

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ NEOPLAZMLARINDA
HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BETÜL BERKAY

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYŞE İRİZ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ NEOPLAZMLARINDA
HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BETÜL BERKAY

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYŞE İRİZ

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2020

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
GENEL BİLGİLER	2
<i>Tükürük Bezlerine İlişkin Tarihi Perspektif</i>	2
<i>Tükürük Bezlerinin Embriyoloji & Gelişimsel Anatomisi</i>	2
<i>Tükürük Bezlerinin Anatomisi</i>	4
Parotis Bezi	4
Submandibular Bez.....	8
Sublingual Bez	10
Minör Tükürük Bezleri	10
<i>Tükürük Bezlerinin Histofizyolojisi</i>	11
Tükürüğün İçeriği.....	11
Tükürüğün Fonksiyon ve Klinikte Kullanım Alanları	14
<i>Tükürük Bezlerinin Patolojileri</i>	15
Tükürük Bezlerinin Tümöral Olmayan Patolojileri.....	15
Tükürük Bezlerinin Tümöral Patolojileri	23
Tükürük Bezi Benign Tümörleri	25
Tükürük Bezi Malign Tümörleri	28
<i>Helicobacter Pylori</i>	33
Helicobacter Pylori Çalışmalarına İlişkin Tarihi Perspektif	33
Helicobacter Pylori'nin Epidemiyolojisi	35
Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojisi	36
Helicobacter Pylori'nin Virulans Faktörleri.....	37
Helicobacter Pylori'nin Tanı Yolları	41
BİREYLER & YÖNTEM	47
<i>Hasta Seçimi</i>	47
<i>Yöntem</i>	48
Olgu grubu.....	48
Kontrol grubu	48
<i>Uygulanan Yöntemler</i>	49
Gastroözefageal Reflü Anketi	49
Serolojik test.....	49
Hızlı Üreaz Testi	49
Histokimyasal İnceleme.....	50

<i>İstatiksel Değerlendirme</i>	<i>50</i>
BULGULAR	51
<i>Olgu ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri</i>	<i>51</i>
<i>Olgu ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri ve Yöntemlerin Sonuçları</i>	<i>51</i>
<i>Alt Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanı Parametreleri ile İlişkisi</i>	<i>53</i>
TARTIŞMA	59
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR	75
EKLER	95
<i>Gastro-özefageal Reflü Anketi</i>	<i>95</i>
<i>Aydınlatılmış Onam Formu.....</i>	<i>96</i>
<i>Etik Kurul Onayı.....</i>	<i>99</i>

ÖZET

Berkay B., Tükürük bezi neoplazmlarında *Helicobacter pylori* varlığının değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.

Helicobacter pylori(HP) mikro-aerofilik, spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir. HP'nin oksidatif stresi ve inflamatuvar sitokin cevabını artırarak neoplazik ya da non-neoplazik, yaşam kalitesini azaltan çok sayıda hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı ispatlanmıştır. İlk tanımlandığı klasik kolonizasyon alanı gastrik mukozadaki yoğun ve detaylı araştırmaların ışığında, *Helicobacter pylori*'nin yol açtığı ekstra-gastrik patojenite ve virülans da daha anlaşılır hale gelmiştir. Epidemiyolojik, analitik, prospektif, olgu-kontrol niteliği taşıyan bu araştırma, HP'nin tükürük bezi parankimindeki varlığını ve karsinogenik etkilerini sorgulamayı amaçlamıştır. Ocak 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş-Boyun Cerrahisi'ne başvurarak tükürük bezinin eksizyonu planlanan ve kabul kriterlerine uyan 56 hasta, prospektif şekilde araştırmaya alınmışlardır. Çalışma; olgu grubu olarak primer tükürük bezi neoplazmına sahip 41 katılımcıya ek, kontrol grubu olarak sialolithiazis ve tükürük bezi parankiminin salim olduğu lenfatik metastaz nedeni ile opere edilen 15 katılımcı ile dizayn edilmiştir. 56 hastanın her biri Gastroözefageal Reflü Anketi (GÖRA) ile gastroözefageal hastalık varlığını değerlendirmek amacıyla skorlanmıştır. Hastaların daha önce antijenik bir HP suşu ile karşılaşp karşılaşmadıkları serolojik olarak ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Katılımcıların tükürük bezleri eksize edildiği anda spesmenlerin cerrahi sınır - nihai doku bütünlüğü bozulmaması sağlanacak şekilde, spesmenlerden sekiz milimetre küplük kor biyopsi alınmıştır. Ex vivo şekilde elde edilen biyopsinin yarısı, Warthin-Starry gümüş bazlı boyama (WS) ile histokimyasal olarak çalışılmış; kalan yarısı da hızlı üreaz testine (HUT) sokulmuştur. GÖRA skorları, seroloji ve dokuda HP'nin histokimyasal tespit yöntemleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Primer tükürük bezi tümörüne sahip tüm vakaların toplandığı olgu grubunda, kontrol grubuna göre hem Warthin Starry yardımı ile histokimyasal, hem de Hızlı Üreaz testi yardımı ile biyokimyasal olarak istatistiki açıdan anlamlı şekilde dokuda daha sık *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiştir ($p:0.03$). Mukoepidermoid karsinom (MEK) ve Adenokarsinoma vakalarından oluşan malign alt grup, Pleomorfik Adenoma ve Warthin tümörden oluşan benign alt grup ile karşılaştırıldığında; MEK ve Adenokarsinoma'dan oluşan malign alt grupta hem histokimyasal hem de hızlı üreaz testi ile istatistiki olarak anlamlı şekilde *Helicobacter pylori* daha sık tespit edilmiştir ($p:0.042$). Kesin bir kaniya varabilmek için daha fazla hasta ile detaylı moleküler çalışmalar yapılmasına olan ihtiyaç ile birlikte bu çalışma, tükürük bezlerinde *Helicobacter pylori* varlığı ve karsinogenitesini araştıran literatürdeki ilk araştırma olma niteliği taşır. Araştırma sonucu elde edilen veriler ve onların analizi sonucu, tıpkı ekzokrin vasıflı bir bez olan mide gibi; tükürük bezlerinde de neoplazm gelişiminde *Helicobacter pylori*'nin karsinogenik özelliğinin rolü olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezi; *Helicobacter pylori*; Hızlı Üreaz Testi; Warthin-Starry

ABSTRACT

Berkay B, The Investigation of the Role of *Helicobacter pylori* in the Pathogenesis of Salivary Gland Neoplasms, Gazi University, Faculty of Medicine, Thesis in Otorhinolaryngology, Ankara, 2020.

It has been proved that *Helicobacter pylori*, which is a gram-negative, spiral-shaped, microaerophilic bacterium, has a distinguishing feature on lots of neoplastic and non-neoplastic diseases and reduces the quality of life by increasing the level of oxidative stress and inflammatory cytokine response. In the light of intense and detailed researches into classical gastric mucosa colonization, where it was first described, extra-gastric pathologies caused by *Helicobacter pylori* have become more understandable. This case-control study, which has epidemiological, analytical, prospective value, primarily aims to conduct into the existence of *Helicobacter pylori* and its virulence, pathogenicity and carcinogenic effect in the salivary gland. After institutional ethics committee approval, the study was prospectively performed on the 56 volunteer patients, who applied for their symptoms related to their salivary glands and matched the criteria for this research, were decided to undergo concomitant or exclusively salivary gland excision operations by a contemporary indication at Departments of Otorhinolaryngology and Pathology of Gazi University Hospital between January 2019 and January 2020. The research has been conducted with 41 patients, who had primary salivary gland neoplasm and with 15 patients, who had sialolithiasis or nonmelanoma cutaneous head and neck cancer, which metastasise to the lymphatic chain of salivary glands without invasion of salivary gland parenchyma. All of the volunteers were questioned to determine the quantity and quality of symptoms of gastroesophageal reflux disease by a questionnaire and ranked. In addition to this, blood samples have been collected just before the inception of operation from each of all 56 volunteers to analyze by ELISA assay, whether they had acquired immunity to highly virulent *Helicobacter* strains and produce anti-*Helicobacter pylori*-Immunoglobulin G or not. Immediately after salivary gland excision had been performed, core needle biopsy for the 8-millimetre square was taken from ex vivo salivary gland specimens with great care to preserve the resection margin. Collected specimens have been bisected for Rapid Urease kit, which specifies if there is urease enzyme due to *Helicobacter pylori* or not and for histochemical examination by Warthin-Starry method to detect a certain bacteria. Statistical correspondence was analyzed among GERQ scores, serologic markers and histochemical methods ($p < 0.001$). Conforming to histochemical detection by both the Warthin-Starry method and Rapid Urease Test, the case group, which consisted of primary salivary gland neoplasms, embodied much more HP than the control group ($p: 0.03$). One of the most conspicuous observation to emerge from the data comparison was the higher prevalence of HP at the malign subgroup which consists of mucoepidermoid carcinoma and adenocarcinoma than the benign subgroup which consists of pleomorphic adenoma and Warthin tumour ($p: 0.042$). Nonetheless, further researches with more patients and elaborate molecular tests are needed to investigate the presence of *Helicobacter pylori*, this study is the first research, which examines the existence of HP in salivary gland pathologies. Furthermore, this research demonstrates that the carcinogenic aspect of *Helicobacter pylori* might play a role in the tumour development in salivary glands the same way as the stomach, which is the most known exocrine gland, does.

Keywords: Salivary gland, *Helicobacter pylori*, Rapid Urease Test, Warthin Starry

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, fikirlerimi destekleyerek çalışmalarımda bana cesaret veren, tezin fikir annesi, sevgili danışman hocam Doç.Dr. Ayşe İriz'e,

Zamanlarını bana bilgi ve deneyimlerini aktarmak için harcamış, yetişmemde emeği olan, bu tezin gerçekleştirilmesine de destek veren ve en önemlisi bana karşıma çıkabilecek komplikasyonlar ile sakin; ancak seri ve akılcı bir şekilde başa çıkmayı öğreten Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine,

Tezde yer alan histokimyasal değerlendirmeler için emek veren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve büyük katkısı için Doç.Dr. Özgür Ekinci'ye,

Tezin istatistiki anlamda değerlendirilmesini sağlayan Doç.Dr. Hakan Tüzün ve büyük emeği için Dr. Osman Alaşık'a,

Bugünlere gelmemde maddi, manevi sonsuz emek ve destekleri için annem İmran Sipahioğlu, öğretmenlerim ve Osman Kahramaner'e,

Hep yanımda olan, hayatımı güzelleştiren en büyük şansım Ahmet Fırat Berkay'a

içten teşekkürlerimi sunarım.

Betül Berkay
Ankara, 2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ca ⁺⁺ : Kalsiyum	NSAID: Steroid olmayan anti-inflamatuar
Cl ⁻ : Klor	ilaçlar
CMV: Sitomegalovirüs	PA: Pleomorfik Adenoma
EBV: Epstein-Barr virus	PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyon-
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent	Sınırlayıcı Enzim Parça Uzunluk Çeşitliliği
Assay	Periferik facial sinir: PFS
FDG: Flordeoksiglukoz	PET: Pozitron emisyon tomografisi
FISH: Floresan in situ hibridizasyon	Po: per oral
GÖR (D): Gastro-Özefageal	PPI: Proton Pompa İnhibitörleri
Reflü(Hastalığı)	RA: Romatoid Artrit
GÖRA: Gastro-Özefageal Reflü Anketi	RAS: Reflü Anket Skoru
HCO ₃ ⁻ : Bikarbonat	SCC: Yassı Hücreli Karsinoma
HP: Helicobacter pylori	SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
HPO ₄ ⁻² : Hidrojenfosfat	SS: Sjögren Sendromu
HUT: Hızlı Üreaz Testi	Ssc: Sistemik Sklerozis
iv: İntravenöz	USG: Ultrasonografik görüntüleme
İİAS: İnce iğne aspirasyonunun sitolojik	WS: Warthin-Starry gümüş bazlı boyama
incelenmesi	
JRP: Juvenil Rekürren Parotitis	
K ⁺ : Potasyum	
LCMV: Lenfositik koryomeningit virüsü	
MEK: Mukoepidermoid Karsinoma	
Mg ⁺⁺ : Magnezyum	
MRSA: Metisilin - rezistan Staphylococcus	
aureus	
MÖ: Milattan önce	
Na ⁺ : Sodyum	
NOS: Not Otherwise Specified,	
karakteristik olmayan	

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 ORAL KAVİTEDEKİ BAKTERİ FLORASININ BÖLGELERE GÖRE SIKLIK VE DAĞILIMI	12
ŞEKİL 2 TÜKÜRÜK BEZLERİ NEOPLAZMLARI İNSİDANSI VE NATÜRÜ	28
ŞEKİL 3 MAJOR VE MİNÖR TÜKÜRÜK BEZLERİ ARASINDA TÜMÖR PREVALANS DAĞILIMI	28
ŞEKİL 4 MİNÖR TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN YERLEŞİME GÖRE YÜZDE DAĞILIMI	28
ŞEKİL 5 TÜKÜRÜK BEZİ MALİGNİTELERİNİN HİSTOLOJİK DAĞILIMI	28
ŞEKİL 6 FARKLI COĞRAFYA VE TOPLUMLARDAKİ HELICOBACTER PYLORİ PREVALANSI	35
ŞEKİL 7 SOLDA MAGENTA RENKLİ NEGATİF, SAĞDA RENK DEĞİŞİMİ GÖZLENMEYEN POZİTİF HIZLI ÜREAZ TESTİ	52

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 OLGU VE KONTROL GRUBUNUN YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI	51
TABLO 2 OLGU-KONTROL GRUPLARINA AİT SPESMENLERDE WARTHİN STARRY BOYASI YARDIMI İLE HİSTOKİMYASAL HP TESPİTİ.....	53
TABLO 3 OLGU-KONTROL GRUPLARI ARASINDAKİ BULAŞAN HP'NİN VİRÜLANSINI YANSITAN REFLÜ ANKET SKORLARI.....	54
TABLO 4 TÜKÜRÜK BEZİ NEOPLAZİSİNE SAHİP HASTALARIN REFLÜYE İLİŞKİN SEMPTOMLARININ SIKLIK VE ŞİDDETİ	55
TABLO 5 OLGU-KONTROL GRUPLARININ ANTİJENİK HELİCOBACTER PYLORI'YE KARŞI OLUŞTURDUKLARI ANTİKOR CEVABI.....	55
TABLO 6 OLGU-KONTROL GRUPLARININ HIZLI ÜREAZ TESTİ SONUÇLARI	56
TABLO 7 PLEOMORFİK ADENOM VE WARTHİN TÜMÖRÜ'NDEN OLUŞAN BENİGN OLGULAR İLE MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMA VE ADENOKARSİNOM'DAN OLUŞAN MALİGN OLGULARIN HP VARLIĞI AÇISINDAN HEM HİSTOKİMYASAL HEM DE BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	56
TABLO 8 OLGU VE KONTROL GRUBUNUN HİSTOKİMYASAL VE/VEYA BİYOKİMYASAL TANI YÖNTEMLERİ İLE KOMBİNE ŞEKİLDE DEĞERLENDİRİLMESİ	57
TABLO 9 GASTROÖZEFAJEAL SEMPTOMUNA NEDEN OLMUŞ ANTİJENİK HP SUŞUNUN SEROLOJİK, BİYOKİMYASAL VE HİSTOKİMYASAL TANI TESTLERİ İLE TESPİTİ	58

GİRİŞ ve AMAÇLAR

Helicobacter pylori, sosyo-ekonomik ve kültürel coğrafyalara özgü olarak değişmekle birlikte, dünya nüfusunun yarısını enfekte eden mikro-aerofilik, spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir. HP enfekte ettiği dokularda kendine has mekanizmalar ile oksidatif stresi artırır. pH değişikliği ve pro-inflamatuvar özellikleri ile metaplazi, displazi, neoplazi veya karsinom gibi süreçlere katkı sağlarken eş zamanlı olarak immün sistemden kaçmayı başarır.

Özellikle kardiya dışı gastrit veya duodenit¹, kardiya dışı gastrik veya duodenal ülser, GÖR(D), gastrik adenokarsinoma, intestinal ve kolorektal polip-metaplazi-karsinoma², kolanjiosellüler karsinom³, pankreatik karsinom⁴, laringeal karsinom⁵, oral vestibül SCC⁶, extranodal marjinal zon B hücreli lenfoma⁷ gibi metaplazi/displazi seviyesinde karsinogeneze yol açarak tümöral olayı artırır. Adenoid, tonsil, kronik otitin efüzyonu, nazal polip, kronik sinüzite iştirak eden dokular ile farinks ve vokal kord gibi laringeal alanlarda da *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra *Helicobacter pylori*'nin dispepsi, aterosklerozis⁸, koroner kalp hastalığı⁹, periodontal subgingival cepleşmelerde kolonizasyon¹⁰, rekürren aftöz stomatit¹¹, halitozis¹², emesis gravidarum¹³, demir eksikliği anemisi¹⁴ ve irritable bağırsak sendromu¹⁵, diabetes mellitus¹⁶ gibi tümöral olmayan bir çok hastalıkla da ilişkisi bulunmuştur.

Helicobacter pylori'nin ex vivo üretimi; dokularda bakteri yükünün az olması, bakteri yükünün az olduğu bu kolonileri çoğaltabilmek için kompleks besi yerleri kurma gerekliliği gibi nedenlerden dolayı zordur. Bu çalışmada rutindeki kullanılabilirliği de sınanabilsin diye üçü objektif, biri subjektif dört tanı metodu kullanılmıştır: Gastroözefageal Reflü Anketi (GÖRA), öz ve anlaşılabılır bir şekilde bulaş yolu ile edinilmiş patojenik HP'nin hastalarda oluşturduğu semptomların sıklığı ve şiddetinin anlaşılmasını sağlamıştır. Periferik kandan ELISA yöntemi ile karşılaşılan antijenik HP suşuna karşı oluşturulan immün cevap belirlenmiştir. Operasyon anında eksize edilen spesmenler Warthin-Starry gümüş boyama yöntemi ile histokimyasal açıdan HP varlığı açısından araştırılmıştır. Bunun yanı sıra hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* varlığında üretilen üreazın katalize ettiği tepkime gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada tükürük bezi primer tümörlerinden oluşan olgu grubu ile HP varlığı (doku, kan ve reflü yoluyla varlığı araştırılan) arasındaki ilişki, başka nedenler ile tükürük bezi eksizyonu yapılan vakalardan oluşan kontrol grupları ile karşılaştırılarak araştırılmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Tükürük Bezlerine İlişkin Tarihi Perspektif

Adı latince kaynaklarda glandula, yunanca kaynaklarda *acorn*, eski fransızca kaynaklarda *glandre* olarak geçen *beze*, *bez* aslında adını benzetildiği palamut meyvesinden alır¹⁷. Tükürük sisteminin anatomisine dair ilk ve temel bilgiler; Belçikalı Anatomist Andreas Vesalius¹⁸(1514–1564), ders verdiği Padua Üniversitesi'nden Vesalius'un öğrencisi Anatomist Matteo Realdo Colombo¹⁹ (1516–1559), İtalyan anatomist Bartholomaeus Eustachius²⁰ (1500–1574), klinisyen Michelangelo Buonarroti, İngiliz klinisyen William Harvey (1578–1657)²¹ tarafından literatüre kazandırılmıştır.

Tükürük Bezlerinin Embriyoloji & Gelişimsel Anatomisi

Tükürük bezlerinin temel gelişim süreci; akciğer, meme dokusu ve böbreğin de oluşumunu sağlayan dallanma morfogenezinin bir örneğidir²². Tükürük bezinde olduğu gibi multiselüler organların gelişimi birtakım bağımsız mekanizmalar ile denetlenirken sürekli birbirinin klonu şeklinde çoğalan her yeni epitel tomurcuğu, orijininden ağaca benzer bir mimari ile kusursuz; ancak kompleks bir şekilde özellikli sinyal yolları sayesinde dallanır. Sinyal yolları yeni fonksiyonel proteinlerin üretimindeki her aşamada geri bildirimler ile sistemi revize ederler. Kraniyofacial gelişimde *sonic hedgehog (Shh)* yolağının²³ temel rolü üstlenmesine ek olarak, reseptörler ve ilişkili ligamanların diğer yolları da (fibroblast growth faktör ailesi gibi) kusursuz gelişim için hayatidir²⁴.

Altıncı haftada başlayan majör tükürük bezleri gelişiminin başlangıç yeri oral ektodermdir. Majör tükürük bezlerinin gelişimi üç aşamada gerçekleşir:

İlk aşama, primordial düzeneğin oluşması ile kendini gösterir. Epitelin defalarca katlanarak tomurcuklar oluşturması sayesinde kanallar dallanarak alt yapıyı oluşturur. İkinci aşamada lobül ve tübül kanalizasyonu ortaya çıkar. Eksternal yüzey ektodermal myoepitelyal hücreler ile; lümen ise silyalı epitel hücreleri ile kaplanır²⁵. Embriyolojik hayatın yedinci haftasında ilkel asini ve distal kanallar myoepitel hücreler ile kaplanır. İnterstisyel bağ dokunun söz konusu yapılarda domine olması ile asini ve interkale duktusların maturasyonu üçüncü aşamaya geçildiğinin göstergesidir. Posterior

stomodiumun laterallerde bulunan masseter kasları oluşturan solid mezoderm kordlarına uzanması ile altıncı gestasyonel haftada tükürük bezlerinden ilki olan 'primordiyal parotid bez' oluşur. Solid kordlar duktuslara, duktuslar da sonlanmaları oluşturan asinilere doğru dallanır²⁶. Ağız tabanından dilin lateraline doğru ortaya çıkan küçük bez tomurcukları submandibular üçgendeki mylohyoid kasın posterioruna uzanarak submandibular bezi oluşturur. Üçüncü gestasyonel ayda çevresel mezenşimden bezin kapsülü gelişir²⁷. Dokuzuncu embriyonel haftada, ağız tabanındaki paralingual sulkusların içindeki multiple endodermal epitelyal tomurcuklardan sublingual bez yapılır. Sublingual bezin sublingual bağ doku ile infiltrasyonundan dolayı bir kapsülü olmadığı gibi, intraglandüler lenf nodları ve majör bir kanalı da yoktur. Onikinci intrauterin haftada üst solunum ektoderminin verdiği basit tübüloasiner üniteler minör tükürük bezlerini oluşturur.

Tükürük Bezlerinin Anatomisi

Parotis Bezi

Parotid Bezin Anatomisi

Parotid, tamamı seröz salgı üreten en geniş majör tükürük bezidir. Mikromimarisi tübuloasiner; makromimarisi, apeksi inferioru gösteren üçgen şeklinde tasarlanmış mepo-ekzokrin özelliktedir. Vertikalde ortalama 6 cm uzunluğa, horizontalde ortalama 3.3 cm genişliğe sahiptir. Ayrıca toplumun %20'sinde, her bir parotid kanalın üst sınırında ortaya çıkan, ana bezin yaklaşık 6 mm önünde, zygomatic arka uzanan daha küçük bir *aksesuar lob* vardır, ki bu yapı ana parotidden farklı bir histolojiye sahip olup seröz asiner hücrelere ek, müsinöz asiner hücreler de içermektedir²⁸.

Bezin superioru glenoid fossa ve temporal kemiğin zigomatik prosesi ile, bezin posteroosuperioru -dış kulak yolu ile bezin kapsülü arasında avasküler aralık mevcuttur-temporomandibular eklem ile komşudur. İnferiorda; parotid apeksinin horizontal düzlemde hyoid seviyesine kadar uzanacak şekilde mandibula köşesini aşarak digastrik üçgen ve beraberindeki submandibular bezin posterosuperioru ile komşulukları, varyasyon dahilindedir. Ayrıca parotid kapsülün derin fasyası medialde C1 vertebranın transvers prosesi, lateralde temporal kemiğin stiloid prosesi ile devamlılık halindedir.

Her bir bez boyundaki derin servikal fasyanın derin tabakasının devamı şeklindeki fibröz kapsül ile sarılıdır. Bu fibröz kapsül boyundan yukarı uzanıp dışından bezi sarar, içinden ise bezi yüzeysel lob (bezin %80'ini ihtiva eder) ve derin lob olmak üzere iki loba ayırıp sonra da önde masseter fasyayı oluşturur.

Derin servikal fasyanın derin tabakası; anteriorda zigomanın 1 cm inferiorundan masseteri yalayacak şekilde ilerleyip, bussinatör kası delerek ikinci üst molar dişlerin iz düşümüne gelecek şekilde yanağa ulaşırken, posteriorda stilomastoid çıkıntı ve timpanik alandaki temporal ve mandibular kemiğe uzanır. Bu bilginin ışığında derin lob tümöral cerrahilerinde stilomandibular ligaman önemli bir landmark halini alır. Özellikle tümörün

derin lobdan parafaringeal alana uzandığı durumlarda stilomandibular tenotomi ekspozur sağlaması açısından oldukça önemli bir manevradır²⁹.

Derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası ise *yüzeyel muskuloaponörotik sistemin* (SMAS) bir parçası olarak kabul edilir. Parotid kapsülün süperficial tabakası önde kalın ve fibrotik iken arkalara ilerledikçe incelerek şeffaf bir tüle dönüşür. Platysmanın üzerini örten fasya ile parotid kapsülün yüzeyel tabakasını örten fasyanın içinde platysmanın ince lifleri paralel olarak devamlılık gösterir. Facial sinirin periferik dalları ve parotid kanal, fasyanın bu iki yaprağı arasındaki gevşek selüler tabaka arasında uzanır. Kapsülün ön kenarı masseter kasın arka kenarını, kapsülün arka kenarı sternokleidomastoid kasın ön kenarını örter. N. auricularis magnus'un bazı terminal dalları da bezin yüzeyinde seyrederken her bir parotidin üst sınırında süperficial temporal vasküler yapılar uzanır. Süperficial temporal yapıların arka-derininden ise mandibular sinirin auriculotemporal dalı geçer. Periferik facial sinirin dalları bezin anterioruna doğru iyice yüzeyelleşir. Stenson kanalı da yatay olarak masseter kas boyunca ilerleyip, anteriorda buccinatör kası deler ve parotid papilla olarak sonlanır. A. süperficial temporalis'in bir dalı olan transvers facial arter de Stenson kanalının yaklaşık 1 cm altından kanalın izdüşümünde seyreder.

İki parotid bezin derin-medial yüzü de anteriorda masseter kasın üzerine, posteriorda mandibular ramusun köşesinden kondiline kadar uzanır. Bez, ramusu dairesel olarak sararken mandibula köşesinin posteromedialinde medial pterigoid kasın insersiyosu ile; stiloid prosesin çevresini sararken aşağıdan yukarıya doğru stiloglossus, stilohyoid ve stilofaringeus kaslar ile temas halindedir. Arkasında ise Sternokleidomastoid ve digastrik kasın posterior karnına doğru uzanır. Stiloid kaslar ve digastrik kas, bezi altında yatan internal jugular venden, eksternal ve internal karotid arterlerden, glossofaringeal, vagal, hipoglossal sinirler ve sempatik zincirden ayırır. Parotid yatakta yer alan kasların üzerini örten fasya; submandibular bezin süperficial lobunun posterior polünü, önde parotid bezinden ayırabilmek için iki adet ligament oluşturur: Stiloid çıkıntından mandibula köşesine uzanan stilo-mandibular ligaman ve hyoid kemiğe de uzanan mandibula köşesi ile stilohyoid ligaman arasındaki mandibulo-stilo-hyoid ligaman.

Parotid Bezin İçinden Geçen Önemli Anatomik Yapılar

Periferik fasiyal sinir, n. auriculotemporalis, v. retromandibularis ve a. carotidea eksterna derinden yüzeye doğru parotisin içinden geçer.

Periferik Fasiyal Sinir(PFS)

N.facialis, orta medial fossaya kemik dış kulak yolundan 11 mm inferiorda, digastrik kasın arka karnından 9 mm superiorda temporal kemiğin tabanındaki stilomastoid forameninden geçerek girer. Perifere gelindiğinde ise n. facialisin gövdesi, stiloid prosesin üzerinden anteroinferiora uzanarak bahsi geçen ilişkili kaslardan yaklaşık 13 mm uzaklıkta parotid bezin gövdesine girer. İlk olarak auricular kaslar ile birlikte stilohyoid bezi ve digastrik kasın arka karnını da innerve eden n.auricularis posterior dalını verir. Ana gövdesi ise parotid glandın içinde *pes anserinus* adı verilen yapıdan iki ana dal verir: Temporofacial dal ve Servikofacial dal. Bu iki ana dal da ardışık sinir liflerinin 6 ana tipte³⁰ anastomoz yaptığı(%94) *parotid pleksusu* oluşturduğu beş dal verir : *Temporal*, *zigomatik*, *bukkal*, *mandibular* ve *servikal* uç dallar.

Aurikulotemporal Sinirler

Infratemporal fossada yer alan trigeminal sinirin mandibular dalından çıkan arka uç, aurikulotemporal sinirdir. Lateral pterigoid kasın altından ve kondiler boynun medial kısmı ile sfenomandibular ligamanın arasından geçen bu sinir, parotid bezin anteromedial yüzeyinden girer ve superiorda temporomandibular eklem ile dış kulak yolu arasında yüzeyelleşir. Aurikulotemporal sinirin, cerrah için bir diğer önemli özelliği, PFS'nin temporofacial dalı ile çok sayıda bağlantı kurarak operasyon sırasında n. facialisin bu bağlantılar ile mobilitasını sınırlamasıdır.

Parotis Bezin Kanalı

Danimarkalı nöroanatomist Nicolaus Stenonius (1638-1686) tarafından ilk kez 1660'ta tanımlanan Stenson³¹ kanal, parotisin anterior sınırından çıkıp yatay olarak masseter kas üzerinden ilerler. İkinci üst molar diş hizasında buccal fat pad ve buccinator kası deldikten sonra kıvrılarak oral kavitedeki parotid papillada sonlanır. Stenson Kanalı

seyri, alar tabandan kommisüre çekilen çizgiye tragal kartilajdan çekilen bir hayali hatın orta 1/3'ü olarak tasvir edilir.

Parotid Bezin Lenfatik Drenajı

Üst derin servikal zincire drene olan pre-aurikular, intra-parotideal, derin-parotideal lenfoid istasyonlardan pre-aurikular lenf nodları, parotidin üzerini örten subkutanöz dokuda yer alırken tipik olarak facial sinirin dışında seyrederek.

Parotid Bezin İnnervasyonu

Pontin tegmentum'un(dorsal kısmı) salivatorius inferior çekirdeği, orta kulaktaki timpanik pleksus'a katılan glossofaringeal sinirin timpanik dalına uzantılar gönderir. Timpanik pleksustan çıkan n. petrosus minör, orta kraniyal fossanın içindeki temporal kemiğin petrozal parçasında seyredip foramen ovale'den çıkarak trigeminal sinirin mandibular dalının medial kısmında uzanan otik ganglion'a gelir. N. auricularis temporalis'e katılmak için otik ganglione'dan ayrılan post-sinaptik post-ganglionik dallar, parotid bezlerin parasempatik sekreto-motor innervasyonunu sağlar.

Parotid bezlerin sempatik innervasyonu superior servikal sempatik ganglionlardan sağlanır. A. meningea media'yı saran pleksusta ilerleyen sempatik lifler, otik gangliona uğramadan n. auricularis temporalis'e verdiği dallarla parotid bezlere sempatik uyarıyı ulaştırır. Parotid bez, ayrıca kendine kan akımı sağlayan arterlerin çevresindeki pleksuslar ile de sempatik uyarı alırlar.

Parotis çevresi bağ dokularından duyu alan sensoral lifler, proximalde otik ganglionu sinaps yapmadan geçerek, trigeminal sinirin mandibular dalının da katıldığı n. auriculotemporalis'e duyu lifleri verir. Parotisin kendisi de duyusunu n. auricularis magnus yolu ile gönderir.

Submandibular Bez

Submandibular Bezin Anatomisi

Submandibular bez küçüğü, posteriorda ağız tabanında yer alan derin lop ve büyüğü, digastrik üçgende yer alan yüzeyel lob olmak üzere embriyolojik olarak tek bir epitelyal çıkıntıdan köken alan miks serö-müköz vasıftaki iki yalancı lobdan oluşmuş ikinci büyük majör tükürük bezidir.

Submandibular tükürük bezinin superficial lobu yüzeyden derine cilt, subkutan adipöz doku, platysma ve derin fasya ile örtülü olup; anteriorda digastrik kasın ön karnı, posteriorda stilomandibular ligaman, superiorda mandibula gövdesinin mediali, inferiorda ise stilohyoid ligamanın insersiyosu ve digastrik kasın intermediate tendonu ile temas halindedir. Superficial lob, a. ve v. facialisin yakın komşuluğunda, hyoid kemiğin majör kornundan köken alan derin servikal fasya ile kısmen çevrilmiştir. Derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası mandibulanın alt kenarına yapışıp ve superfisyal lobun alt yüzünü örterken, derin tabakası da yine mandibulaya yapışır ve superfisyal lobun iç yüzünü sarar. Superfisyal lobun iç yüzeyi; v. facialis, mandibula köşesinin altından halka gibi dolanarak alt dudak ve köşesine motor innervasyon sağlayan n. facialis'in mandibular dalı ve servikal dalı tarafından çaprazlanır. Superfisyal lobun dış yüzeyi, submandibular fossa olarak isimlendirilen medial pterigoid kasın da yapıştığı mandibulanın iç yüzeyindeki konkavite ile ilişki içindedir. A. facialis superfisyal lobun lateral yüzeyinin arka kısmındaki olukta ilerleyip medial pterigoid kasın mandibulaya yapışma noktasında açığa çıkar. Anteriorda n. mylohyoideus ve submental damarlar ile mylohyoid'den ayrılan superficial lobun iç yüzeyi; posteriorda stiloglossus ve stilohyoid ligaman ve farinksten ayıran glossofaringeal sinir ile ilişkilidir. Superficial lobun orta kısmı; v. lingualis profundus, n. lingualis tarafından ayrılan m. hyoglossus ile temas halindedir.

Superficial lobtan köken alan yalancı derin lop ise, m. mylohyoideusun serbest arka köşesinde bulunur ve sublingual bezin arkasına doğru uzanır. Submandibular bezin derin lobu, inferolateralde m. mylohyoideus; medialde m. Hyoglossus ve m. Styloglossus; superiorda n. lingualis; inferiorda ise v. lingualis profundus ve hypoglossal sinir ile uzanım gösterir.

Submandibular Bezin Kanalı

İngiliz anatomist Thomas Wharton³²(1614–1673) tarafından keşfedilmesine atfen Wharton Kanalı olarak adlandırılan kanal, m. mylohyoideusun posterior kenarının hemen arkasında, bezin superficial lobunun medial kısmında binlerce asiniden çıkan bir kanaldır. İntraglandular ductusların birleşmesi ile erişkinde 5 cm uzunluğa ulaşır. Superfisyal loptan posterosuperiora doğru ilerleyen kanal, m.mylohyoid ile m. hyoglossus arasında ilerlemeden önce derin lobda seyreder. M. hyoglossus üzerinde ilerlerken trigeminal sinirin mandibular dalının uç dallarından biri olan n. lingualis ve onikinci kafa çifti olan n. hypoglossus arasından geçer. Sublingual bez ve m. Genioglossus arasından geçen Wharton kanalı ağız tabanındaki lingual frenulumun her iki yanındaki sublingual papillalarda sonlanır.

Submandibular Bezin Beslenmesi ve Lenfatik Drenajı

Submandibular bezin arteriyel beslenmesi a. facialis ve a. lingualis ile sağlanırken; v. lingualis profundus tarafından venöz drenajı sağlanır. Submandibular bezin lenf nodları mandibula ile bez arasında yerleşmiştir. Lenfatik drenaj ise jugulo-omohyoid noda ve onun döküldüğü derin servikal lenfatik gruba doğrudur.

Submandibular Bezin İnnervasyonu

Submandibular bezin sekreto-motor innervasyonu sublingual-submandibular ganglion ve gland hilumundaki ek ganglion hücreleri ile sağlanır. Parasempatik sekreto-motor lifler pontin tegmentum'un(dorsal kısmı) salivatorius superior çekirdeğinden çıkar. Pre-ganglionik lifler n. facialis, corda timpani ve n. lingualis ile seyreder. N. lingualisin posterior lifleri üzerinden gangliona ulaşan uyarı, post-ganglionik lifler ile hem sublingual hem de submandibular bezlerin sekresyonunu regüle eder. Sempatik kökler a. facialisteki pleksustan köken alır. Superior servikal gangliondan gelen post-ganglionik sempatik vazomotor uyarılar ile bezi besleyen damarlardaki kan akışı regüle edilir. Sublingual ve submandibular bezlerin duyu innervasyonu sinaps yapmaksızın sublingual-submandibular gangliondan, n. lingualis'e, oradan da trigeminal sinir ile beyne iletilir.

Sublingual Bez

Sublingual Bezin Anatomisi

Büyük ölçüde muköz sekresyona sahip sublingual bez, m. mylohyoideus'un üzerinde yer alıp ağız tabanını saran fasya ile kaplıdır. Şekli bir larvaya benzeyen, majör tükürük bezlerinin en küçüğü olan bezin başı, ağız tabanının anteriorunda yerleşirken, sekresyonunu bu bölgeye *Rivinus Kanalı* ile boşaltır. Kuyruğu inferiorda m.mylohyoideus ve onun yapışma yeri ile, posteriorda ise oluk şeklinde submandibular bezin derin lobu ile temas halindedir ve sekresyonunu bu bölgeye, adını kaşifi Casparus Bartholinus³³ (1655-1738)'tan alan, *Bartholin Kanalı* ile sublingual karinkülde Wharton kanalına açılarak verir. Medialde m. genioglossus'a yaslanır; ancak bu kasla aralarından n. lingualis ve Wharton kanalı geçer.

Sublingual Bezin Beslenmesi, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu

A. facialisin submental dalı ve a. lingualisin sublingual dalından arteryal beslenmesini alan Sublingual bez, sublingual gangliondan parasempatik sekreto-motor innervasyonu alır. Lenfatikleri submental lenf nodlarına drene olur

Minör Tükürük Bezleri

Minör tükürük bezleri nazal kaviteden özefagotrakeal yapılara kadar tüm baş-boyun submukozasına ekilmiş, toplam tükürük salgısının %10'unu oluşturan sayıları 600 - 1 000 arasında değişen; oral dokunun lokal immünitesi, lubrikasyon ve tat duyusu fonksiyonlarına katkı sağlayan genellikle müköz vasıftaki ekzokrin bezlerdir.³⁴

Anatomik yerleşimlerine göre *labial, bukkal, palatoglossal, palatal, tonsiller, nazal kavite, nazofaringeal, laringeal, trakeal, retromolar* olarak gruplandırılırlar. Labial ve bukkal tükürük bezleri daha çok serömüköz sekresyon üretirken, palatoglossal tükürük bezleri müköz sekresyon üretir. Keşiflerine atfen isimlendirilen 3 minör tükürük bezi vardır:

Dilin ventral kaslarının ucunda yer alan minör serö-müköz tükürük bezleri *Blandin ve Nuhn tükürük bezleri*; sirkumvallat papillaların ortasındaki yarığa sekresyon gönderen pür seröz minör tükürük bezlerine *Ebner tükürük bezleri*; dilin lateralinde yer alıp

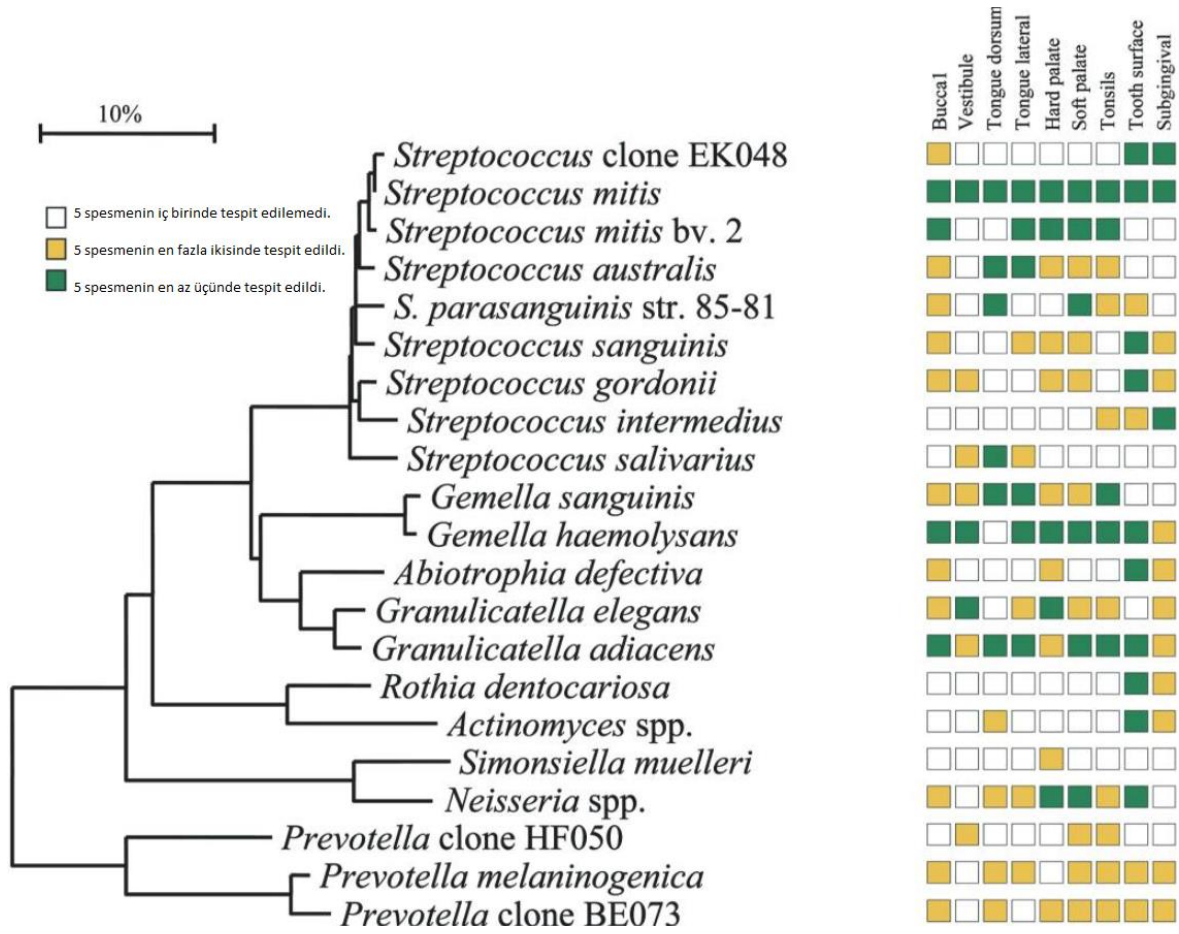
sekresyonunu dilin posterior dorsumunda lingual tonsillere akıtan pür müköz tükürük bezlerine *Weber tükürük bezleri* adı verilir.

Tükürük Bezlerinin Histofizyolojisi

Tükürüğün İçeriği

Tükürük H_2O , Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{++} , Mg^{++} , HPO_4^{2-} gibi inorganik ve üre, amonyak, ürik asit, glukoz, kolesterol, yağ asidi, protein gibi organik bileşenlerden oluşur. Elektrolitler ve sudan oluşan sıvı bileşen parasempatik stimulasyon ile, protein bileşen ise sempatik stimulasyon ile sentezlenir. %90'u sudan oluşan tükürük, izotonik üretildiği asinilerden duktuslara geçişte hipotonikleştirilir³⁵, bu sayede sodyum değerleri ne kadar dalgalanırsa dalgalansın tat tomurcuklarının farklı tatları algılaması ve oral mukozanın lokal immünitesini sağlayan müsin proteinlerinin kendisinden su çekerek mukozayı örtecek şekilde genişlemesi sağlanır.

Tükürüğün fonksiyonel molekülleri ise şunlardır: Antibakteriyel özellikteki amilaz, sistatin, histatin, müsin 1/2; antiviral özellikteki sitatin ve müsin 1/2; antifungal özellikteki histatin; tamponlayıcı özellikteki karbonik anhidraz, histatin; nişasta ve yağların ilk sindirimini başlatan amilaz ile müsin 1/2; mineralizasyonu sağlayan sistatin, histatin, prolinden zengin proteinler, staterin; lubrikatif özellikteki staterin ile müsin 1/2³⁶. Yine de tüm bu anti-mikrobiyal fonksiyonel moleküllere rağmen Şekil 1³⁷'de görüldüğü gibi başta *Gemella*, *Granulicatella*, *Streptococcus* ve *Veillonella* başta olmak üzere 700'ün üzerinde mutual bakteri tükürük florasını oluşturmaktadır.



Şekil 1 Oral kavitedeki bakteri florasının bölgelere göre sıklık ve dağılımı

Stimülatör vasıflı sitrik asit verilmesini takiben kallikrein, laktoferrin ve lizozimperoksidaz ihtiva eden³⁸ saf seröz salgı üreten parotis bezi asinilerinden elde edilen tükürüğün vizkositesi 1,5 cp'dir. Seröz vasıfta tükürük üreten asini ile "demülin" denilen ay şeklinde seröz hücre topluluklarına sahip; ancak temelinde müköz salgı üreten tübüllerin oluşturduğu submandibular bezden elde edilen serö-müköz vasıflı tükürüğün vizkositesi 3,4 cp'dir. Saf müköz salgı üreten sublingual bezden elde edilen müköz vasıflı tükürüğün vizkositesi 13,4 cp olarak tespit edilmiştir³⁹. Spontan tükürükte eser miktarda bulunan glukoz, bikarbonat ve üre; kişinin dehidrate kaldığı koşullarda tadın algılanmasını artırır⁴⁰. Tükürüğün normal pH'sı 6-7 (5,3-7,8) arasında hafif asidik olup; majör tükürük bezleri, tükürüğün hacim ve elektrolit bileşenini; minör tükürük bezleri ise kanın daha çok antikor ve enzim gibi bileşenlerini tükürüğe salar. Spontan tükürüğün akım hızı 0,1 ml/saniyenin altındadır; ancak günlük tükürük üretiminin %80-90'ı açlık, yemek kokusunu algılama ve yemeği tatma gibi stimülasyonlar ile gerçekleşir. Bahsedilen yollarla stimüle olan tükürük

akım hızı 7 ml/saniyeye kadar ulaşabilir, ki bu da günlük 1 - 1,5 litre tükürük salgılanmasına tekabül etmektedir⁴¹. Spontan tükürük üretiminin %71'i miks, yarı-aışkan salgısı ile submandibular beze; %25'i seröz, sulu salgısı ile parotid beze; %3-4'ü müköz, visköz sublingual beze aittir⁴².

Tükrüğün içeriğini değıştiren bazı unsurlar vardır:

Akım hızı, diurnal ritm, yaşla birlikte bezin atrofiye uğraması ve yerini progresif şekilde adipöz dokunun infiltre edişı ile nörotransmitter serbestleyici, kolin-esteraz inhibitörleri, alfa/beta sempatomimetik/litik, parasempatomimetik/litik nitelikli ilaçların kullanımı, kişinin hormon seviyeleri, beslenme tercihi gibi. Tükrüğe seröz içeriğini tübüler ya da globüler şekilli asiner hücreler verir. İnterkale kanallar, devamında çizgili kanalları, onların açıldığı intralobüler ve ekstralobüler kanalları döşeyen hücreler de K^+ ve HCO_3^- salgırlar. Döşeyici hücreler tükürüğü daha hipotonik hale getirebilmek içinse Na^+ ve Cl^- 'u reabsorbe ederken elektrolit içeriğini modifiye eder ve bir yandan da Immünglobulin A salgırlar.

Tükrüğün Fonksiyon ve Klinikte Kullanım Alanları

Tükrüğün fonksiyonları;

- Besin ve bakterilerden mekanik koruma,
- Oral yüzeylerin lubrikasyonu,
- Diş ve oro-özefageal yolağın korunması,
- Antimikrobiyal aktivite,
- Tat moleküllerinin çözünmesini sağlama,
- Konuşma, çiğneme ve yutmayı kolaylaştırma,
- Yutabilmek için besinin bolus haline getirilmesini sağlama,
- Nişasta ve lipidlerin sindirimini başlatma,
- Özefagial temizleme ve gastrik asidi tamponlamadır.

Bazı klinik tabloların monitörizasyonunda⁴³ tükürükten faydalanılabilir:

- Kardiyovasküler patolojilerde tükürük alfa-amilazın⁴⁴ kullanılması,
- Orofarinks posterior duvarındaki tükürük sürüntüsünden SARS-COVID-19⁴⁵ tespiti,
- Nörolojik, psikolojik⁴⁶ ve endokrinolojik⁴⁷ patolojilerde tükürükten steroidin serbest fraksiyonunun ölçülmesi,
- Özellikle oral malignitelerde suçlanan HPV⁴⁸, HIV⁴⁹ ve Helicobacter pylori'nin⁵⁰ varlığının tükürük ile belirlenebilmesi,
- Kronik renal patolojisi olan hastalarda tükürük Creatinin⁵¹ seviyelerinin belirlenmesi,
- Oral kavite malignitelerinin tükürükten erken tanı⁵² ve takibi,
- Meme malignite takibinde tükürükten CA 15-3⁵³ ve c-erbB-2⁵⁴ kullanımı,
- Kokain, Barbitürat, Opiat, Alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin monitorizasyonu⁵⁵

Tükürük Bezlerinin Patolojileri

Tükürük Bezlerinin Tümöral Olmayan Patolojileri

Tükürük Bezlerinin İnflamatuvar Patolojileri

Obstrüktif Patolojiler

Lithiazis

Organik glukoprotein, mukopolisakkarid, sellüler debris ile inorganik kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonatın tükürük kanallarında oluşturduğu mekanik obstrüksiyon nedeni ile özellikle yemekler sırasında tükürük bezinde ağrılı şişme atakları, bazen de proximalde göllenen tükrüğün bakteriyal enfeksiyonu ile komplike olabilen sialolithiazis tablosunun insidansı 1/5 000 - 30 000 arasındadır. Sigara kullanımı; tükürük amilazını, peroksidaz gibi antioksidanları ve tükürük akımını azalttığı için sialolithiazis için ispatlanmış bir risk faktörüdür⁵⁶. Sialolithiazis hala submandibular gland eksizyonunun en sık göreceli endikasyonu olsa da, sialoendoskopi⁵⁷ ile taşın çıkartılması ya da tolere edilemeyecek şiddette semptomlar gelişene kadar takip edilmesi en mantıklı seçeneklerdir. Sialoendoskopi başarısı 4mm'nin altındaki taşlarda %97 iken, 4 mm ve üzerinde başarı %35'lere kadar düşer⁵⁸.

Striktür

Her dört tükürük bezi kanal obstrüksiyonundan birinin nedeni striktür olmasına rağmen, ayırıcı tanıda çok akla getirilmediği için az tanı alan bir antitedir⁵⁹. Sialografi ile striktürün uzunluğu belirlendikten sonra, lakrimal kanal dilatasyonu için kullanılan prob ile Wharton kanal papillasının genişletilmesini takiben 0.012 inch'lik sialografi kateteriyle 2 dakika boyunca 12×10^5 P'lık bir basınç ile duktal dilatasyon sağlanıp, girişim sonrası limon suyu verilerek tükürüğün drenajının sağlandığı bir çalışmada duktuslarda post-op 1 yıllık takipte dahi duktal drenajın fizyolojik kaldığı gösterilmiştir⁶⁰.

Tükürük Bez Kanal Tümörleri

Striktür ya da lithiazis ile karışması bakımından ayırıcı tanı için biyopsi alınması önemlidir. İleriki sayfalarda daha ayrıntılı incelenecektir.

Juvenil Rekürren Parotit (JRP)

Kabakulak aşılması nedeni ile en sık karşılaşılan pediatrik parotis bezi hastalığı haline gelen JRP, genellikle 4 ay - 16 yaş (5-7 yaşta pik gösterir) arası erkeklerde ateş, eşlik eden tek ya da iki taraflı parotis bezinin ağrılı şişmesi, parotis bezini örten cildin kızarması ve Stenson papillasının dilate ve beyaz-sarı mukopürülan drenaj ile çevrili olduğu rekürren parotit ataklarıdır. Epizodlar her 4 - 8 haftada bir gerçekleşir; ancak genellikle 24 - 48 saat içinde kendini sınırlasa da, inflamasyon 1 - 2 haftaya kadar uzayabilir. Tanı; tekrarlayan epizod atakları ve klinik bulgular ile konulabildiği gibi, USG' de tipik *diffüz ödeme eşlik eden multiple hipoekojenik polikistik görünüm(sialektazi)*, Sjögren ve Sarkoidozun ekarte edilmesi açısından patognomoniktir. USG'nin suboptimal kaldığı durumlarda Sjögren için anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB ile sarkoidoz için ACE bakılabilir. Sialoendoskopi yardımı ile duktusun izotonik salin ile irrije edilerek genişletilip, hidrokortizon vermenin akut semptomları anlamlı ölçüde azalttığı bilinmektedir⁶¹.

Tükürük Bezlerinde Kserostomi

İlacın Tetiklediği Hiposalivasyon

Antihipertansif, antihistaminik, antidepresanlar nörofarmakolojik hiposalivasyona neden olurlar. Tezin konusu ile ilişkili olmadığı için ayrıntısına girilmeyecektir.

Yaş ile ilişkili Hiposalivasyon

65 yaş ve üstü erişkinlerde kserostomi sıklığı %30⁶² olup; ilaç yan etkisi, baş-boyun bölgesine alınan radyoterapi ve parotid parankiminin yaşla adipöz dokuya dönüşmesi en sık sebeplerdir⁶³.

Sialozis, Sialadenozis, Sialoadenozis

Demyelinizan nöropati nedenli nöral disregülasyon sonucu parotid parankiminin sellüler hipertrofisine ara sıra submandibular bezlerin, nadiren de minör tükürük bezlerinin de dahil olduğu parotid bezlerin bilateral, ağrısız, yaygın non-inflamatuvar, non-neoplastik, fluktuant olmayan, beslenmeden bağımsız şişmesidir. Genellikle diyabet(diyabet ve glukoz intoleransı olan 200 hastanın %24'ünde belirlenmiştir⁶⁴), metabolik sendrom, alkolizm⁶⁵,

kronik emezis ile seyreden bulimia⁶⁶, malnutrisyon, antihipertansifler, naproksen, valproat ve hepatopatolojiler(siroz, üremi)⁶⁷ gibi endokrinolojik- metabolik hastalıklar ile ilişkilidir.

Ağrılı epidemik parotit; kserostomi, kseroftalmi ve ilişkili serum antikorlarının yükseldiği Sjögren; hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyon, bilateral parotid şişmesi ile seyreden Sarkoidozis; lenfoproliferatif infiltrasyon ve lenfoepitelyal kistleşmenin görüldüğü bilateral parotid şişmesine neden olan HIV; Non-Hodgkin lenfoma ayırıcı tanıları ekarte edilmelidir.

Sialadenit

Bakteriyel kaynaklı Sialadenitler

Akut Süpüratif Sialadenit

Bakteriyostatik aktivitesi submandibular bezden düşük olan parotisin ağrılı, gergin şişliğinde parotid alana masaj ile Stenson papillasından pürülan drenajı takiben hastanın rahatlaması, akut süpüratif parotiti düşündürür. Staphylococcus aureus açık ara en sık toplum kaynaklı etken iken Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae gibi gram negatif aeroblar da dikkate alınarak immünkompetan hastalar için oral Klindamisin (3*450 mg) Siprofloksasin (2*500 mg), steroid ve NSAID eklenir. Ancak MRSA risk faktörüne sahip, nozokomiyal nedenli ya da immünkompromize hastalara uygulanacak intravenöz tedavi farklıdır. Ayrıca özellikle dehidrate kalmış prematür yenidoğanların submandibular bezlerinde de akut süpüratif sialadenit tablosu klinik bulgular ışığında akılda tutulmalıdır.

Kedi Tırmığı Hastalığı

Genellikle küçük çocuklara ve genç erişkinlere kediler yolu ile bulaşan, inokülasyon komşuluğundaki (en sık aksiller, epitrokleal, servikal, supraklavikular, submandibular alanlarda) lenf nodlarına yerleşen gram-negatif Bartonella henselae'nın, tükürük bezlerine yayılması sonucu gelişir. Anti Bartonella henselae Ig M, akut tanıda yeterli bir serolojik belirteçtir. İlk gün, 10 mg/kg/gün; kalan 4 gün, 5mg/kg/gün oral Azitromisin ile toplamda beş günlük tedavi komplike olmayan durumlarda yeterlidir. Lenfadenopati antibiyoterapiye rağmen haftalarca sebat edebilir.

Aktinomikozis

Kemiğe yapışık, hafif gergin, tümör benzeri kitleler ile başvuran akut süpüratif form, subakut form ve yavaş ilerleyen kronik endüryasyon formu olmak üzere üç ayrı klinik formu olan, Actinomycetes ailesinin neden olduğu tükürük bezi çevresindeki lenf nodlarını tutan bir sialadenit tablosudur. Her 6 saatte bir 1 000 000 – 6 000 000 ünite/gün IV Penisilin G ile 10 günlük tedavi, komplikasyonlar açısından takip ile yeterli olacaktır.

Viral kaynaklı Sialadenitler

Kabakulak Virüsü

Paramiksovirüslerden Rubulavirüs ile enfekte kişilerin tükürükleri ve nazal sekresyonlarından aerosol yolla bir diğerine bulaşan Kabakulak virüsü, 2-3 hafta inkübasyon süresine sahiptir. Semptomların başlamasından önceki 3. günden, parotisin şişmesinden sonraki 7. güne kadar devam eden bulaştırıcılığa sahiptir. Stenson papillasından püy drene olmaz. %85'i, 15 yaş altı çocukları tutan virüs, 4 - 6 yaşta pik yapar. Toplumun %95'i aşılama sayesinde aktif immüniteye sahiptir. Orşit (yakalanan genç erkeklerin %25'i), 1/20 000 prevalans ile sensörinöral işitme kaybı (çocuklardaki edinilmiş sensörinöral işitme kaybının en sık nedeni) ve meningoensefalit gibi komplikasyonlara sahiptir. Gebeliğin ilk trimestrında yakalandığı takdirde mortal, sonraki trimestrlarda yakalandığında fetal endokardiyal fibroelastozis gibi komplikasyonlar ile mortal seyredebilir. Sadece asetaminofen verilerek ve soğuk uygulama ile komplikasyon varlığına yönelik takip etmek yeterlidir.

Diğer Virüsler

Bir çocukta görülebilecek izole, ağırlı parotis şişliği; sporadik Rubulavirüs dışında Influenza, Parainfluenza tip 1 ve 3, Ekovirüs ve LCMV gibi nedenlerle de olabilir.

Tükürük Bezlerinin Otoimmün Patolojileri

Sjögren Sendromu(SS) – Otoimmün Epitelitis

Prevalans 43/100 000, insidansı 7/100 000 olan ekzokrin bezlerde *fokal lenfositik infiltrasyon* ile karakterize sicca sendromundan extra-glandular sistem tutulumuna kadar değişken klinik spektruma sahip, kadınlarda 14 - 24 kat daha fazla görülen otoimmün bir hastalıktır⁶⁸. Önceden sağlıklı olan bireyde sadece sicca sendromu oluşu *primer SS*; RA, Ssc, SLE ile birlikteliği ise *sekonder SS* olarak isimlendirilir. Primer SS'li hastaların %95'inde en sık tanıya götüren semptom olan kserostomi - oral kuruluk hissi - mevcut olup, kseroftalmi, vücudun dışı açılan diğer mukozalarında kuruluk, disfaji, lokal Candida, diş çürümesi, angular çeliit, başlangıçta tek taraflı sonrasında bilateral hale gelen parotid ve submandibular bezin kronik veya epizodik şişme atakları diğer semptomlardır. İntermitant simetrik artrit, vaskülit, interstisyel pulmoner hastalık, kronik Hepatit C'nin endemik olduğu coğrafyalarda primer biliyer siroz, hepatit, kronik pankreatit, glomerulonefrit, duysal periferik nöropati, mononöritis multiplex, myelopati de ekzokrin bezler dışındaki tutulumlara örneklerdir.

Sjögren tanısında tükürük ve lakrimal sekresyon miktar ve akım hızının düşmesi yanı sıra sitopeni, ANA>1:80, Anti-Ro/SS-A ve La/SS-B, Romatoid faktör pozitifliği, hipokomplementemi, kriyoglobulinemi, monoklonal immünoglobulin gibi bulgulara ek olarak en az 4 lobülün dahil edildiği minör tükürük bezi biyopsisinde perivasküler ve periduktal alanlarda 50'den fazla lenfositin küme halinde duruşu patognomoniktir.

HIV ve HCV'nin tükürük ve lakrimal bez parankimlerini lenfosit ile infiltre etmesi, sarkoidoz ve tüberkülozun neden olduğu granülomlar, amiloidozis ve tümörler de mukoza kuruluşu yapacağı için Sjögren zannedilerek tedavide geç kalınabilir. Yine üremi, diabetes mellitus, bulimia, Mikulicz Sendromu ile iyod, fenilbutazon, propiltiourasil gibi ilaçların parotis bezinin genişlemesine neden olarak Sjögren ile ayırıcı tanıya girmesi gerekir.

Nekroza giden Metaplaziler

Kistik Hastalıklar

Kist Hidatik

Echinococcus granulosus'un endemik olduğu bölgelerde post-operatif doku kültürü ve patoloji ile tanı alır.

HIV psödokisti

HIV ile enfekte kişilerde parotid bezi, CMV ve Adenovirüs gibi fırsatçı virüsler nedenli multiple lenfoepitelyal kistler ile şişebileceği gibi, insidansı artan solid tümörlerden biri de aynı tabloya yol açabilir. USG eşliğinde inflame alandan İİAB alınarak makrofaj-lenfosit karışımı seröz bir sıvı ya da malign sitolojik hücrelerin varlığı ile ayırıcı tanıya araştırılmalıdır.

Granülomatöz Hastalıklar

- Tüberküloz

Akut inflamatuvar lezyon ya da *kronik tümöröz lezyon* gibi klinik bulgu verir. Non-tüberküloz mikobakterilerden immün yetmezlikli erişkinler ve 2-5 yaş arası infantlar da etkilenir. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare ve Mycobacterium scrofulaceum'un klasik PPD testleri ile yalancı negatif sonuç vermesi nedeni ile terapötik eksizyonel *biyopsinin ARB ile boyanması*, pozitif çıkanlarda *PCR* çalışılması ya da serolojik olarak Quantiferon-TB'den farklı olarak *Quantiferon-TB Gold⁶⁹ (QFT-G)* çalışılması gerektiği hatırd tutulmalıdır.

- Sarkoidozis

Etkilediği organlarda T lenfosit, mononükleer fagosit ve non-kazeöz granülomların birikmesi ile karakterize bu sistemik hastalıkta, tükürük bezleri de -en çok parotis- etkilenir. *Azalmış amilaz ve kallikrein ile artmış ACE seviyelerinin yanı sıra sensitivitesi düşük olsa da non-kazeöz epitelyal granüloma varlığını kanıtlamak için parotis ya da minör tükürük bezlerinden de biyopsi alınabilir.* İlk kez 1909 yılında Oftalmolog Heerfordt'un⁷⁰ vaka

serisini sunarak tanıttığı *üveoparotid ateş*; parotid genişlemesi, fasial palsi ve anterior üveit ile karakterize, sarkoidozun yirmili yaşlarda görülen nadir bir formudur.

- Crohn Hastalığı
- Miescher-Melkersson-Rosenthal sendromu

Rekürren periferik fasial paralizi, gode bırakmayan oro-fasiyal ödem, fissürlü dil triadı ile karakterize nöro-muko-kutan hastalık

- Dev hücreli Sialadenit
- Ksantogranümatöz Sialadenit
- Wegener Granümatozisi
- Churg-Strauss Granümatozisi
- Post-sialografik Sialadenitis
- İnflamatuvar psödotümör

- *Eosinofilik Granuloma*

- *Kimura⁷¹ Hastalığı*

Eozinofili, yükselmiş serum IgG ile baş-boyunda ağrısız subkutanöz şişliklerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık

- *Eosinofilinin eşlik ettiği anjio-lenfoid hiperplazi*

- *Rosai-Dorfman⁷² Hastalığı*

Histiositofiliye ek oluşan servikal lenfadenopatilerde histiositlerin birikimi ile giden aylar-yıllar içinde spontan remisyon gösteren klinikopatolojik antite

Benign Yumuşak Doku Lezyonları

Hemanjioma

İnfantların en sık benign tükürük bezi tümörü olup, kız çocuklarında iki kat daha fazladır. Sıklıkla parotis bezinde görülürler. İlk zamanlar çok hızlı büyüseler de zamanla involüsyona uğrarlar. Steroid enjeksiyonu, endovasküler terapi ya da propranolol kullanılan diğer ajanlardandır.

Lipoma/Sialolipoma

Erkeklerde ve parotis bezinde daha sık izlenir. Literatürde rekürrens tanımlanmamış olup basit rezeksiyonu yeterlidir.

Nodüler Fasiit

Parotis bölgesine travmaya sekonder kendini sınırlayan lezyonlardır.

Neoplazi Göstermeyen Epitelyal Lezyonlar

Sklerozan Polikistik Adenozis

%70 parotiste yer alan ağrısız, yavaş büyüyen lezyonlar memenin fibrokistik değişikliği ve sklerozan adenozisine benzer histolojik özelliktedir. Malign transformasyon, multifokalite özelliğine ek %11 rekürrens riskleri mevcuttur.

Nodüler Onkositik Hiperplazi

HPV 53'ün yol açtığı mitokondriyal mutasyonun suçlandığı onkosit ve berrak hücrelerden oluşup %85 kadınlarda izlenen, bilateral de olabilen benign lezyonlardır.

Lenfoepitelyal Sialadenitis

Sjögrenin kardinal komponentlerinden biri olup, parotis ve submandibular bezde görülen otoimmün bir lezyondur. 40-80 yaş arasında, kadınlarda iki kat fazla görülür. Bu hastalığa sahip kişilerde MALT ya da diğer malign lenfomalara yakalanma riski sıktır.

İnterkale Kanal Hiperplazisi

Hematolenfoid Tümörler

En sık MALT Lenfoma, ikinci en sık Folliküler Lenfoma (%8-30) ve görece daha agresif giden Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (%7-27) üçüncü en sık görülen tükürük bezi lenfomasıdır. Prekürsör lezyonu Lenfoepitelyal sialadenitis olan MALT lenfomanın ortaya çıkma ihtimali Sjögrenli hastalarda 5-20 kat daha fazla olup kadınlarda daha sık izlenir. 5 yıllık tam kür %54, sağ kalım ise %82-95'tir.

Tükürük Bezlerinin Mukoselleri

Sublingual Mukosel (ranula) Sublingual bez ya da izole aksesuar tükürük bezinden çıkan ağız tabanında karşılaşılan mukoseldir. M. mylohyoideus'un altına gömülecek şekilde

flukte oluşu ile karakterizedir. Kistin total eksizyonuna, rekürrensini engellenmesi için sublingual bezin tam rezeksiyonu da eklenmelidir.

Tükürük Bezlerinin Gelişimsel Anomalileri

Tükürük bezinin aplazisi ya da hipoplazisi ile ilişkili bazı sendromlar şunlardır:

- Lakrimo-aurikulo-dento-dijital sendrom (LADD ya da Levy-Hollster Sendromu),
- Okülo-aurikulo-vertebral spektrum,
- Ektrodaktili Ektodermal displazi ile giden yarık damak/dudak Sendromu,
- Down Sendromu,
- Klinefelter Sendromu,
- Treacher-Collins Sendromu

Bunun yanı sıra majör Tükürük bezi aplazisi; Parotid bez aplazisi; Submandibular bez aplazisi; Ektopik tükürük bezi; Tükürük kanal atrezisi; Aksesuar tükürük kanalı; Duplike tükürük kanalı klinikopatolojik antiteleri de tükürük sistemine dair gelişimsel anomalilerdir.⁷³

Tükürük Bezlerinin Tümöral Patolojileri

Tükürük Bezi Patolojileri, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 Baş – Boyun Tümörleri Taksonomik Sınıflandırması'na göre⁷⁴ incelenecektir.

Tükürük Bezlerinin Tümöral Patolojilerinin Epidemiyolojisi

Tükürük bezi neoplazmları 2,5 - 3/100 000/yıl insidans hızı ile, baş-boyun bölgesi tümörlerinin %3 - 6'sını teşkil eder. Türkiye'de 2009 - 2013 yılları arasında %91,46'lık histolojik tanı oranı ile kayda girebilen baş boyun maligniteleri (n: 16 658), tüm maligniteler içinde %5,6'lık (İngiltere'de aynı zaman diliminde %9⁷⁵, ABD'de %1'den az⁷⁶) pay ile karşımıza çıkmaktadır.

Tükürük bezi maligniteleri ise tüm baş-boyun malignitelerinin %4,42'sini⁷⁷ (ABD'de %3-6)⁷⁸ oluşturmaktadır. Türkiye'de kayda geçebilen malign tükürük bezi vakaları; 2013-2018 arasında 1239 adet yeni tanı (prevalans: 1,51/100 000), sadece 2018'de 511 adet

yeni tanı (insidans: %0,24) kayıtlara geçmiştir. Yine 2018’de tükürük bezi malignitesi nedeni ile 99 kişi vefat etmiştir⁷⁹.

Tükürük Bezleri Tümöral Patolojilerinin Etiyolojisi

Tükürük bezi tümörlerinde yaş en önemli risk faktörlerinin başında gelmekle birlikte, her üç tükürük bezi malignitesinden ikisi 55 yaş üstünde, ortalama tanı yaşı 64’tür. Literatürde tükürük bezi tümörlerinin kadınlarda görülme sıklığı göreceli daha sıktır. Türk Halk Sağlığı Kurumu’nun istatistiklerine göre, 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde tükürük bezi malignite prevalansı ortalamanın üzerinde seyrederek rölatif risk 65-85 yaş arası 7 kat, 85 yaş ve üstü erkeklerde 12 kat fazladır. Kadınlar ise 65-85 yaş arası 4 kat, 85 yaş ve üstünde 5 kat daha sık tükürük bezi tümörü tanısı almaktadır⁷⁷.

Baş-boyun malignitelerine yönelik radyoterapi ya da ultraviyole ışık tedavisi, düşük doz da olsa dental X-ray maruziyeti majör tükürük bezi neoplazmlarına yakalananlarda en yüksek risk faktörleridir. Erkeklerde sigara ve alkolün aşırı seviyede tüketimi yine risk faktörü olarak saptanmış olup, kereste işlerinde çalışanların üst solunum-sindirim yollarında kronik talaş maruziyeti, nikel, silika, kuaförlerin kullandığı saç boyası ve saç spreyi⁸⁰, kozmetik sektöründe ve deri tabaklamada kullanılan kimyasallar, Hodgkin lenfoma hastaları (RR: 4 kat)⁸¹ ve HIV⁸² ile enfekte kişilerin de tükürük bezi tümörlerine yakalanma sıklığı görece fazladır⁸³. Özellikle HIV ile enfekte kişilerde artan sıklıkta bilateral parotid lenfoepitelyal lezyonlarına rastlanırken sanılanın aksine EBV değil; *HPV-16*’nın da özellikle *Warthin*, *Adenoid kistik karsinoma* ve *Adenokarsinoma* tümörlerindeki varlığı tespit edilmiştir⁸⁴.

Tükürük Bezi Benign Tümörleri

Pleomorfik Adenoma (PA)

Tükürük bezlerinin en sık benign tümörü olup, 30-70 yaş arası pik yapar ve kadınlarda iki kat sık görülür. Radyasyona maruz kalmış bireylerde 15-20 yıl sonra artmış insidans bildirilmiştir. En sık parotid, sonrasında damak ve submandibular bezde yerleşim gösterir. Parotisin derin lobuna yerleşen PA, retrotonsiller kitle ya da parafaringeal alan tümörü zannedilebilir. Miks tümör olarak da anılmasının sebebi kendine has epitelyal ve myoepitelyal/stroma içeriklerini aynı anda bulundurmasından ileri gelir. Enükleasyon önerilmeyip 40 mm altında çapa sahip PA'lara multisentrisite özelliklerinden dolayı rekürrens riskini %1-4'lere indiren superficial parotidektomi önerilmektedir. Enükleasyon önerilmemesinin nedeni, küratif olmasına karşın enükleasyonun tümörün intra-operatif parçalanması ve ameliyat sahasına tümör içeriğinin bulaşması riskini %20-45 oranlarına çıkarmasıdır, ki intra-operatif PA ruptürü %26,9; intra-operatif tümör içeriğinin ameliyat sahasına bulaşması %80 rekürrens ile sonuçlanır⁸⁵. Malign transformasyon oranı %6,2 olup multiple rekürrens, erkek cinsiyet, ileri yaş ve tümörün derin loba yerleşmesi kötü prognostik faktörlerdir. *Metastaz yapan Pleomorfik Adenom* adında özel bir antitesi vardır ki, bu tip uzak kemiğe, baş-boyun bölgesine ve akciğere metastaz yapsa da prognozu iyidir.

Myoepitelyoma

En sık parotis ve sert damakta görülür. Nadir olan nüksleri post-op rezidü kalması ile ilişkili olup malign transformasyon riski vardır.

Bazal Hücreli Adenoma

Membranöz alt tipi karsinoma transformasyon riski taşır.

Warthin Tümörü

Warthin tümörü, 50-70 yaş arası pik yapan, beyaz erkeklerde daha sık görülebilen, sigara içenlerde rölatif riskin 5-10 kata kadar arttığı, ikinci en sık (%5-15) benign tükürük bez neoplazmidir. PET taramalarında yüksek FDG tutması yanısıra otoimmün hastalıklar ile birlikteliği ve HPV-16 ile de ilişkisi saptanmıştır. En sık parotis bezinin kuyruğunda görülüp,

multisentrisite, senkronizasyon (eş zamanlı), bilateralite (%10) ya da metakronizasyon (tedavi sonrası ikinci ya da üçüncü primer) aynı taraf ya da bilateral şekilde rekürrens özelliği akılda tutulmalıdır.

Onkositoma

Nadir; ama 60-80 yaş arası, özellikle kadınlarda rastlanan benign bir tümör olan, yüksek mitokondriyal içeriği ile diğerlerinden ayrılan onkositoma aynı Warthin tümörü gibi PET taramalarında yüksek FDG tutması ile tanınır.

Lenfadenoma

Reaktif lenfoid dokuya eşlik eden bifazik proliferasyona sahip epitel hücrelerden oluşup, tam rezeksiyonla kür sağlanır. Rezidü kalırsa Lenfadenokarsinom'a transformasyon riski taşır.

Kistadenoma

Kadınlarda daha sık rastlanan ve iyi prognozlu olan Kistadenom; kendini en sık parotid (%50), dudak ve bukkal mukoza'da, kistik natürde, düzgün yüzeyle nodül şeklinde gösterir.

Sialadenoma Papiliiferum

Sert damak ve bukkal mukozadaki minör tükürük bez kanallarını döşeyen epitel hücrelerinin kanal içine proliferasyonu sonucu kronik ekzofitik lezyonlar ile kendilerini gösterirler. Parotid lezyonları üzerindeki deride malignite zannedilebilecek tarzda *ülserie permeasyon* yapabilir.

Duktal Papilloma

İntraduktal ve inverted duktal papilloma olarak iki alt sınıfa ayrılıp, HPV ve massikatör alana travma ile ilişkilendirilmişlerdir. Ağrısız submukozal nodül görünümünde alt dudak, bukkal mukoza, ağız tabanı, damak ve dilde yerleşirler.

Sebase Adenoma

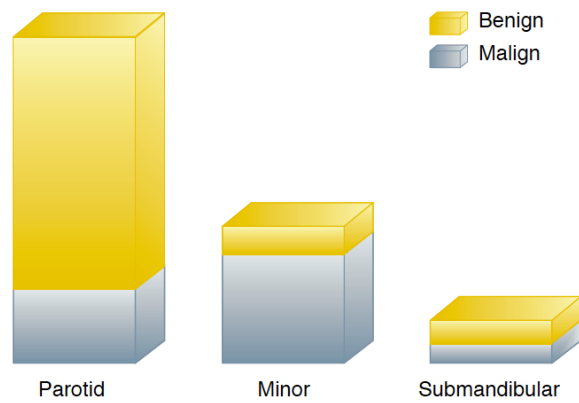
%48 parotis, %39 bukkal mukoza, alt molar, retrotrigonal bölgede yerleşen tam rezeksiyon ile kür sağlanabilen squamöz diferansiyasyona eşlik eden kistik değişiklikler ile tanımlanan sebase hücreli tümörlerdir.

Kanaliküler Adenoma ve Diğer Duktal Adenomalar

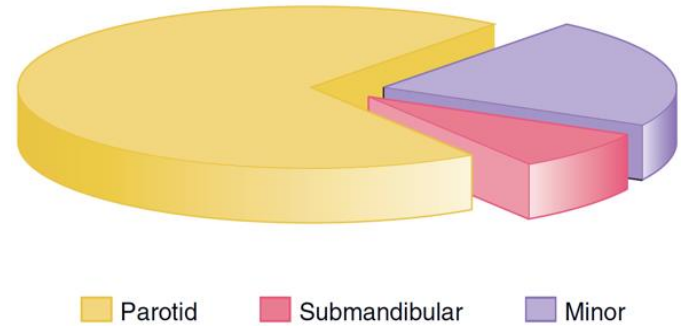
Hücreden fakir vasküler stromada anastomoz yapan kordlar ile birbirine bağlanan duktal epitelyal neoplaziler olup, 40-70 yaş arası erkeklerin minör tükürük bezlerinde - özellikle üst dudak ve bukkal mukozada- görülürler. Multisentrisite ve bilateral senkronik özellikleri olsa da prognozları mükemmeldir.

Tükürük Bezi Malign Tümörleri

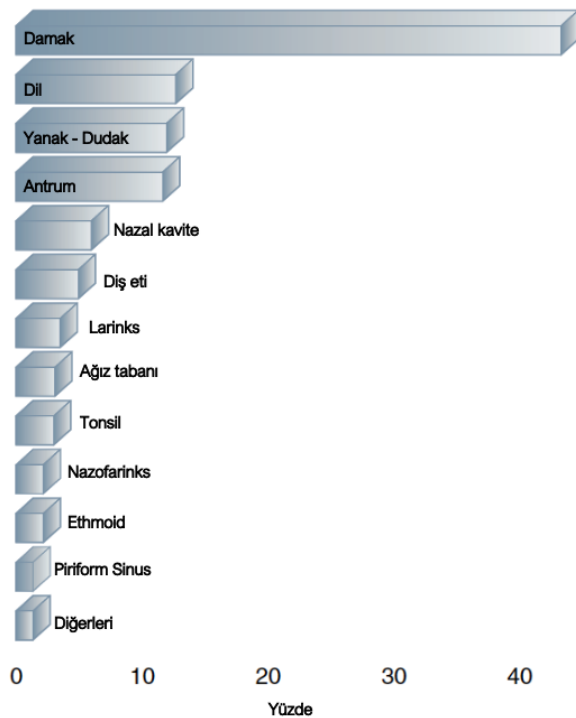
Malignite insidansı parotis bezinde %25, submandibular bezde %50 ve minör tükürük bezlerinde %80'dir (Şekil 2⁷⁸). Tüm tükürük bezlerini hesaba kattığımızda ise bu gruba ait malignitelerin %65'i parotisten, %8'i submandibular bezden, %27'si minör tükürük bezlerinden gelişir (Şekil 3⁷⁸). Minör tükürük bezleri kendi içinde değerlendirildiğinde en sık malignite bölgesi sert damağın mukozası ve takiben oral kavite ile paranazal tümörlerdir (Şekil 4⁷⁸). Tükürük bezi malignitelerinin histolojik dağılımı Şekil 5⁷⁸ 'te görselleştirilmiştir.



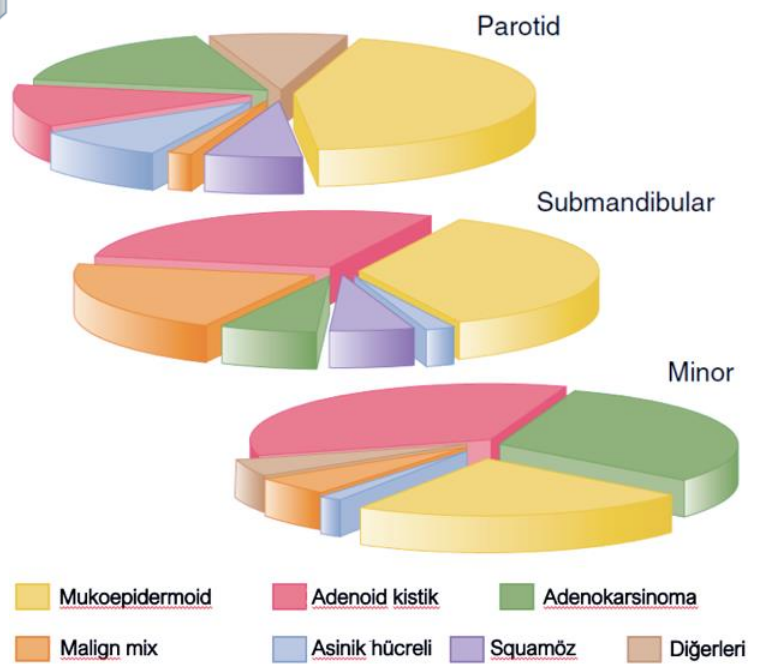
Şekil 2 Tükürük bezleri neoplazmları insidansı ve natürü



Şekil 3 Major ve minör tükürük bezleri arasında tümör prevalans dağılımı



Şekil 4 Minör tükürük bezi tümörlerinin yerleşime göre yüzde dağılımı



Şekil 5 Tükürük bezi malignitelerinin histolojik dağılımı

Mukoepidermoid Karsinoma(MEK)

Çocukluk çağında alınan kemo/radyoterapi kanıtlanmış risk faktörüdür. Tükürük bezi malignitelerine baktığımızda ise en çok karşılaşılan malignite olan *düşük* (yavaş büyüyen) - *orta* (lokal agresif) - *yüksek* (lokal agresyona ek, artmış bölgesel nodal metastaz riski) evreleriyle sınıflandırılan mukoepidermoid karsinomalar en sık parotiste görülürken; maksillada minör tükürük bezlerinin, mandibulada majör tükürük bezlerinin oturduğu fossalardan (intraosseöz⁸⁶ mukoepidermoid tükürük karsinomaları) da gelişebilirler. Kistik intraoral MEK, mukosel zannedilerek vakit kaybetme riski vardır.

Adenoid Kistik Karsinoma

Adenoid kistik karsinomalar, submandibular bez ve minör tükürük bezlerinde karşılaşılan en sık malignitedir ve yüksek nörotropizmleri nedeniyle perinöral invazyona⁸⁷ yatkındırlar. O nedenle hastalar hissizlik, uyuşukluk, ağrı ile fasial ve dil paralizi ile başvurabilirler. Adenoid kistik karsinomalar aynı zamanda lenfatik metastazdan çok ve önce hematojen metastaz (özellikle pulmoner, kranial ve osseöz) yapması ile bilinirler⁸⁸. Akciğer kanseri ön tanısı ile biyopsi alınan tümörlerde Adenoid Kistik Karsinoma'nın uzak metastazı ile karşılaşmak mümkündür.

Asinik Hücreli Karsinoma

Tükürük bezi malignitelerinin %10'unu oluşturan asinik hücreli karsinoma kliniği hızlı seyretmeyen; ancak multinodülite özelliğinden dolayı ani, beklenmeyen şekilde yüksek evreye ulaşabilen bir malign antitedir.

Polimorfoz Adenokarsinoma

Genellikle minör tükürük bezlerini tutup, %60'ı damağa yerleşir. Diğer sık yerleşim alanları bukkal mukoza, retromolar trigon, üst dudak ve dil kökü olup; majör tükürük bezleri, lakrimal bezler, nazofarinks ve nazal kavite de çok nadir yerleştikleri alanlardır.

Berrak Hücreli Karsinoma

Genelde intraoral -damak ve dil kökü- yerleşimli olup hastalar ağrılı, ülser, kemik ve yumuşak dokuyu infiltre etmiş lezyonla başvururlar.

Bazal Hücreli Adenokarsinoma

Multiple cilt adneksiyal tümörleri ile birlikteliği hep hatırlanarak bu iki patolojiden birine sahip kişilerin cilt ve mukozaları diğeri antitenin varlığını ekarte etmek açısından dikkatle muayene edilmelidir.

Intraduktal Karsinoma

En çok parotise yerleşip, total eksizyon ile çok iyi prognoza sahiptirler.

Adenokarsinoma, NOS

Tüm tükürük bez karsinomalarının %10 - %15'ini oluştururlar. Vakaların yarısından fazlası parotis bezinden gelişir. Polimorfoz adenokarsinomların ana yerleşim yeri oral kavite -özellikle de sert damak- olup Adenokarsinoma NOS, tükürük bezi tümörlerinin histolojik özelliklerini taşımayan heterojenik bir neoplazi grubudur.

Tükürük Kanal Karsinomu

Tüm tükürük bez karsinomalarının %10'unu oluştururlar. Eskiden *monomorfik adenoma* olarak tarif edilen *bazal hücreli adenoma*, *kanaliküler adenoma*, *myoepitelyoma* ailesi genellikle yaşlılarda görülen bir antite olup özellikle kanaliküler adenomalara minör tükürük bezleri, üst dudak ve bukkal mukozada sık rastlanır.

Myoepitelyal Karsinoma

En çok parotis bezi, sonra da damak ve submandibular bezde görülüp hematojen metastaza (en sık pulmoner) lenfoid metastazdan daha yatkındır.

Epitelyal-Myoepitelyal Karsinoma

Parotis ya da submandibular bezde ağrısız, yavaş büyüyen antitenin 15 yıllık sağkalımı %80'dir.

Karsinoma ex Pleomorfik Adenoma

Tüm tükürük bezi tümörlerinin %3,6'sını (0,9 - 14), tüm tükürük bezi malignitelerinin %12'sini (2,8 - 42,4) oluşturan bu malignite türünün %12'sinde hızlı

büyüyen rekürren Pleomorfik Adenoma saptanmıştır. Kadınlarda daha sık olup ve özellikle 60-80 yaş arası pik yapar. 5 yıllık sağ kalım ortalaması %25-60 olup %70 lokal ya da uzak metastaz yapan agresif bir malignitedir.

Sekretuar Karsinoma

Memenin sekretuar karsinomu ile benzer genetik profile sahip olup en sık parotise yerleşir ve genellikle iyi prognozludur.

Sebase Adenokarsinoma

Orbita ya da deri sebase adenokarsinomlarından daha agresif bir prognoza sahiptir.

Karsinosarkoma

De-novo, uzun süredir var olan ya da post-op rekürrens gösteren Pleomorfik Adenoma sekonder gelişmektedir. Lokal ve uzak (pulmoner, intrakranial, osseöz) metastazlardan dolayı agresif seyreden, sağ kalım ortalama 2,5 yıldan az olan antitedir.

Kötü Diferansiye Karsinoma

Undiferansiye karsinoma, büyük hücreli Nöroendokrin karsinoma, küçük hücreli Nöroendokrin karsinoma alt grupları olan bu malignite genellikle parotiste görülür. 2 yıllık sağkalım ortalaması %56'dır.

Lenfoepitelyal Karsinoma

HPV-16 ve EBV ile ilişkilendirilen, en sık parotise yerleşen tümörden 3 yılda tamamen kür olanların oranı %90'dır.

Yassı Hücreli Karsinoma(SCC)

Tükürük bez parankiminin primer SCC'si çok nadir olup, bu antite genellikle primeri cilt SCC olan malignitenin parotise metastazı ya da önceki parotis malignitesinin SCC'ye displazisi şeklindedir. Ayrıca kronik duktal obstrüksiyon ve duktuslarda yer alan lithiazis de duktal döşeyici epitelde metaplazi ve displaziye yol açabilir.

Onkositik Karsinoma

Total eksizyonunun kür ile sonuçlandığı oksifilik hücre neoplazisidir.

Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Sialoblastoma

Konjenital -hibrid- bazal hücreli ademoma ile adenoid kistik karsinomanın birlikte bulunduğu malignite türü olup genellikle doğumda ya da süt çocukluğu döneminde yüzde ülsere giden şişlik ile bulgu verir. Eş zamanlı hepatoblastoma da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Primer rezeksiyon her üç hastadan ikisinde küratiftir.

Helicobacter Pylori

Helicobacter Pylori Çalışmalarına İlişkin Tarihi Perspektif

Helicobacter pylori'nin günümüzden tahminen 50 000 – 400 000 yıl önce erken taş devrinden bu yana var olduğunu ortaya koyan filogenetik analizler mevcuttur⁸⁹. Radyokarbon teknolojisi ile tahminen MÖ 1 350 yıllarında yaşamış Meksikalı mumyaların midelerinde PCR metodu yardımı ile Helicobacter pylori DNA'ları saptanmıştır⁹⁰. Günümüze kadar gelebilen suşların, insan immünitesinden kaçmayı sağlayan mutasyonları edinebilenler olduğu moleküler araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Bilinen en sık kronik bakteriyel enfeksiyon kaynağı olan Helicobacter pylori'nin günümüzde 7,8 milyarlık küresel nüfusun yarısını enfekte edebilecek kadar uzun süredir Dünya'da var oluşu, özellikle meyveye ulaşımı kısıtlı halklarda Helicobacter pylori'nin insan vücudunda folik asit üretiyor olması ve göç sırasında karşılaşılan yeni antijenlere karşı hipersensitiviteyi baskılayan immün regülatör özelliği ile de ilişkilendirilmektedir⁹¹.

19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyıl başlarında özellikle Japonya ve Almanya kaynaklı yayınlarda memeli gastritlerinin araştırılması için toplanan biyopsilerde spiroketlere rastlandığı belirtilmiştir⁹². Kolombiyalı patolog Pelayo Correa, glandular gastrik epiteli, zamanla intestinal tip epitele çevirip, mukus bariyeri değiştiren ve asidik olması gereken pH'yı nötralize eden karsinojen bir mutasyon ajanı olduğunu 1975'teki makalesinde anlatmıştır ve bu ajanının oral ve gastrik kaviteler arasındaki trakta da nitratı nitrite indirgediğini; bu ajanın tükürükte de var olduğunu belirtmiştir⁹³. 1940'da yayınlanan diğer bir makalede, 35 parsiyel gastrektomi spesmeninde bulunan bakterinin hayvan biyopsilerindeki benign ve malign lezyonlarda rastlanan spiroket grubu ajana benzediği belirtilmiştir⁹⁴.

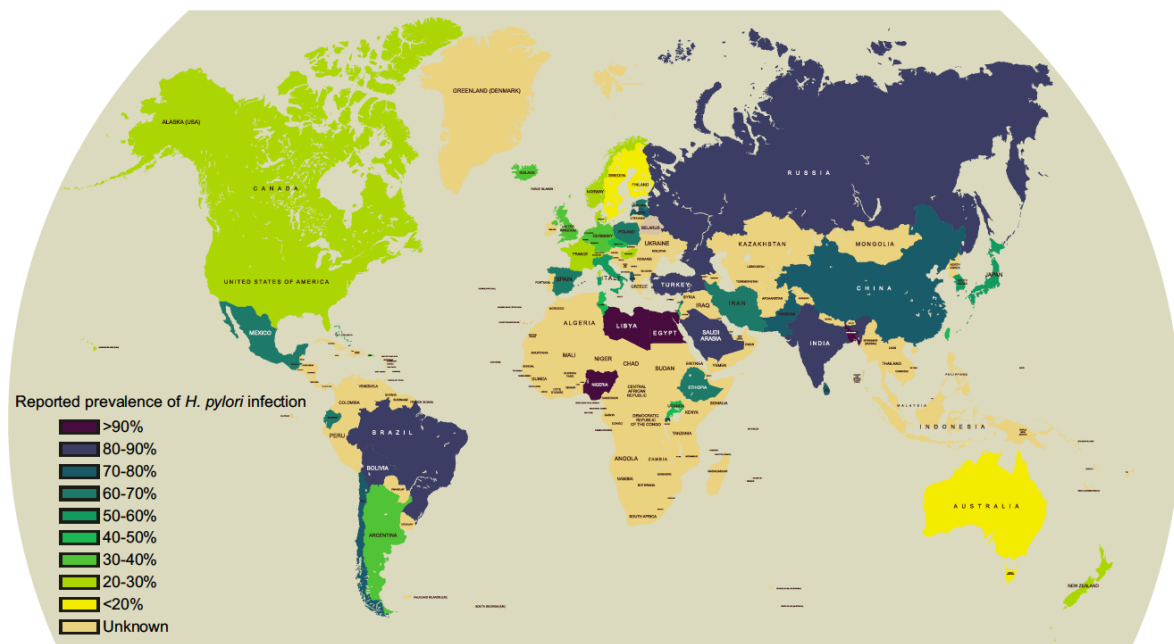
1983 yılında Avustralyalı Patolog Robin Warren, incelediği 135 gastrik biyopsi spesmeninde yüzey epiteline yakın, gastrik pitlerin içine ve arasına konumlanan, klasik Hematoksilen & Eosin boyası ile farketmenin zor olduğu; ancak Warthin-Starry gümüş boyası ile görünür hale gelen bakteriyi tariflemiş, yine çalışma arkadaşı Avustralyalı Gastroenterolog Barry Marshall da Warren'ın tarif ettiği ajanın memeli gastritlerinde

izlenen spiroket grubundan çok *Campylobacter* cinsine benzemesine rağmen, mikroaerofilik, 37°C'lik nemli çikolata agarda 3-4 günde üreyen 0,5 mikromilimetre çapında, 2,5 mikromilimetre uzunluğunda, sadece 1-2 spirale sahip unipolar flagellaya sahip *Campylobacter* grubundan farklı bir bakteri türü olduğunu belirtmiştir⁹⁵. Robin Warren ve Barry Marshall 1984 yılında 100 gastritli hastayla planladıkları araştırmada, normalde ikinci gün yapılan testin ardından çöpe atılan 30 mide sıvısı aspiratında *Helicobacter pylori* üretemememişler, bunun üzerine araştırmının ödeneği kesilmiştir. Laboratuvar teknisyeninin bir perşembe günü atmayı unuttuğu 31. mide sıvısı aspiratı pazartesi gününe kadar yanlışlıkla beklemiş ve pazartesi laboratuvara gelen Dr. Marshall unutilan bu örnekte *Helicobacter pylori* ürediğini farkedip bulgularını yayınlamıştır. Yayınları Avustralya Gastroenteroloji Derneği'nin ilgisini çekememiş ve diğer bilim insanlarını bir bakterinin; gastrit, duodenit veya ülser gibi tablolara yol açacağına ihtimal vermeyip, yayını göz ardı etmişlerdir. Bunun üzerine Dr. Marshall, Koch'un dörtlü postülatını kendi üzerinde gerçekleştirebileceğini düşünmüş, içinde *Helicobacter pylori* tespit edilen bir hasta mide aspiratını ete damlatıp yemiştir. Peşi sıra günlerde bulantı, halitozis, kusma deneyimlemesi üzerine 8. günde yaptırdığı endoskopi girişiminde masif gastrit gözlemlenmiş ve bu alandan alınan biyopside *Helicobacter pylori* üremiştir⁹⁶. Bu çalışması tarafsız bilim insanlarınca fark edilmiş, sonrasında *Helicobacter pylori*'nin sadece gastrointestinal sistem ve ona ait patolojilerde değil, diğer pek çok sisteme ait patolojilerde de kolonize olduğu ve patogeneze virölansı ile katkı sağladığı pek çok farklı merkez tarafından yapılan çalışmalar ile ispatlanmaya başlanmıştır.

Helicobacter pylori'nin artık ciddiye alınması gereken bir enfektif ajan olduğu, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı'nın *Helicobacter pylori*'yi grup 1 -kesin karsinogen- sınıfına soktuğunu ilan etmesiyle kesinlik kazanmıştır⁹⁷. 2005 yılında ise Dr. Robin Warren ve Dr. Barry Marshall "*Helicobacter pylori, onun gastrit ve peptik ülserlere yol açtığını keşifleri*" sebebiyle 2005 Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü'ne layık görülmüşlerdir⁹⁸.

Helicobacter Pylori'nin Epidemiyolojisi

Helicobacter pylori'nin prevalansına yönelik farklı coğrafya ve toplumlardan ^{99 100 101} 102 103 104 105 106 edinilmiş literatür bilgisine dayanarak oluşturulmuş Şekil 6'daki¹⁰⁷ dünya haritasında da gösterildiği gibi, İsveç ve Finlandiya gibi kalkınmış ve refah seviyesi yüksek ülkelerde Helicobacter pylori prevalansı %20'lerin altındayken, deniz ürünlerini çok tüketen Uzak Doğu ve az gelişmiş, gelişmekte olan toplumlarda prevalans yüksektir. Japonya yüksek gastrik kanser insidansına karşı uzun soluklu, kararlı ve sistematik bir savaş yürütmekte olup 1950 öncesi doğan Japon vatandaşlarındaki HP prevalansı %90'lara yakinken, 2000 sonrası doğan Japon vatandaşlarındaki prevalans %2'den azdır¹⁰⁸. Bunun yanısıra 3 yaş ve üzerindeki ABD vatandaşlarında HP prevalans %25.4¹⁰⁹ iken, ülkemizin de içinde bulunduğu doğu Akdeniz kuşağında HP prevalansı %90'lara yakındır.



Şekil 6 Farklı coğrafya ve toplumlardaki Helicobacter pylori prevalansı

HP ile kontamine kişilerin %19¹¹⁰ - %36¹¹¹ arasında asemptomatik kaldığı bilinmektedir. Türkiye'de toplumdan rastgele seçilen 0 - 80 yaş arası asemptomatik 657 kişi ile yapılan sero-prevalans(ELISA; anti HP IgG; sensitivite: %96, spesifite: %93) araştırmasında 1 yaş altındaki katılımcılardaki prevalans %17,4; 50 yaş üzeri katılımcılarda %66,3 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışma ileri yaş, NSAID kullanımı, alkol ve sigaranın en sık risk faktörleri olduğu belirtilmiştir ¹¹². *Türkiye Helicobacter pylori Prevalans (TURHEP) veri tabanı*

üzerinden 55 ilde, 100 farklı semttten 18 yaş ve üzerinde 4622 kişinin katıldığı bir araştırmada katılımcılardaki *Helicobacter pylori* varlığını tespit edebilmek için ^{13}C Üre Nefes Testi uygulanmış, *Helicobacter pylori* prevalansı %81.0 - 84.2(ortalama %82,5) saptanmıştır. *Sigara ve alkol tüketen erkeklerde* istatistiksel açıdan anlamlı şekilde *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, tüketmeyenlere kıyasla yüksek saptanmışken; kadınlarda düşük eğitim seviyesinin bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir¹¹³.

Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojisi

Helicobacter pylori spiral şekilli, mikraerofilik, gram negatif, 3,5 mikron uzunluğunda , 0,5 mikron genişliğinde bir bakteridir. Nötralfiliktir, bu nedenle pH'sı düşük gastrik lümende 1 – 2 dakikadan fazla yaşayamaz. Bu engeli aşmak için *UreA* ve *UreB*^{114 115} geni yardımı ile ürettiği üreaz (üre amidohidrolaz) kısa süreli de olsa tamponlayıcı görev yaparak ortamın daha optimal hale gelmesini sağlar. Ayrıca mide suyunun asiditesinden nötral pH'daki mukus ve hemen altındaki epitele daha hızlı ulaşabilmesini sağlayan, penetrasyon kabiliyetini artıran unipolar 2-7 arası flagellaya¹¹⁶ sahiptir.

Helicobacter pylori'nin yüzlerce bin yıldır yok olmadan nesillerini sürdürmesini sağlayan en önemli in vivo savunma mekanizması, aktive nötrofillerin saldırısından anti-oksidan etkisi ile korumasını sağlayan katalaz ve oksidaz enzimini üretmesi¹¹⁷ ve elverişli in vivo ortamda *spiral-basiller*, suboptimal in vitro ya da ex vivo ortamda *dormant-kokkoid forma* dönüşmesini sağlayan *dimorfizmidir*. *Helicobacter pylori*, fotoaktif porinleri nedeni ile gözle görülebilir ışık¹¹⁸, %10'dan yüksek oksijen seviyesi ve bakteristatik antibiyoterapi gibi stres durumları ve besin kıtlığı çektiği anlarda *amiA*¹¹⁹ genindeki mutasyon sayesinde peptidoglikan değişikliğine giderek, dormant-kokkoid forma evrilip gastrik epitelyal hücrelerden saklanır. Dormant-kokkoid formunda *Helicobacter pylori* üreyemez; ancak DNA replikasyonu, hücre bölünmesi ve biyosentez için gerekli metabolik proteinlerin üretimine devam eder. Bunun yanı sıra, tedavi başarısızlığının ve enfeksiyon rekürrensini kaynağı olarak görülen bu latent form¹²⁰, şaşırtıcı bir biçimde virülans ve karsinogenez için kullanılan proteinleri canlı spiral formdan daha fazla üretir¹²¹.

Helicobacter Pylori'nin Virulans Faktörleri

Helicobacter Pylori'nin Bulaş Yolları

Araştırmalara göre tespit edilen en sık bulaş yolları;

- Aile içinde HP⁺ anne ya da HP⁺ kardeşten bulaş¹²²,
 - Kalabalık¹²³ ve sosyoekonomik durumu kötü, el ve besinleri yıkama alışkanlıkları zayıf ailelerde büyüyen her 10 çocuktan 9'u, 10 yaşına gelen kadar HP enfeksiyonunu kapmaktadır.
 - Anne ve kardeşin aksine, babanın HP⁺ olmasının istatistiksel açıdan anlamlı bir bulaş yolu *olmadığı* belirtilmiştir¹²⁴.
 - Haftanın en az 2 akşamı ebeveynlerin çocuklarla aynı yatağı paylaşmasının bulaş riskini en az 2,29 kat artırmaktadır¹²⁵.
- Skopik girişimler nedeniyle iyatrojenik nozokomiyal bulaş (%0,4 - 1)¹²⁶,
- Helicobacter pylori'nin kolonize olduğu gastrik sıvının reflüsü veya kusulması ile gastro - oral bulaş¹⁰²,
- Tükürük ile oral - oral bulaş,
- Fekal - oral bulaş¹²⁷,
- Çiğ meyve-sebze, çiğ et, süt ve süt ürün tüketiminin gelişmekte ve geri kalmış toplumlarda besin yoluyla bulaştır¹²⁸.

Türkiye'de yaşayan asemptomatik 10 yaş altı çocuklarda Helicobacter pylori prevalansı %42¹²⁹, 3 - 12 yaş arası asemptomatik grubun HP⁺ prevalansı ise % 49.5 - 56.6 olarak tespit edilmiştir¹³⁰. ABD Sağlık Bakanlığı Helicobacter pylori'yi infant yaşta alan bireylerin kronisite nedeni ile ileriki yaşlarda karşılaşılabilecekleri morbiditeyi azaltmak için üzerinde çalıştığı Helicobacter pylori aşısını '*her bir infanta yapılmasının oluşturacağı maliyet, kronisitenin oluşturacağı morbiditeye değer*' şeklinde Chlamydia, Hepatit C, HSV, HPV, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhea ve RSV aşıları ile aynı aciliyet içinde ikinci basamakta değerlendirilmiştir¹³¹.

Helicobacter Pylori'nin Epitel Hücrelerin Yüzeyine Yapışması

Helicobacter pylori nötralfiliktirler; ancak amid ve üreden elde ettikleri amonyak kendilerini lümen asiditesinden korumak için yetersizdir. O nedenle kolonizasyonlarının %20'sini mukus epitel hücrelerinin yüzeylerine yapışık, kalanını da intersellüler bağlara olan özel tropizmleri nedeniyle intersellüler boşuklarda ya da epitel hücrelerin içinde kurarlar. İşte bu perisellüler, intersellüler ve intrasellüler yerleşimi sağlayan, dış membran proteinleri yani adhezinlerdir.

SabA(Siyalik Asit bağlayan adezin, HopP) sialyl-Lewis-X'e ¹³², BabA(HopS) fukozile Lewis-B'ye bağlanarak konak epitel hücresinde DNA kırıkları¹³³ oluşturmak suretiyle gastrik karsinom ve duodenal ülserlere yol açar¹³⁴. SabA(Siyalik Asit bağlayan adezin, HopP) sialyl-Lewis-X'e ¹³², BabA(HopS) fukozile Lewis-B'ye bağlanarak konak epitel hücresinde DNA kırıkları¹³³ oluşturmak suretiyle gastrik karsinom ve duodenal ülserlere yol açar¹³⁴. HopZ¹³⁵, HopH(Dış inflamasyon proteini, OipA) ve artmış IL-8 üretimi de yine özellikle gastrik adenokarsinoma ile ilişkili adhezinlerdir¹³⁶.

Helicobacter pylori virülansının en iyi prediktörü duodenal ülserler ile ilişkili dış inflamasyon protein(OipA)¹³⁷ olup, DupA duodenal kanseri artıran gendir¹³⁸. *Helicobacter pylori*'nin fizyolojik konak epitel hücrelerini kompleman saldırılarına karşı koruyan yüzey proteini DAF'a adezyonu, c-abl kinazı aktive ederek Rac bağımlı aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine neden olur ve sıkı bağlantılardan virüslerin içeri girmesini sağlar. *Helicobacter pylori*'nin bahsedilen bu adhezinler ile epitel hücre yüzeylerine yapışmasının amacı 3 hipotez üzerinden açıklanmıştır:

1. Özellikle *Helicobacter pylori* dış membran adhezin proteinlerinden SabA, selektini taklit ederek inflame mukozalara tutunur. Bu sayede epitele hasar verir, inflamasyonu tetikler, içeriye toksinlerin, aktive makrofaj, monofil, nötrofillerin ve dentritik hücrelerin ulaşmasını ve Th₁ cevabının oluşmasını sağlar; ancak bu cevap asit homeostazı bozar; ki bu da *Helicobacter pylori*'nin üremesi için ortamı elverişli hale getirir¹³⁹. Ayrıca *Helicobacter pylori*'nin lamina propria'yı invaze edip çevre lenf nodlarına da yerleşerek immün sistemi kronik biçimde indüklediği, fagosit eden

makrofajın içinde kokkoid formda yaşamaya devam ederek vücutta kanın sirküle ettiği her yere göç edebildiği tespit edilmiştir¹⁴⁰.

2. Mukoza kolonizasyonu sırasında *Helicobacter pylori*; pili, fimbria ve geçici ayaklar gibi adhezif mekanizmalar oluşturarak mukopolisakkaridozların sürekli ekzositozu, gastrik sıvı sekresyonu ve gastrik duvarların peristaltik hareketi gibi koruyucu mekanizmaları sekteye uğratır. Böylece mukozal epitelyal hücreleri savunmasız bırakıp, onları invaze eder ve kendisi için elverişsiz olan luminal ortamdan kaçıp intrasellüler ortamda yuvalanır¹⁴¹. Bu hamle, *Helicobacter pylori* kolonisinin günlerce süren extrasellüler antibiyoterapötik moleküllerden saklanırken bile çoğalabilmesini sağlar, ki bu hamlesi kombine eradikasyon rejimine rezistansı ve dekadlarca süren persistansı ile ilişkilendirilir¹⁴². İntrasellüler penetrasyonu olan bir antibiyoteraptığı rejime eklemenin amacı da işte *Helicobacter pylori*'nin bu hamlesini aşabilmektir.
3. *Helicobacter pylori* epitel hücrelerin apikal yüzeyi ve intersellüler bağlantılar üzerinde mikrokoloniler oluşturacak şekilde replike olabilir; yani hücre yüzeylerini sadece içeri girip saklanmak için değil, replikatif bir niş gibi de kullanırlar¹⁴³.

Helicobacter Pylori'nin Konak Dokuda Kolonizasyonu ve Patogenezi

Bakterisidal yüksek H^+ konsantrasyonda ($pH < 4$) 1 - 2 dakikadan fazla yaşayamayan *Helicobacter pylori* nötralfiliktir ve aside adapte olup hayatta kalabilmek için bazı mutasyonlar ile evrilmiştir. Optimal pH'ları 6 - 7 olup, düşük pH'lı gastrik lümen yerine nötrale yakın epitel yüzeyine yakın veya koruyucu mukusun içinde kolonize olurlar. Ortam pH'sı 5.5'un altına düşmeye başladığında *Helicobacter pylori* sitozolik, üreden ürettiği amonyum ile tamponlama özelliğine sahip "ürez" üretimini 4-9 kat artırırırlar¹⁴⁴. Demir bağımlı repressörü kodlayan *fur* genindeki mutasyon ile sadece üreden değil, amidlerden de amonyum üreterek suboptimal asidik ortamı optimal nötral pH'ya yaklaştıran amidaz ve formamidaz aktivitesini artırabilirler¹⁴⁵. Koruyucu mukusun içinde pH değişiminin oluşturduğu kemotaktik stimülanlar -aside yaklaştıklarında hızlı şekilde yüzerek uzaklaşırlar- sayesinde flagellaları ile yollarını bulurlar¹⁴⁶.

Ayrıca bazı *Helicobacter pylori* suşlarının yüzbinlerce yıl insanlarda konaklayabilmesine olanak sağlayan bir başka stratejik edinimi ise diğer bakterilerden farklı bir LPS'e(lipopolisakkarid) sahip oluşudur ki; diğer bakterilerin LPS'leri TLR-2 reseptörleri için bir antijen iken, *Helicobacter pylori* LPS'leri insan Lewis kan grubu antijenlerini taklit ettiği için güçlü immün cevabı oluşturacak TLR-4 yerine, TLR-2 tarafından tanınır. Bu sayede kendilerine karşı geliştirilmesi beklenen immün cevabı minimize ederler¹⁴⁷. *Helicobacter pylori*'nin konak hücrelerin sinyal yollarını değiştiren -sitoskeletal düzenlemenin bozulması yolu ile hücrelerin arasının açılması ve hücrenin polarizasyonunu kaybetmesi gibi- üç önemli onkojenik virulans geni vardır:

1. VacA(vakuolleşen sitotoksin A) sitotoksini yardımıyla konak hücrenin yüzeyinde, üzerinde anyona selektif kanalları olan, büyük proteolitik vakuoller oluşturması *Helicobacter pylori*'nin önemli bir virülans faktörüdür. Toksin, hücre içine Cl⁻ anyonu, zayıf bazlar ve suyun girerek hücrenin şişmesine neden olur¹⁴⁸ ve endolizozomal vezikül trafiğini bozarak otofajiyi engeller¹⁴⁹. Ayrıca VacA toksini insan epitel hücrelerinin membranına yaptığı gibi mitokondri membranına da zarar vererek elektron transportunu da bozar ve konak hücrede apoptoza neden olur¹⁵⁰. İmmün sistemi baskılar ve T hücre proliferasyonunu bloke eder. CagA pozitifliğine eşlik eden *vacAs₁m₁ allel pozitifliği*¹⁵¹, Correa prekanseröz kaskadı olarak da bilinen¹⁵²; normal mukozanın önce non-atrofik inflamasyona, sonra multifokal atrofik inflamasyona, metaplaziye, displaziye ve en sonunda karsinoma dönüşmesine sebep olur.
2. CagA (Sitotoksin ile ilişkili gen A'da kodlanan) olarak isimlendirilen bir diğer onkoprotein¹⁵³ en önemli özelliği, *Helicobacter pylori*'nin konak hücreye -aynı HIV'nin de kullandığı truva atı stratejisi gibi- fibronektin¹⁵⁴ ve peptidoglikan¹⁵⁵ taşıyan *bir yapı proteini gibi tanıtarak* konak hücreye girmesini sağlamasıdır. VacA varlığında işlevsel hale gelen CagA; epitel hücrelerinde birikip, sellüler sıkı bağlantılardaki kolesterolü glikozilleyerek kendi dış membranına yerleştirir, bu sayede immüniteden saklanması gereken zamanlarda hücre içini bir sığınak gibi kullanmasına olanak sağlar. Ayrıca CagA, çevresel stresin çok artacağı zamanlara

hazırlık yapmak adına üreyi hücre içine taşır. Bu sayede *Helicobacter pylori* intrasellüler komponentlerle beslenirken, pH'yı da nötrale yakın hale getirerek saklandığı ortamı optimal hale getirmiş olur. Ayrıca hücre polarizasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını; malignite lehine manipüle eden CagA'nın ekspresyonu prekanseröz duodenal ülserle sahip HP⁺ hastalarda %85-100 arası iken, ülser geliştirmeyen hastalardaki ekspresyonu %30-60 seviyelerine iner¹⁵⁶.

3. Gastrik epitelle temas ettiğinde indüklenen gen (IceA)¹⁵⁷ ekspresyonu prekanseröz peptik ülser ile direkt ilişkili bulunmuştur. *Helicobacter pylori* immün cevabı ayrıca farklı mekanizmalar ile indükleyerek doğal (Th₁, TNF-alfa, IFN-gama) ve adaptif (Th₂, IL-4, IL-10, TGF-beta, IL-8) konak immün cevap oluşturur ki, manipüle ettiği bu otoimmünite kendisi ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar.

Helicobacter Pylori'nin Tanı Yolları

İnvazif Olmayan Yöntemler

Üre Nefes Testi

¹³C izotopı ile işaretlenmiş üre kapsülü yutturulan hastada *Helicobacter pylori* varlığında üreazın katalize edeceği $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$ reaksiyonu ile açığa çıkan işaretli ¹³CO₂, exhale nefeste ölçülür. Bu prensibe dayanarak nefeste ölçülen karbon izotopı, midedeki üreaz aktivitesi ve *Helicobacter pylori* bakteri yükü ile %97.8 sensitivite ve %98.5 spesifite ile doğrudan koreledir¹⁵⁸.

Testin gerçekleştirilmesinden en az 2 hafta önce PPI veya Bizmut'un, en az 4 hafta öncesinde antibiyoterapinin sona erdirilmemesi, kanama, atrofi, metaplazi, MALT lenfoma gibi prekanseröz lezyonlar ve parsiyel gastrektomi durumlarında yalancı negatiflik riski mevcuttur. Ayrıca asitsiz mide patolojisine sebep olan kronik PPI kullanımı ya da Atrofik Gastrit gibi durumlarda flora bozulacağı için üreyecek olan yeni üreaz üreten diğer bakteriler ve maya benzeri organizmalar, *Helicobacter pylori* olup olmadığından bağımsız şekilde testi yalancı pozitif hale getirebilirler¹⁵⁹.

Gaita Antijen Testi

Üre nefes testinden daha kolay ve daha ucuz bir yöntem olan Gaitada antijen tespit eden bu testin immünoassay bazlı formu, primer tanı ve HP eradikasyonunun takibinde %94 sensitivite ve %97 spesifitesiye¹⁶⁰ sahiptir. Gaitanın sulu olması, bakteri yükünü dilüe edeceği için yalancı negatiflikle sonuçlanabileceği gibi, gaitanın toplanması ile teste alınması arasındaki süre ve bu süreçteki ortam sıcaklığının suboptimal olma durumu testin geçerliliğini azaltan etkenlerdir. Üre nefes testinde olduğu gibi, gaita antijen testinde de en az 2 hafta önce PPI veya Bizmut'un, en az 4 hafta öncesinde antibiyoterapinin sona erdirilmemesi, kanama, atrofi, metaplazi, MALT lenfoma gibi prekanseröz lezyonlar ve parsiyel gastrektomi yalancı negatiflik nedenleridir.

Serolojik Testler

Akut ve aktif inflamasyonun varlığını belirlemede daha üstün olan üre nefes testi ve gaita antijen testlerinin yalancı negetiflik ile sonuçlanmasına neden olan patojenik bakteri yükünü azaltan durumların varlığında, serolojik test değerli bir alternatiftir ve kişinin karsinoma riskini işaret etmede serolojik test önemli bir biyo-belirteçtir. *Helicobacter pylori*'nin *CagA*, *Tip-α* ve *HP0175 antijenlerinden* birine ya da birkaçına karşı antikor oluşturan kişilerde rölatif malignite riski; bu antijen ile tanışmamış sağlıklı kişilere göre 10 kat, rölatif aktif enfeksiyon riski 5,4 kat fazladır¹⁶¹. Midenin karsinopatojenite riskini öngören ticari kombine antikor kitleri (pepsinogen I, pepsinogen II, stimüle gastrin-17 ve Hp anijenlerine karşı) de mevcuttur¹⁶².mAncak serolojik test, akut ve aktif inflamasyonu veya eradikasyonu belirlemede kullanılamaz.

Moleküler Yöntemler

Anlık viabilite varlığını mRNA'ya bağlanarak belirleyebilen tek moleküler tanı yöntemi olan FISH¹⁶³, floresan ile işaretlenmiş oligonükleotid problemlerin bakterinin dirençten sorumlu olduğu bilinen rRNA'larının özellikli sekanslarını hedefleyip hibritlemesi sonucu floresan mikroskop altında direkt görülebilir hale gelmesi esasına dayanan kokkoid form varlığını ve antibiyoterapi direnç - duyarlılığını tespit edebilen hızlı bir moleküler yöntemdir¹⁶⁴.

PCR, mukoza, mukus, tükürük ve gaitadan %100'e yakın sensitivite ve spesifite ile bakteri varlığı ve direnç tayinini mümkün kılar. Ayrıca bakteri yükü düşük olan gastrointestinal sistemler dışındaki kolonizasyonların kültürle tespitinden daha duyarlı bir tanı yöntemidir¹⁶⁵. Unutulmaması gereken bir diğer ayrıntı PCR'ın düşük bakteri yüküne sahip kolonizasyonları yüksek sensitivite ile tespit edebilmesine rağmen tespit ettiği DNA'nın, bakterinin güncel viabilitesini yansıtmadığı gerçeğidir, yani PCR bulduğu DNA'nın canlı bir *Helicobacter pylori* suşundan mı, yoksa eskiden var olan; ancak şu an hayatta olmayan bir kolonizasyonun kalıntıları mı olduğuna karar veremez.

İnvazif Yöntemler

Üreaz Testi

Kültür ve histoloji gibi daha komplike işlemlere olan ihtiyacı ortadan kaldırmak için ortamdaki *Helicobacter pylori* ve onun ürettiği üreaz enziminin kit içerisindeki üre ile girdiği $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$ reaksiyonu ile açığa çıkan amonyakın pH'yı artırması ve artan pH'nın renk indikatörü yardımı ile jel, kağıt, likit bazlı agarlarda renk değiştirmesi prensibini esas alan ilk kez 1985'te¹⁶⁶ uygulanmaya başlanıp 1989'da¹⁶⁷ rutine girmiş kolorimetrik, indirekt bir tanı testidir. Serolojiden üstün yanı inflamasyonun aktif olup olmadığını mukoza ya da mukus örneğinin üre, agar, bakteriyostatik ajan, renk indikatörü ve tampon çözelti içeren jele koyulması ile gösterebilmesidir.

Enzimatik reaksiyonun gerçekleşebilmesi için uygulayıcının sağlaması gereken kesin şartlar vardır:

- Toplanan örneğin yeterli miktarda olması (10^5 'ten fazla sayıda bakteri ihtiva etmesi),
- Testin öncesinde 2°C - 8°C'de saklanması,
- Testin biyopsi materyali konulmadan hemen önce oda sıcaklığına getirilmesi,
- Parankim, mukoza ya da mukus örneği alınacak katılımcının 4 hafta önce antibiyotik ve Bizmut, 2 hafta önce proton pompa inhibitörü kullanmayı bırakmış olması,
- Test sonrası kitin oda sıcaklığında 20 dakika – 24 saat arası bekletilmesi gerekmektedir.

Meta-analizlerde sensitivitesinin %85–95, spesifitesinin %95–100 olduğu gösterilmiş¹⁶⁸ hızlı üreaz testinin sensitivitesindeki belirgin bir diğer önemli cut-off, test yapıldıktan sonra testin ne zaman okunması gerekliliğidir. 3 saatin öncesinde yalancı negatif oranının arttığı; ancak 3 saat ve sonrasındaki sonucun 24 saat beklendiğinde oluşan sonuç ile arasında sensitivite açısından istatistiksel açıdan fark olmadığı gösterilmiştir¹⁶⁸.

Yalancı pozitiflik oldukça nadirken en sık yalancı pozitiflik sebebi; *Helicobacter pylori* gibi üreaz üreten *Proteus mirabilis*, *Citrobacterfreundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ve *Staphylococcus aureus*'un *Helicobacter pylori* yokken ortamda bulunmasıdır. Yalancı negatiflik riski ise bakteri yükünün yetersiz olması, sıcaklık kurallarına riayet edilmemesi, katılımcının PPI, antibiyotik ya da Bizmut kullanması, şiddetli inflamasyon gibi nedenlerden ötürüdür. Ayrıca 5 dakika içinde hasta hastaneden ayrılmadan sonucunun yanında belirlenebileceği Ultra Hızlı Üreaz testleri(URUT) de, Hızlı Üreaz Testlerine(HUT) yakın sensitiviteye sahip olup rbakteri yükünü belirleme ve buna göre tedavi rejimi seçerken rezistans ve süre kriterlerini göz önünde bulundurmayı sağlaması yönünden RUT'lardan daha üstündür¹⁶⁹.

Histoloji

Hematoksilin ve Eozin (H&E) ile rutin boyanmış preparatlarda sensitivite % 69 - 93, spesifite %87 - 90'dır. Ancak sensitivite ve spesifiteyi %90 - %100'e çıkaran dört özel majör boya vardır¹⁷⁰:

- Giemsa boyasının kullanımı kolay, ucuz, uygulaması kolay, tekrarlanabilir olmasından dolayı rutinde en sık kullanılan *Helicobacter pylori* dedektörüdür(Sensitivite: %64-96, Spesifite: %98-%100)¹⁷¹.
- Warthin [Aldred Scott Warthin (1866-1931)] - Starry [Allen Chronister Starry (1890-1973)] gümüş nitrat bazlı boyama metodu bir fiksasyon yöntemi olup, pahalıdır. Warthin-Starry gümüş nitrat bazlı boya metodu *Helicobacter pylori*, *Lawsonia intracellularis*, *Microsporidia* ve *Bartonella henselae* tespiti için kullanılır.
- Genta boyasının avantajı; gümüş baz, H&E ve Alcian Mavisi kombinasyonu sayesinde aynı anda hem *Helicobacter pylori*'yi, hem de inflame hücreleri

göstermesidir. Ancak bu yöntem pahalı ve komplike olduğu gibi, uygulaması da zaman alır(Sensitivite: %66-96, Spesifite: %98-%100)

- İmmunohistokimya sensitivite ve spesifitesi en yüksek boya olup, ısıtılmış bakteri antijenlerini immünperoksidaz tekniği hızlı bir şekilde tespit eder. En önemli üstünlüğü rezistans ve persistansa neden olan bakterinin kokkoid formunu tanıması ve diğer boyalardaki benzer morfolojideki bir bakteriyi *Helicobacter pylori* zannetme hatasına düşmemesidir. 3 özel durumda İmmunohistokimyasal boyama önerilir:

1. H&E ve Giemsa ile boyanmış iki preparatta da HP tespit edilmemiş; ancak histolojide inflamasyon kanıtı varsa,
2. MALT lenfoma tespit edildiyse eradikasyonu doğrulamak için,
3. Kokkoid form lehine şüphe var ve rutin boyamalarda görülemediyse.

Helicobacter pylori tespiti yapan 4 ana histokimyasal yöntemin karşılaştırıldığı analitik bir çalışma, *Helicobacter pylori* tespit skorunu Warthin-Starry ile 2,29, Giemsa ile 2,19, immünohistokimyasal boya ile 1,34 ve H&E ile 0,98 olarak tespit etmiştir¹⁷².

Kültür

Helicobacter pylori'nin agar ortamında çoğalabilmesindeki optimal koşullar; pH 5.5 – 8(optimum pH 7.2-7.4p) aralığında H⁺ konsantrasyonu (bunu arginin, histidin, isolösin, lösin, metiyonin, fenilalanin, valinden -bazı suşlar için alanin ve/veya serin- gelen yapıtaşlarının Nikel ile çalışan üreaz enzimi ile, amidlerin amidaz ve formamidaz ile reaksiyona girmesi sayesinde virülansı ve aside direnci sağlayan amonyumu oluşturarak yaparlar¹⁷³), 37°C ısı, nem, %5 O₂, %10 CO₂, %85 N₂'dir. Uzun zincirli yağ asitlerinin toksik etkisinden korumak amacıyla hemin içeren %1 - 5'lik kompleman faktörleri, fagositik hücrelerden ayrıştırılmış koyun kanı¹⁷⁴, fırsatçı patojenlerin ekartasyonu için vankomisin, trimethoprim, polimiksin B ve amfoterisin B eklenmiş -Skirrow ilavesi¹⁷⁵- Columbia, brucella, Müller-Hinton agarda, pH 7.2-7.4 aralığında 5-7 gün arasında şeffaf koloniler oluşturarak ürerler¹⁷⁶.

Epsilometer test, antibiyotiklerin MIC değerlerini belirlemede disk difüzyon testinin sayısal bir varyantı olup rutinde antibiyotiklerin *Helicobacter pylori*'ye direnç-duyarlılık profilini belirlemede kullanılan kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir¹⁷⁷; ancak altın standart – referans test ünvanını moleküler yeni yöntemlere kaptırmıştır, çünkü kültür kokkoid form kültürde üremeden kalarak yalancı negatiflik verebilir¹⁷⁸.

Helicobacter Pylori'nin Antibiyoterapötiklere Direnç-Duyarlılık Profili

Helicobacter pylori ve ilişkili morbiditelerin önüne geçebilmek amacıyla semptomu olsun olmasın -HP ile kontamine kişilerin %19¹¹⁰ - %36¹¹¹ arasında asemptomatik kaldığı bilinmektedir- kontamine insanlarda eradikasyon için çeşitli kombinasyonlardaki çoklu antibiyoterapi tedavileri uygulanmalıdır. Ortalama %20 civarındaki başarısızlığın nedenleri arasında antibiyoterapötik ajana rezistans, tedaviye kötü uyum, bakteri yükünün yüksek olması, sitokrom P450 CYP2C19 polimorfizmi gösterilmektedir. Bu başarısızlık faktörlerinden antibiyoterapi rezistansı biyopsilerin kültür besiyerine ekilmesi yardımıyla belirlenir. Türkiye'de 1059 *Helicobacter* suşu ile yapılan çalışmaların meta-analizinde antibiyoterapi rezistans oranları; amoksisiline %0.971, klaritromisine %24.864, metronidazole %33.747, tetrasikline %3.511 ve levofloksasine %23.769 olarak tespit edilmiştir¹⁷⁹

BİREYLER & YÖNTEM

Bu çalışma, 2019-178 araştırma kodu ile T.C. Gazi Üniversitesi Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu 28.05.2019 tarih ve 6 sayılı toplantısında değerlendirilmiş, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları, Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından ortaklaşa gerçekleştirilmesinde 91610558-604.01.02- sayılı karar uyarınca oy birliği ile etik açıdan sakınca görülmemiştir.

Hasta Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları, Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan; araştırmadan tamamen bağımsız, güncel bilimsel endikasyonlar dahilinde patolojileri için izole ya da ek tükürük bezi eksizyonu kararı verilmiş olanları, hastaların yazılı veri tabanındaki medikal bilgileri, güncel dosyaları ve beyanatlari esas alınarak medikal durumlarının araştırma için uygun olup olmadığı tespit edilmiştir. Uygun bulunan adaylar operasyon öncesi prospektif şekilde araştırmaya davet edilmişlerdir. Gönüllülük esasına göre katılıp katılmak istemediklerine kendi iradeleriyle karar verebilmeleri için çalışmanın dizaynı, yöntemi ve amacını anlatan yazılı *Bilimsel Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu* (bkz: *Ekler*) verilmiştir. Okumaları rica edilmiş, soruları olduğu takdirde açık yanıtlar verilmiş, kabul edenlerden imzalı yazılı onam alınmıştır.

Katılımcı olarak Kabul Edilmeme Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak,
- Steroid ve türevi ilaç kullanmak,
- Son 6 ay içinde kan transfüzyonu almış olmak,
- Önceki hastalığı ya da süre gelen komorbiditesi sebebiyle preadjuvan kemoterapi almak,
- Önceki hastalığı ya da süre gelen komorbiditesi sebebiyle preadjuvan immün-modülatör kullanmak,

- *Önceki hastalığı ya da süre gelen komorbiditesi sebebiyle baş-boyun bölgesine radyoterapi almış olmak,*
- *Endikasyon dahilinde ya da kendi iradesi ile son 14 gün içerisinde PPI ya da Bizmut, son 30 gün içerisinde antibiyoterapi kullanımını sona erdirmemiş olmak şeklinde belirlenmiştir.*

Yöntem

Kriterleri karşılayan hastalardan gönüllülük esasına göre araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar araştırmanın dizaynına uygun olarak iki gruba ayrılmışlardır:

Olgu grubu

Neoplazinin ilk başladığı dokunun tükürük bezi olduğu, histopatolojik bakı ile kesinleştirilen primer tükürük bezi neoplazilerinden oluşturulmuştur(n:41).

Kontrol grubu

Primer tükürük bezi tümörü olmayıp diğer nedenler ile eksize edilen tükürük bezi dokularından oluşmaktadır(n:15):

1. Tükürük bezi ile ilişkili olmayan baş-boyun tümörlerinin pre-aurikular, intra-parotideal, derin-parotideal, zon 1B lenf istasyonlarına okkült yayılımı şüphesi nedeniyle profilaktik ve evreleme amaçlı gerçekleştirilen operasyonlardan elde edilen tükürük bez parankimlerinden çalışılmıştır. Burada iki hususa önem gösterilmiştir: operasyonda dışarı alınan tükürük bezlerinin makroskopik olarak tümör izlenen kısımdan, ölçüm yapılarak minimum 15 mm uzak kalınacak şekilde cerrahi sınırın bozulmaması ilk öncelik olarak yerine getirilmiştir. Makroskobik olarak tümör içermeyen kısımdan 8 mm³'lük bir kor biyopsi alınmıştır. Ayrıca nihai patoloji raporunda alınan kor biyopside atipik, displazik ya da karsinom hücresi olması durumunda kontrol grubundan çıkartılmış; bu sayede kontrol grubunun non-neoplazik tükürük bez dokularından oluşması sağlanmıştır (n:6).
2. Sialolithiazis nedeniyle eksize edilen bez parankiminden, 8 mm³'lük ex vivo biyopsi alınmıştır (n:9).

Uygulanan Yöntemler

Gastroözefageal Reflü Anketi

Katılımcılardan gastroözefageal reflü semptomlarının sıklık ve şiddetini ölçen Gastroözefageal Reflü Anketini¹⁸⁰(bkz: Ekler) doldurmaları istenmiştir. Semptomlarla ilgili sorulara haftalık sıklık üzerinden 0, 1, 2, 3 üzerinden puan vererek 0 ila 18 arasında bir puanlamaya dahil olmuşlardır. İstatiksel değerlendirmeyi daha anlaşılabilir kılmak adına katılımcılar '*Gastroözefageal Hastalığı var*' ya da '*Gastroözefageal Hastalığı yok*' şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Hiçbir semptomu olmayanlar 0 puan, Reflü ihtimali zayıf olanlar 1 – 2 puan, GÖR hastalığı ihtimali zayıf olanlar 3 – 7 puan olarak '*Gastroözefageal Hastalığı yok*' grubuna; 8 -18 puan alan hastalar ise '*Gastroözefageal Hastalığı var*' grubuna dahil edilmişlerdir.

Serolojik test

Ameliyat öncesi damar yolu açılma esnasında ELISA yöntemi ile anti *Helicobacter pylori* Ig G (HM-CAP IgG) ile immünizasyon durumunun belirlenebilmesi için Sarı Kapaklı Vakumlu Plastik Jelli tüpe 4 cc kan örneği alınmış, cut-off 25 U/ml olacak şekilde serolojik test sonuçları pozitif ve negatif olarak sınıflandırılmıştır.

Hızlı Üreaz Testi

Üretici firma (BOME Sanayi Ürünleri Dış Ticaret A.Ş., Ankara, Türkiye) talimatlarına göre 2-8°C'de muhafaza edilmesi önerilen hızlı üreaz testi, 2°C'de muhafaza edilerek, ameliyat sırasında spesmen çıkartılmadan hemen önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Tükürük bez spesmenleri eksize edilir edilmez, cerrahi sınırları bozulmayacak şekilde, 8 milimetre küplük kor biyopsiler ex vivo ortamda alınmıştır. 4 milimetre küpü hızlı üreaz testi sarı jel agarının içine gömülüp oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. İçinde tükürük bezi kor biyopsisi olan sarı renkli jel 24 saat sonra sarı kaldıysa *üreaz varlığı ve üreazı oluşturması beklenen Helicobacter pylori ortamda yok*, parlak kırmızı ya da magenta rengine dönüştüyse *üreaz varlığı ve üreazı oluşturması beklenen Helicobacter pylori ortamda var* şeklinde yorumlanmıştır.

Histokimyasal İnceleme

Tükürük bez spesmenleri eksize edilir edilmez, spesmenlerin cerrahi sınır - nihai doku bütünlüğü bozulmaması sağlanacak şekilde, ex vivo şekilde alınan 8 milimetre küplük kor biyopsilerin 4 mm³'ünden hızlı üreaz testi çalışılıp, kalan 4 mm³'lük spesmen ise varsa Helicobacter pylori'nin Warthin-Starry gümüş boyası ile görünür hale gelerek değerlendirilebilmesi amacıyla diğer araştırmacı ekibe gönderilmiştir.

İstatiksel Değerlendirme

Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 (Chicago, IL, USA) paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve %(yüzde) olarak gösterilmiştir. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir.

Kategorik değişkenler; Reflü Anket Skoru, Seroloji, Hızlı Üreaz Testi, Histokimyasal (Warthin-Starry Gümüş Bazlı Boyama) fark olup olmadığı Pearson Chi-Square testi veya Fisher's Exact test kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplar student t testi ile, parametrik olmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. İki'den fazla bağımsız gruplar, grupların parametrik dağıldığı koşullarda One-Way ANOVA; parametrik dağılmadığı koşullarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Olgu ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Araştırmaya katılan 56 hastadan %46,4'ü (n:26) kadın, %53,6'sı (n:30) erkektir. Kadın katılımcıların ortalama yaşı 48,65 (en genç:20, en yaşlı:83, SD:15,386), erkek katılımcıların ortalama yaşı 49,2 (en genç:18, en yaşlı:67, SD:14,667) olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet gözetmeksizin ortalama katılımcı yaşının 48.95 (en genç:18, en yaşlı:83, SD: 14,870) olduğu tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiş, bu veriler analiz edildiğinde yaş ve cinsiyetin olgu ve kontrol gruplarında benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

	Yaş				Cinsiyet		
	Yaş Ortalaması	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Kadın	Erkek	
					Katılımcı Sayısı		Toplam
Olgu Grubu	47	15,57	18	78	19	22	41
Kontrol Grubu	53	12,11	31	83	7	8	15
					26	30	56
p					1		

Tablo 1 Olgu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Olgu ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri ve Yöntemlerin Sonuçları

Bu çalışmada, olgu grubu olarak primer tükürük bezi neoplazmına sahip 41 katılımcı ile kontrol grubu olarak sialolithiazis veya tükürük bezi parankiminin salım olduğu lenfatik metastaz şüphesi nedeni ile opere edilen 15 katılımcı incelenmiştir.

Araştırmadan tamamen bağımsız şekilde güncel bilimsel endikasyonlar dahilinde operasyon kararı alınmış katılımcıların tanı ya da tedavi amacıyla eksize edilen tükürük bezlerinden %62,5'si (n:35) parotis, %28,6'sı (n:16) submandibular, %1,8 (n:1) sublingual, 4 tanesi de minör tükürük bezi'dir. 56 katılımcının operasyon sonrası incelenen nihai patoloji raporları; non-neoplastik patolojiler %16,1 (n:9), primer benign tümörler %58,9 (n:33), primer malign tümörler %14,3 (n:8), primer gelişim odağı tükürük bezi olmayan sekonder maligniteler ise %10,7 (n:6) olarak tespit edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 Baş – Boyun Tümörleri Taksonomik Sınıflandırması'na göre neoplastik patolojiler ise kendi içinde primer benign tümörler %70,2 (n:33), primer malign tümörler %17 (n:8), primer gelişim odağı tükürük bezi olmayan sekonder maligniteler %12,8 (n:6) olarak ayrılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen benign neoplazmların nihai patoloji raporlarına göre dağılımı; %60,6 (n:20) Pleomorfik Adenoma, %21,2 (n:7) Warthin Tümörü, %1,8 (n:1) Ameloblastoma, %1,8 (n:1) Lenfanjioma, %1,8 (n:1) Lipoma, %1,8 (n:1), Paraganglioma, %1,8 (n:1) Myoepitelyoma, %1,8 (n:1) Bazal Hücreli Adenoma olarak gelmiştir.

Metastatik kontrol grubu da dahil tüm malign neoplazmların dağılımı; %21,4 (n:3) Mukoepidermoid Karsinoma, %21,4 (n:3) Adenokarsinoma, %21,4 (n:3) orta diferansiye SCC, %7,1 (n:1) az diferansiye SCC, %14,3 (n:2) iyi diferansiye SCC, %7,1 (n:1) Adenoid Kistik Karsinoma, %7,1 (n:1) Warthin zemininden gelişen Folliküler Lenfoma olarak belirlenmiştir.

Eş zamanlı histokimyasal incelemeye gönderilen spesmenlerden %71,4'ünde (n:40) Warthin-Starry gümüş boyası ile bakteri varlığı tespit edilmezken, %28,6'sında (n:16) Warthin-Starry gümüş boyası ile bakteri varlığı tespit edilmiştir. Şekil 7'de resmedildiği üzere prospektif toplanan 56 spesmenin gömüldüğü sarı renkli jel agardan 28 tanesinde değişiklik olmazken, 28'inin rengi parlak kırmızı ya da magentaya dönüştüğü için üreaz varlığı %50(n:28) pozitif kabul edilmiştir.



Şekil 7 Solda magenta renkli negatif, sağda renk değişimi gözlenmeyen pozitif Hızlı Üreaz Testi

Alt Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanı Parametreleri ile İlişkisi

Çalışma, olgu grubu olarak primer tükürük bezi neoplazmına sahip 41 katılımcı ve kontrol grubu olarak sialolithiazis veya tükürük bezi parankiminin salim olduğu lenfatik metastaz nedeni ile opere edilen 15 katılımcı ile dizayn edilmiştir. Non-parametrik dağılıma sahip (Levene's test: 0,0) olgu ve kontrol grubu, Warthin-Starry boyası yardımı ile histokimyasal *Helicobacter pylori* tespiti açısından incelendiğinde kontrol grubunda sadece 1 katılımcının (%6,7) spesmeninde *Helicobacter pylori* tespit edilmiştir (Tablo 2). Primer tükürük bezi tümörlerinin %36,6'sında (n:15) *Helicobacter pylori* varlığı Warthin-Starry boyası ile histokimyasal olarak tespit edilmiştir. Mann – Whitney U testi ile değerlendirildiğinde primer tükürük bezi tümörlerinin oluşturduğu olgu grubunda *Helicobacter pylori* varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde fazla saptanmıştır (p:0.030). Lojistik Regresyon (Binary) Analizi ile incelendiğinde kontrol grubuna göre 8,077 kat daha fazla *Helicobacter pylori* tespit edilmiştir (OR:8,077, p:0.028).

		Warthin Starry ile <i>Helicobacter pylori</i> tespiti		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Olgular grubu	Sayı	26	15	41
	Yüzde	63,4%	36,6%	100,0%
Kontrol grubu	Sayı	14	1	15
	Yüzde	93,3%	6,7%	100,0%
Toplam	Sayı	40	16	56
	Yüzde	71,4%	28,6%	100,0%
p	0,030			
OR	8,077			

Tablo 2 Olgular-Kontrol gruplarına ait spesmenlerde Warthin Starry boyası yardımı ile histokimyasal HP tespiti

Operasyona girmeden önce katılımcıların reflü semptomlarına sahip olup olmadıkları, sahiplerse semptomların sıklığı ve şiddetinin skorlanması Gastroözefageal Reflü Anketi (GÖRA)(bkz: Ekler) uygulanarak tespit edilmiştir. Katılımcıların GÖRA skorları %16.1'i (n:9) reflü ihtimali yok, %5.4'ü(n:3) zayıf da olsa bir reflü ihtimali var, %33.9'u(n:19) reflüsü var; ancak hastalığa ilerleyecek kadar şiddetli değil, %26.8'i(n:15) rahatsız eden reflü hastalığı var, %17.9'u(n:10) günlük yaşamını etkileyecek kadar şiddetli reflü hastalığı var şeklinde dağılım göstermiştir. Bu anket sonuçlarına göre istatistiksel açıdan; katılımcıların %55,4'ü(n:31) *Gastroözefageal Hastalığı var*, %44,7'si(n:25) *Gastroözefageal Hastalığı yok* şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Tablo 3'te görüldüğü gibi, örnekleme oluşturan olgu ve kontrol gruplarının Gastroözefageal hastalık varlığı ya da yokluğuna göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen bağımsız grup t testi sonucunda, grupların reflü anket skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,168).

		Gastroözefageal Reflü Hastalığı		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Olgu grubu	Sayı	26	15	41
	Yüzde	61,0%	39,0%	100,0%
Kontrol grubu	Sayı	6	9	15
	Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%
Toplam	Sayı	31	25	56
	Yüzde	55,4%	44,6%	100,0%
p	0,168			

Tablo 3 Olgu-Kontrol grupları arasındaki bulaşan HP'nin virülansını yansıtan Reflü Anket Skorları

Hasta ve kontrol grubu dahil tüm neoplaziye sahip 47 katılımcı (41 primer tükürük bez neoplazisi + 6 diğer baş boyun malignitelerinin bezlere metastaz şüphesi ile profilaktik eksizyon sonucu salim raporlanan tükürük bez dokusu) benign ve malign olmak üzere iki gruba ayrıldığında benign neoplazili hastalarda reflü hastalığı prevalansı anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Gastroözefageal reflü hastalığına sahip olduğu belirlenen hastalarda ise anlamlı şekilde daha fazla malign tümörünün geliştiği saptanmıştır. ($p<0.001$) (Tablo 4).

			Reflü Hastalığı		Toplam	p
			Var	Yok		
Patolojinin alt türü	Benign	Sayı	10	23	33	0,001
		%	30,3%	69,7%	100,0%	
	Malign	Sayı	12	2	14	
		%	85,7%	14,3%	100,0%	

Tablo 4 Tükürük bezi neoplazisine sahip hastaların reflüye ilişkin semptomlarının sıklık ve şiddeti

Antijenik *Helicobacter* suşu ile karşılaşılıp karşılaşmadığını immün sistemin oluşturduğu antikor cevabı üzerinden sorgulayan serolojik test, kontrol grubunun %65,9'sinde (n:27) pozitif, %34,1'inde (n:14) negatif; olgu grubunun ise %66,7'sinde (n:10) pozitif, %33,3'ünde negatif (n:5) saptanmıştır. Kontrol ve olgu grupları arasında antijenik *Helicobacter pylori* ile immünizasyon sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p:0.956$) (Tablo 5). Ayrıca kadın katılımcıların uzun süre önce karşılaşılan patojenik *Helicobacter* suşuna karşı erkeklere oranla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde fazla antikor ürettiği tespit edilmiştir($p:0.047$).

		anti <i>Helicobacter pylori</i> Ig G		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Olgu grubu	Sayı	27	14	41
	Yüzde	65,9%	34,1%	100,0%
Kontrol grubu	Sayı	10	5	15
	Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%
Toplam	Sayı	37	19	56
	Yüzde	66,1%	33,9%	100,0%
p		0,956		

*Tablo 5 Olgu-Kontrol gruplarının antijenik *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşturdukları antikor cevabı*

Agar jeldeki üreyi parçalayacak üreazı üreten bakteri varlığı, olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında olgu grubunun %53,7'sinde(n:22) pozitif, kontrol grubunun ise %40'ında (n:6) pozitif saptanmıştır. Tablo 6'da ise hızlı üreaz test sonuçlarının olgu ve kontrol grubundaki dağılımı göreselleştirilmiştir. Üreaz üreten mikroorganizma varlığına işaret eden Hızlı Üreaz Testi ile olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0.374).

		Hızlı Üreaz Testi		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Olgu grubu	Sayı	19	22	41
	Yüzde	46,3%	53,7%	100,0%
Kontrol grubu	Sayı	9	6	15
	Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam	Sayı	28	28	56
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%
p	0,374			

Tablo 6 Olgu-kontrol gruplarının hızlı üreaz testi sonuçları

En sık 4 primer neoplazi olarak karşımıza çıkan benign Pleomorfik Adenoma ve Warthin tümörü ile malign Mukoepidermoid Karsinoma ve Adenokarsinoma vakaları değerlendirildiğinde Mukoepidermoid Karsinoma ve Adenokarsinoma grubunun istatistiki açıdan anlamlı şekilde hem histokimyasal hem de hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori*'yi tespit ettiği belirlenmiştir(p:0.042)(Tablo 7).

		hem Warthin Starry hem de Hızlı Üreaz testi ile HP tespit edildi		Toplam
		Evet	Hayır	
Pleomorfik Adenoma + Warthin tümörü	Sayı	10	17	27
	Yüzde	37,0%	63,0%	100,0%
Mukoepidermoid Karsinoma + Adenokarsinoma	Sayı	5	1	6
	Yüzde	83,3%	16,7%	100,0%
Toplam	Sayı	15	18	33
	Yüzde	45,5%	54,5%	100,0%
p	0,042			

Tablo 7 Pleomorfik adenom ve Warthin tümörü'nden oluşan benign olgular ile Mukoepidermoid Karsinoma ve Adenokarsinoma'dan oluşan malign olguların HP varlığı açısından hem histokimyasal hem de biyokimyasal olarak değerlendirilmesi

Primer tükürük tümörüne sahip olgu grubunda kontrol grubuna göre; hem Warthin Starry yardımı ile histokimyasal, hem de Hızlı Üreaz testi yardımı ile biyokimyasal olarak istatistiki açıdan anlamlı şekilde dokuda *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiştir (p:0.03)(Tablo 8).

		Warthin Starry ve Hızlı Üreaz testinde HP +	Sadece Hızlı Üreaz testinde HP +	Toplam	p
Olgu Grubu	Sayı	15	26	41	0,03
	%	36,6%	63,4%	100,0%	
Kontrol Grubu	Sayı	1	14	15	
	%	6,7%	93,3%	100,0%	

Tablo 8 Olgu ve kontrol grubunun histokimyasal ve/veya biyokimyasal tanı yöntemleri ile kombine şekilde değerlendirilmesi

Gastroözefageal reflü hastalığına sahip olanların %92'sinin serolojik testi pozitifdir. Gastroözefageal reflü hastalığına sahip olmayanların ise %89,5'inde serolojik test negatif saptanmıştır. Reflü Anket Skoru yüksek çıkan -yani gastrit, duodenit, gastroözefageal reflü hastalığı ile ilgili sık ve şiddetli semptomları olan- hastaların serolojik testlerinde de uzun süre önce *Helicobacter pylori* antijeni ile karşılaşmış antijene karşı anlamlı şekilde fazla IgG üretiminin olduğu tespit edilmiştir (OR:14.6, p<0.001).

Gastroözefageal hastalığı olan hastaların tükürük bezi parankimlerinde hızlı üreaz testi ile üreaz üreten bakteri varlığı, gastroözefageal hastalığı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p<0.001). Ek olarak gastroözefageal hastalığı olan hastaların tükürük bezi parankimlerinde Warthin-Starry gümüş boyaması ile istatistiksel açıdan anlamlı şekilde bakteri tespit edilmiştir (p:0.04) (Tablo 9).

			Gastroözefageal Reflü Hastalığı		Toplam	p
			Pozitif	Negatif		
anti Helicobacter pylori Ig G	Pozitif	Sayı	23	14	37	0,000
		%	62,2%	37,8%	100,0%	
	Negatif	Sayı	2	17	19	
		%	10,5%	89,5%	100,0%	
Hızlı Üreaz Testi	Pozitif	Sayı	19	9	28	0,000
		%	67,9%	32,1%	100,0%	
	Negatif	Sayı	6	22	28	
		%	21,4%	78,6%	100,0%	
Warthin Starry histokimyasal sorgulama	Pozitif	Sayı	12	4	28	0,004
		%	75,0%	25,0%	100,0%	
	Negatif	Sayı	13	27	28	
		%	32,5%	67,5%	100,0%	

Tablo 9 Gastroözefageal semptomuna neden olmuş antijenik HP suşunun serolojik, biyokimyasal ve histokimyasal tanı testleri ile tespiti

Kontrol grubu ve olgu grubuna ait spesmenlerde Helicobacter pylori'nin dört tanı yönteminden hangisi/hangileri ile tespit edildiğine(0: HP⁻, 1: HP⁺) ilişkin sonuçlar ve uygulandığı alt patoloji yöntemler istatistiksel anlamda değerlendirilmiştir. Parametrik ya da non-parametrik olup olmadığı Levene Testi'nden yararlanılarak -parametrik ise One-Way ANOVA, non-parametrik ise Kruskal-Wallis testleri ile dört tanı yönteminin Helicobacter pylori varlığını saptamada birbirleri ile tutarlı olup olmadıkları sınanmıştır.

TARTIŞMA

Helicobacter pylori oksidatif stresi artırıp inflamatuvar cevabı indükleyerek kardiya dışı kronik/pre-kanseröz gastrit/duodenit¹/ülser, gastrik adenokarsinoma, gastroözefagial reflü (ve hastalığı), intestinal ve kolorektal polip/metaplazi/karsinoma², kolanjiosellüler karsinoma³, pankreatik karsinoma⁴, laringeal karsinoma⁵, oral vestibülün yassı hücreli karsinomları⁶, extranodal marjinal zon B hücreli lenfoma⁷ gibi metaplazi/displaziye yol açarak tümöral ve dispepsi, aterosklerozis⁸, koroner kalp hastalığı⁹, periodontal subgingival cepleşmelerde kolonizasyon¹⁰, rekürren aftöz stomatit¹¹, halitozis¹², emesis gravidarum¹³, demir eksikliği anemisi¹⁴, irritable bağırsak sendromu¹⁵, diabetes mellitus¹⁶ gibi tümöral olmayan çok sayıda hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı ispatlanmış mikro-aerofilik, spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir. Tüm bu patojen etkilerinin aksine, CagA⁺ *Helicobacter pylori* suşlarının gastrik kardiya ve özefagial adenokarsinomlarında (OR, 0.4; 95% CI, 0.2-0.8)¹⁸¹, Barrett özefajitinde¹⁸² ve Multiple Sklerozis^{183 184}'te koruyucu etkisi de gösterilmiştir.

Helicobacter pylori'ye dair araştırmalar, hastalıkların patoetyogenezinin anlaşılması sürecinde gelinecek noktayı görmek açısından değerli bir deneyimdir; çünkü Warren ve Marshall zamanın bilimsel otoritesine karşı çıkmış, azimle *Helicobacter pylori*'nin gastrite yol açtığını ispatlamışlardır. Objektif bulguları tanıma, anlama ve anlatmaya olan inanç ve azimleriyle sadece Birleşik Devletler'de her yıl 14 500 kişinin vefatına neden olan bakteriyi, onun patogenezi, virölansını ve karsinogenezi ortaya çıkarmaları, 2005 yılında Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülü ile onurlandırılmıştır.

Kanserlerin %15.4'ü; *Helicobacter pylori* (şu ana kadar karsinojen olduğu ispatlanmış tek bakteridir), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü(HIV), Human Papilloma Virüs (HPV), Hepatitis B Virüsü (HBV), Hepatitis C Virüsü (HCV), Epstein-Barr Virüsü (EBV), Human Herpes Virüsü-8 (HHV-8), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* ve *Schistosoma haematobium* gibi enfektif ajanlarla ilişkilendirilmekte olup karsinojenik mikroorganizmalardan prevalansı en yüksek olan, hala *Helicobacter pylori*'dir. Sadece Birleşik Devletler'de *Helicobacter pylori* insidansının 1.240.000 yeni vaka/yıl ve

Helicobacter pylori'ye bağlı mortalite oranının %2-4 ile 14 500 vefat/yıl olduğu düşünöldüğünde Uluslararası Kanseri Araştırmaları Enstitüsü'nün radyasyon, tütün, asbestin içinde bulunduğu grup 1 karsinogenik ajanlara dahil edilen ilk ve tek bakterinin neden *Helicobacter pylori* olduğu, kolayca anlaşılabilir¹⁸⁵.

Prospektif ve analitik nitelikteki bu araştırma, patojenite ve virölansı gitgide daha anlaşılır hale gelen *Helicobacter pylori*'nin ilk tanındığı ve üzerine en çok araştırma yapılan klasik kolonizasyon alanı olan mide haricinde, literatürde ilk olarak tükürük bezi patolojilerinin etyogenezinde de rolü olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır.

Helicobacter pylori'nin ex vivo üretimi; dokularda bakteri yükünün az olması, bakteri yükünün az olduğu bu kolonileri çoğaltabilmek için kompleks besi yerleri kurma gerekliliği gibi durumlar nedeni ile zordur. Bu çalışmada rutindeki kullanılabilirliği de sınanabilsin diye üçü objektif, biri subjektif dört *Helicobacter pylori* tanı metodu kullanılmıştır: Gastroözefageal Reflü Anketi (GÖRA), öz ve anlaşılabilir bir şekilde bulaş yolu ile edinilmiş patojenik HP'nin hastalarda oluşturduğu semptomların sıklığı ve şiddetinin anlaşılmasını sağlamıştır. Periferik kandan ELISA yöntemi ile karşılaşılan antijenik HP suşuna karşı oluşturulan immün cevap belirlenmiştir. Literatürde HP ile kontamine kişilerin %19¹¹⁰ - %36¹¹¹ arasında asemptomatik kaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda da 14 katılımcı semptomatik olmamalarına rağmen antijenik bir HP suşu ile karşılaşmışlardır. Operasyon anında eksize edilen spesmenler Warthin-Starry gümüş boyama yöntemi ile histokimyasal olarak HP varlığı açısından araştırılmıştır. Bunun yanı sıra hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* varlığında üretilen üreazın katalize ettiği tepkime gözlemlenmiştir.

20. yüzyılın başlarında nefritli hastaların üre miktarlarının, idrar ya da kan yerine tükürükten tespit edilebilmesi için tükürükteki üre ve amonyak miktarı ile ilgili araştırmalar yoğunluk kazanmıştır^{186 187}. Karaciğer ve böbreğin fonksiyonel enzimleri ile bağırsak florasının sahip olduğu üreaz enzimi yardımıyla aminoasit, glutamin, pürin ve pirimidinden elde edilen üre ve amonyak kana verilir. Bu noktada organlara kan akışı sağlayan arteriollerden parankimlere üre difüzyonu¹⁸⁸ sayesinde her dokuda olduğu gibi tükürükte de üre bulunması şaşırtıcı değildir; ancak tükürükte kan seviyesinden daha yüksek miktarda

amonyak bulunuyor olması için kandan tükürük parankimi oradan da tükürüğe difüze olan üre ve arginin'in üreaz ile indirgenmesi gerekir. Baş boyun bölgesinde, üreyi karaciğer ya da böbrek gibi metabolize edecek özellikli enzimleri üreten ve tepkimelere olanak sağlayan bir enzim yoktur. Ancak sırasıyla kandan tükürük bezi asinilerine, asinilerden intralobüler duktuslara, intralobülerden interlobüler duktuslara ve en sonunda papilladan oral vestibüle dökülen tükürüğe geçen amonyağı dental ve subgingival plakların fizyolojik florasındaki *Streptococcus mutans*, *GtfB* geni¹⁸⁹ yardımıyla; *Actinomyces naeslundii*, *UreA* geni¹⁹⁰ yardımıyla; *Streptococcus salivarius*, *UreC* geni¹⁹¹ yardımıyla ürettikleri üreaz ile üreden amonyak ve karbondioksit oluştururken; *Streptococcus gordonii*, *ArcA* geni¹⁹² yardımıyla; *Streptococcus sanguinis*, *SagP* geni¹⁹³ yardımıyla ürettikleri arginin deiminaz ile argininden sitrülün ve amonyak oluşturur. Yani tükürükteki amonyağın tek kaynağı *Helicobacter pylori* değildir.

Helicobacter pylori; fekal-besin-oral, gastro-oral ya da oral-oral bulaşmadıkça tükürükte bulunmaz; çünkü *Helicobacter pylori* normal şartlarda bir oral flora üyesi değildir³⁷, bulaşın bir sonucudur. El ve besin hijyeninin öneminin anlaşıldığı, içselleştirilip hijyen önlemlerinin davranış biçimine dönüştürüldüğü, az sayıda bireyden oluşan aile ve toplumlarda -örneğin Finlandiya ve İsveç- her 5 kişiden sadece 1'i *Helicobacter pylori* ile enfektidir. Ayrıca dişlerin Stenson kanalına yakın yüzlerindeki amonyak oranının, dişlerin diğer tüm yüzlerine oranla daha yüksek olduğu ispatlanmış olması¹⁹⁴, tükürük bezinin de üreaz⁺ bakteriler ile enfekte olduğunun bir göstergesidir. Tükürük bezlerine *Helicobacter pylori*'nin nasıl bulaştığını literatüre geçmiş önceki bilgiler yardımıyla iki hipotez ile açıklamak mümkün olabilir: İlki oral vestibüldeki HP kolonizasyonunun kendisi için gayet optimal bir ortam olan tükürük üzerinden Stenson ve Warthin kanallarından reflü ile tükürük bezlerine ulaşmasıdır. İkincisi ise *Helicobacter pylori*'nin lamina propria'yı invaze edip çevre lenf nodlarına da yerleşerek immün sistemi kronik biçimde indüklediği, fagosit eden makrofajın içinde kokkoid formda yaşamaya devam ederek vücutta kanın sirküle ettiği her yere göç edebildiği gibi tükürük bezlerinin kanlanması sağlayan arterlerden tükürük bezine sızışdır¹⁴⁰.

Tükrüğün içeriğinde tespit edilen oral floradaki diğer üreaz⁺ bakterilerin araştırmadaki tükürük bezi spesmenlerini etkileme riskini ortadan kaldırmak amacı ile bu çalışmada değerlendirmeye alınan spesmenler oral mukoza ya da dental - subgingival plaklardan izole edilerek oral vestibül ile kontamine edilmeden eksternal cilt insizyonu ile ulaşılan tükürük bezlerinden ex vivo alınmış, 56 spesmenin 16'sında(%26,8) hem Warthin-Starry Gümüş boyasında, hem hızlı üreaz testinde *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiş, hem patojen bir *Helicobacter pylori* suşu ile karşılaştığı anti *Helicobacter pylori* Ig G pozitifliği ile ortaya konulmuş, hem de elde edilen yüksek GÖRA skorları ile sık ve şiddetli semptomlar oluşmasına neden olmuş üstün virütik özelliğe sahip bir *Helicobacter pylori* ile bulaşın varlığı belirlenmiştir. Bu durumun olası farklı neden ve sonuçlarına literatürde de rastlanmaktadır:

Prisma akış diyagramına sokulan 7 992 araştırmadan detaylı araştırma kriterlerini sağlayan 44 araştırmanın dahil edildiği 7 522 akut koroner damar hastalıklı hasta ve 8311 sağlıklı kişinin oluşturduğu toplamda 15 833 katılımcının incelendiği bir meta-analizde¹⁹⁵, özellikle gelişmekte olan ülkelerde serolojik tanı yöntemi ile *Helicobacter pylori* ile enfekte olduğu ile tespit edilmiş kişilerde, enfekte olmayan kişilere oranla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde akut koroner sendrom riski yüksek bulunmuştur(OR = 2.03, 95% CI 1.66–2.47). Kardiyovasküler sistemdeki *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun araştırıldığı bir başka çalışmada ise koroner arter hastalığı nedeniyle by-pass cerrahisine alınan- safenik ven greftinin kullanıldığı-, *makroskopik olarak ateromatöz plağın gözlenmediği 42 hastanın aortundan* ve by-pass cerrahisine alınan farklı diğer 42 hastanın - a. *mammaria interna* greftinin kullanıldığı- *makroskopik olarak ateromatöz plağın gözlenmediği a. mammaria interna'sından* alınan punch biyopsilerin karşılaştırıldığı, tanı yöntemi olarak rt-PCR'ın kullanıldığı araştırmada kontrol grubu olarak da aterosklerotik vasküler hastalığı olmayan 10 hastanın aortundan alınan punch biyopsilerden yararlanılmıştır. Aortada, a. *mammaria interna* ve kontrol grubundaki aort dokularına göre *Helicobacter pylori* anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Araştırmacılar IMA'da *Helicobacter pylori*'ye rastlanmamasını IMA'nın kendine has üstün endotel fonksiyonu ile ilişkilendirmişler, aortada sıklıkla gelişen aterom plaklarına diğer predispozan faktörlerle birlikte *Helicobacter pylori'nin CagA sitotoksininin plak oluşumu ve endotel instabilitesine* verdiği katkının da göz önünde bulundurulması

gerekliliğine dikkat çekmişlerdir¹⁹⁶. Araştırmacılar genellikle sindirim yolağında kolonize olduğu var sayılan *Helicobacter pylori*'nin uzak organlara ulaşımını HP'nin kokkoid formu ve CagA sitotoksini sayesinde inflamatuvar yanıt oluşturmaksızın içine sızdığı savunma hücrelerinin içinde *Helicobacter pylori*'nin her dokuya göç edebilecek fırsatı bulması ile açıklamışlardır¹⁴⁰. Bu sayede fizyolojik ya da inflamatuvar mediatörler yayan patolojik herhangi bir alandan hematojen yolla yayılması ve nötral pH'ya yakın şartları kendine oluşturma yetisi ile koloni kurup yerleştiği dokuda inflamatuvar ya da karsinojenik bir süreci başlatması *Helicobacter pylori*'nin oro-gastro-intestinal trakt dışına çıkabilmesinin en olası yoludur.

Helicobacter pylori'nin çevre organlara fagosite edildiği makrofajlar ile lenfatik yoldan da ulaştığını gösteren, 2008-2011 yılları arasında 29 patolog, 1500 gastroenterologun katılımı ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada özefago-gastro-duodenoskopi ve/veya kolonoskopi uygulanan 156 269 hasta incelenmiştir. Biasın elimine edilebilmesi için çok iyi bilinen tüm intestinal ve kolorektal karsinogenez risk faktörleri de analiz edilmiş; tüm gastrik biyopsi spesmenlerin immünohistokimyasal boyanması ile *Helicobacter pylori* tespiti sağlanmıştır. Çalışma sonucunda normal gastrik mukozaya sahip katılımcılarla kıyaslandığında, *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun tespit edildiği gastritli hastalarda; hiperplastik polipe 1,24 kat (CI: 1,18 – 1,30), adenomatöz polipe 1,52 kat(CI: 1,46 – 1,57), kolorektal karsinom prekürsörü ileri adenomlara 1,80 kat(CI: 1,69 – 1,92), villöz adenoma veya yüksek displazili adenomlara 1,97 kat(CI: 1,82 – 2,14) ve adenokarsinomlara 2,35 kat(CI: 1,98 – 2,80) daha sık rastlanmıştır. Ayrıca *Helicobacter pylori* ile enfekte olan hastalarda kolonik neoplazmların boyutu, adenom sayıları ve kolonik neoplazm riskinde de anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁷.

HP varlığı ile arasındaki ilişki saptanan bir çok kanserin tedavisinde de HP tedavisi eklenmiştir; Rutin debulking operasyonu ile kombine edilen intraperitoneal kemoterapi sayesinde psödomiksoma peritonei'nin relaps oranları yüksektir. İlk yılda %98, 5. yılda %53, 10. yılda %32 sağ kalım görülen ve perfore apendisyal adenomlar veya adenokarsinomlardan gelişen nadir periton karsinomalarında da in situ hibridizasyonla araştırılan *Helicobacter pylori*'ye spesifik 16S rRNA ve *Helicobacter pylori* virulans faktörü

cagA %81 oranında tespit edilmiştir¹⁹⁸. 19 disemine peritoneal adenomüsinöz ve 29 peritoneal müsinöz karsinomatoz hastasına operasyondan 1 hafta önce başlanan 14 günlük standart *Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi* (2*30 mg lansoprazol, 2*1 g amoksisilin ve 2*500 mg klaritromisin) sonrasında sellüler normalizasyona dönüldüğünün ve sağ kalımın artacağına bir göstergesi olan β -katenin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir¹⁹⁹.

Baş – boyun bölgesinde de ekstrapoliküler büyüme paterni gösteren, düşük gradeli sentrosit benzeri B hücrelerinin oluşturduğu yapılanmaları ilk olarak 1983'te tarif eden Isaacson ve Wright²⁰⁰, bu yapılanmaların etyogenezinde *Helicobacter pylori*'nin olduğu gastrik mukozadaki marjinal zon benzeri bulgulara sahip bir Non-Hodgkin Lenfoma tipi olduğunu fark etmişlerdir.

Mukoza ilişkili atipik lenfoid dokuların oluşturduğu bu lenfoma tipinin kronik antijenik veya otoimmün stimülasyonlar ile -Sjögren sendromunda parotis, Hashimoto hastalığında tiroid bezi gibi- ilişkili olduğu bildirilmiştir. Daha sonraları *MALT Lenfoma* olarak anılan bu antite, en sık gastrointestinal traktta, ikinci en sık(%33) baş-boyun bölgesinde²⁰¹ (%33 Waldeyer halkasından en çok palatin tonsilde²⁰², %16 tükürük bezlerinde (%80 parotis)²⁰³, %14.7 tiroid bezinde, larinkste²⁰⁴, respiratuar traktta²⁰⁵, %11.6 konjonktiva orbita, oküler adneks ve lakrimal bezde yerleşir. Bu noktada *Helicobacter pylori*'nin tiroide, larinkse, trakeaya aynı aort'a ulaştığı gibi, içine saklandığı doğal immün hücreler ile kokkoid formunda hematojen yolla göç ettiği sırada otoimmün patolojiye sahip dokulardan ya da kronik inflamasyondan salınan lokal inflamatuvar mediatörler sayesinde optimal ortamı bulunca spiral formuna dönüşmesi olasıdır. MALT lenfomaların etiyolojilerinin incelendiği bir çalışmada; aynı bölgenin tümör geliştirmemiş alanında *Helicobacter pylori*'ye rastlanmazken, lenfoma geliştirmiş alanında *Helicobacter pylori* varlığı ispatlanmış²⁰⁶, *Helicobacter pylori*'ye karşı antijenik stimülasyona karşı gelişen adaptif T hücre cevabının hücre kültüründe B hücrelerden lenfoma geliştirdiği gösterilmiştir²⁰⁷. Günümüzde MALT Lenfoma operasyon ya da kemo-radyoterapi gerekmeksizin sadece antibiyoterapi yardımı ile % 85'e yakın oranda tam kür ile tedavi edilmektedir²⁰⁸.

Faringo - laringeal traktın malignitelerinde *Helicobacter pylori*'nin karsinojenik etkisinin sorgulandığı 177 araştırma, akış diyagramı ile elenmiş, kabul kriterlerini sağlayan 11 adet vaka - kontrol niteliğindeki araştırmanın 5'i sadece ELISA(serolojik test) ile ^{209 210 211} ^{212 213}, 2'si immünohistokimyasal boyama ile ^{214 215}, 3'ü PCR ile ^{216 217 218}, biri Hızlı Üreaz kiti ve histokimyasal boyama kombinasyonu ²¹⁹ ile *Helicobacter pylori* varlığını araştırmışlardır. Meta-analize konu olan 418'i Laringeal karsinomalı, 131'i faringeal karsinomalı 549 kanser hastası ile 622 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuna sahip, toplam 1.171 katılımcıda *Helicobacter pylori*⁺ laringeal karsinomlu hastaların enfekte olmayanlara oranla 2.87 kat daha fazla lokal metastaza sahip olduğu [CI: %95, OR=2.87(1.71 – 4.84), p < .0001, rastgele etki modu] tespit edilmiş; ancak faringeal karsinoma yakalanan kişiler arasında *Helicobacter pylori* ile enfekte olmak ya da olmamak arasında anlamlı bir fark saptayamayan meta-analiz ²²⁰ larinks ve farinks dokularında *Helicobacter pylori*'yi tanıyabilmek için en sensitif ve spesifik tanı yönteminin ise nPCR olduğunu belirtmiştir[CI: %95, OR=7.03(4.19–11.79)].

Hematojen ya da lenfatik yayılıma dışında, bu araştırmanın da üzerinde durduğu bir diğer bulaş yöntem, fekal - besin - gastrik bulaş yoludur. Oral kavite, dış dünya ile gastrointestinal yolak arasındaki ilk filtredir. Subgingival biyofilm plağına yerleşmek suretiyle primer ve sekonder immüniteden kaçan *Helicobacter pylori*'nin eradike edilememesi, *Helicobacter pylori* persistans ve nüks-2 yıllık takip- açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ²²¹. GÖR ile gastrik - oral bulaş tezine ek olarak, fekal - oral ve oral - oral bulaş yoluyla oral kavite, periodontal subgingival cebe yerleşen biyomikrofilmin *Helicobacter pylori* ko-morbiditeleri için ana bakteriyel depo olduğu öne sürülmüştür. Dakikada salgılanan unstimüle 1 ml, stimüle 4 ml tükürüğün her 10 femtogramında (10^{-15}) 10 bakteri olduğu nPCR ile gösterilmiştir ²²¹.

Cinsiyeti randomize, kronik periodonditli 1319 ve sağlıklı 647 katılımcı ile toplamda 1993 kişi ile yapılan, tanı yöntemi olarak altısında PCR, 5'inde Hızlı üreaz testinin kullanıldığı 918 yayın arasından kabul kriterlerini taşıyan 11 araştırmanın meta-analizinde; HP⁺ saptanan hastaların HP⁻ hastalara oranla 3.42 kat (OR) daha fazla gingivit, gingival hemoraji, periodontal cepleşme, alveolar kemik rezorpsiyonu ve diş kaybı ile kendini gösteren

periodontal hastalığa yakalandığı tespit edilmiştir. Aynı meta-analizin dikkat çektiği bir diğer nokta, bakteri yükü ile periodontal paket derinliği ve periodondit displazi şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğudur¹⁰.

Sistemik kombine antibiyoterapötik rejimi ile gastrik epiteldeki HP'nin yeni eradike olduğu bir kişi eradikasyon sonrası fekal - oral, oral - oral ya da besin - oral geçiş ile yeniden kontamine olduğunda bu kişinin 30 ml/saat'lik tükürük akım hızı, 1 – 1.5 litre/gün tükürük üretimi²²² ve ortalama 1 g/ml tükürük ile gastrik epitelinin de yuttuğu tükürük ile yeniden HP ile kontamine olabileceği öne sürülmektedir²²³. Persistans, rezistans ve nüks riskinin endoskopi ya da üre nefes testi yerine direkt tükürük, oral vestibül veya subgingival biyomikrofilmlerden Hızlı Üreaz Testi ya da nPCR yöntemi ile tespit edilebileceği ifade edilmiş, rezervuar olan oral vestibüldeki dental plakların çıkarılmasının önemi, tükürüğü HP⁺ kişilerin HP ile ilişkili sistemik morbiditelerinin, oral vestibül ve tükürükte eradikasyon rejimi sonrası HP⁻ saptanan kişilere oranlara anlamlı şekilde nüks ettiği ortaya konmuştur²²⁴.

Literatürde ayrıca bir çok üst solunum yolu patolojisi ile HP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmaktadır: Nasal polipli 45 kronik sinüzit hastasından üç aylık lokal steroid tedavisinden fayda görmedikleri gözlemlendikten sonra alındıkları endoskopik sinüs cerrahisi sırasında elde edilen nazal polip biyopsilerinin 13'ünde (%28.9) ve kontrol grubundaki septum deviasyonu nedeni ile opere edilen 30 hastanın dış nazal duvar spesmenlerinden 1 tanesinde (%3.3) Giemsa boyası yardımı ile yapılan histokimyasal değerlendirme ve eşlik eden hızlı üreaz testinde *Helicobacter pylori* tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra HP⁺ hastalarda HP⁻ hastalara göre posterior kommissür hipertrofisinin daha sık olduğu videolaringoskopik bakıda gözlemlenmiştir²¹⁴.

32 nazal polipli kronik sinüzit hastasının 3 aylık lokal steroid ve sistemik antibiyoterapi tedavisine cevapsız kalışını takiben, alındıkları endoskopik sinüs cerrahisinde elde edilen nazal polip biyopsilerinin 19'unda (%59,4) *Helicobacter pylori*; HP⁺ spesmenlerinde 15'inde (%78,9) rt-PCR ile CagA geni tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak değerlendirilen 27 septum deviasyonlu hastanın septoplasti operasyonu sırasında lateral nazal duvar mukozasından alınan biyopsilerin 19'unda(%70,4)

Helicobacter pylori; HP⁺ spesmenlerin de 17'sinde(%89,5) rt-PCR ile CagA geni tespit edilmiştir. 9 SCC'li, 8 laringeal nodüllü, 5 kronik inflmasyonlu, iki laringeal papillomlu, iki laringeal polipli, bir laringeal web ve bir laringeal hemanjiomalı 27 laringeal patolojili hastanın da ayrıca incelendiği bu çalışmada 17 hasta PCR ile HP⁺, HP⁺ hastalardan da 14'ünde (%82.4) ise rt-PCR ile CagA geni tespit edilmiştir²²⁵. Nazal polip, fizyolojik nazal mukoza ve laringeal patolojilerin hepsinde onkojenik virülans geni olan CagA anlamlı şekilde yüksek tespit edilse de birbirleri ile kıyaslandığında normal mukoza, nazal polip ve laringeal patolojiler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kronik tonsillitin patogenezinde *Helicobacter pylori*'nin araştırıldığı 42 araştırmadan kabul kriterlerini taşıyan 6 araştırmadan toplam 436 post-tonsillektomi materyalinin invazif tanı testleri (Hızlı üreaz test, *Campylobacter*-like organism(CLO) test, kültür, PCR) ile incelendiği meta-analizde; non-infeksiyöz tonsillektomi(solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, karsinoma, tonsiller hipertrofi) spesmenlerine kıyasla, kronik tonsillit nedeni ile eksize edilen tonsil dokularında istatistiksel açıdan anlamlı bir *Helicobacter pylori* kolonizasyonu saptanmamıştır (p:0.09, 95% CI, OR: 1.993) ²²⁶.

Efüzyonlu otitis media ile *Helicobacter pylori* arasında ilişki olup olmadığını araştıran 2 -13 yaş aralığında, toplamda 42 çocuğun incelendiği bir çalışmaya vaka grubu olarak adenoid hipertrofi ve kronik tonsillite ek olarak efüzyonlu otitis mediası olan 22 çocuk ile kontrol grubu olarak sadece adenoid hipertrofi ve kronik tonsilliti olan 20 çocuk dahil edilmiştir. Gastrik sıvı, adenoidektomi, tonsillektomi spesmenleri ile unilateral promontoriumdan alınan 5 mm'lik biyopside PCR ve kültür yardımı ile *Helicobacter pylori* varlığı araştırılmıştır. 22 efüzyonlu otitis medialis çocuğun da aynı seansta orta kulaklarından steril şartlar sağlanarak aspire edilen efüzyonda da PCR ve kültür yardımı ile *Helicobacter pylori* varlığı araştırılmıştır. Gastrik sıvı, adenoidektomi, tonsillektomi ve promontorium doku kültürlerinde, vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yok iken (Fisher's exact test, P:0.547), PCR sonuçları vaka grubunda anlamlı olarak *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun fazla olduğunu göstermiştir (Fisher's exact test, p:0.003). Kültür ile PCR tanı testleri birlikte değerlendirildiğinde efüzyonlu otitiis mediaya sahip vaka grubunda

Helicobacter pylori kolonizasyonu istatistiki yönden anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir (%41 vs. %10, p:0.023)²²⁷.

Tasker ve ekibinin efüzyonlu otitis mediaya sahip olan çocukların orta kulaklarında da *Helicobacter pylori* bulunmasını Gastroözefageal reflü içeriğinin östaki tüpü yoluyla orta kulağı kontamine etmesi ile açıklayan çalışmasının ²²⁸ yanısıra, Klokkenburg ve arkadaşları da 38 efüzyonlu rekürren otitis medialis çocukta elde edilen 63 örneğin 20'sinde(%32) safra asidi tespit ederek duodenenumdan orta kulağa kadar reflünün varlığını ortaya koymuşlardır²²⁹.

Tüm bu bilgiler ışığında biliyoruz ki; adenoid, tonsil, periodontal subgingival ve dental plak gibi yedek rezervuar alanlarda kolonize olan *Helicobacter pylori*, virülans faktörleri, immün sistem hücrelerinin içine saklanarak lenfatik ve hematojen dolaşım ile tüm vücuda yayılması gibi yüzbinlerce yıldır hayatta kalmayı başarmış karsinojenik bir mikroorganizmadır. Değinen kolehepatik, intestinal, peritoneal, vasküler çalışmalar genel anlamda bize *Helicobacter pylori*'nin bilinenin aksine sadece gastrik mukozaya yerleşmediğini de ispatlamıştır.

Literatürde tükürük bezi tümörlerinin etyopathogeneze yönelik yapılan çalışmalarda; özellikle olarak tükürük bezi tümörleri ile BMI skoru arasındaki ilişkiyi araştıran diğer bir çalışmada ise 58'i malign, toplam 224 tükürük bezi tümörlü hasta, 214 tümörsüz hasta ile karşılaştırılmıştır. Tümöre sahip katılımcıların obezite oranı(%45.5), tümöre sahip olmayan katılımcılardaki obezite oranına(%17.7) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur²³⁰. Gereğinden fazla alınan besinin adipoz dokuya dönüşmesinin onkogenik yolları nasıl aktive ettiği ise insulin, insuline benzeyen Büyüme Faktörü, seks steroidleri ve adipokinler ile ilişkilendirilmiştir. Hayvansal ve trans yağ ile rafine karbonhidrattan zengin; lif, sebze - meyve, tam tahıl ve 25-hidroksivitamin D'den fakir hiperkalorik diyet ile beslenme sonucu hiperinsulinemi ve üretilen bu insuline insulin-like growth factor binding protein1 (IGFBP-1) ve IGFBP-2 translasyonunun azalması ile direnç gelişir(insulin-kanser hipotezi)²³¹. Organlardaki bu hızlı visseral adipoz doku oluşumu, yarattığı inflamasyon ile adipoz dokularda yüksek miktarlarda adipokin salgılanmasına

neden olur. Ek olarak IGF-I ve IGF-II proteinlerinin hiperfonksiyonu sebebiyle oluşan oksidatif stres, NK hücreleri/varyantlarının fonksiyonlarının bozulması; metaplazi, displazi ve maligniteye giden süreçte sorumlu tutulmaktadır²³².

132 primer malign tükürük neoplazm sahibi hasta ile 3076 malignite sahibi olmayan katılımcı üzerinde yapılan bir anket çalışmasında malignite sahibi olanların, olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı sıklıkta, haftada 4 kez veya daha da sık, işlenmiş et tükettikleri belirlenmiştir. Bunun yanı sıra ılımlı ölçüde, malignite sahiplerinin BMI'lerinin daha yüksek olduğu, haftada en az 8 kez alkol tükettikleri ya da meslekleri nedeniyle radyasyona maruz kaldıkları da saptanmıştır. Ayrıca malignite sahibi olmayanların daha fazla sebze -özellikle de ıspanak yemeği, suyu ya da püresi- tükettikleri, günde en az 1 kere zaman ayırdıkları hobilerinin olduğu ve daha yüksek eğitim seviyelerine sahip olduklarına dikkat çekilmiştir²³³.

Güney Kore'de 2002 ile 2013 yılları arasında 40 yaş üstü, 336'sı benign, 46'sı malign tükürük bezi tümörlü hastada yapılan kohort çalışmasında ise tütün kullanan erkeklerde benign tükürük bezi tümörlerine 2.52 kat (95% CI, 1.84 - 3.46) daha fazla rastlandığı belirlenmiş; alkol kullanan kadınlarda ise kullanmayanlara oranla 2.35 kat(95% CI, 1.10 - 5.00) daha sık benign tükürük tümörüne rastlandığı tespit edilmiştir²³⁴.

Tükürük bezi tümörü etyopatogenezi hususunda, üzerine oldukça araştırma yapılan bir diğer konu; cep telefonları olmuştur. Cep telefonlarının oluşturduğu *radyofrekans elektro-manyetik alanın* 10 yılın üzerinde, ipsilateral kullanımda akustik nörinoma ve gliomalara²³⁵ neden olduğu gibi tükürük bezi tümörlerine de neden olup olmadığı hakkında yapılan araştırmalar bir meta-analizde toplanmıştır. 657 tükürük bezi tümörlü hastanın incelendiği 7 olgu-kontrol çalışmasının dahil edildiği meta-analiz, genel olarak cep telefonu kullanımının anlamlı bir risk taşımadığını; ancak 10 yılı aşan kronik cep telefonu kullanımının -özellikle benign- tükürük bezi tümörü oluşumunda etkili olduğunu belirlemiştir²³⁶.

Tükürük bezi tümörlerinin etyopatogenezinde yer alan çevresel etkileşimlere ek olarak bez parankimlerinde varlığı tespit edilen bir diğer grup, karsinojenik virüslerdir. 51 pleomorfik adenomlu, 28 Warthin tümörlü, 3 primer tükürük bez SCC'li, 2 mukoepidermoid karsinomlu 84 hasta ile 28 fizyolojik tükürük bez parankimi olmak üzere toplamda 112 numunenin taze frozen kesitlerine uygulanan TS-MPG (tipe spesifik mutipleks genotipleme) PCR metodu sonucunda; Warthin tümörlerinin %46'sında MCV ve EBV-1 tespit edilmişken, bu oran benign tümörlerde %5, kontrol numunelerinde ise şaşırtıcı biçimde %14 olarak saptanmıştır. Çalışmada özellikle varlığı sınıanan alfa ve beta Papillomavirüsler ile birlikte Polyomavirüs ve Herpesvirüs ailelerinden; beta Papillomavirüsler tükürük bez neoplazmlarında -en çok da HPV-12 ve 36(benignlerde), HPV-5(malignlerde)- istatistiksel açıdan anlamlı şekilde sık tespit edilmiştir. Orofarinks karsinomlarının etyopatogenezinde rolü olduğu bilinen HPV-16'ya ise eser miktarda benign tükürük bez tümöründe rastlanmıştır²³⁷. Araştırmamızda yer alan üç Mukoepidermoid Karsinom'un üçünde ve üç Adenokarsinom'un ikisinde de; serolojik, histolojik ve biyokimyasal olarak Helicobacter pylori tespit edilmiştir. Genel bir kanıya ulaşmak için daha fazla primer malign tükürük bez parankimi detaylı moleküler yöntemler yardımı ile test edilmeye ihtiyaç duymaktadır.

Bu araştırmada literatür çalışmaları ile uyumlu²³⁸ şekilde Gastroözefageal Reflü hastalığı semptomlarının varlığı, sıklığı ve şiddeti ile serum anti Helicobacter pylori Ig G titrelerinin korele olduğu; ayrıca kadın katılımcıların erkek katılımcılara oranla anlamlı ölçüde daha çok immün cevap oluşturduğu tespit edilmiştir.

Gastroözefageal reflü anketinde yüksek skora sahip katılımcıların serolojik testleri, skoru düşük oranlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (OR:14.6, $p<0.001$). Bunun yanı sıra ilk kez bu araştırma ile ortaya koyulan yeni bir bilgi de, Reflü hastalığına sahip insanların tükürük bezi parankimlerinde de üreaz üreten bakterinin biyokimyasal Hızlı üreaz testi ile tespit edilmiş olmasıdır($p<0.001$); ki yine tükürük bez parankiminde üreaz⁺ bakteri saptanan katılımcılarda da, saptanmayanlara oranla anlamlı şekilde antikor cevabına rastlanması; karşılaşılan suşun antijenik gücünü yansıtmaktadır. Ayrıca gastroözefageal hastalığa sahip hastaların tükürük bezi parankimlerinde serolojik pozitiflik ile korele biçimde histolojik olarak da Helicobacter pylori tespit edilmiştir ($p:0.04$).

Araştırmamızda karşımıza çıkan en sık dört primer neoplazi; benign Pleomorfik Adenoma ve Warthin tümörü ile malign Mukoepidermoid Karsinoma ve Adenokarsinoma vakaları olmuştur. MEK ve Adenokarsinoma vakalarından oluşan malign grup, benign grup ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı şekilde, hem histokimyasal hem de hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* tespit edilmiştir(p:0.042). Bunun yanısıra genel anlamda primer tükürük tümörüne sahip olgu grubunda, kontrol grubuna göre hem Warthin Starry yardımı ile hem histokimyasal, hem de Hızlı Üreaz testi yardımı ile biyokimyasal olarak istatistiki açıdan anlamlı şekilde *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiştir (p:0.03).

Tükürük bezi primer malign tümörleri ve diğer nedenler ile eksize edilen tükürük bezi dokularında, *Helicobacter pylori*'nin ilk kez mercek altına alındığı bu çalışma; sensitif, spesifik ve geçerli dört tanı yöntemini kombine ederek gastroözefageal hastalığı olan katılımcıların malign tükürük bezi tümörleri gelişimine yatkın oldukları ve sonucuna ulaşmıştır. Tükürük bezi tümörlerinde *Helicobacter pylori* varlığını araştırması açısından öncü niteliğe sahip bu çalışmanın verileri; tıpkı ekzokrin vasıflı bir bez olan mide gibi, tükürük bezlerinde de benign ve malign tümör gelişiminde *Helicobacter pylori*'nin karsinojenik özelliğinin de rolü olabileceğini desteklemektedir. İleride daha çok sayıda katılımcı ve detaylı moleküler çalışmalar ile yapılacak olan araştırmaların tükürük bezi tümörleri üzerindeki HP'nin onkojenik etkisini daha net ortaya koyulacağı inancını taşımaktayız.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Neoplastik ve non-neoplastik patolojiler içeren tükürük bez parankimlerinde *Helicobacter pylori* varlığını sorguladığımız bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- I. Olgu ve kontrol grubu karşılaştırılırken kontrol grubuna ait dokular Warthin-Starry boyası yardımı ile incelendiğinde, kontrol grubundan sadece 1 katılımcının (%6,7) spesmeninde *Helicobacter pylori* saptanmıştır. Bunun yanısıra, primer tükürük bezi tümörlerinin %36,6'sında(n:15) *Helicobacter pylori* varlığı histokimyasal olarak tespit edilmiştir. Lojistik Regresyon (Binary) Analizi ile incelendiğinde kontrol grubuna göre, primer tükürük bezi tümör dokusunda 8,077 kat daha fazla *Helicobacter pylori* bulunmuştur(p:0.028).
- II. Araştırmamızdaki en sık dört primer neoplazi; Pleomorfik Adenoma ve Warthin tümörü ile Mukoepidermoid Karsinoma ve Adenokarsinomalar olmuştur. MEK ve Adenokarsinoma vakalarından oluşan malign alt grup, Pleomorfik Adenoma ve Warthin tümörden oluşan benign alt grup ile karşılaştırıldığında; MEK ve Adenokarsinoma'dan oluşan malign alt grupta hem histokimyasal hem de hızlı üreaz testi ile istatistiki olarak anlamlı şekilde *Helicobacter pylori* daha sık tespit edilmiştir(p:0.042). Araştırmamızda yer alan üç Mukoepidermoid Karsinom'un üçünde ve üç Adenokarsinom'un ikisinde; serolojik, histolojik ve biyokimyasal olarak *Helicobacter pylori* tespit edilmiştir.
- III. Primer tükürük bezi tümörüne sahip tüm vakaların toplandığı olgu grubunda, kontrol grubuna göre hem Warthin Starry yardımı ile histokimyasal, hem de Hızlı Üreaz testi yardımı ile biyokimyasal olarak dokuda istatistiki açıdan anlamlı şekilde daha sık *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilmiştir (p:0.03).
- IV. Gastroözefageal reflü hastalığına sahip olanların %92'sinin serolojik testi pozitifdir. Gastroözefageal reflü hastalığına sahip olmayanların ise %89,5'inde serolojik test negatif saptanmıştır. Reflü Anket Skoru yüksek çıkan -yani gastrit, duodenit,

gastroözefageal reflü hastalığı ile ilgili sık ve şiddetli semptomları olan- hastaların serolojik testlerinde de uzun süre önce *Helicobacter pylori* antijeni ile karşılaşmış bu antijene karşı anlamlı şekilde fazla IgG üretiminin olduğu tespit edilmiştir (OR:14.6, $p<0.001$). Serolojik test ile antijenik özelliğe sahip bir *Helicobacter pylori* suşu ile karşılaştığı belirlenen tüm hastaların gastroözefageal hastalığa sahip oluşu; hem suşun virülansının yüksek olduğunu hem de tükürük bezi parankimindeki üreaz üreten bakterinin oral floradaki fizyolojik floradan farklı olarak, patojen bir *Helicobacter pylori* suşu olduğunu doğrular niteliktedir.

- V. Gastroözefageal hastalığı olan hastaların tükürük bezi parankimlerinde hızlı üreaz testi ile üreaz üreten bakteri varlığı, Gastroözefageal Reflü Anket Skoru düşük olan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).
- VI. Gastroözefageal hastalığı olan hastaların tükürük bezi parankimlerinde Warthin-Starry gümüş boyaması ile istatistiksel açıdan anlamlı şekilde bakteri tespit edilmiştir ($p:0.04$).
- VII. Kadın katılımcıların uzun süre önce karşılaşılan patojenik *Helicobacter* suşuna karşı erkeklere oranla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde fazla antikor ürettiği tespit edilmiştir ($p:0.047$).

Helicobacter pylori'nin tükürük bezi benign neoplazmalarında malign transformasyona yol açıp açmadığı ya da karsinogenetik bir faktör olup olmadığı daha fazla katılımcı ve FISH, nPCR, rtPCR gibi derinlemesine inceleme fırsatı sunan tanı yöntemlerinin de desteği ile araştırılmalıdır. Bunun için de tükürük bezinde kolonize olan suşlarda özellikle CagA, VagA, IceA gibi virülans genlerinin de moleküler yöntemlerle araştırılması, karsinogenezi anlamayı daha mümkün hale getirmesi ve *Helicobacter pylori* varlığının etyogenetik bir etmen mi, yoksa bir epifenomen mi olduğunu ortaya koyması açısından değerlidir.

Bu çalışma, tükürük bezlerinde *Helicobacter pylori* varlığı ve karsinojenitesini araştıran literatürdeki ilk araştırma olma niteliği taşır. Çalışmamızda; tükürük bezlerinde benign ve özellikle malign tümör gelişiminde *Helicobacter pylori*'nin karsinojenik özelliğinin de rolü olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Tükürük bezi patolojilerinde HP varlığını araştırma noktasında öncülük eden bu çalışmamızdan sonra ileride gerçekleştirilecek olan kapsamlı moleküler çalışmalar da HP ile tükürük bezi neoplazileri arasındaki ilişkiyi açık olarak netlik kazanabilecek ve tükürük bezi non-neoplastik ve neoplastik patolojilerinin etyopatogenezi ve tedavisinde HP'nin önemi ortaya konulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Marshall, B. J. & Warren, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **323**, 1311–1315 (1984).
2. Wu, Q., Yang, Z. P., Xu, P., Gao, L. C. & Fan, D. M. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease* vol. 15 (2013).
3. Boonyanugomol, W. *et al.* *Helicobacter pylori* in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB* **14**, 177–184 (2012).
4. Xiao, M., Wang, Y. & Gao, Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* **8**, e75559 (2013).
5. Pajić Matić, I., Jelić, D., Matić, I., Maslovara, S. & Mendeš, T. Presence of *Helicobacter Pylori* in the Stomach and Laryngeal Mucosal Linings in Patients with Laryngeal Cancer. *Acta Clin. Croat.* **57**, 91–95 (2018).
6. Pincus, M. R. & Pei, Z. The Oral Microbiome and Oral Cancer. in *The human microbiome The Human Microbiome, An Issue of Clinics in Laboratory Medicine* 713 (2014).
7. Wotherspoon, A. C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M. R. & Isaacson, P. G. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* **338**, 1175–1176 (1991).
8. Shmueli, H. *et al.* Association of CagA+ *Helicobacter pylori* infection with aortic atheroma. *Atherosclerosis* **179**, 127–32 (2005).
9. Mendall, M. A. *et al.* Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *BR. HEART J.* **71**, 437–439 (1994).
10. Wei, X. *et al.* The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *PLoS One* **14**, e0225247 (2019).
11. Adler, I. *et al.* *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World Journal of Gastroenterology* vol. 20 9922–9935 (2014).
12. Adler, I. *et al.* *Helicobacter pylori* associated with glossitis and halitosis. *Helicobacter* **10**, 312–317 (2005).

13. Karaca, Ç. *et al.* Is lower socio-economic status a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? *Düşük sosyoekonomik seviye hiperemesis gravidarumlu gebe kadınlardaki Helicobacter pylori enfeksiyonu için bir risk faktörü mü?* *Turk J Gastroenterol* vol. 15 (2004).
14. DuBois, S. & Kearney, D. J. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: A review of the evidence. *American Journal of Gastroenterology* vol. 100 453–459 (2005).
15. Ng, Q. X. *et al.* Is there an association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome? A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 25 5702–5710 (2019).
16. Zhou, X., Zhang, C., Wu, J. & Zhang, G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **99**, 200–208 (2013).
17. Lydiatt, D. D. & Bucher, G. S. The historical evolution of the understanding of the submandibular and sublingual salivary glands. *Clinical Anatomy* vol. 25 2–11 (2012).
18. Vesalius, A. *De humani corporis fabrica (On the fabric of the human body), or, Andreae Vesalii Bruxellensis scholae medicorum Patauinae professoris de humani corporis fabrica libri septem.*
19. Columbus, R. *De re anatomica.* (1559).
20. Eustachius, B. *Tabulae anatomicae.* (Johannes Maria Lancisius).
21. Harvey, W. *Prelectiones anatomie universalis de musculis, The anatomical lectures of William Harvey.* (1614).
22. Patel, V. N. & Hoffman, M. P. Salivary gland development: A template for regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* **25–26**, 52–60 (2014).
23. Jaskoll, T. *et al.* Sonic Hedgehog Signaling Plays an Essential Role during Embryonic Salivary Gland Epithelial Branching Morphogenesis. *Dev. Dyn.* **229**, 722–732 (2004).
24. Uehara, T. Localization of FGF-6 and FGFR-4 during prenatal and early postnatal development of the mouse sublingual gland. *J. Oral Sci.* **48**, 9–14 (2006).
25. Bernfield, M. R., Banerjee, S. D. & Cohn, R. H. Dependence of salivary epithelial morphology and branching morphogenesis upon acid mucopolysaccharide-protein (proteoglycan) at the epithelial surface. *J. Cell Biol.* **52**, 674–689 (1972).

26. Johns, M. E. The salivary glands: anatomy and embryology. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **10**, 261–71 (1977).
27. Gibson, M. H. The prenatal human submandibular gland: a histological, histochemical and ultrastructural study. *Anat. Anz.* **153**, 91–105 (1983).
28. Frommer, J. The human accessory parotid gland: Its incidence, nature, and significance. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* **43**, 671–676 (1977).
29. Orabi, A. A., Riad, M. A. & O'Regan, M. B. Stylomandibular tenotomy in the transcervical removal of large benign parapharyngeal tumours. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **40**, 313–316 (2002).
30. Davis, R. A., Anson, B. J., Budinger, J. M. & Kurth, L. R. Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. *Surg. Gynecol. Obstet.* **102**, 385–412 (1956).
31. Stenonis, N. *De glandulis oris et novis earundum vasis. Observations anatomicae in inclyta Lugdunensi Academia sub praesidio.* (Publico eruditorum examini, 1661).
32. Wharton, T. *Adenographia sive glandularum totius corporis descriptio* (Adenographia or the description of the glands of the entire body). (1656).
33. Bartholini, C. *De Ductu Salivali, Hactenus non descripto Observatio Anatomica, (Anatomical Observations About the Saliva's Duct, that has not to This Point Been Described).* (1685).
34. Dawes, C. & Wood, C. M. The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Arch. Oral Biol.* **18**, 337–342 (1973).
35. Grant DA, Stern IB, L. M. *Saliva. In: Periodontics.* (St Louis, CV Mosby, 1988).
36. Humphrey, S. P. & Williamson, R. T. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J. Prosthet. Dent.* **85**, 162–169 (2001).
37. Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I. & Dewhirst, F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5721–5732 (2005).
38. LEVINE, M. J. Salivary Macromolecules: A Structure/Function Synopsis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **694**, 11–16 (1993).
39. Jenkins, G. N. (George N. *The physiology and biochemistry of the mouth.* (Blackwell Scientific Publications, 1978).
40. Tabak, L. A., Levine, M. J., Mandel, I. D. & Ellison, S. A. Role of salivary mucins in the

- protection of the oral cavity. *Journal of Oral Pathology & Medicine* vol. 11 1–17 (1982).
41. Arglebe, C. Biochemistry of human saliva. *Advances in oto-rhino-laryngology* vol. 26 97–234 (1981).
 42. Mandel, I. D. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **12**, 321–366 (1980).
 43. Malamud, D. Saliva as a Diagnostic Fluid. *Dental Clinics of North America* vol. 55 159–178 (2011).
 44. Tarragon, E., Stein, J. & Meyer, J. Basal levels of salivary alpha-amylase are associated with preference for foods high in sugar and anthropometric markers of cardiovascular risk. *Behav. Sci. (Basel)*. **8**, (2018).
 45. To, K. K.-W. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/s1473-3099(20)30196-1.
 46. Dickerson, S. S. & Kemeny, M. E. Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin* vol. 130 355–391 (2004).
 47. RIAD-FAHMY, D., READ, G. F., WALKER, R. F. & GRIFFITHS, K. Steroids in Saliva for Assessing Endocrine Function. *Endocr. Rev.* **3**, 367–395 (1982).
 48. Ahn, S. M. *et al.* Saliva and plasma quantitative polymerase chain reaction-based detection and surveillance of human papillomavirus-related head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **140**, 846–854 (2014).
 49. Reynolds, S. J. & Muwonga, J. OraQuick® ADVANCE Rapid HIV-1/2 antibody test. *Expert Review of Molecular Diagnostics* vol. 4 587–591 (2004).
 50. Li, C. *et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva demonstrated by a novel PCR assay. *Clin Pathol* **48**, 662–666 (1995).
 51. Lloyd, J. E., Broughton, A. & Selby, C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann. Clin. Biochem.* **33 (Pt 5)**, 428–31 (1996).
 52. Nagler, R., Bahar, G., Shpitzer, T. & Feinmesser, R. Concomitant analysis of salivary tumor markers - A new diagnostic tool for oral cancer. *Clin. Cancer Res.* **12**, 3979–

- 3984 (2006).
53. Bigler, L. R. *et al.* The potential use of saliva to detect recurrence of disease in women with breast carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.* **31**, 421–431 (2002).
 54. Streckfus, C. & Bigler, L. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: the results of a five-year translational research study. *Advances in dental research* vol. 18 17–24 (2005).
 55. CONE, E. J. Saliva Testing for Drugs of Abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **694**, 91–127 (1993).
 56. Yiu, A. J., Kalejaiye, A., Amdur, R. L., Todd Hesham, H. N. & Bandyopadhyay, B. C. Association of serum electrolytes and smoking with salivary gland stone formation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **45**, 764–768 (2016).
 57. Koch, M. *et al.* Diagnosis and gland-preserving minimally invasive therapy for wharton's duct stenoses. *Laryngoscope* **122**, 552–558 (2012).
 58. Marchal, F. & Dulguerov, P. Sialolithiasis management: The state of the art. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **129**, 951–956 (2003).
 59. Ngu, R. K. *et al.* Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction. *Dentomaxillofac. Radiol.* **36**, 63–7 (2007).
 60. Bannister, M., Chowdhury, M. M. & Sharma, A. Radiologically-guided balloon sialoplasty for treatment of salivary duct stricture: A novel technique in young children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **88**, 22–24 (2016).
 61. Canzi, P., Occhini, A., Pagella, F., Marchal, F. & Benazzo, M. Sialendoscopy in juvenile recurrent parotitis: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **33**, 367–73 (2013).
 62. Baum, B. J. Clinical Science: Evaluation of Stimulated Parotid Saliva Flow Rate in Different Age Groups. *J. Dent. Res.* **60**, 1292–1296 (1981).
 63. Ship, J. A., Pillemer, S. R. & Baum, B. J. Xerostomia and the Geriatric Patient. *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 535–543 (2002).
 64. Russotto, S. B. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* **52**, 594–598 (1981).
 65. Kastin, B. & Mandel, L. Alcoholic sialosis. *N. Y. State Dent. J.* **66**, 22–4.
 66. Garcia, B. G., Ferrer, A. D., Diaz Jimenez, N., Francisco, • & Granados, J. A. Bilateral

- Parotid Sialadenosis Associated with Long-Standing Bulimia: A Case Report and Literature Review. doi:10.1007/s12663-016-0913-7.
67. Guggenheimer, J., Close, J. M. & Eghtesad, B. Sialadenosis in patients with advanced liver disease. *Head Neck Pathol.* **3**, 100–105 (2009).
 68. Qin, B. *et al.* Epidemiology of SS. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1983–9 (2014).
 69. Ra, S. W. *et al.* Distinguishing tuberculosis from Mycobacterium avium complex disease using an interferon-gamma release assay. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **15**, 635–640 (2011).
 70. WALDENSTRÖM, J. Some observations on uveoparotitis and allied conditions with special reference to the symptoms from the nervous system. *Acta Med. Scand.* **91**, 53–68 (1937).
 71. Kimura, T. Unusual granulation combined with hyperplastic change of lymphatic tissue. (1948).
 72. Rosai, J. & Dorfman, R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch. Pathol.* **87**, 63–70 (1969).
 73. Lo Muzio, L. *et al.* Unusual Conditions Impairing Saliva Secretion: Developmental Anomalies of Salivary Glands. *Front. Physiol* **10**, 855 (2019).
 74. Takata T., S. P. E.-N. A. C. han J. K. C. . randis J. . . *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017).
 75. National Cancer Registration and Analysis Service. Epidemiology and management of major salivary gland cancers. in (Public Health England, 2016).
 76. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Salivary Gland Cancer: Statistics*. <https://www.cancer.net/cancer-types/salivary-gland-cancer/statistics> (2020).
 77. TÜRK HALK SAĞLIĞI. *TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ ANKARA, 2009-2013*. (2016).
 78. Shah, J. P., Patel, S. G., Singh, B., Wong, R. J. & Shah, J. P. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. in *Jatin Shah's head and neck surgery and oncology* 557–559, 605–207 (Elsevier, 2020).
 79. WHO. *GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence) 2018 TURKEY*. (2018).
 80. Swanson, G. M. & Burns, P. B. Cancers of the salivary gland: Workplace risks among women and men. *Ann. Epidemiol.* **7**, 369–374 (1997).

81. Dong, C. & Hemminki, K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. *Br. J. Cancer* **85**, 997–1005 (2001).
82. Sun, E. C., Curtis, R., Melbye, M. & Goedert, J. J. Salivary gland cancer in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **8**, 1095–1100 (1999).
83. Nagler, R. M. & Laufer, D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* **17**, 701–7.
84. Hühns, M., Simm, G., Erbersdobler, A. & Zimpfer, A. HPV Infection, but Not EBV or HHV-8 Infection, Is Associated with Salivary Gland Tumours. *Biomed Res. Int.* **2015**, 829349 (2015).
85. Donovan, D. T. & Conley, J. J. CAPSULAR SIGNIFICANCE IN PAROTID TUMOR SURGERY. *Laryngoscope* **94**, 324???329 (1984).
86. Zaharopoulos, P. Primary intraosseous (central) salivary gland neoplasms in jaw bones: Report of a mucoepidermoid carcinoma of the mandible diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn. Cytopathol.* **31**, 271–275 (2004).
87. CARTER, R. L., TANNER, N. S. B., CLIFFORD, P. & SHAW, H. J. Perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathological study. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* **4**, 271–281 (1979).
88. Hamper, K. *et al.* Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J. Oral Pathol. Med.* **19**, 101–107 (1990).
89. Linz, B. *et al.* An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* **445**, 915–918 (2007).
90. Castillo-Rojas, G., Cerbón, M. A. & López-Vidal, Y. Presence of *Helicobacter pylori* in a Mexican Pre-Columbian Mummy. *BMC Microbiol.* **8**, 119 (2008).
91. Chen, Y. & Blaser, M. J. *Helicobacter pylori* Colonization Is Inversely Associated with Childhood Asthma. (2008) doi:10.1086/590158.
92. Kasai, K. & Kobayashi, R. The Stomach Spirochete Occurring in Mammals. *J. Parasitol.* **6**, 1 (1919).
93. Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S. & Archer, M. A MODEL FOR GASTRIC CANCER EPIDEMIOLOGY. *Lancet* **306**, 58–60 (1975).

94. Freedberg, A. S. & Barron, L. E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am. J. Dig. Dis.* **7**, 443–445 (1940).
95. Robin Warren, J. & Marshall, B. UNIDENTIFIED CURVED BACILLI ON GASTRIC EPITHELIUM IN ACTIVE CHRONIC GASTRITIS. *The Lancet* vol. 321 1273–1275 (1983).
96. Marshall, B. J., Armstrong, J. A., McGeachie, D. B. & Glancy, R. J. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med. J. Aust.* **142**, 436–439 (1985).
97. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. in *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer* vol. 61 1–241 (1994).
98. Parsonnet, J. Clinician-discoverers - Marshall, Warren, and H. pylori. *New England Journal of Medicine* vol. 353 2421–2423 (2005).
99. Asfeldt, A. M. *et al.* Changes in the prevalence of dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection after 17 years: The Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Eur. J. Epidemiol.* **23**, 625–633 (2008).
100. Ben Mansour, K. *et al.* Multiple and mixed *Helicobacter pylori* infections: Comparison of two epidemiological situations in Tunisia and France. *Infect. Genet. Evol.* **37**, 43–48 (2016).
101. Łaszewicz, W., Iwańczak, F. & Iwańczak, B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv. Med. Sci.* **59**, 147–150 (2014).
102. Lizza, F., Suraci, E., Larussa, T., Leone, I. & Imeneo, M. High Exposure, Spontaneous Clearance, and Low Incidence of Active *Helicobacter pylori* Infection: The Sorbo San Basile Study. *Helicobacter* **19**, 296–305 (2014).
103. McDonald, A. M., Sarfati, D., Baker, M. G. & Blakely, T. Trends in *Helicobacter pylori* Infection Among Māori, Pacific, and European Birth Cohorts in New Zealand. *Helicobacter* **20**, 139–145 (2015).
104. Saltanova, S. D. [Prevalence of *Helicobacter pylori* among children and juveniles as evidenced by the 13C urea breath test]. *Likars'ka Sprav.* 174–6 (2001).
105. Sánchez Ceballos, F. *et al.* [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the healthy population of Madrid (Spain)]. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **99**, 497–501 (2007).

106. Van Blankenstein, M., Van Vuuren, A. J., Looman, C. W. N., Ouwendijk, M. & Kuipers, E. J. The prevalence of helicobacter pylori infection in the Netherlands. *Scand. J. Gastroenterol.* **48**, 794–800 (2013).
107. Burkitt, M. D., Duckworth, C. A., Williams, J. M. & Pritchard, D. M. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *DMM Disease Models and Mechanisms* vol. 10 89–104 (2017).
108. Inoue, M. Changing epidemiology of Helicobacter pylori in Japan. *Gastric Cancer* **20**, 3–7 (2017).
109. Krueger, W. S., Hilborn, E. D., Converse, R. R. & Wade, T. J. Environmental risk factors associated with Helicobacter pylori seroprevalence in the United States: A cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol. Infect.* **143**, 2520–2531 (2015).
110. Lehmann, F. S. *et al.* Helicobacter pylori and gastric erosions: Results of a prevalence study in asymptomatic volunteers. *Digestion* **62**, 82–86 (2000).
111. Sari, Y. S., Sander, E., Erkan, E. & Tunali, V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of Helicobacter pylori in Istanbul, Turkey. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**, 1706–1711 (2007).
112. Us, D. & Hasçelik, G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an Asymptomatic Turkish population. *J. Infect.* **37**, 148–50 (1998).
113. Ozaydin, N., Turkyilmaz, S. A. & Cali, S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: A nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* **13**, 1215 (2013).
114. Clayton, C. L., Pallen, M. J., Kleanthous, H., Wren, W. & Tabaqchali, S. Nucleotide sequence of two genes from Helicobacter pylori encoding for urease subunits . *Nucleic Acids Res.* **18**, 362 (1990).
115. Labigne, A., Cussac, V. & Courcoux, P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of Helicobacter pylori genes responsible for urease activity. *J. Bacteriol.* **173**, 1920–1931 (1991).
116. Schreiber, S. *et al.* The spatial orientation of Helicobacter pylori in the gastric mucus. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0308386101 (2004).
117. Nakamura, H. *et al.* Urease Plays an Important Role in the Chemotactic Motility of Helicobacter pylori in a Viscous Environment. *INFECTION AND IMMUNITY* vol. 66

- (1998).
118. Hamblin, M. R. *et al.* Helicobacter pylori accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 2822–2827 (2005).
 119. Chaput, C. *et al.* Role of AmiA in the Morphological Transition of Helicobacter pylori and in Immune Escape. doi:10.1371/journal.ppat.0020097.
 120. Enroth, H. *et al.* In vitro aging of Helicobacter pylori: Changes in morphology, intracellular composition and surface properties. *Helicobacter* **4**, 7–16 (1999).
 121. Loke, M. F., Goon Ng, C., Vilashni, Y., Lim, J. & Ho, B. Understanding the dimorphic lifestyles of human gastric pathogen Helicobacter pylori using the SWATH-based proteomics approach OPEN. *Nat. Publ. Gr.* (2016) doi:10.1038/srep26784.
 122. Weyermann, M., Adler, G., Brenner, H. & Rothenbacher, D. The mother as source of Helicobacter pylori infection. *Epidemiology* **17**, 332–334 (2006).
 123. Perry, S. *et al.* Gastroenteritis and transmission of Helicobacter pylori infection in households. *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 1701–1708 (2006).
 124. Kivi, M., Johansson, A. L. V, Reilly, M. & Tindberg, Y. Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol. Infect.* **133**, 645–52 (2005).
 125. McCallion, W. A. *et al.* Helicobacter pylori infection in children: Relation with current household living conditions. *Gut* **39**, 18–21 (1996).
 126. GN, T. Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **9 Suppl 2**, 105–110 (1995).
 127. Parsonnet, J., Shmueli, H. & Haggerty, T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *J. Am. Med. Assoc.* **282**, 2240–2245 (1999).
 128. Zhang, Y. Y., Xia, H. H. X., Zhuang, Z. H. & Zhong, J. Review article: ‘True’ re-infection of Helicobacter pylori after successful eradication - Worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* vol. 29 145–160 (2009).
 129. Abasiyanik, M. F., Tunc, M. & Salih, B. A. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of Helicobacter pylori infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **50**, 173–7 (2004).
 130. Özen, A., Ertem, D. & Pehlivanoglu, E. Natural history and symptomatology of

- Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 398–404 (2006).
131. Stratton, K. R. & Durch, J. S. *Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking*. vol. 476 (Committee to Study Priorities for Vaccine Development Division of Health Promotion and Disease Prevention INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).
 132. Mahdavi, J. *et al.* *Helicobacter pylori* sabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* (80-.). **297**, 573–578 (2002).
 133. Toller, I. M. *et al.* Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 14944–14949 (2011).
 134. Ilver, D. *et al.* *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* (80-.). **279**, 373–377 (1998).
 135. Peck, B., Ortkamp, M., Diehl, K. D., Hundt, E. & Knapp, B. *Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Research* vol. 27 <http://www.tigr.org/tdb/mdb/hpdb/hpdb.html> (1999).
 136. Dossumbekova, A. *et al.* *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and Bacterial Pathogenicity: Genetic and Functional Genomic Analysis of hopH Gene Polymorphisms . *J. Infect. Dis.* **194**, 1346–1355 (2006).
 137. Yamaoka, Y. *et al.* Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* **123**, 414–424 (2002).
 138. Lu, H., Hsu, P. I., Graham, D. Y. & Yamaoka, Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* **128**, 833–848 (2005).
 139. Petersson, C. *et al.* *Helicobacter pylori* SabA adhesin evokes a strong inflammatory response in human neutrophils which is down-regulated by the neutrophil-activating protein. *Med. Microbiol. Immunol.* **195**, 195–206 (2006).
 140. Ito, T. *et al.* *Helicobacter pylori* invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Lab. Investig.* **88**, 664–681 (2008).
 141. Wunder, C. *et al.* Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori*. *Nat. Med.* **12**, 1030–1038 (2006).

142. Dubois, A. & Borén, T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. *Cellular Microbiology* vol. 9 1108–1116 (2007).
143. Tan, S., Tompkins, L. S. & Amieva, M. R. *Helicobacter pylori* usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. *PLoS Pathog.* **5**, (2009).
144. Pflock, M., Kennard, S., Finsterer, N. & Beier, D. Acid-responsive gene regulation in the human pathogen *Helicobacter pylori*. *Journal of Biotechnology* vol. 126 52–60 (2006).
145. Van Vliet, A. H. M. *et al.* Differential regulation of amidase- and formamidase-mediated ammonia production by the *Helicobacter pylori* fur repressor. *J. Biol. Chem.* **278**, 9052–9057 (2003).
146. Schreiber, S. *et al.* The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 5024–5029 (2004).
147. Backert, S. & Clyne, M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **16 Suppl 1**, 19–25 (2011).
148. Cover, T. L. & Blanke, S. R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* **3**, 320–32 (2005).
149. Leunk, R. D., Johnson, P. T., David, B. C., Kraft, W. G. & Morgan, D. R. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* **26**, 93–99 (1988).
150. Palframan, S. L., Kwok, T. & Gabriel, K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 2 92 (2012).
151. Kim, I. J. & Blanke, S. R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 2 37 (2012).
152. Correa, P. & Piazuelo, M. B. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* **13**, 2–9 (2012).
153. Crabtree, J. E. *et al.* Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* **338**, 332–335 (1991).
154. Tegtmeyer, N. *et al.* A small fibronectin-mimicking protein from bacteria induces cell spreading and focal adhesion formation. *J. Biol. Chem.* **285**, 23515–26 (2010).

155. Tegtmeyer, N., Wessler, S. & Backert, S. Role of the *cag*-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *FEBS Journal* vol. 278 1190–1202 (2011).
156. Weel, J. F. *et al.* The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J. Infect. Dis.* **173**, 1171–5 (1996).
157. Peek, J. *et al.* Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc. Assoc. Am. Physicians* **110**, 531–544 (1998).
158. Kato, S. *et al.* Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 1668–1673 (2002).
159. MICHAUD, L. *et al.* Gastric bacterial overgrowth is a cause of false positive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using ¹³C urea breath test. *Gut* **42**, 594–594 (1998).
160. Gisbert, J. P., De La Morena, F. & Abaira, V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1921–1930 (2006).
161. Shafaie, E. *et al.* Multiplex serology of *Helicobacter pylori* antigens in detection of current infection and atrophic gastritis - A simple and cost-efficient method. *Microb. Pathog.* **119**, 137–144 (2018).
162. Syrjänen, K. *et al.* GastroPanel® biomarker assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A critical review. *Anticancer Res.* **39**, 1091–1104 (2019).
163. Fontenete, S. *et al.* Fluorescence In Vivo Hybridization (FIVH) for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in a C57BL/6 Mouse Model. *PLoS One* **11**, e0148353 (2016).
164. Trebesius, K. *et al.* *Rapid and specific detection of Helicobacter pylori macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridisation.* <http://www.dsmz.de/>.
165. Li, C. *et al.* A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig. Dis. Sci.* **41**, 2142–2149 (1996).

166. McNulty, C. A. & Wise, R. Rapid diagnosis of Campylobacter-associated gastritis. *Lancet (London, England)* **1**, 1443–4 (1985).
167. McNulty, C. A. M., Dent, J. C., Uff, J. S., Gear, M. W. L. & Wilkinson, S. P. Detection of Campylobacter pylori by the biopsy urease test: An assessment in 1445 patients. *Gut* **30**, 1058–1062 (1989).
168. Perna, F. *et al.* Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* **51**, 247–54 (2005).
169. Liao, P.-H., Lin, Y.-C., Chu, C.-H., Shih, S.-C. & Liou, T.-C. Colonization of *Helicobacter pylori* in the gastric cardia: A comparison between the UFT300 and CLO tests. *JGH Open* **2**, 93–96 (2018).
170. Laine, L., Lewin, D. N., Naritoku, W. & Cohen, H. Prospective comparison of H and E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Gastrointest. Endosc.* **45**, 463–467 (1997).
171. Rotimi, O., Cairns, A., Gray, S., Moayyedi, P. & Dixon, M. F. Histological identification of Helicobacter pylori: Comparison of staining methods. *J. Clin. Pathol.* **53**, 756–759 (2000).
172. Min-Seon Cha. Comparative Analysis of Histochemical Stains about Detection of H. pylori in Gastric Mucosa. *Korean Soc. Clin. Lab. Sci.* **39**, 223–230 (2007).
173. Reynolds, D. J. & Penn, C. W. Characteristics of Helicobacter pylori growth in a defined medium and determination of its amino acid requirements. *Microbiology* **140** (Pt 10), 2649–56 (1994).
174. Taneera, J. *et al.* Influence of activated charcoal, porcine gastric mucin and β -cyclodextrin on the morphology and growth of intestinal and gastric Helicobacter spp. *Microbiology* **148**, 677–684 (2002).
175. Skirrow, M. B. Campylobacter enteritis: A “new” disease. *Br. Med. J.* **2**, 9–11 (1977).
176. *M07-A10 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Tenth Edition.* www.clsi.org. (2015).
177. Miftahussurur, M. *et al.* E-test versus agar dilution for antibiotic susceptibility testing of Helicobacter pylori: a comparison study. *BMC Res. Notes* **13**, 22 (2020).
178. Dowsett, S. A. & Kowolik, M. J. Oral Helicobacter pylori: Can we stomach it? *Critical*

- Reviews in Oral Biology and Medicine* vol. 14 226–233 (2003).
179. Kocazeybek, B. & Tokman, H. B. Prevalence of Primary Antimicrobial Resistance of *H. pylori* in Turkey: A Systematic Review. *Helicobacter* **21**, 251–260 (2016).
 180. Jones, R. *et al.* Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **30**, 1030–1038 (2009).
 181. Chow, W. H. *et al.* An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.* **58**, 588–590 (1998).
 182. Erőss, B. *et al.* *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett’s esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter* vol. 23 (2018).
 183. Jaruvongvanich, V., Sanguankeo, A., Jaruvongvanich, S. & Upala, S. Association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **7**, 92–97 (2016).
 184. Yao, G. *et al.* Meta-analysis of association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.* **620**, 1–7 (2016).
 185. Plummer, M. *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Heal.* **4**, e609–e616 (2016).
 186. Schöndorff, B. Die Harnstoffvertheilung im thierischen Organismus und das Vorkommen des Harnstoffs im normalen Säugethiermuskel. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **74**, 307–356.
 187. Le Roy, B. R. Colorimetric Analysis of the Saliva, with the Clinical Significance. *New York M. J.* **87**, 448–450.
 188. Hench, P. S. & Aldrich, M. The concentration of urea in saliva. *J. Am. Med. Assoc.* **79**, 1409–1412 (1922).
 189. Clancy, K. A., Pearson, S., Bowen, W. H. & Burne, R. A. Characterization of recombinant, ureolytic *Streptococcus mutans* demonstrates an inverse relationship between dental plaque ureolytic capacity and cariogenicity. *Infect. Immun.* **68**, 2621–9 (2000).
 190. Morou-Bermudez, E. & Burne, R. A. Genetic and physiologic characterization of urease of *Actinomyces naeslundii*. *Infect. Immun.* **67**, 504–512 (1999).

191. Chen, Y.-Y. M., Clancy, K. A. & Burne, R. A. *Streptococcus salivarius Urease: Genetic and Biochemical Characterization and Expression in a Dental Plaque Streptococcus*. *INFECTION AND IMMUNITY* vol. 64 (1996).
192. Dong, Y., Chen, Y. Y. M., Snyder, J. A. & Burne, R. A. Isolation and molecular analysis of the gene cluster for the arginine deiminase system from *Streptococcus gordonii* DL1. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 5549–5553 (2002).
193. Degnan, B. A. *et al.* Characterization of an isogenic mutant of *Streptococcus pyogenes* Manfredo lacking the ability to make streptococcal acid glycoprotein. *Infect. Immun.* **68**, 2441–8 (2000).
194. Singer, D. L. & Kleinberg, I. Ammonia and urea content of human incisor tooth plaque. *Arch. Oral Biol.* **23**, 1083–1087 (1978).
195. Fang, Y., Fan, C. & Xie, H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. (2019) doi:10.1097/MD.00000000000018348.
196. Iriz, E. *et al.* Detection of *Helicobacter pylori* DNA in aortic and left internal mammary artery biopsies. *Texas Hear. Inst. J.* **35**, 130–5 (2008).
197. Sonnenberg, A. & Genta, R. M. *Helicobacter pylori* is a Risk Factor for Colonic Neoplasms. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, (2012).
198. Semino-Mora, C. *et al.* Pseudomyxoma peritonei: Is disease progression related to microbial agents? A study of bacteria, MUC2 and MUC5AC expression in disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* **15**, 1414–1423 (2008).
199. Semino-Mora, C. *et al.* Antibiotic treatment decreases microbial burden associated with pseudomyxoma peritonei and affects β -catenin distribution. *Clin. Cancer Res.* **19**, 3966–3976 (2013).
200. Isaacson, P., Cancer, D. W.- & 1983, undefined. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Wiley Online Libr.*
201. Hart, S. *et al.* Localised extranodal lymphoma of the head and neck: The Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000). *Clin. Oncol.* **16**, 186–192 (2004).
202. PAULSEN, J. & LENNERT, K. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type in Waldeyer's ring. *Histopathology* **24**, 1–11 (1994).

203. Berrebi, D. *et al.* MALT lymphoma of labial minor salivary gland in an immunocompetent child with a gastric *Helicobacter pylori* infection. *J. Pediatr.* **133**, 290–2 (1998).
204. Diebold, J. *et al.* Primary lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx: a rare localization of MALT-type lymphoma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **99**, 577–80 (1990).
205. Uehara, N., Otsuki, N., Shinomiya, H., Uehara, K. & Nibu, K. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of parotid gland with involvement of subglottis and trachea. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports* **3**, 47–51 (2018).
206. Chan, C. C. *et al.* *Helicobacter pylori* (H. pylori) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol. Histopathol.* **19**, 1219–1226 (2004).
207. Hussell, T., Isaacson, P. G., Spencer, J. & Crabtree, J. E. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* **342**, 571–574 (1993).
208. Kuo, S. H. *et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* **119**, 4838–4844 (2012).
209. Guilemany, J. M., Langdon, C., Ballesteros, F. & Blanch, J. L. Prognostic significance and association of *Helicobacter pylori* infection in pharyngolaryngeal cancer. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **271**, 2539–2543 (2014).
210. Genç, R. *et al.* Clinical Study The Role of H. pylori in the Development of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. **35**, 447–449 (2013).
211. Aygenc, E., Selcuk, A., Celikkanat, S., Ozbek, C. & Ozdem, C. The role of *Helicobacter pylori* infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **125**, 520–521 (2001).
212. Rubin, J. S., Benjamin, E., Prior, A. & Lavy, J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J. Laryngol. Otol.* **117**, 118–21 (2003).
213. Nurgalieva, Z. Z., Graham, D. Y., Dahlstrom, K. R., Wei, Q. & Sturgis, E. M. A pilot study of *Helicobacter pylori* infection and risk of laryngopharyngeal cancer. *Head Neck* **27**, 22–7 (2005).

214. Siupsinskiene, N. *et al.* Helicobacter pylori infection in laryngeal diseases. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **270**, 2283–2288 (2013).
215. Fellmann, J. *et al.* Helicobacter pylori detected in pharyngeal and laryngeal pathologies in patients with proven gastric colonization. *Head Neck* **36**, 1562–6 (2014).
216. Shi, Y. *et al.* Association between Helicobacter pylori infection and laryngeal squamous cell carcinoma in a Chinese male population. *ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* **73**, 295–300 (2011).
217. Gong, H. *et al.* Helicobacter pylori infection of the larynx may be an emerging risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin. Transl. Oncol.* **14**, 905–10 (2012).
218. Titiz, A. *et al.* The presence of Helicobacter pylori in the larynx pathologies. *Auris Nasus Larynx* **35**, 534–538 (2008).
219. Pirzadeh, A., Doustmohammadian, N., Khoshbaten, M. & Doustmohammadion, S. Is there any association between Helicobacter Pylori infection and laryngeal carcinoma? *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **12**, 897–900 (2011).
220. Zhou, J., Zhang, D., Yang, Y., Zhou, L. & Tao, L. Association between helicobacter pylori infection and carcinoma of the larynx or pharynx. *Head and Neck* vol. 38 E2291–E2296 (2016).
221. Miyabayashi, H., Furihata, K., Shimizu, T., Ueno, I. & Akamatsu, T. Influence of Oral Helicobacter pylori on the Success of Eradication Therapy Against Gastric Helicobacter pylori. *Helicobacter* **5**, 30–37 (2000).
222. Iorgulescu, G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *Journal of medicine and life* vol. 2 303–307 (2009).
223. Gebara, E. C. E. *et al.* Persistence of Helicobacter pylori in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J. Clin. Periodontol.* **33**, 329–333 (2006).
224. Zarić, S. *et al.* Periodontal therapy improves gastric helicobacter pylori eradication. *J. Dent. Res.* **88**, 946–950 (2009).
225. Ozyurt, M. *et al.* Real-time PCR detection of Helicobacter pylori and virulence-associated cagA in nasal polyps and laryngeal disorders. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **141**, 131–135 (2009).

226. Hwang, M. S., Forman, S. N., Kanter, J. A. & Friedman, M. Tonsillar *Helicobacter pylori* colonization in chronic tonsillitis: systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* **141**, 245–9 (2015).
227. Yilmaz, T., Ceylan, M., Akyön, Y., Özçakır, O. & Gürsel, B. *Helicobacter pylori*: A possible association with otitis media with effusion. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **134**, 772–777 (2006).
228. Tasker, A. *et al.* Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* **112**, 1930–1934 (2002).
229. Klokkenburg, J. J. C. *et al.* Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope* **119**, 396–400 (2009).
230. Suba, Z., Barabás, J., Szabó, G., Takács, D. & Ujpál, M. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors [4]. *Diabetes Care* vol. 28 228 (2005).
231. Renehan, A. G., Frystyk, J. & Flyvbjerg, A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* vol. 17 328–336 (2006).
232. De Pergola, G. & Silvestris, F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J. Obes.* **2013**, 1–11 (2013).
233. Pan, S. Y., de Groh, M. & Morrison, H. A Case-Control Study of Risk Factors for Salivary Gland Cancer in Canada. *J. Cancer Epidemiol.* **2017**, 1–12 (2017).
234. Kim, S. Y., Min, C., Oh, D. J. & Choi, H. G. Tobacco smoking and alcohol consumption are related to benign parotid tumor: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* **12**, 412–419 (2019).
235. Hardell, L., Carlberg, M., Söderqvist, F. & Mild, K. H. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. *Int. J. Oncol.* **43**, 1036–1044 (2013).
236. Rösli, M., Lagorio, S., Schoemaker, M. J., Schüz, J. & Feychting, M. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annu. Rev. Public Health* **40**, 221–238 (2019).
237. Chen, A. A. *et al.* Oncogenic DNA viruses found in salivary gland tumors. *Oral Oncol.* **75**, 106–110 (2017).
238. Tu, H. *et al.* Serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G titer correlates with

grade of histological gastritis, mucosal bacterial density, and levels of serum biomarkers. *Scand. J. Gastroenterol.* **49**, 259–266 (2014).

EKLER

Gastro-özefageal Reflü Anketi

Gastroözefageal Reflü Hastalığı Anketi				
SORU	ŞİKAYET SIKLIĞI (HAFTADA)			
	HİÇ	HAFTADA BİR	HAFTADA 2-3 KEZ	HAFTADA EN AZ 4 KEZ
1. Göğsünüzün arkasında haftada kaç kez yanma hissi duyarsınız ?	0	1	2	3
2. Sıvı ya da katı olarak mide içeriği haftada kaç kez boğazınıza ya da ağzınıza kadar gelir?	0	1	2	3
3. Midenizin üstünde haftada kaç kez merkezi bir ağrı yaşarsınız?	3	2	1	0
4. Haftada kaç kez kusarsınız?	3	2	1	0
5. Mide yanması ya da besinlerin boğazınıza kadar çıkması nedeniyle haftada kaç gece uyku kaliteniz düşer?	0	1	2	3
6. Mide yanması veya yemeğin boğazınıza kadar çıkmasını engellemek için doktorunuzun önerdiğinden farklı haftada kaç kez ilaç almak durumunda kalırsınız?(Rennie, Gaviscon, Antepsin gibi)	0	1	2	3

Gastro-Özefageal Reflü Hastalığı Anketi Puanlaması	
Toplam puan (0-18)	Hastalık Şiddeti
0-2	GER ihtimali zayıf
3-7	GER hastalık ihtimali zayıf
8-10.. 5. ve 6. Sorular < 3	Rahatsız eden GER +
8-10.. 5. ve 6. Sorular ≥ 3	Günlük yaşamı etkileyecek kadar sıkıntı veren GER +
11-18.. 5. ve 6. Sorular < 3	Rahatsız eden GER +
11-18.. 5. ve 6. Sorular ≥ 3	Günlük yaşamı etkileyecek kadar sıkıntı veren GER +

Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T: Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2009, 30 (10): 1030-1038. 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.

Aydınlatılmış Onam Formu



**BİLİMSEL ÇALIŞMA
İÇİN
AYDINLATILMIŞ
ONAM FORMU**



DEĞERLİ HASTAMIZ,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi kapsamında planlanmış olan araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmacının ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

ARAŞTIRMANIN ADI

Tükürük bezi kitleri ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız.

Araştırmacının ismi "Tükürük Bezi Tümörlerinde Etiyolojik Faktör Olarak Helicobacter Pylori'nin Yeri"dir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz; çünkü bu araştırmacının sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

BİZ BU ARAŞTIRMA NEYİ ARAŞTIRIYORUZ ?

Helicobacter Pylori keşfi 2005 Nobel Tıp Ödülü ile onurlandırılan çok sayıda kanser ya da kanser olmayıp yaşam kalitesini bozan hastalığın sebebidir. Biraz daha açacak olursak Helicobacter pylori bakterisi mide sindirim bezi kanserleri, lenfomanın bazı alt tipleri (extranodal marginal zone B-cell), bağırsak kanserleri ve polip- bağırsağın iç yüzeyindeki bağırsak kanaması ya da kanserleşmeye ilerleyebilen normal dışı üzümlenmeler-, pankreas kanseri, safra yolu kanseri, gırtlak kanseri gibi kötü huylu tümörlere yol açabileceği gibi; ağız içi aftlar, gebelikte aşırı kusma, Demir eksikliği Kansızlığı, Kalp - Damar Hastalıkları, Bilinç durumunda değişiklik ve Bağırsak Hareket Bozukluğu gibi yaşam kalitesini azaltan hastalıklara sebep olduğu aynı bu araştırmada yapılacağı gibi bundan önceki araştırmalarda ispatlanmıştır.

SİZİN BU BİLİMSEL KATKIDAKİ YERİNİZ NEDİR?

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni *Helicobacter pylori* bakterisinin sizin tükürük bezi tümörünüzün gelişiminde de rolü olup olmadığının aydınlatılmasıdır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Doktorları tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya kabılmanız araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz araştırmacılar Dr. Betül Berkay tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, size ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi ve kimlik bilgileri gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

BİZ SİZDEN NE TALEP ETMİYORUZ?

Tedavi ile yok edilebilme şansı olan bu mikrobu; halihazırda tümörünüzün çıkartılması için gerçekleştirilecek olan ameliyatta, ameliyat gerekliliği olan kitle sizin vücudunuzdan tamamen dışarı çıkartıldıktan sonra 1 milimetre küplük hacimde örnek bir hastalıklı doku olarak 4 dakika ile 24 saat arasında değişen bir zaman aralığında tespit etmek bizim bu çalışmadaki amacımızdır.

Bu çalışma yapılabilirsin diye;

- Size bu çalışma için yeni bir ameliyat yapılmayacaktır
 - Kitlenin çıkartılmasının tıbbi gerekliliğinin yerine getirilmesi için yapılmış ameliyata bağlı öngörülebilir Ameliyat Onamında belirtilen Ameliyat sırası ve sonrasındaki riskler araştırmadan tamamıyla bağımsızdır.
- Ek bir kan, görüntüleme vb. çalışma yapılmayacaktır.
- Çıkartılan kitleden alınan örnek, patolojik materyalin niteliğini değiştirmeyecektir.
- Sizden ameliyat öncesi veya sonrası bu çalışma ile ilgili ek bir çalışma, ücret talebinde bulunulmayacaktır.

Acil şifalar dileriz.

ARAŞTIRMAYA GÖNÜLLÜ DESTEK VEREN HASTA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı doktorları tarafından ameliyat gerekliliğimden bağımsız araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukandaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

•Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

•Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

•Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

•Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

•Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

•İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

ARAŞTIRMAYA GÖNÜLLÜ DESTEK VEREN HASTA

Adı, soyadı:

Tel :

TC Kimlik No:

İmza

ARAŞTIRMAYI GEÇEKLEŞTİRECEK OLAN DOKTOR

Doktor Betül BERKAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

Beşevler - ANKARA

Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.06.2019-E.72152



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu**



Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Ayşe İRİZ
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Ayşe İRİZ, Betül BERKAY ve Özgür İKİNCİ'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr. Betül BERKAY'm uzmanlık tez çalışması olan "*Tükürük Bezi Tümörlerinde Helicobacter Pylori Varlığının Değerlendirilmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun 28.05.2019 tarih ve 06 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Doç. Dr. İsmail KARAKAYA
Kurul Başkanı V.

Araştırma Kod No: 2019-178

Ek: 1 Liste

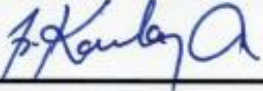
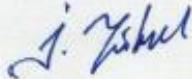
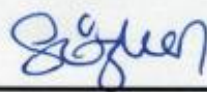
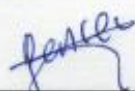
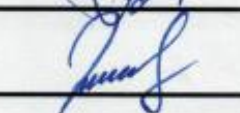
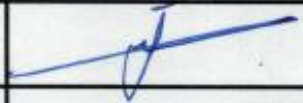


Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>

Bilgi için :Burak Çitrak
Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No:0312 229 78 00

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ÖLÇME DEĞERLENDİRME ETİK ALT ÇALIŞMA GRUBU
KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 28/05/2019		TOPLANTI SAYISI : 06	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. Mehtap ÇAKAN Başkan			
Doç.Dr.İsmail KARAKAYA Başkan Yrd.			
Prof.Dr.Galip YÜKSEL		KATILAMADI	
Prof.Dr.İsmet YÜKSEL			
Prof.Dr.Seçil ÖZKAN			
Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER			
Prof.Dr. C. Haluk BODUR		KATILAMADI	
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN			
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ			
Doç.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA			
Doç.Dr.Nihan KAFA		KATILAMADI	
Doç.Dr.İlyas OKUR			
Doç.Dr.Necdet KARASU		KATILAMADI	