu vardır. İkinci aşamadaki lezyonlarda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu artar ve fibrozis başlar. Üçüncü ve son aşamada, tükürük bezinin lobüler yapısının korunduğu ancak interlobüler stromada yoğun bağ dokusu artışı (skleroz), güçlü plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu belirlenir. Çevredeki güçlü fibrozis lobulusların küçülmesine yol açar (atrofi). Plazma hücreleri IgG4-pozitif boyanma gösterebilir.

Özgün bir tedavisi yoktur. Cerrahi yöntemlerin uygulanması gerekebilir.

Çevresel etkenlere bağlı patolojiler

Radyasyon sialadeniti: baş-boyun bölgesini içine alan radyoterapi uygulamalarının tükürük bezleri üzerindeki olumsuz etkileri xerostomia tablosunun belirmesine neden olur (bkz Xerostomia). Xerostomia ile birlikte ağız mukozası lezyonları, periodontal patolojiler, ağız florasında değişme ve çıkarıcı infeksiyon hastalıkları ortaya çıkar (bkz Onkoterapi stomatitleri).

6 Gy üzerindeki bir radyasyon dozunun etkisinde kalmış olan tükürük bezlerinde, öncelikle seröz asinüsler çevresinde önce nötrofiller ve eozinofiller belirir, seröz salgı yapan hücrelerde dejenerasyonlar ve apoptozis başlar. Giderek azalan parenkimin yerini fibröz doku doldurur (fibrozis). Müköz hücreler ve duktus epitel hücreleri daha geç dönemlerde ya da güçlü radyasyonlardan etkilenirler. Radyasyon etkisinin ortadan kalktığı olgulardaki rejenerasyon çabaları genellikle yetersizdir.

Nekrotizan sialometaplazi: sert ve yumuşak damak sınırında görülen, cerrahi girişim ve lokal anestezi gibi yerel travmalar, vasküler patolojiler, orak hücreli anemi gibi nedenlere bağlı olduğu varsayılan bir tablodur. Yerel kan dolaşımının bozulması iskemiye ve küçük tükürük bezlerinde infarktlara yol açar. İskemiden etkilenmeyen duktuslarda skuamöz metaplazi gelişir. Etkilenen mukozadaki ilk bulgular hiperemi ve ödemdir; bir süre sonra 1-3 cm çapında eritemli bir nodül oluşur, nodül üzerinde giderek büyüyen, sınırları belirgin ülserleşme saptanır. Bilateral olabilir. Olguların bazıları ağrılıdır. Hastaların parestezi ve anestezi yakınmaları olabilir.

Mikroskopik incelemede, küçük tükürük bezi lobuluslarında infarkt saptanır. İnfarktları ve serbest kalan mukus gölcüklerini kuşatan yangısal bir tepki vardır. Çevredeki sağlam bezlerin duktuslarında hiperplazi ve skuamöz metaplazi görülür. Ülseri kuşatan mukozada psödo-epitelyomatöz hiperplazi gelişir. Söz konusu mikroskopik bulgularla skuamöz hücreli karsinomu

ya da mukoepidermoid karsinomu anımsatabilir. Lobulus düzeninin korunması ve infarktların varlığı mikroskopik ayırıcı tanıda önemli ölçütlerdir. Klinik olarak tümör izlenimi veren olgularda ayırıcı tanı için biyopsi yapılabilir.

Nekrotizan sialometaplazi olguları, klinik ve mikroskopik nitelikleri açısından malign tümör izlenimi verebilir; ancak, birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir, tedaviye gerek yoktur. Nekroz alanının çok geniş olduğu olgularda sikatris bırakır.

Adenomatoid hiperplazi: damak mukozasındaki küçük tükürük bezlerinin hiperplazisine bağlı bir tablodur. Genç ve orta yaşlı erkeklerde görece sıktır. Etiyolojisinde tütün kullanma, protez iritasyonu ve benzeri kronik travmaların etkisi olduğu varsayılır. Lezyon alanında üzeri düzenli bir mukoza ile örtülü şişlik seçilir; klinikte tümör sanısı verebilir.

Biyopsi örneklerinin mikroskopik incelemesinde, müköz bezlerde aşırı bir hiperplazi görülür. Asinüslerin bazıları oldukça büyüktür. Duktuslar doğal görünümündedir. Yangısal infiltrasyon seçilemez.

Özgün bir tedavi yöntemi yoktur; yerel travmanın ortadan kaldırılmasıyla birlikte lezyon gerilemeye başlar.

Tablo 17.2. Tükürük bezlerine özgü seyrek görülen hastalıklar.

Lezyon	Neden Yerleşim	Klinik Tedavi	Patoloji
<i>Sklerozan polikistik adenozis</i>	Reaktif Parotis	Yavaş büyüyen ağrısız kitle; Eksizyon-residiv seyrek	Güçlü fibrozis alanları içinde asinüs ve kistik genişlemiş duktus kalıntıları
<i>Cheilitis glandularis (stomatitis glandularis)</i>	Bilinmiyor KTB* (alt dudak)	Erkeklerde sık; yüzeysel ya da derin lezyonlar; süpürasyon; steroid ya da cerrahi	Lümenleri onkositik hücrelerle döşeli duktuslar, stromada akut ve kronik yangı
<i>Adenomatoid hiperplazi (asiner ve duktal)</i>	Bilinmiyor KTB (damak)	Sert-yumuşak damak sınırında ağrısız kitle; Eksizyon	<i>Asiner tip:</i> müköz hücre hiperplazisi <i>Duktal tip:</i> myoepitel ve kübik epitel adacıkları
<i>Onkositik lezyonlar</i> Diffuz onkositozis	Yaşlanma; BTB**	Soliter kitle; eksizyon	Asinüslerde ve duktuslarda onkositler
Multifokal nodüler onkositik hiperplazi	Reaktif; BTB	Nodüler hiperplazi; eksizyon	Solid ve asiner onkositik hücre grupları

* KTB: küçük tükürük bezleri; BTB**: büyük tükürük bezleri

TÜKÜRÜK BEZİ KİSTLERİ ve KİSTİK OLUŞUMLARI

Tükürük bezlerinin kistleri, genellikle mukus içeren ve psödokist niteliği gösteren oluşumlardır. Mukosel ve retansiyon kistleri küçük tükürük bezlerine, ranula ise ağız tabanındaki büyük tükürük bezlerine özgü oluşumlardır.

Mukosel: küçük tükürük bezlerine özgü kistik oluşumlardır. Mukosellerin patogeneğinde 3 olasılık vardır; (a) ektravazasyon: duktusların yırtılması ve salgının bağ dokusu içerisinde göllenmesi; (b) retansiyon: tükürük bezi duktusunun tıkanması; (c) idiyopatik (yüzeysel) mukoseller.

a) *Ektravazasyon mukoselleri:* olguların %90'ında ektravazasyon saptanır. Alt dudak yerleşimi çok sıktır; yanak, dil ucu ve kenarları, ağız tabanı gibi yerleşimlere görece az rastlanır. Isırma gibi bir travmanın etkisiyle oluşan duktus yırtılmasının sonucudur. Genellikle ansızın ortaya çıkar ve birkaç günde 1-2 cm çapına ulaşabilir. Yüzeyden dışa kubbe biçiminde, mavimsi renkte bir kabarıklık yapar. Üzerini örten mukoza düzensizdir. Ağrısızdır. Büyük bir bölümü kendiliğinden açılarak iyileşir.

Biyopsi örneklerinin incelenmesinde, çevresi granülasyon dokusu tarafından kuşatılmış bir mukus gölcüğü saptanır. Mukusun içerisinde ve çevresinde, mukus fagosit etmiş makrofajlar ve nötrofil polimorflar bulunur.

Kendiliğinden patlayamayan mukosellere cerrahi girişim uygulanabilir; mukoselin kaynaklandığı küçük tükürük bezinin çıkarılamadığı olgularda residiv olur. Cerrahi girişimlerin bir bölümünde, duktusları travmatize olan komşu tükürük bezlerinden kökenli yeni mukosel(ler) gelişebilir. Yüzeye çok yakın olan mukosellerin tedavisine gerek yoktur.

(b) *Retansiyon mukoselleri:* yaşlılarda görece sık görülürler. Tükürük bezi duktuslarının daralması ya da tıkanması sonucunda oluşurlar. Duktusun tıkanması tükürük taşına (sialolit), periduktal fibroze ya da duktus çevresindeki bir tümörün basısına bağlıdır. Geriye doğru biriken mukus, duktusun proksimalinde kistik genişlemeye yol açar. Üst dudak, damak, yanak, maksiller sinüs ve ağız tabanı yerleşimi görece sıktır. Genellikle ağrısız bir şişlik yapar. 1 cm çapına dek ulaşabilir. Üzerini örten mukoza düzensizdir.

Mikroskopik incelemede, içyüzü duktus epiteliyle döşeli kistik boşluk görülür. Etkilenen küçük tükürük bezinin duktus epitelinde skuamöz metaplazi görülebilir. Duktusun tıkanma yerinde tükürük taşı, fibrozis, tümör infiltrasyonu ya da koyulaşmış mukus saptanabilir. Çeperdeki bağ dokusunda yangısal hücre infiltrasyonu yoktur.

Tedavisinde, tükürük bezi lobulusu ve duktusu birlikte çıkarılmalıdır. Cerrahi girişimlerin bir bölümünde, duktusları travmatize olan komşu tükürük bezlerinden kökenli yeni mukoseller gelişebilir.

(c) *Yüzeysel mukoseller:* her yaşta görülebilir, kadınlarda görece sıktır. Mukoza yüzeyinde oluşan ve vezikülleri anımsatan çok sayıda (multipl) yüzeysel mukus gölcükleri vardır.

Ranula: ağız tabanında gelişen, *glandula sublingualis* ya da *glandula submandibularis* kökenli, lümeni mukoseröz sıvıyla dolu kistik bir oluşumdur. Travmatik duktus yırtılmasına ya da tükürük taşına bağlı duktus tıkanması sonucunda ortaya çıkar. Ağız tabanında mavimsi renkli, kubbemsi ve flüktüasyon veren yükselti biçiminde belirir. Rengi ve de biçimi nedeniyle kurbağaya benzer (*ranula; kurbağacık*). Büyük oluşumlar orta çizgiyi aşabilir, dili yukarı doğru kaldırabilir. Oluşumun içerisindeki mukoseröz sıvı, ağız tabanını oluşturan kaslar arasına girebilir. Duktusu tıkayan taş (varsa) radyolojik ve ultrasonografik incelemelerle belirlenebilir.

Mikroskopik bulgular ile etyolojik faktör arasında bağlantı vardır. Travmatik duktus yırtılmalarına bağlı olanlarda, müköseröz sıvı gölcüğünü kuşatan granülasyon dokusu izlenir.

Duktus tıkanmasına bağı olan olgularda, içyüzü duktus epiteliyle döşeli, lümeni müköseröz sıvıyla dolu kistik bir boşluk görülür.

Etyolojik faktör tedavi yöntemini de etkiler. Marsüpiyalizasyon uygulanan olgularda residiv oranı yüksektir (duktus yırtılması saptanan olgularda öncelikle uygulanan marsüpiyalizasyon sonuç vermezse tükürük bezinin eksizyonu gerekir). Duktus tıkanmasına bağı olgularda, tükürük taşı çıkarılır ve duktus onarımı yapılır.

Sialokist (parotisin duktal retansiyon kisti): parotis duktusunun obstrüksiyonu sonrasında gelişen kistik oluşumlardır. 1-3 cm çaplarında, ağrısız bir şişlik yapar. Duktus epiteli kübik, silindirik ya da skuamöz nitelik gösterir; mukuslu hücrelere ve onkositlere rastlanabilir. Periduktal alanda güçlü fibrozis ve yamalar biçiminde kronik yangı hücreleri saptanır. Tedavisinde eksizyon önerilir.

Tükürük bezlerinin polikistik hastalığı: parotisin unilateral ya da bilateral büyümesiyle ortaya çıkar. Yemek sırasında tükürük bez(ler)inin şişmesi hastanın en önemli yakınmasıdır. Sialografide, multipl sialoektazi alanları saptanır. Mikroskopisinde, parenkim içinde bal peteği izlenimi veren çok sayıda kistik yapı izlenir. Kistik boşluklar yassılaştı ya da kübik epitel hücreleriyle döşelidir. Lümenlerinde eozinofil bir madde bulunur. Tedavisinde eksizyon uygulanır. Prognoz iyidir.

HIV kökenli kistik tükürük bezi hastalığı: AIDS hastalarının yaklaşık %10'unda iki ya da tek taraflı parotis büyümesi saptanır. Parotis büyümesinin nedeni lenfoid hiperplazi ya da lenfoepitelyal kistik oluşumlardır. Mikroskopik incelemede, duktuslar çevresinde yoğun lenfosit infiltrasyonu saptanır. *Pars striata* kökenli hücre proliferasyonlarının yaptığı kümeler ve bu kümelerin bir bölümünün ortasında kistik erimeler vardır.

TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ

Ekzokrin bezler iki temel komponentten oluşur; (a) asinüsler, (b) duktuslar. Tükürük bezi duktusunun başlangıç bölümüne *pars intercalata* adı verilir. Boşaltma kanalının son bölümü olan *ductus excreterius* ile başlangıç bölümünü oluşturan *pars intercalata* arasındaki parça *pars striata* olarak nitelenir. Asinüsleri ve *pars intercalata*'yı kuşatan myoepitel hücrelerinin kontraksiyonu tükürüğün sağılmasına yardım eder. Tükürük bezi tümörleri çoğunlukla *pars intercalata* ve *ductus excreterius* hücrelerinden, bir bölümü ise asinüs hücrelerinden, duktus hücrelerinden ve myoepitel hücrelerinden kökenlidir. Bazı tümörlerde birden fazla hücrenin birlikte bulunduğu saptanır.

Tükürük bezi asinüslerini ve duktal sistemini oluşturan epitel hücrelerindeki çeşitlilik tümörlerine de yansımaktadır. Bu nedenle, tükürük bezlerine özgü tümörlerin sınıflandırılmasındaki karmaşanın daha uzun bir süre yaşanacağı söylenebilir. WHO sınıflandırılmasında 40 kadar tükürük bezi tümörü tanımlamasının yapılması bu karmaşanın en iyi göstergesidir. *Glandula parotis*, tükürük bezi tümörlerinin yerleşimi açısından ilk sırayı alır.

Tükürük bezi tümörlerine heterotopik tükürük bezlerinin bulunduğu alanlarda da rastlanabilmektedir. Heterotopik tükürük bezlerinin görüldüğü yerleşimlerin başlıcaları şunlardır: gözyaşı bezi, dış kulak yolu, orta kulak, lenf düğümleri (servikal, parotis çevresi), tiroid, paratiroid,

intrakraniyal (hipofiz, pontocerebellar köşe), boyun derisi (subkutan), mediasten, GİS (mide, rektum), prostat, çene kemikleri (santral).

Tablo 17.3. Tükürük bezi tümörlerinin kaynaklandığı hücre tipleri.

Köken	Tümör
Pars intercalata	Pleomorfik adenom, Adenoid kistik karsinom, Adenokarsinom, Asinüs hücreli karsinom, Onkositoma; Onkositik hücre komponenti
Ductus excreterius	Mukoepidermoid tümörler, Skuamöz hücreli karsinom
Myoepitelyal hücreler	Myoepitelyoma; myoepitelyal komponent

Tablo 17.4. Tükürük bezi tümörlerinde yerleşim ve klinik davranış.

Yerleşim / Davranış	Benign (%)	Malign (%)
1. <i>Gl. parotis</i>	75	25
2. <i>Gl. submandibularis</i>	50	50
3. <i>Küçük tükürük bezleri</i>	25	75
4. <i>Gl. sublingualis</i>	1	99

Selim tümörler (tükürük bezi adenomları)

Salgı bezlerinin selim tümörleri “adenoma” olarak nitelendirilir. Tükürük bezi adenomaları 3 ana grupta toplanır:

(a) Monomorfik adenomalar, (b) Pleomorfik adenomalar (mikst tümör), (c) Duktal papillomalar.

Monomorfik adenomalar: tükürük bezinin duktus sistemini oluşturan hücrelerden kökenli tümörlerdir. Monomorfik adenomaların büyük bölümü parotiste görülür. Erişkin hastalar çoğunluktadır. Cerrahi girişim seçeneği, tümörün tipine ve büyüklüğüne göre yapılır. Bazıları multifokal olabilir. Monomorfik adenomalar, tümörün yapısında öne çıkan hücre tipine göre farklı adlarla tanımlanırlar.

Tablo 17.5. Monomorfik adenomalarda klinik bulgular ve tedavi.

Tümör	Yaş/Cinsiyet	Yerleşim	Tedavi/Residiv
<i>Bazal hücreli adenoma</i>	35-80/Erkek	Parotis	Eksizyon/Residiv yok
<i>Kanaliküler adenoma</i>	50 yaş üzeri/Kadın	Üst dudak	Eksizyon/Residiv olabilir
<i>Myoepitelyoma</i>	30 yaş üzeri/-	Parotis; dil	Eksizyon/Residiv yok
<i>Sebaseöz adenoma</i>	Ender	Parotis	Parotidektomi/?
<i>Onkositoma</i>	Ender	Parotis	Parsiyel parotidektomi/?
<i>Warthin tümörü (papillary cystadenoma lymphomatosum)</i>	40 yaş üzeri/Erkek	Parotis (altçene angulusuna yakın alanda)	Eksizyon-Parsiyel parotidektomi/Residiv olabilir

Warthin tümörü (papillary cystadenoma lymphomatosum): monomorfik adenomlardan biri olan Warthin tümörü tükürük bezlerinin en sık görülen ikinci tümördür. Erkeklerde daha sıktır. Bazı olgular multifokal ya da bilateral nitelikler içerebilir. Yavaş büyüyen ağrısız bir kitle oluşturur. Mikroskopisinde, kistik boşlukların lümenine doğru papiller çıkıntılar yapan onkositik hücrelerin hemen altında germinatif merkezleri bulunan lenf folikülleri izlenir. Bazı olgularda skuamöz metaplazi görülebilir. Tedavisinde tümörün enükleasyonu ya da rezeksiyonu yeterli olmaktadır.

Tablo 17.6. Monomorfik adenomalarda köken ve patoloji

<i>Tümör</i>	<i>Köken</i>	<i>Mikroskopi</i>	<i>Histokimya</i>	<i>Stroma</i>
<i>Bazal hücreli adenoma</i>	Pars intercalata	Bazaloid hücreler (solid ya da trabeküler yapılar)	p63	Özellik yok
<i>Kanaliküler adenoma</i>	Pars intercalata	Bazaloid hücreler (iki sıra hücreden oluşan kordonlar)	-	Vasküler ve gevşek stroma
<i>Myoepitelyoma</i>	Myoepitel	Fusiform ve/veya yuvarlak (plazmositoid) myoepitel hücreleri	S-100, Aktin, Sitokeratin	Kondromiksoid görünüm
<i>Sebaseöz adenoma</i>	Pars intercalata Pars striata	Yağ bezi niteliği gösteren epitel hücreleri	-	Lenfoid doku varsa “Sebaseöz lenfadenoma”
<i>Onkositoma (oksifilik adenoma)</i>	Pars striata	Granüller içeren geniş, koyu eozinofil sitoplazmalı hücreler (onkosit)	-	Özellik yok
<i>Warthin tümörü (papillary cystadenoma lymphomatosum)</i>	Pars striata + lenfoid doku	Onkositlerden oluşan papiller yapılar + skuamöz metaplazi	-	B lenfositlerden oluşan lenfoid doku

Pleomorfik adenoma (mixed tumor): tükürük bezlerinin en sık görülen tümörüdür. Parotis yerleşimi oldukça sıktır. Küçük tükürük bezlerinde de görülebilir (küçük tükürük bezlerinde özgü tümörlerinin ½'sini pleomorfik adenomalar oluşturur). Hastaların çoğu 50 yaşın üzerindedir.

Parotis yerleşimi gösterenler yavaş büyüyen ağrısız bir kitle oluşturur. Genellikle küçük nodüler oluşumlar yapar; tümör büyüdükçe asimetri ve kitlesine bağlı bulgular ortaya çıkar. Kilogram ağırlığına ulaşabilir. Parotis üst kutup tümörleri kulak kepçesini yukarı doğru itererek gelişir. Alt kutup yönünde büyüyen tümörler ise altçene angulusuna doğru uzanırlar. Öne doğru gelişen büyük tümörler altçene ramusunun arka kenarında basınç atrofisine neden olabilir. Parotisteki kitlenin makroskopik incelenmesinde, sınırları belirgin nodüler yapıda bir oluşum saptanır.

Küçük tükürük bezlerinden kökenli pleomorfik adenomların büyük bölümü damak mukozası yerleşimi gösterir; üst dudak ve yanak mukozasında ortaya çıkabilir. Klinik incelemede katı kıvamlı, yuvarlakça ve hareketli bir oluşum saptanır; yüzeyi örten mukoza genellikle düzenlidir.

Mikroskopik incelemede, düzenli bir kapsül görülmez. Parotis olgularındaki psödokapsül içinde gelişmekte olan küçük tümör adacıkları bulunabilir. Tümörün hücresel nitelikleri incelendiğinde olgular arasında büyük farklılıklar gösteren bir yapı ile karşılaşılır. Tükürük bezi duktus epitel hücreleri ile myoepitel hücrelerinden oluşan bir yapı vardır. Bu iki hücre tipine değişik oranlarda rastlanır; bazı tümörlerde hücrelerden birinin baskın olduğu görülebilir. Epitel hücreleri kitleler, gruplar ve kordonlar oluşturur. Bazı epitel hücrelerinde onkositik, skuamöz ve sebaseöz metaplazi olabilir. Yuvarlakça ya da fusiform hücrelerden oluşan myoepitel hücre proliferasyonları bulunur. Epitel ve myoepitel hücrelerini kuşatan mezenkimal doku içinde miksoid, kondroid ve osteoid elemanlara rastlanabilir.

Pleomorfik adenomlarının tedavisinde eksizyon yöntemi uygulanır. Düzenli bir kapsülün bulunmaması residiv riskini artırır. Uzun süre tedavi edilmeyen pleomorfik adenomlarda kanserleşme görülebilmektedir.

Duktal papillomalar: tükürük bezlerinin toplayıcı duktusları ve boşaltma bölümünden (*ductus excretorius*) kökenli tümörlerdir.

Tablo 17.7. Duktal papillomalarda klinik bulgular ve tedavi

<i>Tümör</i>	<i>Yaş/Cinsiyet</i>	<i>Yerleşim/Klinik bulgu</i>	<i>Tedavi/Residiv</i>
<i>Inverted duktal papilloma</i>	Erişkin/ -	KTB* (endofitik)	Eksizyon Residiv yok
<i>Sialadenoma papilliferum</i>	50 yaş üzeri/Erkek	KTB (yanak ve damak; ekzofitik)	Eksizyon Residiv yok
<i>İntraduktal papilloma</i>	30 yaş üzeri/ -	KTB, Parotis (endofitik)	Eksizyon Residiv yok

* KTB (küçük tükürük bezleri)

Tablo 17.8. Duktal papillomalarda köken ve patoloji

<i>Tümör</i>	<i>Köken</i>	<i>Mikroskopi</i>	<i>Histokimya (+)</i>	<i>Stroma</i>
<i>Inverted duktal papilloma</i>	Ductus excretorius	Silindirik, skuamöz ve goblet hücrelerinden oluşan, <u>derine</u> doğru gelişen papiller yapılar	Sitokeratin	Fibrovasküler
<i>Sialadenoma papilliferum</i>	Ductus excretorius (myoepitel)	Silindirik, skuamöz ve goblet hücrelerinden oluşan, <u>yüze</u> ye doğru gelişen papiller yapılar	Sitokeratin, aktin, vimentin, S-100	Fibrovasküler
<i>İntraduktal papilloma</i>	Ductus excretorius	Genişlemiş duktus lümeninde silindirik/kübik hücrelerden oluşan papiller çıkıntılar	Sitokeratin	-

Habis tümörler (tükürük bezi karsinomaları)

Salgı üreten tüm doku ve organların habis tümörlerinin adlandırılmasında “adenokarsinom” nitelemesi yapılır. Tükürük bezlerinden kökenli habis tümörlerin bir bölümünde ise “karsinom” nitelemesi yeterli görülmektedir (örneğin, tükürük bezinin monomorfik karsinomu). Mikroskopik yapıları açısından büyük bir çeşitlilik gösteren tükürük bezi (adeno)karsinomlarının sınıflandırılmasında güçlükler yaşanmaktadır. Aşağıdaki sınıflandırma öğrenme kolaylığı açısından daha yararlı olacaktır:

(a) Monomorfik karsinomlar, (b) Pleomorfik adenokarsinomlar (mikst tümör), (c) Duktal karsinomlar, (d) Mukoepidermoid karsinom, (e) Adenoid kistik karsinom, (f) Adenokarsinomlar.

Monomorfik karsinomlar: monomorfik karsinomlar, selim tümörler bölümünde tek tip hücreden oluştuğu aktarılan monomorfik adenomların malign karşılıkları olarak nitelendirilebilir. Tek hücre tipinden oluşan bu tür tümörlerin bir bölümünde farklı hücrelere de rastlanabilmekte, ancak mikroskopik tanıda baskın olan hücreler öne çıkarılmaktadır. Tükürük bezlerinden kökenli habis tümörlerin çoğunda sinir kılıfı invazyonuna bağlı ağrı bulgusu vardır.

Tablo 17.9. Monomorfik karsinomlarda klinik bulgular ve tedavi

<i>Tümör</i>	<i>Yaş/Cinsiyet</i>	<i>Yerleşim</i>	<i>Tedavi/Residiv/Metastaz</i>
<i>Bazal hücreli adenokarsinom</i>	Ender	Parotis	Parsiyel parotidektomi Residiv ve metastaz seyrek
<i>Asinüs hücreli karsinom</i>	Her yaş /Ayrım yok	Parotis, KTB*	Eksizyon Residiv ender Metastaz seyrek (SLD)**
<i>Epimyoeptilyal karsinom</i>	70 yaş üzeri/Kadın	Parotis	Parsiyel parotidektomi 3 cm üzerindekiilerde residiv Metastaz seyrek (SLD)

* KTB (küçük tükürük bezleri); **SLD (servikal lenf düğümleri)

Tablo 17.10. Monomorfik karsinomlarda köken ve patoloji

<i>Tümör</i>	<i>Köken</i>	<i>Mikroskopi</i>	<i>Histokimya (+)</i>	<i>Stroma</i>
<i>Bazal hücreli adenokarsinom</i>	Pars intercalata	Bazaloid hücreler (kordonlar ve kitleler), çevre doku ve sinir invazyonu	-	Özellik yok
<i>Asinüs hücreli karsinom</i>	Asinüs hücreleri & Pars intercalata	İyi diferansiye asinüs hücreler (geniş ve granüllü sitoplazma), berrak hücreler (berrak hücreli adenokarsinom)	Granüller PAS, sitokeratin	Stroma az
<i>Epimyoeptilyal karsinom</i>	Myoeptitel	Kitleler ve kordonlar yapan berrak hücreler	PAS	Hyalinleşme

Pleomorfik adenokarsinom (malign mikst tümör): genellikle parotis ve küçük tükürük bezi yerleşimi gösterir. Parotis yerleşimi gösterenler, uzun süredir bulunan ancak tedavi görmeyen ya da tedaviden sonra birkaç kez residiv yapmış pleomorfik adenomlardaki kanserleşme ile ortaya çıkar. Yıllardır bulunan bir selim tümörün çevre dokulara fiske olması, ülserleşmesi ve servikal lenfadenopati gibi bulgular malignite ölçütleridir. Küçük tükürük bezlerinden kökenli olanlar doğrudan malign tümör olarak belirebilir. Mikroskopik nitelikleri pleomorfik adenom gibidir. Çevre doku invazyonu, nekroz, kanama ve distrofik kalsifikasyon alanları arasında adenoid kistik karsinom ya da basit adenokarsinom niteliği gösteren bir tümör infiltrasyonu belirlenir. Bazı olgularda epitelyal ve mezenkimal komponentlerin ikisinde de malignite bulguları saptanır (karsinosarkom).

Tedavisinde radikal parotidektomi + radikal boyun diseksiyonu uygulanır. Olguların ½'sinde residiv olur. Servikal lenf düğümü, akciğer ve kemik metastazları olabilir. Prognoz kötüdür.

Duktal karsinomlar: klinik ve mikroskopik özellikleriyle memede saptanan duktal karsinomlara büyük benzerlik gösterir. Tükürük bezlerinin en kötü gidişli tümörlerinden biridir. Olguların büyük bölümü parotis yerleşimi gösterir. 60 yaş üzeri erkeklerde sıktır. Katı ve ağrısız bir kitle oluşturur. Mikroskopisinde, bazıları müsin içeren geniş eozinofil sitoplazmalı, yuvarlakça çekirdekli hücrelerin oluşturduğu bir tümör saptanır. Tümör hücreleri, duktusların çeperinden lümene doğru gelişen papiller, kribriiform ya da solid kitleler oluştururlar. Solid tümör kitlelerinin ortasında tümör nekrozu vardır (komedokarsinom). Çekirdek pleomorfizmi vardır, mitozlar seyrek. Çevre doku ve periferik sinir invazyonu izlenir. Tedavisinde radikal cerrahi

girişimin yanısıra postoperatif radyoterapi uygulanır. Prognoz kötüdür. Bölgesel lenf düğümleri, akciğer ve kemik metastazları sıkça görülür.

Mukoepidermoid karsinom: tükürük bezlerinin duktus epitellerinden kökenli habis tümörlerdir. Olguların büyük bölümü parotis ve küçük tükürük bezleri yerleşimi gösterir. Santral tip mukoepidermoid karsinoma rastlanabilir. Hastaların çoğu 20 yaş üzerindedir; çocukluk yaşlarında en sık görülen tükürük bezi tümörüdür. Tümörün klinik gidişi mikroskopik ölçütlerin (grade) niteliğine bağlıdır; düşük grade'li tümörler yavaş, yüksek grade'li tümörler hızlı bir gelişme gösterir.

Tablo 17.11. Mukoepidermoid tümörlerin özellikleri.

Bulgu/Grade	Düşük grade	Yüksek grade
Gelişme hızı	Yavaş	Hızlı
Kapsül	+	-
Ağrı	-	+
Mukoza tümöründe ülserleşme	-	+
Duktus obstrüksiyonu	-	+
Parotis tümöründe <i>N.facialis</i> invazyonu	-	+
Santral lezyon radyolojisi	Sınırlar seçilebilir	Sınırlar belirsiz

Tükürük bezlerinin uzağında ortaya çıkan mukoepidermoid karsinomlardan “ektopik tükürük bezi dokusu” sorumlu tutulmaktadır; özellikle altçenede görülen santral tümörlerin kökeni bu görüşe dayandırılarak açıklanmaktadır.

Mikroskopik incelemede 2 tür hücre görülür; müsin üreten hücreler (*muco-*) ve skuamöz epitel hücreleri (*-epidermoid*). Çekirdek atipisi, mitozlar ve tümör nekrozu izlenir. Düşük grade'li tümörlerde müsin üreten hücreler ön plandadır; yer yer müsinle dolu minik gölcükler ve kistik alanlar izlenir. Çevre dokulara invazyon yoktur. Yüksek grade'li olgularda ise çevre doku invazyonu gösteren solid bir tümör seçilir. Skuamöz epitel hücreleri ve berrak sitoplazmalı hücreler çoğunluktadır; arada müsinli hücre gruplarına rastlanır. Onkosit içeren tipine “*onkositik mukoepidermoid karsinom*” adı verilir. Yüksek grade'li tümörlerde sitokeratin 7 ve 14 ile pozitif boyanma saptanır.

Tedavisinde parotidektomi ya da cerrahi sınırları geniş tutulmuş eksizyon gibi radikal yöntemler uygulanır. Düşük grade'li tümörlerde, gençlerde, kadınlarda, parotis yerleşimi gösteren olgularda ve cerrahi sınırı temiz olanlarda prognoz iyidir. Santral lezyonlarda residivler ve metastazlar görece sıktır.

Adenoid kistik karsinom: tükürük bezi duktuslarının pars intercalata ve terminal duktuslarından kökenli habis tümörlerdir. Hastaların büyük bölümü 40 yaşın üzerindedir. Olguların yarısından çoğu küçük tükürük bezlerinden kaynaklıdır; bunları *Gl.submandibularis* ve *Gl.parotis* yerleşimi izler. Küçük tükürük bezlerinden kökenli tümörlerin oluşturduğu nodüler yapıların üzerini örten mukoza ülserleşir. Özellikle sert damak yerleşimi gösterenlerde kemik invazyonu da gelişir. Büyük tükürük bezi tümörleri ise yavaş büyüyen katı bir kitle oluşturur. Bazı olgularda periferik sinir kılıfları ve *n.facialis* invazyonuna bağlı nörolojik bulgular vardır. Santral tümörler oldukça enderdir, tümü altçenede saptanmıştır.

Mikroskopik incelemede, kıt sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli, yuvarlakça-oval ya da kübik hücrelerin oluşturduğu tümör infiltrasyonu saptanır. Tümör hücreleri kribriiform ve tubuler yapılar ile solid kümeler oluşturur. Belirgin bir pleomorfizm ve mitoz yoktur. Hücre kümeleri içindeki silindirik boşlukları mukopolisakkarid yapısında, parlak eozinofil amorf bir madde doldurur. Arada myoepitelyal hücrelere rastlanabilir. Oluşumun içindeki ve çevresindeki sinir kılıflarına girmiş tümör hücreleri görülür. Hızlı gelişen tümörlerde nekroz alanları saptanır. p63 genellikle pozitif boyanma gösterir.

Tedavisinde sınırları geniş tutulmuş radikal cerrahi yöntemler uygulanır. Altında kemik bulunan mukoza tümörlerinde kemik rezeksiyonu önerilir. Solid nitelikteki büyük tümörlerde residivler sıklıkla ve prognoz kötüdür. Residivleri en önemli nedeni, sinir kılıflarındaki tümör infiltrasyonunun cerrahi sınırların ötesine geçmiş olmasıdır. Olguların yarısına yakın bölümünde metastazlara rastlanır; akciğere metastazların bölgesel lenf düğümleri metastazlarından önce görülmesi adenoid kistik karsinoma özgü klinik-onkolojik bulgulardan biridir. Metastaz saptanmayan olguların prognozu görece iyidir.

Adenokarsinomlar: yukarıda tanımlanan tükürük bezi karsinomları dışında kalan, duktuslardan ya da asinüslerden kökenli olguları kapsar. Bu tür tümörlerin mikroskopisinde az diferansiye tümör hücreleri saptanır. Keratin, vimentin ve S-100 ile pozitif boyanma elde edilir. Stroma hyalinize, miksoid ya da bunların karışımından oluşur. Berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümörlerde güçlü fibrozis bulunabilir (*hyalinleşen berrak hücreli karsinom*). Tedavisinde radikal cerrahi yöntemleri uygulanır; prognozu kötüdür.

Papiller kistadenokarsinom: papiller ve kistik alanları birlikte içeren adenokarsinomlardır. Olguların 2/3'ü büyük tükürük bezlerinden, 1/3'ü küçük tükürük bezlerinden kökenlidir. Prognozu görece iyidir.

Lobüler karsinom: tükürük bezi adenokarsinomlarının bu tipinde mikroskopik yapı ve klinik davranış açısından farklılıklar saptanır. İleri yaşlarda ortaya çıkar. Olguların çoğu damak mukozasındaki küçük tükürük bezlerinden kökenlidir. Yavaş büyüyen, katı ve nodüler bir kitle oluşturur; yüzeyi örten epitelde ülserleşme görülmez. Mikroskopisinde, myoepitel ve duktus epitel hücrelerinden kökenli tümör hücrelerinin oluşturduğu lobuluslar saptanır. Tümör hücreleri tubuler dizilmeler, kordonlar ve halkalar yapar. Bazı alanları adenoid kistik karsinomu anımsatır. Sinir kılıfı invazyonu vardır. Nekroz ve mitoz bulunmaz. Tedavisinde eksizyon uygulaması yeterlidir. Prognozu iyidir; residiv ve metastaz enderdir.

Lenfomalar

Tükürük bezlerine gömülmüş lenf düğümlerinden ya otoimmün hastalıklardaki lenfositik hücre yığınlarından kökenlidir. Mikulicz hastalığı ve Sjögren sendromu primer tükürük bezi lenfomaları için risk faktörüdür. Olguların çoğu parotis yerleşimi gösterir. Lenf düğümlerinden başlayan lenfoma tükürük bezi parenkimi içine infiltrasyon yapar.

Mezenkimal tümörler

Tükürük bezlerinin kuşatan mezenkimal dokulardan kökenli selim ve habis tümörler görülebilir. Selim tümörler arasında hemangioma, schwannoma, lipoma, vb yumuşak doku tümörlerine rastlanabilmektedir. Sarkom niteliği taşıyan tümörler enderdir.

Metastatik tümörler

Gl.submandibularis ve *Gl.parotiditis* içindeki ve çevresindeki lenf düğümlerinde beliren metastatik tümörlerin bir bölümü tükürük bezi parenkimine infiltrasyon gösterebilir. Bazı olgular ilk bakışta tükürük bezinin primer karsinomu izlenimi verebilir; ancak, *Gl.submandibularis* yerleşimi gösteren olgularda öncelikle metastaz olasılığı irdelenmelidir. Metastatik tümörlerin çoğu ağız mukozasından kökenli karsinomlar ve melanomalardır. Akciğer, meme, böbrek ve kolon karsinomu metastazları saptanabilir.

KAYNAKLAR

- Al-Sukhun J, Lindqvist C, Hietanen J, et al (2006) Central adenoid cystic carcinoma of the mandible: Case report and literature review of 16 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 101:304-308.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (2005) Tumours of the salivary glands. "Eds: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Pres, Lyon" içinde.
- Barrett AW, Speight PM (1995) Adenomatoid hyperplasia of oral minor salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 79:482-487.
- Bergdahl M, Bergdahl J (2000) Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression and stress. *J Dent Res.* 79:1652-1658.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ (1965) Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 44: 187-231.
- Bouquot JE, Gnepp DR, Dardick I, et al (2000) Intraosseous salivary tissue: Jawbone examples of choristomas, hamartomas, embryonic rests, and inflammatory entrapment. Another histogenetic source for intraosseous adenocarcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 90:205-217.
- Brannon RB, Sciubba JJ, Giuliani M (2001) Ductal papillomas of salivary gland origin: A report of 19 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92:68-77.
- Brannon RB, Willard CC (2003) Oncocytic mucoepidermoid carcinoma of parotid gland origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 96:727-733.
- Castle JT, Thompson LD (2000) Kaposi sarcoma of major salivary gland origin: A clinicopathologic series of six cases. *Cancer.* 88:15-23.
- Chisholm DM, Mason DK (1968) Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol.* 21:656-660.
- da Cruz Perez DE, Pires FR, de Abreu Alves F, et al (2005) Sublingual salivary gland tumors: Clinicopathologic study of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:449-453.
- Daniels TE (1984) Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 27:147-156.
- Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, et al (1975) The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg.* 39: 875-885.
- Dawes C (2004) How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res.* 38:236-240
- de Vicente JC, Lopez-Arranz E, Garcia J, Lopez-Arranz JS (2003) Chronic sclerosing sialadenitis of the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 96:77-80.
- Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD (2004) Assessment of p63 expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and basal cell and canalicular adenomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 97:613-619.
- Ellis GL, Auclair PL (1996) Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Salivary Glands. (Fascicle 17, Third Series), AFIP, Washington, D.C.

- Evesona JW, Speight PM (2006) Non-neoplastic lesions of the salivary glands: New entities and diagnostic problems. *Curr Diag Pathol.* 12:22-30.
- Foss RD, Ellis GL, Auclair PL (1996) Salivary gland cystadenocarcinomas: A clinicopathologic study of 57 Cases. *Am J Surg Pathol.* 20:1440-1447.
- Fujita H, Iida M, Imura J, et al (2004) Clear cell adenocarcinoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 98:579-582.
- Ghezzi EM, Ship JA (2003) Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res.* 82:844-848.
- Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA (1974) The histopathology of Sjögren's syndrome in labial gland biopsies. *Oral Surg.* 37: 217-219.
- Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G (2002) Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: Clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol.* 9:688-695.
- Ihrler S, Harrison JD (2005) Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: Analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:334-339.
- Jinbu Y, Kusama M, Itoh H, et al (2003) Mucocele of the glands of Blandin-Nuhn: Clinical and histopathologic analysis of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 95:467-470.
- Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P (2002) Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 8:130-140.
- Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al (2005) Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *Am J Surg Pathol.* 29:783-791.
- Kokemueller H, Brueggemann N, Swennen G, Eckardt A (2005) Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands-Clinical review of 42 cases. *Oral Oncol.* 41:3-10.
- Lagha NB, Alantar A, Samson J, et al (2005) Lithiasis of minor salivary glands: Current data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:345-348.
- McPee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (2003) *Pathophysiology of Disease*, 4th edition. de Lange/McGraw-Hill, NY.
- Morgan WS, Castleman B (1953) A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol.* 29: 471-503.
- Mori M, Ninomiya T, Okada Y, Tsukitani K (1989) Myoepitheliomas and myoepithelial adenomas of salivary gland origin. Immunohistochemical evaluation of filament proteins, S-100 alpha and beta, glial fibrillary acidic proteins, neuron-specific enolase, and lactoferrin. *Pathol.Res.Pract.* 184:168-178.
- Musa NJ, Suresh L, Hatton M, et al (2005) Multiple suppurative cystic lesions of the lips and buccal mucosa: A case of suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:175-179.
- Nederfors T (2000) Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res.* 14:48-56.
- Niemela R (2004) Imaging of salivary glands and assessment of autonomic nervous system function in primary Sjögren's syndrome. Thesis. Faculty of Medicine, University of Oulu, Finland.
- Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, et al (2003) Primary Sjögren syndrome in childhood: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 96:42-47.
- Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R (2001) Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92:641-649.
- Perez DEC, Alves FA, Nishimoto IN, et al (2006) Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 42:139-146.

- Perez DEC, Pires FR, Alves FA, et al (2005) Sublingual salivary gland tumors: Clinicopathologic study of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:449-453.
- Perez-Ordóñez B (2003) Selected topics in salivary gland tumour pathology. *Curr Diag Pathol.* 9:355-365.
- Porter SR, Scully C, Hegarty AM (2004) An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 97:28-46.
- Porth CM (2005) Pathophysiology, 7th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia..
- Radfar L, Shea Y, Fischer SH, et al (2003) Fungal load and candidiasis in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 96:283-287.
- Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H (2005) Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol.* 41:328-335.
- Said S, MD, Campana J (2005) Myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary glands: A problematic diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:196-201.
- Sciubba JJ, Brannon RB (1982) Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. *Cancer.* 49:562-572.
- Shimizu M, Yoshiura K, Nakayama E, et al (2005) Multiple sialolithiasis in the parotid gland with Sjögren's syndrome and its sonographic findings-Report of 3 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:85-92.
- Simpson RHW (2002) Myoepithelial tumours of the salivary glands. *Curr Diag Pathol.* 8:328-337.
- Smullin SE, Fielding AF, Susarla SM, et al (2004) Canalicular adenoma of the palate: Case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 98:32-36.
- Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, et al (1991) Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 67:1539-1543.
- Stoopler ET, Carrasco L, Stanton DC, et al (2003) Cheilitis glandularis: An unusual histopathologic presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 95:312-317.
- Suoğlu Y, Erdamar B, Colham J, et al (1998) Tuberculosis of parotid gland. *J Laryngol Otol.* 112:588-591.
- Teymoortash A, Krasnewicz Y, Werner JA (2006) Clinical features of cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland: A retrospective comparative study of 96 cases. *Oral Oncol.* 423:569-573.
- Thompson LD, Wenig BM, Ellis GL (1996) Oncocytomas of the submandibular gland. A series of 22 cases and a review of the literature. *Cancer.* 78:2281-2287.
- Williams HK, Connor R, Edmondson H (2000) Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular and parotid glands: a report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 89:720-723.
- Wise CM, Agudelo CA, Semble EL, et al (1988) Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 31: 662-666.
- Woo VLK, Angiero F, Fant JE (2005) Myoepithelioma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:581-589.
- Yoshihara T, Morita M, Ishii T (1995) Ultrastructure and three-dimensional imaging of epimyoeplithelial islands in benign lymphoepithelial lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 252:106-111.
- Young W, Khan F, Brandt R, et al (2001) Syndromes with salivary dysfunction predispose to tooth wear: Case reports of congenital dysfunction of major salivary glands, Prader-Willi, congenital rubella, and Sjögren's syndromes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92:38-48.
- Yu GY, Donath K (2001) Adenomatous ductal proliferation of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91:215-221.
- Zhao YF, Jia YL, Chen XM, Zhang WF (2004) Clinical review of 580 ranulas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 98:281-287.