



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PAROTİS BEZİ TÜMÖRLERİNİN AYIRICI TANISINDA
MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
KULLANILARAK GELİŞTİRİLEN DERİN ÖĞRENME MODELİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Emrah GÜNDÜZ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet KIZILAY**

MALATYA – 2021



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PAROTİS BEZİ TÜMÖRLERİNİN AYIRICI TANISINDA
MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
KULLANILARAK GELİŞTİRİLEN DERİN ÖĞRENME MODELİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Emrah GÜNDÜZ

ORCID: 0000-0001-8857-7290

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet KIZILAY

MALATYA – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parotis Bezinin Embriyolojisi	3
2.2. Parotis Bezinin Histolojisi.....	5
2.3. Parotis Bezinin Fizyolojisi	6
2.4. Parotis Bezinin Anatomisi.....	7
2.4.1. Parotis Bölgesindeki ve Komşuluğundaki Anatomik Yapılar.....	11
2.4.1.1. Kaslar	11
2.4.1.2. Kemik ve Kartilaj Yapılar.....	11
2.4.1.3. Sinirler	12
2.4.1.4. Otonom Sinir Sistemi Yapıları	15
2.4.1.5. Arteriyal, Venöz ve Lenfatik Yapılar	16
2.5. Parotis Bezinin Non-Neoplastik Hastalıkları	17
2.5.1. Siyalolitiazis	17
2.5.2. Heterotopi	17
2.5.3. Siyaloadenit	17
2.5.4. Benign Lenfoepitelyal Kist ve HIV İle İlişkili Lenfoepitelyal Kist	18
2.5.5. Sjögren Sendromu ve Mikulicz Hastalığı.....	18
2.5.6. Diğer Non-Neoplastik Lezyonlar	19
2.6. Parotis Bezi Neoplastik Hastalıkları	19
2.6.1. Tükürük Bezi Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	20
2.6.2. Parotis Bezi Benign Tümörleri.....	21
2.6.3. Parotis Bezi Malign Tümörleri.....	26
2.6.4. Tükürük Bezi Tümörlerinin Evrelendirilmesi	28
2.7. Parotis Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	30

2.7.1. Histopatolojik Tanı Yöntemleri.....	31
2.7.2. Parotis Bezi Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	33
2.8. Parotis Bezi Neoplastik ve Neoplastik Olmayan Hastalıklarında Cerrahi Tedavi.....	43
2.9. Parotis Bezi Cerrahilerinde Görülen Komplikasyonlar.....	49
2.10. Yapay Zeka Teknolojileri ve Tıpta Kullanımı	50
2.10.1. Makine Öğrenmesi	54
2.10.1.1. Denetimli Öğrenme.....	55
2.10.1.2. Denetimsiz Öğrenme	55
2.10.1.3. Pekiştirmeli Öğrenme	56
2.10.2. Derin Öğrenme	56
2.10.2.1. Derin Öğrenme Mimarileri	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. Hasta Grubu ve MRG Protokolü.....	61
3.2. Multiparametrik MRG'lerin DICOM Formatından JPEG Formatına Dönüştürülmesi ve Giriş Verilerinin Oluşturulması	62
3.3. Derin Konvolüsyonel Sinir Ağları-InceptionResNetv2	63
3.4. Sınıflandırma Yöntemleri.....	64
3.4.1. Support Vector Machine Sınıflandırıcısı (SVM).....	64
3.4.2. K-Nearest Neighbour Sınıflandırıcısı (KNN).....	64
3.4.3. Linear Discriminant Sınıflandırıcısı (LD)	64
3.5. Performans Ölçütleri	65
3.6. Metodoloji	65
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	101
EK-1. Etik kurul Kararı.....	101

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin fikir aşamasından itibaren olgunlaşması ve tamamlanmasına kadar her an değerli bilgi, birikim ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın İnönü Üniversitesi Rektörü ve değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Kızılay'a;

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ihtisasımın her anında desteklerini gördüğüm, bugüne gelmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tuba Bayındır'a, Sayın Prof. Dr. Yüksel Toplu'ya, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Turan Çiçek'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tan'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Aslan'a ve kliniğimizden ayrılmış olan ve bulundukları süre içerisinde engin klinik bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Erol Selimoğlu'na ve Sayın Prof. Dr. Erkan Karataş'a ve Sayın Prof. Dr. Elif Baysal'a;

Tez çalışmam dolayısıyla tanışıp çalışmamı beraber yürüttüğüm ve tezimin yapay zeka ile ilgili deneysel aşamalarını titizlikle yapan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, çalışma azminden, sabrından, hem alanındaki hem de hayata dair sahip olduğu engin bilgilerinden, akademik duruşundan ve erdemli kişiliğinden büyük dersler aldığım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk Alçın'e

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte yol aldığım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve servis, poliklinik ve ameliyathane ekibindeki mesai arkadaşlarıma;

Son olarak hayatımın ve eğitim sürecimin her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; anneme, babama, ablama, sevgili eşim Sümeyye ve tez çalışmamın son demlerinde dünyaya gözlerini açan biricik kızım Ravza Betül'e;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Emrah Gündüz

Malatya, 2021

ÖZET

Parotis Bezi Tümörlerinin Ayırıcı Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Kullanılarak Geliştirilen Derin Öğrenme Modeli

Amaç: Sık görülen parotis tümörlerinin ayırıcı tanısında, multiparametrik MRG kullanılarak geliştirilen derin öğrenme modeliyle yapay zeka bazlı yeni bir yaklaşım oluşturmak.

Gereç ve Yöntem: Parotis bezinde tümör bulunan 123 hasta ile tümör bulunmayan 50 hastanın MRG görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Bu görüntülerle eğitilen InceptionResNetV2 derin öğrenme modeli ve majority voting yaklaşımıyla parotis tümörleri sınıflandırıldı. Modelin ayırıcı tanı performansı SVM, KNN ve LD sınıflandırıcıları kullanılarak değerlendirildi. Derin öğrenme modelinde giriş verisi olarak; post-kontrast T1A, T2A konvansiyonel MRG sekansları ve b_0 , b_{1000} ve ADC difüzyon ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Çalışma üç evrede gerçekleştirildi. I. evrede kontrol grubu (KG), pleomorfik adenom (PMA), Warthin tümörü (WT), malign tümör (MT) ayırıcı tanısı yapıldı ve MRG sekanslarının giriş verisinde kombine ve non-kombine olarak verildiği iki yaklaşım oluşturuldu. II. evrede benign tümör (PMA ve WT), MT ve KG'nin ayırıcı tanısı yapıldı. III. evrede ise, parotis bezinde tümör bulunan ve bulunmayan hastaların ayırıcı tanısının yapılması amaçlandı.

Bulgular: Evre I'de non-kombine yaklaşımda doğruluk, sensitivite ve spesifitenin sırasıyla %86,43, %83,24 ve %95,35; kombine yaklaşımdaysa sırasıyla %92,86, %90,34 ve %97,51 olduğu saptandı. Evre I'de sınıflandırıcılar arasında en iyi sonuca %93,57 doğrulukla SVM sınıflandırıcısı sahipti. Evre II'de doğruluk %92,14, sensitivite %83,33 ve spesifite %93,99 olarak saptandı. Evre III'deyse doğruluk %99,29, sensitivite %100 ve spesifite %99,02 olarak hesaplandı. Derin öğrenme modelinin PMA ayırıcı tanısı için doğruluğu %97,62, WT için %92,31 ve MT için %71,43 olarak saptandı.

Sonuç ve Öneriler: Bu çalışmada son yıllarda popüler hale gelen derin öğrenme modelleriyle parotis tümörlerini otomatik ve yüksek doğrulukla sınıflandıran yeni bir yaklaşım sunulmuş ve istatistiksel olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu model hekimlere, parotis kitlelerinin MRG görüntülerini değerlendirmelerinde kolaylık sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yapay Zeka, Derin Öğrenme, Parotis Tümörleri, Bilgisayar Destekli Tanı

ABSTRACT

Deep Learning Model Developed Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Differential Diagnosis of Parotid Gland Tumors

Aim: To create a new artificial intelligence-based approach by developing a deep learning model using multiparametric MRI in the differential diagnosis of common parotid tumors.

Material and Methods: MRI images of 123 patients diagnosed with parotid tumors and 50 patients without parotid tumors were analyzed retrospectively. With these images, parotid tumors were classified using the InceptionResNetV2 deep learning (DL) model and majority voting approach. The differential diagnostic performance of the model was evaluated using SVM, KNN, and LD classifiers. As input data in the DL model, post-contrast T1A, T2A conventional MRI sequences, and b_0 , b_{1000} , and ADC diffusion-weighted sequences were used. The study was conducted in three stages. In Stage I, the differential diagnosis of control group (CG), pleomorphic adenoma (PMA), Warthin tumor (WT), malignant tumor (MT) was examined and there were two approaches in which MRI sequences were given as combined and non-combined in the input data. In Stage II; differential diagnosis of the benign tumor (PMA and WT), MT, and CG was made. In Stage III, it was aimed to make the differential diagnosis of patients with a tumor in the parotid gland and healthy parotid gland tissue.

Results: In Stage I, the accuracy, sensitivity, and specificity in the non-combined approach were 86,43%, 83,24%, and 95,35%; in the combined approach, it was found to be 92,86%, 90,34%, and 97,51%, respectively. In Stage I, the SVM classifier had the best result among the classifiers with an accuracy of 93,57%. In Stage II, the accuracy was 92,14%, the sensitivity was 83,33% and the specificity was 93,99%. In Stage III, the accuracy was 99,29%, the sensitivity was 100%, and the specificity was 99,02%. The accuracy of the DL model for differential diagnosis of PMA was calculated 97,62%, WT 92,31%, and MT 71,43%.

Conclusions: In this study, a new approach is presented that classifies common parotid tumors automatically and with high accuracy using DL models that have become popular in recent years, and statistically successful results have been obtained. This model will provide convenience for physicians in evaluating MRI images of parotid masses.

Keywords: Artificial Intelligence, Deep Learning, Parotid Tumors, Computer Aided Diagnosis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

99mTc	: Teknesyum Perteknetat
A veya a.	: Arteria
ACE	: Arteria Karotis Eksterna
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Ark.	: Arkadaşları/Arkadaşlarının
BDT	: Bilgisayar Destekli Tanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi/Benign Tümör/ Benign Tumor
CG	: Control Group
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCE	: Dynamic Contrast Enhanced
DESA	: Derin Evrişimli Sinir Ağları
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine
DK	: Donuk Kesit
DL	: Deep Learning (Derin Öğrenme)
DNN	: Deep Neural Networks
DSA	: Derin Sinir Ağları
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTL	: Deep Transfer Learning
ENE	: Extranodal Extension
For.	: Foramen
GIÜ	: Grafiksel İşleme Ünitesi
H&E	: Hemotoksilen&Eozin
İİAS	: İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi

JPEG	: Joint Photographic Experts Group
KG	: Kontrol Grubu
KNN	: K-Nearest Neighbor
KS	: Kranial Sinir
LD	: Linear Discriminant
m.	: Muskulus
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT	: Malign Tümör / Malignant Tumor
N. veya n.	: Nervus
PMA	: Pleomorfik Adenom / Pleomorphic Adenoma
proc.	: processus
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SKM	: Sternokleidomastoid kas
SMAS	: Submuskuler Aponevrotik Sistem
SVM	: Support Vector Machine
T1A	: T1 Ağırlıklı
T1Ace	: T1 Ağırlıklı Kontrastlı Çekim
T2A	: T2 Ağırlıklı
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
V veya v.	: Vena
WT	: Warthin Tümörü / Warthin Tumor
YSA	: Yapay Sinir Ağları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Tükürük bezlerinin embriyolojik dönemde ağız boşluğunu döşeyen epitelden gelişimini gösteren koronal kesit	3
Şekil 2.2. Embriyolojik dönemde parotis sekretuar ünitelerinin fasiyal sinir dalları arasındaki gelişimi.	4
Şekil 2.3. Parotis bezi sekretuar ünitesinin ışık mikroskopisindeki görüntüsü	6
Şekil 2.4. Parotis bezinin yüzün kompartmanları içerisindeki yerleşiminin şematik görünümü.	8
Şekil 2.5. Parotis bezi sınırları ve parotis bölgesinde bulunan bazı anatomik yapılar	9
Şekil 2.6. Fasiyal sinirin parotis bezi ile cerrahi anatomi ilişkisi.	13
Şekil 2.7. Fasiyal siniri tanımlayıcı landmarklar	14
Şekil 2.8. Aksiyel kesit T2A MRG’de parotis bezi ve etrafındaki anatomik yapıların radyolojik görünümü.....	36
Şekil 2.9. Parotis bezinin konvansiyonel MRG’de post-kontrast T1A aksiyel kesit görüntüsü	37
Şekil 2.10. Parotis bezinin konvansiyonel MRG’de T2A aksiyel kesit görüntüsü	38
Şekil 2.11. Pleomorfik adenomun konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi.	40
Şekil 2.12. Warthin tümörünün konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi	41
Şekil 2.13. Mukoepidermoid karsinomun konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi.	42
Şekil 2.14. Modifiye blair insizyonunun şematik görünümü.	46
Şekil 2.15. Modifiye facelift insizyonunun şematik görünümü.	46
Şekil 2.16. Parsiyel süperfisyel parotidektomi.	48
Şekil 2.17. Yapay zeka sağlık uygulamaları.....	52
Şekil 2.18. Yapay zeka, makine öğrenmesi ve derin öğrenme ilişkisinin gösterildiği diagram	54

Şekil 3.1. Multiparametrik MRG ile elde edilen her bir grup için giriş verisi örneklerini içeren şekil	63
Şekil 3.2. Deneysel yaklaşım Evre I’de kombine yaklaşımın şematize edilmiş hali.....	66
Şekil 3.3. Majority voting (Çoğunluk Oylama) sürecinin şematize edilmiş hali.....	67
Şekil 4.1. EI için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait ROC eğrileri.	71
Şekil 4.2. EI için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait karmaşıklık matrisleri.....	73
Şekil 4.3. EII için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait ROC eğrileri	75
Şekil 4.4. EIII için Softmax sınıflandırıcısına ait ROC eğrisi.	77



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Tükürük Bezi Tümörlerinin DSÖ tarafından yapılan Güncel Histopatolojik Sınıflandırması	21
Tablo 2.2. Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin AJCC TNM Sınıflandırması.....	29
Tablo2.3. AJCC'nin 2017'de güncellediği yeni TNM sınıflandırmasına göre majör tükürük bezi tümörlerinin prognostik evrelendirilmesi	30
Tablo 2.4. Sık Görülen Parotis Tümörlerinin Tipik MRG Özellikleri.....	43
Tablo 2.5. American Medical Association tarafından parotis bezi cerrahileri için yapılan klasifikasyon	44
Tablo 2.6. Snow'un Parotis Cerrahileri İçin Önerdiği Sınıflandırma	44
Tablo 2.7. Parotis bezi cerrahilerinde Tweedie ve ark. tarafından önerilen klasifikasyon	45
Tablo 2.8. Parotis bezi cerrahilerinde görülen komplikasyonlar.....	50
Tablo 4.1. Evre I için kombine ve non-kombine yaklaşımda derin öğrenme modeli sınıflandırıcısı Softmax'ın sınıflandırma sonuçları ve MV yaklaşımı uygulandıktan sonraki sonuçlar	69
Tablo 4.2. MV yaklaşımı uygulanmış üç sınıflandırıcı modelin ve InceptionResnetv2 sınıflandırıcı katmanı Softmax'ın EI için sınıflandırma sonuçları.....	70
Tablo 4.3. EII için Softmax'ın her bir sekans ve MV yaklaşımındaki sınıflandırma sonuçları.....	74
Tablo 4.4. MV yaklaşımı uygulanmış değişik sınıflandırıcıların EII için sınıflandırma sonuçları.....	74
Tablo 4.5. EIII için Softmax'ın her bir sekans ve MV yaklaşımındaki sınıflandırma sonuçları.....	76
Tablo 4.6. MV yaklaşımı uygulanmış değişik sınıflandırıcıların EIII için sınıflandırma sonuçları.....	76
Tablo 4.7. MV yaklaşımı uygulanmış Softmax ve SVM sınıflandırıcıları için her bir parotis bezi tümöründeki istatistiksel performans ölçütleri sonuçları.....	77

1. GİRİŞ

Tükürük bezi tümörleri epidemiyolojik çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte baş ve boyun bölgesi tümörlerinin %3-12'si ve tüm vücut tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur ve bu tümörlerin %80'i parotis bezi kaynaklıdır (1, 2). Parotis bezinde görülen tümörlerin %80'i benign karakterde iken; %20'si malign karakterdedir. En sık görülen benign tümörler pleomorfik adenom (PMA) ve Warthin tümörü (WT)'dür (2). Parotis bezi tümörlerinin ayırıcı tanısının doğru bir şekilde yapılması klinik takip ve cerrahi planlama için oldukça önemlidir. Parotis tümörlerinin tanısında öykü ve fizik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri ve histolojik tanı yöntemleri birlikte kullanılarak sistematik bir yaklaşım izlenmektedir (3). Tanısal yaklaşımlar arasında ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ayırıcı tanıdaki başarıları nedeniyle sıklıkla kullanılan tanı yöntemleridir (4, 5). MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahiptir ve son zamanlarda konvansiyonel MRG incelemeleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerin (DAG) ve dinamik kontrast MRG gibi ileri MRG tetkiklerinin birlikte kullanımı parotis tümörlerinin tanısında MRG'nin başarısını artırmıştır (6). T1 ve T2 ağırlıklı (T1A ve T2A) konvansiyonel MRG'den incelenen lezyonun boyutu ve sınırları, çevre dokular ve büyük damarlar ile olan ilişkisi hakkında bilgiler elde edilirken, DAG'de ise tümör sellülaritesi hakkında bilgiler elde edilir. Bu bilgilerin birlikte kullanılması parotis tümörlerinin ayırıcı tanısında oldukça önemli hale gelmiştir (7, 8). MRG'lerden edinilen bilgilerin doğru şekilde yorumlanarak tanının elde edilmesinde, parotis tümörlerinin nadir görülmeleri nedeniyle, kulak burun boğaz hekiminin baş ve boyun radyolojisi alanında tecrübesi olan bir radyolog ile çalışması daha da önemli hale gelmektedir. Sağlık merkezlerinin sayısının artması, MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tanıya yardımcı cihazların birçok merkezde ulaşılabilir hale gelmesi ve alanında spesifik bir radyoloğun her merkezde bulunmaması gibi durumlar neticesinde son zamanlarda tıbbi görüntülerin analizinde yapay zeka algoritmalarının kullanıldığı birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır (9, 10).

Yapay zekanın bir alt birimi olan derin öğrenme, son yıllarda hastalıkların teşhisinde tıbbi karar destek sistemleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (9, 11). Nüfus artışı ile artan vaka sayısı, tanıya yardımcı tetkiklere ulaşılabilirliğin artması ve daha fazla istenmeleri nedeniyle tıbbi verilerin hızlı bir

şekilde artması, arşivleme imkanlarının gelişmesi ve arşivlemenin öneminin anlaşılması son birkaç yılda derin öğrenme modellerinde işlenebilecek veri setleri oluşmasını sağlayarak bilgisayar destekli tanıya ilgiyi artırmıştır (12).

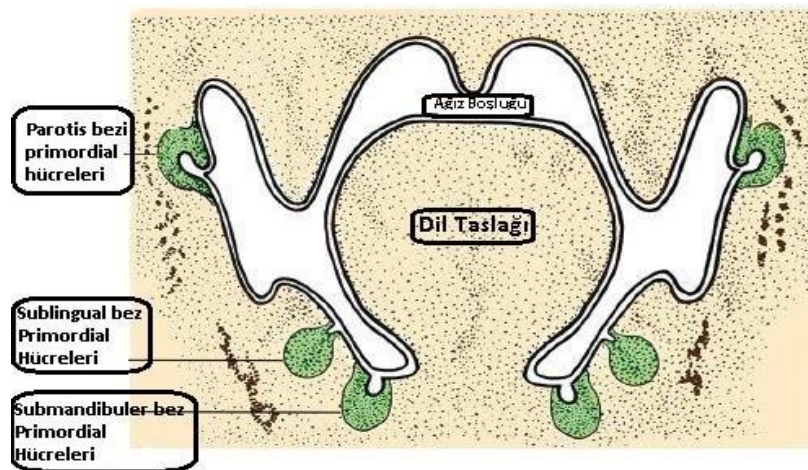
Ayrıca yarı iletken teknolojisindeki ilerlemelerin bilgisayarların veri işlemedeki kapasitelerini artırması da derin öğrenme modellerini tekrar popüler hale getirmiştir. Derin konvolüsyonel sinir ağları olarak da ifade edilen derin öğrenme modelleri, son on yılda, radyolojik görüntüler, dermatolojik lezyonlar, patolojik spesmenler gibi tıbbi verilerin bilgisayar destekli tanısı hakkında yapılan çalışmalarda beklenenden daha iyi başarıya ulaşmıştır (13-15). Aynı şekilde Kulak Burun Boğaz Hastalıkları literatüründe derin öğrenme ile ilgili çalışmalarda artış olmasına rağmen; hala çalışılmayı bekleyen heyecan verici konular bulunmaktadır (16). Özellikle, derin öğrenme modellerinin beyin tümörleri gibi bazı tümörlerin ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemlerindeki insan gözü ile farkedilemeyen radyografik özellikleri saptayarak yüksek başarı elde etmesi baş ve boyun bölgesi tümörlerinin non-invaziv tanı yöntemlerine bir yenisinin eklenebileceği heyecanını oluşturmuştur (17, 18).

Bu tez çalışmasında parotis bezi tümörlerinin ayırıcı tanısında yapay zeka algoritmalarının kullanılması amaçlandı. Sık görülen parotis tümörlerini sınıflandırmak için bu tümörlerin manyetik rezonans görüntülemeleri kullanılarak yapay zekanın bir alt birimi olan derin öğrenme ile bir model geliştirildi. Bu hipotez ışığında, derin öğrenme modellerinin tıbbi tanıda kullanımının hız kazandığı şu dönemde, parotis tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılan yöntemlere, bilgisayar destekli non-invaziv yeni bir tanı metodu eklenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

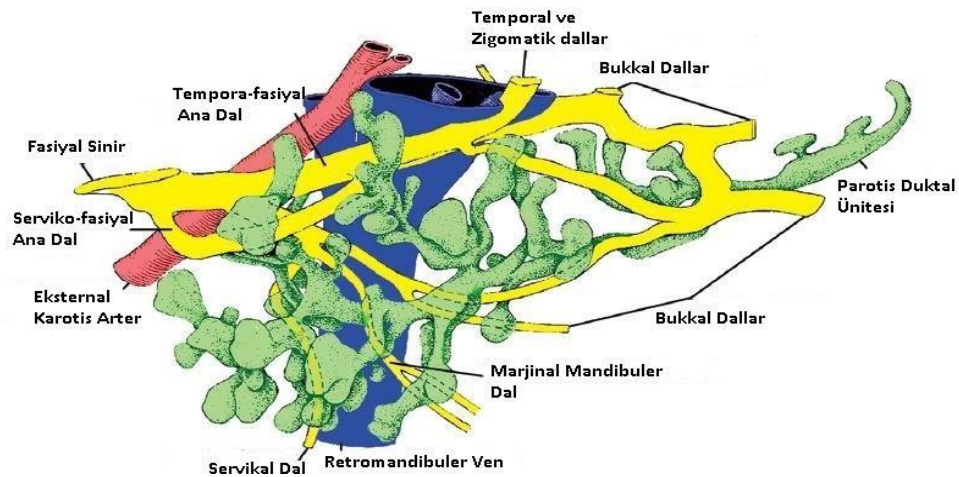
2.1. Parotis Bezinin Embriyolojisi

Tükürük bezleri türler arasında farklılık göstermekle birlikte primitif canlılardan itibaren mevcuttur. Parotis bezi ise yalnızca memelilerde görülür. Parotis bezi intrauterin dönemde embriyoda en erken gelişmeye başlayan tükürük bezidir ve 10-15 milimetre (mm) uzunluktaki embriyoda ilk parotis taslağı 28-42. günler arasında görülmeye başlar (19). Major tükürük bezlerinin gelişimi 3 ana aşamadan oluşur. İlk aşama primitif bir dilin gelişimi ve ağız boşluğunu döşeyen epitelin tekrarlayan invaginasyonu ve proliferasyonu sonrası dikotomik ayrılmış duktusların oluşmasıdır. İnvagine olan epitel hücreleri kordonlar halinde mezenkim içine yönelerek bezlerin taslağını oluşturur. Silyalı epitel hücreler duktusun lümenini döşerken, dış yüzey miyoepitelyal hücreler tarafından kaplanır. Bu şekilde ağız boşluğunu döşeyen epitelin proliferasyonu olarak oluştuğu solid hücre kümeleri mezenkim içine doğru yönelerek bez taslağını oluşturur (20). İkinci aşamada primitif lobüllerin görülmesi ve duktal kanalizasyonun gerçekleşmesi ile primitif asini ve distal duktal bölgeler ortaya çıkar ve fonksiyonel birimler oluşmaya başlar. Son aşamada ise interkale ve asiner hücreler diferansiye olur ve interstisyel bağ dokusu gerileyerek parotis bezi son halini alır (21-23) (Şekil-2.1).



Şekil 2.1. Tükürük bezlerinin embriyolojik dönemde ağız boşluğunu döşeyen epitelde gelişimini gösteren koronal kesit. Şekilde oral kaviteyi döşeyen epitelin major tükürük bezlerinin anatomik lokalizasyonuna uygun bölgelerdeki oral ektodermden mezenkime doğru olan primordial hücre göçleri görülmektedir (23).

Parotis bezi diğer tükürük bezlerinde olduğu gibi oral ektodermden mezenkimal yüzeye doğru gelişir (20). Parotis bezinin, çoğu embriyolog tarafından ektoderm kaynaklı olduğu kabul edilsede bazıları parotis bezinin endoderm, minör tükürük bezlerinin ise ektoderm kaynaklı olduğunu savunmuşlardır (22). Parotis bezi taslağı, solid hücre yığınlarının primidal ağız kommissüründen kordon şeklinde yanağın iç tarafına invaginasyonu sonrası yana ve arkaya masseter kasının dış yüzeyinden kulak taslağına doğru ilerlemesiyle meydana gelir. Bu kordonlardan terminal duktus ve sekretuar asiniler oluşur. Parotis taslağı posteriora doğru ilerlerken fasiyal sinir anteriora doğru ilerler. Embriyolojik olarak gelişimi daha erken olan fasiyal sinir daha az dirençli bölgelerde dallanma gösterirken parotis bezinin sekretuar üniteleri fasiyal sinir trunkusu ve dalları arasına yayılır ve bezi yüzeyel ve derin loblara ayırır (23) (Şekil-2.2). Primitif mezenkim dokusundan kan damarları, lenfatikler ve yağ dokusu gelişimi devam eder ve mezenkimal hücrelerden oluşan bantlar parotis bezi içerisinde ilerleyerek bezi lobüllere ayırır. Lenfatik sistemden embriyolojik olarak daha sonra geliştiği için parotis bezi içerisinde lenf nodu vardır ve sıklıkla bu lenf nodu içinde tükürük epitelyal hücreleri bulunur (24). Embriyonik gelişim sürecinin 10. haftasında parotis bezi anatomik pozisyonuna yerleşir ve 12. haftada çevre mezenkimden gelişen bir kapsül ile çevrelenir ve 22. haftada ise parotis bezindeki kanallar iyon ve su moleküllerine geçirgen hale gelir. 28. haftada gelişimini tamamlayan parotis bezi doğumdan itibaren tamamen fonksiyoneldir (25).



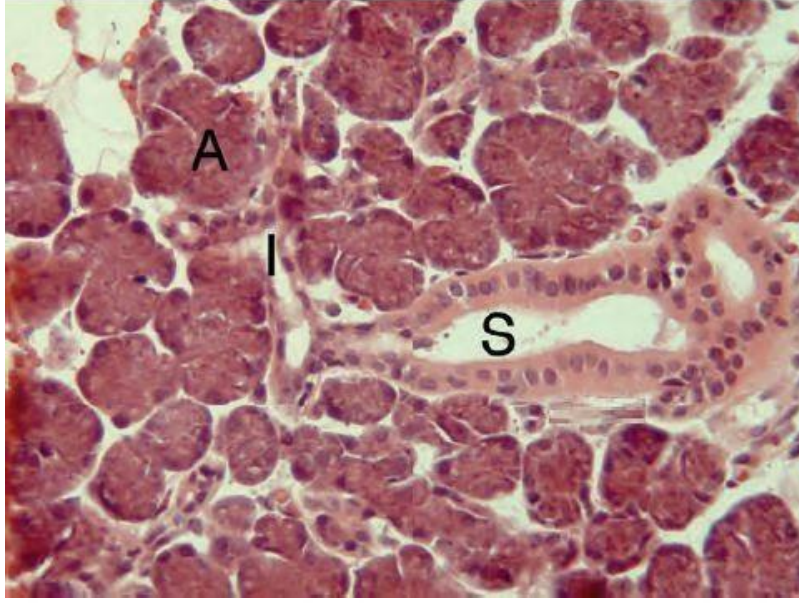
Şekil 2.2. Embriyolojik dönemde parotis sekretuar ünitelerinin fasiyal sinir dalları arasındaki gelişimi. Şekilde embriyolojik gelişim aşamasında fasiyal sinirin daha az dirençli bölgelerde dallanma gösterdiği ve parotis bezinin sekretuar ünitelerinin fasiyal sinir trunkusu ve dalları arasına yayıldığı görülmektedir (23).

2.2. Parotis Bezinin Histolojisi

Tükürük bezlerinin histolojisi 19. yüzyılın sonlarında bazı hücre içi organellerin de gösterilebilmesi ile tam olarak anlaşılmıştır (26). Günümüzde tükürük bezlerinin bilinen histolojik görünümü tükürük bezinden alınan bir parçanın parafine edilip formaldehit ile fiks edildikten sonra Hemotoksilen&Eozin (H&E) boyası ile boyanmış halinin bir ışık mikroskobu ile incelenmesi ile ortaya konabilir.

Tükürük bezleri; glandüler sekretuar doku (parankim) ve destekleyici bağ doku (stroma)'dan oluşan histolojik bir yapıya sahiptir. Parankim sekretuar asiner hücreler ve üretilen sekresyonu ağız boşluğuna taşıyan interkale ve çizgili duktuslar ile toplayıcı duktuslardan oluşur. Stroma ise fibroblast, kollagen, kan damarları ve lenf damarları, sinirler ve adipoz dokuyu içerir.

Parotis bezi, çok sayıda sekretuar ünitelerden oluşan birleşik ekzokrin tübüloasiner bir bezdir. İçerisindeki nadir müköz asiner hücreler hariç saf seröz asiner hücrelerden oluşur ve salgısı %99 oranında seröz içeriklidir. Sekretuar üniteler asiniler ve duktal sistem olmak üzere iki fonksiyonel alt ünite içerir. Asiner hücreler bazal membran ile çevrelenmişlerdir ve sitoplazmalarında ön planda amilaz olmak üzere lizozim ve laktoferrin gibi enzimler içeren yoğun bazofilik granüller bulundurlar. Asiner hücreler ile bazal membran arasında kasılabilir üniteler olan miyoepitelial hücreler yer alır. Bu hücreler kasılarak asiner hücreler tarafından salgılanan sekresyonu asiner hücre santral lümeninden interkale duktuslara drene eder (27). Duktal sistem metabolik olarak intralobüler (sekretuar) ve interlobüler (ekskretuar) duktus olarak ikiye ayrılır. İntralobuler duktuslar birbiri ile bağlantılı olan interkale ve çizgili duktuslardır. Sekresyon asiner hücrelerde üretildikten sonra interkale duktuslara ve oradan çizgili duktuslara ulaşır (28) (Şekil-2.3). İnterkale duktuslar düzensiz yerleşimli miyoepitelial hücrelerle çevrelenmiştir ve iç kısımlar kübik epitel ile döşelidir. Çizgili duktuslar ise tek katlı silindirik epitelle döşelidir. Sekresyon çizgili duktustan sonra yalancı çok katlı silindirik epitel ile döşeli olan ve epitel hücrelerinin arasında aralıklı goblet hücreleri barındıran interlobüler duktusa ve oradan bezin ana duktusuna iletilir. Ana duktus etrafı yoğun kollajen ve elastik fibriller ile sarılı yalancı çok katlı silindirik epitelle döşelidir ve oral kaviteye açıldığı yerde döşeyici epitel çok katlı skuamöz epitele dönüşür (27).



Şekil 2.3. Parotis bezi sekretuar ünitesinin ışık mikroskopisindeki görüntüsü (H&E X320) (28) Şekilde seröz karakterde parotis bezi asiner hücresi ile interkale ve striate (çizgili) duktusların mikroskopik yapıları görülmektedir. (A: Asini, I: İnterkale duktus, S: Striate Duktus)

2.3. Parotis Bezinin Fizyolojisi

Erişkin bir kişide günlük üretilen tükürük salgısının miktarı ortalama 1000-1500 mililitre (ml) arasındır. Bu salgının en büyük miktarı submandibuler bez tarafından yapılırken; üçte biri ise parotis bezine aittir. Stimüle halde iken ise günlük tükürük salgısının üçte ikisini parotis bezi üretebilir. Parotis bezinin salgısı saf seröz yapıdadır. Parotis bezinin salgısı içerdiği seröz asiniler tarafından salgılanırken, intralobüler duktuslar salgılanan tükürüğün elektrolit dengesini ayarlarlar. Asinilerden salgılanan ve elektrolitten zengin olan tükürük intralobüler duktuslarda devam eden elektrolit Emilimi nedeniyle hipotonik hale gelir. Tükürük salgısının hızlı olduğu durumlarda intralobüler hücrelerde yeterli elektrolit Emilimi yapılamaz ve hipertonic bir tükürük salgılanabilir.

Parotis bezinden tükürük salgılanması parasempatik sistemin baskın olduğu otonomik sistem kontrolündedir. Parotis bezinin parasempatik innervasyonu VII. ve IX. kranial sinirlerin aurikularis magnus ve aurikulotemporal dalları ile olurken, sempatik innervasyon eksternal karotis arter etrafındaki sempatik pleksus tarafından sağlanır. Parasempatik uyarının etkisiyle, vazodilatasyon ve salgı akışında artış ile bol seröz ve hipotonik bir tükürük salgısı meydana gelirken, sempatik sistem baskın çalıştığında proteinden zengin daha visköz bir tükürük salgısı meydana gelir (29).

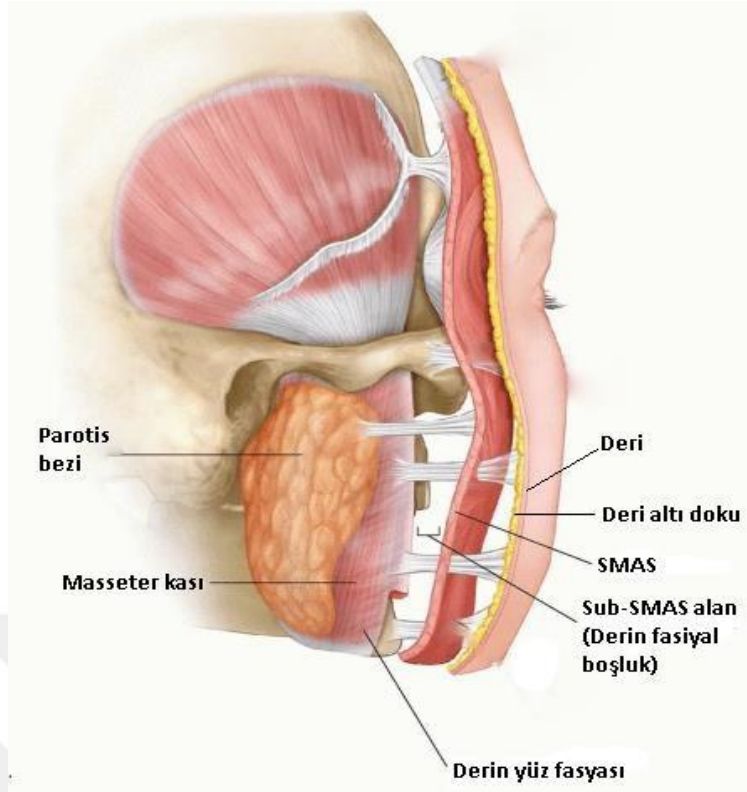
2.4. Parotis Bezinin Anatomisi

Major tükürük bezleri olan parotis, submandibuler ve lingual bezler vücutta bir çift ve simetrik olarak bulunurlar. Ağız boşluğunda da çoğu sert damakla yumuşak damak bileşkesinde yerleşmiş olan 700-900 adet minör tükürük bezi mevcuttur. Parotis bezi bunlar içerisindeki en büyük tükürük bezidir ve her bir parotis bezi ortalama 20-25 gram (gr) ağırlığında ve antero-posterior yönde 3,4 santimetre (cm), superior-inferior yönde ise 5,8 cm'dir (20, 30).

Yüz, yüzeysel kompartman ve derin viseral kompartman olarak iki ana kompartmana ayrılır. Yüzeysel kompartman fasiyal sinirin innerve ettiği mimik kaslarını ihtiva ederken, derin viseral kompartman diğer kranial sinirler tarafında innerve olan yapıları içerir. Yüzeysel kompartman beş katmandan oluşur:

- Deri
- Deri altı doku (subkutan yağ ve bağ doku)
- Submuskuler aponevrotik sistem (SMAS)
- Derin fasiyal boşluk (Sub-SMAS alan)
- Derin yüz fasyası

Parotis bezi viseral kompartmanda, derin yüz fasyasının altında, yani yüzeysel kompartmanın beşinci tabakasının derininde yer alır (28, 31) (Şekil-2.4). Derin yüz fasyası derin servikal fasyanın yüzeysel yaprağının devamı niteliğinde olduğundan parotis bezinin derin servikal fasyanın yüzeysel yaprağı (investing fasya) ile sarılı olduğu kabul edilir (32).



Şekil 2.4. Parotis bezinin yüzün kompartmanları içerisindeki yerleşiminin şematik görünümü. Şekilde parotis bezinin komşulukları ve fasiyal planlar içerisinde derin servikal fasyanın yüzeyel yaprağına (investing fasya) denk gelen derin yüz fasyası ile sarılı olduğu görülmektedir (31).

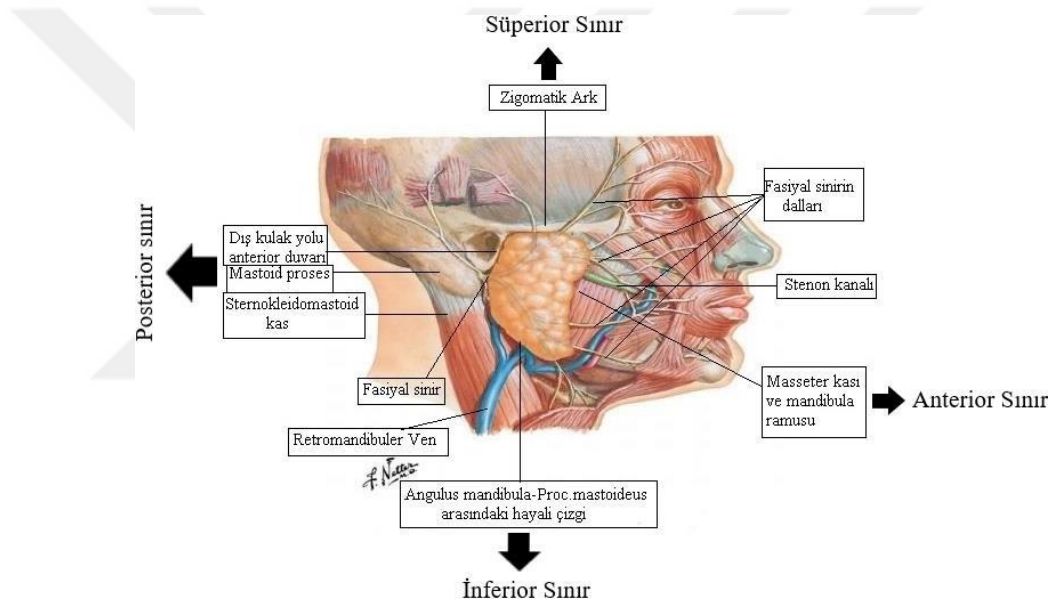
Parotis bezi embriyolojik dönemde mezenkim içine epitel invajinasyonları yaparak geliştiği için düzensiz bir yapıdadır ve servikal fasya içerisine doğru uzantıları vardır.

Bu gelişim dönemi içerisinde komşuluğundaki anatomik yapıları (fasiyal sinir ve dallarını, duysal ve otonomik sinirleri, eksternal karotid arter (ACE) ve dallarını, vena (v.) retromandibularisi (posterior fasiyal ven), lenf nodlarını içerisine alır. Parotis bezi, lobüler ve düzensiz bir morfoloji sergileyen, bilateral prizmatik ters çevrilmiş bir piramidi andıran bir yapıya sahiptir. Anterior, posterior ve medial üç kenar ile birbirinden ayrılan süperior, süperfisiyal, anteromedial ve posteromedial olmak üzere dört yüzü mevcuttur. Anatomik olarak parotis bölgesi olarak anılan irregüler derin bir oyuk içerisinde yer alır (33). Parotis bölgesinin sınırları aşağıdaki gibidir (28, 33) (Şekil-2.5):

- **Süperior Sınır:** Zigomatik ark
- **İnferior Sınır:** Mandibulanın angulusu ile mastoid kemiğin proc.

mastoideus arasına çekilen hayali çizgi ya da daha derin planda mandibula angulusu ile digastrik kasın sternokleidomastoid (SKM) kas tarafından örtülen bölümü arasındaki hayali sınır

- **Anterior Sınır:** Masseter kası ve mandibula
- **Posterior Sınır:** Dış kulak yolu anterior duvarı, tragal kartilaj ve SKM kası
- **Medial Sınır:** Parafarengial alanın prestiloid bölgesi ve bu alan içerisinde yer alan internal karoid arter ve internal juguler ven



Şekil 2.5. Parotis bezi sınırları ve parotis bölgesinde bulunan bazı anatomik yapılar (34).

Tek parçalı bir bez olmasına rağmen cerrahi bir sınır ile fasiyal sinirin dalları baz alınarak yüzeysel ve derin iki loba ayrılır. Bez parankiminin %80'ini yüzeysel lob oluşturur. Anatomik olarak ise yaklaşık olarak %80'i mandibula ve masseter kası üzerine yerleşikken, %20'lik geri kalan kısmı ise stilomandibular tünele uzanmış halde bulunur. Bu iki parçayı birleştiren geçiş zonu 'isthmus' olarak isimlendirilir. Stilomandibular tünelin ön sınırını mandibula ramusunun posterior sınırı, tünelin arka sınırını ise SKM kası, m. digastrikus venter posterior ve stilomandibular ligament oluşturur. Stilomandibular ligament parafarengial alanı prestiloid ve poststiloid olarak iki bölgeye ayırır. Tünelin parotis bezini içeren bu kısmı parafarengial alanın prestiloid

kompartmanına denk gelen alandır. Parotis bezinin anatomik olarak bu alanından kaynaklanan neoplastik süreçleri, parafarengeal yerleşimli diğer yapılar kaynaklı neoplastik süreçler ile karışabilir (35).

Parotis bezi, sekresyonlarını bezin anterior yüzünden çıkan ductus parotideus (stensen kanalı, stenon kanalı) aracılığıyla vestibulum orise ulaştırır. Stenon kanalı yaklaşık olarak bezin üst üçte biri ile alt üçte ikisini ayıran bölgeden çıkar ve fasiyal sinirin bukkal dalına paralel olarak seyreder. Ortalama 4-6 cm uzunluğunda ve 3-5 mm çapındadır. Masseter kasının yüzeyelinde horizontal olarak seyreder ve 90° mediale dönerek m. buccinatoru deler ve oral vestibüle “papilla salivaris buccalis” olarak açılır. Papilla salivaris buccalis üst 2. molar diş hizasındadır (35).

Parotis bezinin embriyolojik gelişiminde epitel migrasyonu sırasında bazı anomaliler oluşabilir. Bunların en önemlilerden biri aksesuar parotis dokusudur ve sağlıklı popülasyonun yaklaşık %20'sinde görülür. Bu aksesuar doku çoğunlukla masseter kası üzerinde parotis kanalına komşu bir pozisyonda yerleşir. Genellikle bu parotis dokusunun sekresyonlarını oral vestibüle taşıyan ve stenon kanalına paralel ve superiorunda yerleşen aberran bir kanal bulunur (36).

Parotis bezi etrafını saran derin yüz fasyası içerisine uzantılar gönderir ve bu yüzden irregüler bir yapıya sahiptir. Bu durum cerrahide bezin tamamının en-blok eksize edilmesini çoğu zaman olanaksız hale getirir. Bu uzantılardan yüzeyel olanları temporomandibuler ekleme, dış kulak yolu çentiğine, mastoid tip ile SKM kası arasındaki çentiğe doğru olan uzantılardır. Derinde ise glenoid fossaya ve stilomandibuler ligamente doğru uzantıları vardır.

Parotis bezini saran fasyanın derin parçası proc. stiloideustan ve digastrik kasın posterior karnından beze doğru uzanır ve bezin medial yüzünü örterek angulus mandibulaya doğru yükselir. Fasyanın bu derin parçasının anatomik bütünlüğünde tanımlanmış üç zayıf nokta mevcuttur. Bunlardan ilki dış kulak yolu membranöz kısmın posteroinferioru ile kapsül arasında tanımlanmış ve buna ‘Foramen Huschke’ denilmiştir. Bu foramen parotis bezindeki neoplastik ve inflamatuvar hadiselerin dış kulak yoluna geçişlerinde potansiyel bir yol oluşturur. İkincisi ise stilomandibular ligamentin süperiorundadır ve bu zayıf alanın varlığı da parotisin neoplastik ve inflamatuvar hadiselerinin parafarengeal boşlukta görülmesinde etkili olmaktadır (37).

2.4.1. Parotis Bölgesindeki ve Komşuluğundaki Anatomik Yapılar

2.4.1.1. Kaslar

Parotis bölgesinde ve komşuluğunda bez ile doğrudan ilişkili olmayan; yalnızca komşuluk yoluyla ilişkili olan 6 adet kas vardır. Bu kaslar ve komşuluk ilişkileri aşağıdaki gibidir.

- *M. Sternokleidomastoideus*: Bezin posteroinferiorunda yerleşiktir.
- *M. Masseterica*: Bezin anterior komşuluğundadır ve yüzeyelinden Stenon kanalı geçer.
- *M. Digastricus Venter Posterior*: Bezin posteroinferior komşuluğundaki diğer kaslardan biridir ve SKM kası medialindedir.
- *M. Stilohyoideus*: Bezin inferomedialinde seyrederek.
- *M. Pterigoideus Internus (Medialis)*: Bezin anteromedialine komşuluk gösteren kastır. Parotis bezi kaynaklı patolojiler bu kası etkilediğinde ağız açıklığında önemli derecede kısıtlılıklar (trismus) oluşabilmektedir.
- *M. Platisma*: Parotis bezi inferolateralinde cilt ile bez arasına yerleşmiş durumdadır. Bezin tam lateral bölgesindeki SMAS'ın devamı niteliğindedir (20, 30, 32).

2.4.1.2. Kemik ve Kartilaj Yapılar

Parotis bezi mandibula ile temporal kemik arasında yerleşmiştir. Aynı zamanda tragal kartilaj, sfenoid kemik ve C1 servikal vertebra (atlas) ile komşuluk ilişkisi gösterir. Bu kemik ve kartilaj yapıların bez üzerinde çok sayıda işaretleri mevcuttur.

Temporal kemik, proc. mastoideus ve proc. stiloideus parçalarıyla parotis bezi ile komşudur. Temporal kemik statik bir kemik olduğu için parotis bezi üzerinde dinamik bir etkisi yoktur. Ancak parotis bezinin komşuluğundaki diğer büyük kemik olan mandibuler kemik hareketli bir kemik olduğu için ve parotis bezinden kaynaklanan hastalıklarda çiğneme fonksiyonu etkilenebilir. Mandibula ramusu bezin anterior yüzünde bir çukur oluşturur. Bu oluşan çukur parotis bezinin derin lobu ve yüzeyel lobu arasındaki isthmus olarak tanımlanan bölgeye uymaktadır.

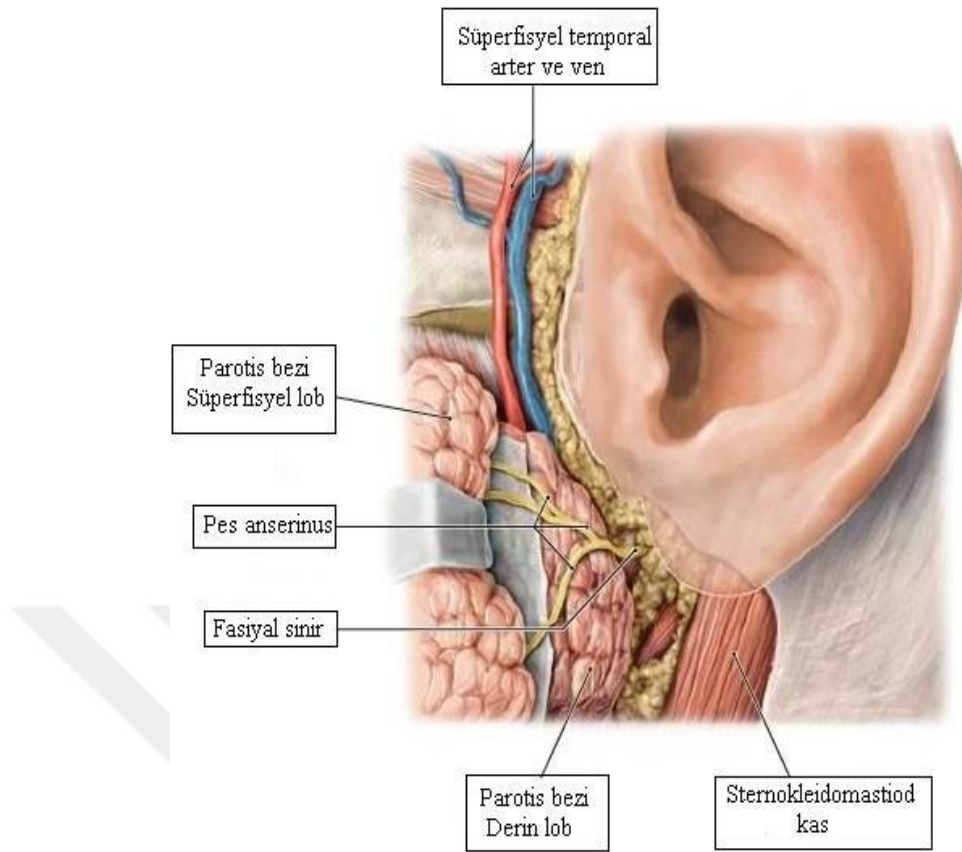
C1 servikal vertebranın transvers çıkıntısı parotis bezi medial yüzüne komşudur. Bu çıkıntı parotidektomi ve boyun disseksiyonu sırasında landmark olarak kullanılır. Bez posterior sınırında tragal kartilaj ile komşuluk gösterir ve ‘tragal pointer’ olarak isimlendirilen tragal kartilaj çıkıntısı fasiyal siniri belirlemek için kullanılan önemli landmarklardan birisidir (20, 30, 32).

2.4.1.3. Sinirler

Parotis bölgesinde N. Fasiyalis, N.Aurikulotemporalis, N.Aurikularis Magnus ve eksternal karotid arterden kaynaklanan sempatik sinirler bulunur (20, 30, 32, 38).

N.Fasiyalis

Fasiyal sinir yüzün tüm mimik kaslarının motor uyarısından sorumlu olan sinirdir. Embriyolojik dönemde parotis bezinden önce gelişimi başlar ve parotis bezi gelişirken fasiyal sinir dalları arasını doldurarak ilerler. Bu nedenle fasiyal sinir parotis cerrahisi sırasında cerrahiyi en çok zorlaştıran anatomik yapıdır. Fasiyal sinir anatomik olarak intratemporal ve ekstraportal bölüm olarak iki parçada incelenir. Fasiyal sinir kafa tabanını proc. stiloideusun posterolaterali ve proc. mastoideusun anteromedialinde yer alan foramen (for.) stilomastoideumdan terkeder. Bundan sonraki kısmı ekstraportal kısmıdır ve parotis bezi ile ilişkili olan bölüm bu bölümdür. For. Stilomastoideumu terkettikten sonra fasiyal sinir üç adet dal verir. Bunlar digastrik kasın posterior karnını innerve eden digastrik dal, stilohiyoid kası innerve eden stilohiyoid dal ve posterior aurikuler kasları innerve eden posterior aurikuler daldır. Daha sonra anterolaterale ilerleyerek arka yüzünden parotis bezine girer ve bezi yüzeyel ve derin lob olarak ikiye ayırır (Şekil-2.6).

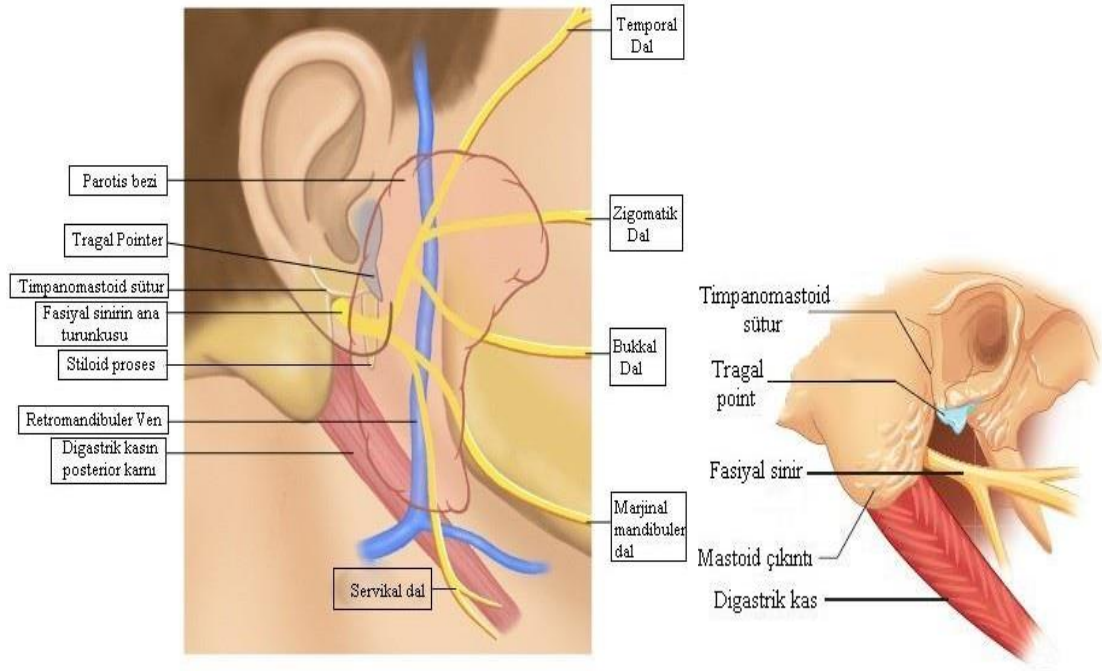


Şekil 2.6. Fasiyal sinirin parotis bezi ile cerrahi anatomi ilişkisi. Fasiyal sinir ve dalları parotis bezini cerrahi anatomi açısından yüzeysel ve derin iki loba ayırır (28).

Ekstratemporal fasiyal sinirin seyri ve dallanma paterni çok fazla varyasyon gösterir ancak genellikle ana turunkusu olan pes anserinus iki ana dala ayrılır (39, 40). Bu dallar yüzün üst yarımındaki mimik kaslarını uyaran temporo-fasiyal dal ile alt yarımının mimik kaslarını uyaran serviko-fasiyal daldır. Bu ana dallar daha sonra terminal dallara ayrılırlar. Temporo-fasiyal dal temporal, zigomatik ve bukkal dallara; serviko-fasiyal dal ise marjinal mandibuler ve servikal dallara ayrılır (40). Terminal dallar bezin anterior sınırında yüzeyelleşerek fasiyal ekspresyonda görev alan ilgili mimik kaslarına ulaşırlar. Parotis cerrahisi sırasında fasiyal sinir ile ilgili komplikasyonları en aza indirmek için siniri tanımlayıcı bazı landmarklar mevcuttur:

- *Timpano-mastoid suture*: Fasiyal sinir for. stilomastoideumdan çıktıktan sonra timpanomastoid suturen 6-7 mm medialinde ve dış kulak yolu kemik kısmının 5 mm altından anterolaterale doğru uzanır ve arka yüzünden beze girer. Timpanomastoid suture fasiyal sinirden yaklaşık 2 mm yukarda bulunur (28).

- *Digastrik kasın posterior karnı*: Derinliği de işaret eden bir landmarktır. For. stilomastoideum digastrik kasın posterior karnının mastoid kemikteki başlangıç yerinin anterosüperiorunda yer alır. Digastrik kasın posterior karnı fasiyal sinirin 1 cm kadar inferiorunda seyreder.
- *Tragal Pointer (Yer gösterici)*: Tragal kartilajın bitim noktasına yakın yer alan bir landmarktır. Fasiyal sinirin ana turunkusunu işaret eder. Tragal pointer noktasının ortalama olarak 8 mm inferiorunda diseksiyona devam edilirse fasiyal sinire ulaşılabilir (41).
- *Stiloid proses*: Fasiyal sinire göre derinde medial ve sefalik olarak yerleşmiştir. Cerrahi landmark olarak nadir olarak kullanılır genelde palpasyonu cerrahi anatomik oryantasyonu sağlamada yardımcıdır. Yine de proc. stiloideusun tabanının posterolateralinde fasiyal sinir ana turunkusuna ulaşılabilir.
- *Retrograd yol*: Yukardaki landmarklar kullanılmasına rağmen yeri tespit edilemeyen fasiyal sinir ana turunkusu, terminal dallar retrograd olarak takip edilerek saptanabilir (42).
- *Mastoidin turlanması*: Mastoid kemik turlanarak fasiyal sinirin vertikal (mastoid) segmentine ulaşılarak distale doğru diğer dallar aranabilir (43).



Şekil 2.7. Fasiyal siniri tanımlayıcı landmarklar (44).

N. Aurikularis Magnus

Servikal pleksusun yüzeyel bir dalıdır ve C2 ve C3 spinal sinirlerin ön dallarından köken alır. Servikal pleksusu SKM kasın üst 1/3'lük bölümünün posteriorundan (Erb noktası) çıkarak anteriora yönelir ve boyunda v. jugularis eksternanın hemen posteriorunda subplastismal planda süperiora doğru ilerleyerek parotis bezinin inferior sınırında anterior ve posterior iki dala ayrılır. Her iki dalda duysal olmakla beraber anterior dal mandibula köşesinin ve parotis bezinin üzerini örten cilt ve fasyanın duysal innervasyonunu; posterior dal ise aurikula alt yarısının posteriorunun, lobülün ve mastoid kemik üzerini örten cildin duysal innervasyonunu sağlar. Anterior dal fasiyal sinire küçük bir dal ile anastomoz yapar. Posterior dal ise fasiyal sinirin posterior aurikuler dalı ile anastomoz yapar. Posterior dalın parotis cerrahisi sırasında korunması potansiyel olarak post-operatif kulakta uyuşmayı önler (45).

N. Aurikulotemporalis

N. Trigemini'nin üçüncü dalı olan N. Mandibularis'in (V₃) dalıdır. Parotis bezi için parasempatik sekretomotor lifler ve ayrıca duysal lifler içerir. Duysal dalları kulak kepçesinin üst kısmının, tragusun, timpanik membranın, dış kulak yolunun bir bölümünün ve temporomandibuler eklemin üzerindeki cildin duysal innervasyonunu sağlar. Mandibula ramusunu medialden çaprazlar ve süperfasiyal temporal arter ve ven ile birlikte seyrederek yüzeyelleşir ve temporal bölge cildine de duysal innervasyon sağlar. Subplatismal olarak seyrederek sonra parotis fasyası arasında ilerledikten sonra beze dağılır. Fasiyal sinirin temporal dalı ile aurikulotemporal sinir sıklıkla anastomoz yapar. Klinik olarak n. aurikulotemporalis, parotis cerrahisi sırasında ya da travma nedeniyle yaralanması sonrası içerdiği parasempatik sekretomotor liflerin rezidü parotis dokusunda reinerve olması ve yüz derisindeki ter bezlerini anormal olarak uyarmasıyla yemek sırasında yüz cildinin terlemesi ve kızarması şeklindeki komplikasyon olan 'Aurikulotemporal sendrom (Frey Sendromu)' ile ilişkilidir (46).

2.4.1.4. Otonom Sinir Sistemi Yapıları

Parotis bezi duysal ve otonomik innervasyona sahiptir. Duysal innervasyonuna yukarıda ayrıntılı şekilde yer verilmiştir. Parotis bezinin otonom innervasyonu bezi tükürük salgı miktarını kontrol eder. Parasempatik innervasyonunun karmaşık bir seyri vardır. Glossofaringeal sinir (CN IX) ile başlar. CN IX otik gangliyon ile sinaps yapar.

Mandibuler sinirin (CN V₃) dalı olan aurikülotemporal sinir daha sonra parasempatik lifleri otik gangliondan parotis bezine taşır. Parasempatik uyarı, tükürük üretiminde artışa neden olur. Sempatik innervasyon, paravertebral sempatik zincirin bir parçası olan superior servikal gangliondan kaynaklanır. Bu gangliyonun lifleri, parotis bezine ulaşmak için eksternal karotis arter boyunca hareket eder. Sempatik sinir sisteminin artan aktivitesi, vazokonstriksiyon yoluyla tükürük salgılanmasını engeller (47).

2.4.1.5. Arteriyal, Venöz ve Lenfatik Yapılar

Parotis bezinin arteriyal beslenmesi ACE ve dalları ile olur. ACE digastrik kasın venter posteriorunun medialinde süperiora doğru ilerler ve arteria (a.) maksillaris interna ve a. temporalis süperfisiyalis terminal dallarını verir. A. temporalis süperfisiyalis parotisi besleyen ana arterlerden birisidir. ACE'nin posterior dallarından olan posterior aurikuler parotis bezini besleyen direk ACE dalıdır. Fasiyal sinir ana trunkusunun 2 mm medialinde seyrederek beze girer. Bu yüzden fasiyal sinir için bir landmark görevi de görür. Ayrıca kısmen de olsa a. fasiyalis transversa, a. aurikularis profunda, a. temporalis media, a. maksillaris eksterna, a. maksillaris interna ve a. bukkalis arterleri de parotisin kanlanması görev alır. Parotis bezinin derin lobu yüzeyel loba göre daha iyi kanlanır (48).

Parotis bölgesinin venöz drenajı arterlere eşlik eder. Parotis bezinin venöz drenajında esas görev alan damar v. retromandibularistir (v. facialis posterior). Bu ven v. temporalis süperfasiyalis ve v.maksillaris internanın birleşmesi ile oluşur. V. retromandibularis fasiyal sinir ana trunkusunun hemen medialinde lokalizedir ve parotis bezi inferior sınırında anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior dal v. facialis communisi oluşturmak üzere anterior fasiyal ven ile birleşir ve v. jugularis internaya katılır. Posterior dal ise v. jugularis externayı oluşturmak üzere v. aurikularis posterior ile birleşir (48).

Parotis bölgesi lenfatik sistem açısından oldukça zengindir. Parotis bezi yüzeyel ve derin servikal lenf sistemine drene olarak iki farklı nodal drenaja sahip tek tükürük bezidir (47). Parotis bezi embriyolojik dönemde invaginasyonlar oluşturarak geliştiği için parotis bölgesindeki daha önce gelişen lenf damarları ve lenf nodlarını içine alır. Bu şekilde intraglandüler lenf nodları ve bez çevresinde yerleşik paraglandüler lenf nodu grupları oluşur. Bunların sayısı yaklaşık olarak 20-30 adet civarındır. Bu lenf nodu

grupları parotis bölgesi dışından da lenf drenajı alırlar. Bu yüzden bazen parotis bölgesinde görülen lenfadenopatilerin kaynağı tam olarak belirlenemeyebilir (49).

Paraglandüler lenf nodları saçlı deri, şakak, kulak kepçesi üst kısmının lenfatik drenajını sağlarlar. Ayrıca göz kapakları, lakrimal bezler, temporal bölge ve yanak cildi, nazal kavitenin posterioru, yumuşak damak, dış kulak yolu ve orta kulak lenfatik drenajına da katılırlar. Bunlardan en belirgin olanları pretragal ve supratragal bölgesinde yer alanlardır. Ancak bezin derin lobu, anterior bölgesi ve posterolaterali paraglandüler lenf nodları açısından fakirdir (47, 49).

2.5. Parotis Bezinin Non-Neoplastik Hastalıkları

2.5.1. Siyalolitiazis

Parotis bezinde taş oluşumunun çeşitli etiyolojik nedenleri vardır. Üretilen tükürük salgısının içeriğinin çeşitli çevresel ve genetik sebeplerle değişmesi, stemon kanalına eksternal bası olması ya da kanalın konjenital olarak darlığı taş oluşumunda predispozan sebeplerdendir. Parotis bezinde multisentrik ve bilateral taş oluşumu görülebilir. Siyalolitiazise bağlı taşın distalinde kalan parotis dokusunda asiner hücrelerde destrüksiyon, kronik inflamatuvar süreç ve skuamöz metaplazi gelişebilir. Parotis bezinde ya da kanalında bulunan taş semptomatik hale geldiğinde klasik cerrahi yöntemlerle ya da siyaloendoskopik olarak çıkarılabilir (50).

2.5.2. Heterotopi

Heterotopi tanımı bir dokunun normal dışı bir anatomik pozisyonda bulunmasıdır. Parotis bezi heterotopisi için bu anormal yerleşim genellikle periparotid lenf nodlarına olur. Yenidoğanda buna sıkça rastlanır. Bunun dışında parotis heterotopisi baş boyun bölgesinin herhangi bir yerinde görülebilir. Ekstranodal olarak en sık SKM kasının sternoklaviküler ekleme yakın bölümünde rastlanır. Parotis bezinin her patolojisi heterotopik parotis dokularında da gelişebilir ve en sık rastlanan heterotopik parotis bezi hastalığı da intranodal heterotopik dokudan gelişen Warthin tümörüdür (51).

2.5.3. Siyaloadenit

Parotis bezinin akut ya da kronik olarak görülebilen inflamasyondur. Akut siyaloadenitler virüs ya da bakteri gibi enfeksiyöz ajanlarla oluşurken, kronik

siyaloadenitten daha çok siyalolitiazis, granüloamatöz ve otoimmun hastalıklar sorumludur.

Akut pürölan siyaloadenite genellikle ileri yaş, ağız hijyeni bozuk, sıvı alımı yetersiz kişilerde rastlanır. Parotis lojunda ağrı, kızarıklık, şişlik ve ısı artışı görülür. Parotis lojunun sıvazlanması ile stenon kanalının ağzında pürölan akıntı görölebilir. Kültürlerde en sık *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Viridans*, *Haemophilus influenzae* ve *Escherichia coli* ürer.

Viral siyaloadenitlerin en bilinen örneği kabakulak olarak da bilinen epidemik parotitistir. Paramiksovirus ailesinden bir virüsle meydana gelir. Damlacık ve yakın temas yoluyla bulaşır ve santral sinir sistemini, pankreası ve gonadal organları etkileyebilir. EBV, CMV, İnfluenza A, Parainfluenza virüsü, Koksaki virüs ve HIV diğler viral etkenlerdir. Granüloamatöz hastalıklardan sarkoidoz, tüberküloz, kedi tırmağı hastalığı, aktinomikoz, tularemi ve toksoplazmozis de parotis bezinde görölebilir (52).

2.5.4. Benign Lenfoepitelyal Kist ve HIV İle İlişkili Lenfoepitelyal Kist

Lenfoepitelyal kistlerin gelişimi için iki hipotez öne sürölmüştür. Bunlardan biri parotis bezi içerisindeki lenfoid proliferasyonunun duktal obstrüksiyon ve genişlemeye neden olması bir diğeri ise parotis bezi epitelinin parotis lenf düğömleri içinde sıkışarak kistik genişlemeye neden olması şeklindedir. Benign lenfoepitelyal kistler, HIV ile ilişkili en yaygın tükürük patolojisidir ve HIV enfeksiyonunun erken bir göstergesidir. HIV ile ilişkili lenfoepitelyal kistler, kademeli başlangıçlıdır, ağrısızdır ve HIV ile ilişkili olmayan parotis kistlerinin aksine, tipik olarak multiple ve bilateral olarak görölürler ve servikal lenfadenopati ile ilişkilidirler (53, 54).

2.5.5. Sjögren Sendromu ve Mikulicz Hastalığı

Mikulicz hastalığı tükürük bezlerinde ve lakrimal bezde görölen yavaş seyirli genellikle bilateral tutulumla seyreden lenfoepitelyal infiltrasyonla karakterize hastalıktır. Nadiren tek taraflı görölebilir. Mikroskobik olarak hastalık lenfoid infiltrasyon ve epimiyoepitelyal adaların görölmesi ile tanımlanır. Epimiyoepitelyal adalar B tipte monositer lenfositler ile infiltre edilir ve çevrelenir; bu şekilde solid epitelyal adalar gelişir. Tek başına görölebileceğı gibi; Sjögren sendromuna da eşlik edebilir (55).

2.5.6. Diğer Non-Neoplastik Lezyonlar

Tip 1 ve tip 2 brankiyal kleft kistleri, amiloidozis, keratinöz kistler, Rosai-Dorfman hastalığı, nodüler fasit, adenomatöz duktal hiperplazi ve inflamatuvar psödotümör gibi hastalıklarda parotis bezinin diğer nadir non-neoplastik hastalıklarıdır (56).

2.6. Parotis Bezi Neoplastik Hastalıkları

Tükürük bezi maligniteleri tüm baş boyun malign tümörlerinin %1 kadarını oluşturur ve kural olarak tükürük bezi ne kadar küçükse içerdiği tümörün kötü huyluluğu o kadar artar. Tümörlerinin sadece %15 ile %20'si iyi huyluluğu olan sublingual tükürük bezi ile karşılaştırıldığında en büyük tükürük bezi olan parotis bezinin tümörlerinin %70-80'i benigndir. Parotiste görülen kitlelerin %75'i non-neoplastikken, geri kalan %25'i neoplastiktir. Parotis bezinin en sık iyi huyluluğu tümörü mikst tümör olarak da adlandırılan Pleomorfik adenomdur. İkinci sıklıkta ise Warthin tümörü gelir. Parotis bezinin kötü huyluluğu en sık tümörü ise Mukoepidermoid karsinomdur (1, 57).

Parotis tümörlerinin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamasa da genetik ve çevresel faktörlerin rolü büyüktür. Eskimolarda ve Güney Çin'de genetik olarak artmış parotis malignitesi riski olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Yine özellikle gen translokasyonu gibi bazı genetik anomalilerin ve bazı mutasyonların da parotis tümörü gelişiminde rolü vardır (58). Çevresel faktörlerin parotis tümörlerinin gelişimindeki rolü de yadsınamaz. Diyetin parotis malignitelerinin gelişiminde önleyici etkisinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Buna göre özellikle C vitamini bolca içeren meyve ve sebzelerden ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin diyetin ve yüksek kolesterol içerikli beslenmenin azaltılmasının koruyucu etkisi gösterilmiştir (59).

Radyasyon ve radyomanyetik dalgalar parotis maligniteleri için üzerinde durulması gereken diğer çevresel risk faktörleridir. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon alan kişilerde ve Japonya'daki atom bombası saldırısı sonrası sağ kalan kişilerde maruz kaldıkları radyasyonun etkisi ile parotis bezi tümörlerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu kişilerde Warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom insidansında artış meydana gelmiştir (60, 61). Son yıllarda gündeme gelen artan cep telefonu kullanımına bağlı maruz kalınan radyomanyetik dalgaların parotis tümörü gelişimindeki etkisi ise net değildir (62).

Sigara kullanımının özellikle Warthin tümörü gelişinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara kaynaklı toksinlerin kandan tükürük salgısına geçtiği ve duktal ve asiner hücrelerde hasar meydana getirerek tümör gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (63-65).

Ayrıca EBV, HPV ve HIV gibi viral infeksiyonlarda tükürük bezi tümörlerinin etiopatogeneğinde rol oynarlar (2, 66, 67).

Parotis tümörü gelişiminde bir başka çevresel faktör de silika tozlarıdır. Silika tozu maruziyetinin malign tükürük bezi tümörü gelişimde 2-3 kat riski arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (68).

2.6.1. Tükürük Bezi Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Parotis bezi tümörlerinin sınıflandırılması diğer tükürük bezleri ile birlikte değerlendirilerek yapılmıştır. Bu tümörler histopatolojik olarak kaynaklandığı yere göre; asiner hücreler, duktal hücreler gibi glandüler ve duktal epitel hücrelerden köken alan epitelyal tümörler ve çevredeki yağ doku, lenf nodu, vasküler ve nöral doku gibi diğer doku elemanlarından köken alan non-epitelyal tümörler olarak başlıca iki kategoride değerlendirilirler. Parotis bezi tümörlerini de sınıflandırmada kullanılan tükürük bezi tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılmasında genellikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen ve 2017 yılında revize edilerek daha güncel ve kapsamlı hale gelen sınıflandırma kullanılır (69).

Tablo 2.1. Tükürük Bezi Tümörlerinin DSÖ tarafından yapılan Güncel Histopatolojik Sınıflandırması (DSÖ 2017) (69).

A- Malign Epitelyal Tümörler	C- Benign Epitelyal Tümörler
1. Mukoepidermoid Karsinom	1. Pleomorfik Adenom
2. Adenoid Kistik Karsinom	2. Miyoepitelyoma
3. Asinik hücreli Karsinom	3. Bazal hücreli Adenom
4. Polimorfoz Adenokarsinom	4. Warthin Tümörü
5. Berrak Hücreli Karsinom	5. Onkositom
6. Bazal Hücreli Karsinom	6. Lenfadenom
7. İntraduktal Karsinom	7. Kistadenom
8. Adenokarsinom, başka şekilde sınıflandırılmayan	8. Kanaliküler adenom ve diğer duktal adenomlar
9. Duktal Karsinom	9. Duktal Papillom
10. Miyoepitelyal Karsinom	10. Sebaceöz adenom
11. Epitelyal-miyoepitelyal Karsinom	11. Siyaloadenom
12. Karsinoma Ex-pleomorfik Adenom	D- Non-neoplastik Epitelyal Lezyonlar
13. Sekretuar Karsinom	1. Sklerozan polikistik adenozis
14. Sebaceöz Karsinom	2. Nodüler onkositik hiperplazi
15. Karsinosarkom	3. Lenfoepitelyal siyaloadenitis
16. Az Diferansiye Karsinom	4. İnterkale duktus hiperplazisi
• İndiferansiye Karsinom	E- Benign Yumuşak Doku Lezyonları
• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	1. Hemanjiom
• Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	2. Lipom/siyalolipom
17. Lenfoepitelyal Karsinom	3. Nodüler fasiitis
18. Skuamöz Hücreli Karsinom	F-Hematolenfoid Tümörler
19. Onkositik Karsinom	1. Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)
20. Adenoskuamöz Karsinom	
B-Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Borderline Tümörler	
1. Sialoblastom	

2.6.2. Parotis Bezi Benign Tümörleri

Pleomorfik Adenom (Benign Mikst Tümör)

Pleomorfik adenom (PMA), adenoma multiforme ve benign mikst tümör gibi çeşitli isimlerle anılan muammalı bir tümördür. Bu isimlerle adlandırılmasının sebebi içerisindeki epitelyal ve mezenkimal doku miktarının tümörden tümöre farklı miktarda olmasıdır. 2017 yılı DSÖ sınıflamasına göre tükürük bezlerinin 15 iyi huylu epitelyal

tümörlerinden birisidir ve tüm tükürük bezi tümörlerinin %45-60'ını oluşturur (2, 70). PMA'ların en sık anatomik lokalizasyonları %80'e varan oranlarda parotis bezindedir; ancak burun boşluğu, dil tabanı, damak ve trakea gibi atipik lokalizasyonlar olmak üzere büyük ve küçük tükürük bezlerinin herhangi birinde meydana gelebilirler. Parotisteki iyi huylu tümörlerin %53-68'ini oluşturur. Her yaşta ortaya çıkabildikleri gibi yaygın olarak 40-60 yaş arası kadınlarda gözlenir. Ancak çocuklarda ve ileri yaşta kişilerde de rastlanabilir. İnsidansı çok değişken olmakla birlikte Danimarka'da yapılan bir popülasyon çalışmasında 4.29/100.000 olarak bulunmuştur (71). PMA'lar, major tükürük bezlerinde yavaş büyüyen ve büyüme platosuna ulaşan, ağrısız, sınırları düzgün ve net belirlenebilen, hareketli, solid bir kitle olarak görülürler. Minör tükürük bezlerinde, damakta ve burun boşluğunda ise daha az hareketli olabilirler. Parotiste genellikle tek taraflı olarak ve daha sıklıkla yüzeysel lobda görülürler. Bilateral görülmeleri nadirdir (72). Multisentrik tutulum ise çok daha nadir olup %1'in altındadır. Ancak nüks tümörler multisentrik olma eğilimindedir. Büyük boyutlu tümörler lobüler yapı gösterebilir. Tümör büyüdükçe kalsifikasyon, hemoraji ve kistik dejenerasyonlar gelişebilir (73).

Histolojik olarak incelendiğinde PMA'ların kapsüllü oldukları görülür. Bu kapsülün özelliklerinin anlaşılması PMA tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. PMA kapsülünün tümör büyüdükçe sürekli olarak mı üretildiği yoksa tümör büyüdükçe gerilen ve ince filamantöz çıkıntılar (psödopod) haline gelen fibrokonnektif bir doku mu olduğu açık değildir. Çünkü kapsül bazı bölgelerde kalın, bazı bölgelerde ince iken bazı bölgelerde de bulunmayabilir. PMA'lar fibröz kapsüle penetre olabilir ve kapsülü invaze edebilir. Kapsül penetrasyonu, tümör hücreleri, infiltratif sürecin ana tümörden fibröz bir bant veya kapsül ile ayrılmadan, parmak benzeri çıkıntılarda veya herniasyonlarda kapsülü infiltre etmesi durumunda meydana gelir. Bazen tümör tomurcukları veya nodüler çıkıntılar olarak tanımlanırlar. PMA örneklerinin % 26'sında görülür; tümörün boyutu insidansını etkilemez (73). Bu nedenle, bu tümörler büyük ölçüde lobüler görünebilir. Bu yüzden cerrahisi sırasında PMA'yı kapsülden enükle etmek mümkün olmayabilir ve böyle bir işlem tümörün kapsül penetrasyonu olması durumunda rezidü tümör kalmasına sebep olacağından nüks riski taşımaktadır. Bu yüzden PMA cerrahisinde enükleasyon yerine etrafında sağlam doku bırakacak şekilde yapılacak olan süperfisiyal, parsiyel veya total parotidektomi tercih edilmelidir (74, 75).

PMA'a yönelik sadece enükleasyon yapılan hastalarda %25-45 oranında nüks bildirilmiştir (76).

PMA ile takip edilen hastalar opere edilmediklerinde ve özellikle rekürren tümörlerde malign transformasyon gelişebilmektedir. Bunun sonucunda oluşan yeni tümör histopatolojik sınıflandırmalarda 'karsinoma ex pleomorfik adenom' olarak isimlendirilmiştir. Bu transformasyona 5 yıldan kısa takip edilen hastalarda %1.6, 15 yıldan uzun süreli takiplerde ise %9.4 oranında rastlanmıştır (77).

PMA'lar bilgisayarlı tomografide (BT) düzgün sınırlı, sferik ve çevre parotis dokusuna invaze olmayan ve kontrastlı BT'de kontrast tutan lezyonlardır. Küçük lezyonlar homojen kontrastlanma gösterirken, daha büyük kitleler nekroz alanları, kistik değişiklikler ve eski kanamalara bağlı homojen olmayan bir görünüm verebilir. MRG'de ise T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens görünürler. Ayrıca düşük sinyal yoğunluklu bir kapsül genellikle T2A görüntülerde görülür (7, 78).

Warthin Tümörü (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum-Adenolenfoma)

Papiller Kistadenoma Lenfomatozum ya da adenolenfoma olarak da bilinen Warthin tümörü (WT) ilk kez Aldred Warthin tarafından 1929'da iki vakada keşfedilmiştir (79).

Warthin tümörü parotis bezinin ikinci en sık tümörüdür. Erkek cinsiyeti ve sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve yaklaşık % 25 oranında multisentrik ve %15 oranında da bilateral görüldüğü bildirilmiştir (80). Bunların % 25'i senkron ve % 75'i metakrondur. Kadınlarda WT insidansında, muhtemelen artan sigara kullanımı ile bağlantılı olarak bir artış görülmeye başlanmıştır. 1950'li yıllarda erkek/kadın oranı 10/1 oranında iken son yıllarda neredeyse bu oran eşitlenmiştir (81). Pediatrik popülasyonda WT insidansı nadirdir. En sık 6. ve 7. dekadlarda görülmektedir (82). WT'lerin büyük çoğunluğu parotis bezinde görülmesine rağmen parotis dışı lezyonlar da tanımlanmıştır (83).

Warthin tümörü parotis bezinde derin lobda çok nadir lokalize olur, neredeyse her zaman yüzeysel lobda ve mandibula angulusu hizasında parotis bezinin alt kısmında yerleşir. WT'nin bu özelliği WT için karakteristik bir bulgu olarak sunulmuştur (84). WT'ler, patoloji numunesinde kahverengi ile ten rengi arası bir renkte, iyi sınırlı, kapsüllü kitlelerdir. Histolojik olarak, papiller kistler içerir bu kistlerin içine doğru

uzanan eozinofilik epitelial papillalar ve farklı oranlarda lenfoid stroma WT için patognomoniktir (85).

BT'de WT'ler, en sık parotis bezinin yüzeyel lobunun arka yüzünde ve genellikle inferior yerleşimli oval, düzgün sınırlı kitlelerdir. Tümörler sıklıkla kistik bileşen gösterir. Kistik komponentli ekzofitik bir WT bazen brankial kleft kisti veya nekrotik bir lenf nodunu taklit edebilir. MRG'de solid bir WT'nin PMA'lerden ayırt edilmesi zor olabilir. WT, PMA gibi T1A görüntülerde hipointens ve T2A görüntülerde hiperintensdir. T2A görüntülerde kistik bileşen fazlaca hiperintensite gösterir. WT'ler ayrıca mitokondri açısından zengin onkosit hücrelerinin varlığı nedeniyle radyonüklid taramalarında ^{99m}Tc-perteknetat tutarlar ve sıcak nodül gibi görünürler. Sintigrafi bu yüzden WT tanısında değerlidir (86). Fasiyal siniri koruyan süperfisiyal parotidektomi, WT için tercih edilen tedavi yöntemidir. WT zemininde malignite gelişimi oldukça nadirdir.

Miyoeptelyoma

Miyoeptelyoma PMA'da bulunan tipik kondromiksoid matriksten yoksun miyoeptelyal olarak farklılaşmış hücrelerden oluşan parotisin benign bir tümörüdür. Yaklaşık %40'ı parotiste ve %20'si de damakta lokalizedir. Tüm tükürük bezi tümörlerinin %1.5'ini, major tükürük bezi tümörlerinin %2.2'sini ve minör tükürük bezi tümörlerinin %5.7'sini oluştururlar. Cinsiyet dağılımı ile ilgili anlamlı bir farklılık yoktur. Hastaların ortalama yaşı 44 olup; 9 ile 85 yaş arasında değişmektedir. Klinik olarak iyi sınırlı, yavaş ve ağrısız büyüyen kahverengi-sarı renkte solid tümörlerdir. Miyoeptelyomada rekürrens ve malign transformasyon ihtimali PMA'a oranla daha düşüktür. Histolojik olarak iğsi yapıda ardışık olarak yerleşmiş myoeptelyal hücre adaları şeklinde gözlenir. Tedavi sağlam cerrahi sınırlarla eksizyon şeklindedir (87, 88).

Bazal Hücreli Adenom

Bazal hücreli adenomlar nadirdir ve tüm tükürük bezi tümörlerinin %1-4'ünü oluştururlar. Prevalansı 7. dekatta daha yüksektir ve kadın/erkek oranı 2/1 şeklinde olup kadın predominansı mevcuttur. Çoğu bazal hücreli adenom majör tükürük bezlerinde görülür ve baskın yerleşim yeri parotis bezidir. %80 oranında bu lokalizasyonda görülürler (89). Bazal hücreli adenomlar deri ve eklerinin tümörlerine yakınlık ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan Brooke-Spiegler sendromuna eşlik edebilir (90). Klinikte izole, hareketli ve solid tümörler olarak karşımıza çıkarlar. Grimsi-beyaz, iyi

sınırlı ve kapsüllü tümörlerdir. Adenoid kistik karsinomun solid tipi ile ayırıcı tanıda karışabilir. Bazaloid hücrelerin periferik palisadlar oluşturması ve perinöral ve vasküler invazyon içermemeleri ile adenoid kistik karsinomdan ayrılır. Histolojik olarak 4 tipi mevcuttur. Bunlar membranöz, tübüler, solid ve trabeküler tiplerdir (91). Membranöz tip trikoepitelyomalarla ve dermal silendromalarla birlikte görülebilir (92). Tedavisinde sağlam sınırlarla cerrahi eksizyon yeterlidir. Nadir de olsa malign transformasyon gözlenmiştir.

Onkositom

Onkositom, tüm tükürük bezi tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir tümördür. 7-8. dekatta yaygındır ve cinsiyet predominansı yoktur. Çoğu parotis bezinde, ardından submandibuler bezde ve alt dudak, damak, ağız mukozası ve farenksin minör tükürük bezlerinde görülür. Multisentrik olabilirler. Vakaların %7'sinde bu tümör bilateral olabilir. Pek çok onkositom, daha önceki radyasyon maruziyeti ile etiyolojik olarak ilişkilidir. Burada kritik zaman aralığı radyasyon maruziyetinden 5 yıl sonrasındır. Klinik olarak, iyi sınırlı, ağrısız, mobil bir tümördür. Teknesyum-99m sintigrafisinde, tümör radyonüklid alımına ve sialagoglarla hızlı bir arınma süresine sahiptir ve sıcak nodül olarak görülürler, bu açıdan WT'ye benzerler. Histolojik olarak onkositomlar, lenfoid komponent barındırmaması ile WT'den ayrılırlar. Lokal invaziv olarak büyüyebilirler. Tedavileri sağlam cerrahi sınırla tam eksizyondur, nüksleri çok nadirdir (93).

Sebase Adenom

Sebaseöz tümörler her yaşta ortaya çıkabilir ancak en sık 6. dekatta görülürler. Submandibuler bez ve minör tükürük bezlerinde de görülebilmelerine rağmen parotis bezinde daha sık görülürler. Sebase adenom, tükürük bezi tümörlerinin %0,1'ini ve başlıca tükürük bezlerinin adenomlarının % 0.4'ünü oluşturur. Yani oldukça nadir tümörlerdir. Erkeklerde hafif bir predominans vardır. Klinik olarak, 0,5 cm'den 3 cm'ye kadar asemptomatik, grimsi veya sarımsı renkte yumuşak bir nodül olarak kendini gösterirler. İyi sınırlı ve kapsüllenmiş bir tümördür. Katı ve kistik alanlarda düzenlenmiş, sebaseöz farklılaşmaya sahip değişken şekilli hücrelerden oluşan duktal epitelin sebaseöz farklılaşmasından kaynaklanır (94). Tedavi, tümörün tamamen cerrahi olarak çıkarılması şeklindedir, nüksleri nadirdir.

2.6.3. Parotis Bezi Malign Tümörleri

Mukoepidermoid Karsinom

Malign tükürük bezi tümörleri oldukça nadirdir ve tüm kanserlerin %1'inden azını ve baş- boyun kanserlerinin %3-5'ini oluştururlar. Mukoepidermoid karsinomlar (MEK) ise hem parotisin hem de diğer tükürük bezlerinin en sık görülen malign tümörüdür. %80'den fazlası parotis bezi lokalizasyonunda görülür. En sık 5. dekatta karşımıza çıkar (95). MEK'ler aynı zamanda çocukluk çağında en sık malign tükürük bezi tümörüdür (96). MEK'ler için en iyi ortaya konulmuş etiyolojik faktör radyasyon maruziyetidir. Histolojik olarak müköz, epitelyal ve intermediate hücrelerden oluşur. Diferansiyasyon derecesine göre düşük, orta ve yüksek grade olarak üç grupta incelenirler. Düşük grade MEK'ler müköz hücrelerden zenginken; yüksek grade MEK'ler epitelyal hücrelerden zengindir. Ağrı, hızlı büyüme, yüz felci, fikse kitle yüksek grade MEK'e işaret eder ve bunlar kötü prognostik kriterlerdir. Düşük grade MEK'ler parotis bezinin benign tümörleri ve özellikle de WT ile klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak karışabilirler (97).

Radyolojik görünüm tümörün diferansiyasyon derecesine göre değişebilir. Belirtildiği gibi düşük grade bir MEK, BT'de benign bir tümörü taklit edebilir. İyi ve belirgin sınırları vardır. Kistik alanlar ve nadiren fokal kalsifikasyonlar içerebilir. Yüksek grade tümörlerde fasiyal sinir boyunca perinöral yayılım görülebilir. BT ve MRG'de, yüksek grade lezyonlar tükürük kanallarının invazyonu ile birlikte belirsiz infiltrate sınırlara sahiptir. Bu hücreli tümörler, hem T1A hem de T2A görüntülerde düşük ile orta sinyal yoğunluklarına sahip olma eğilimindedirler. T2A görüntülerde kistik yüksek sinyal odakları görülebilir (7, 78, 98).

MEK tedavisinde düşük grade tümörlerde süperfisyal veya gerekli durumlarda total parotidektomi yeterli iken; nüks vakalarda revizyon cerrahi sonrası radyoterapi gerekebilir. Yüksek gradeli tümörlerde ise daha agresif cerrahiler gerekli olup boyun diseksiyonu cerrahi işleme eklenebilir ve post-operatif radyoterapi uygulanmalıdır (96).

Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid kistik karsinom (AKK) parotis bezinin periferik duktuslarından ortaya çıkar ve ikinci en sık malign tümörüdür. AKK, yaygın infiltratif bir tümördür ve perinöral ve perivasküler invazyon yapma eğilimindedir. AKK olgularının yaklaşık olarak %50'sinde perinöral invazyon ve %15'inde perivasküler invazyon

görülebilmektedir. AKK atlamalı (skip) lezyonlar yapabilir (99). Parotis bezi tümörlerinin %2-6'sını ve minör tükürük bezi tümörlerinin %30'unu oluşturur. Minör tükürük bezi tümörlerinin ve submandibuler bezin en sık malign tümörüdür (100). 4.-7. dekatta daha sık rastlanır ve kadın/erkek oranı 3/2'dir. Klinik olarak ağrılı, sert, nispeten hızlı büyüyen bir kitle olarak karşımıza çıkar. Tüm baş ve boyun kanserleri arasında AKK, perinöral yayılım için en büyük yatkınlığa sahiptir. Bu, AKK'nin parotis bezi yerleşimli bir tümör olması ve fasiyal sinirin parotis bezi ile olan yakın komşuluğundan kaynaklanır. Hastalar yüz ağrısı ve felç ile başvurabilir. DSÖ, AKK'i histolojik olarak tübüler, kribriform (en sık) ve solid (en az sıklıkta) olarak üç farklı şekilde sınıflandırmıştır (101). Kribriform tip iyi diferansiye alt tiptir ve prognozu nispeten iyidir. Solid alt tip ise daha agresiftir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Histolojik alt tip dışında, klinik evre, tümör lokalizasyonu, kemik tutulumu ve cerrahi sınırların durumu da prognozu belirleyen faktörlerdir. 5 yıllık sağkalım %35 civarındadır, uzun dönem sağkalım ise oldukça düşüktür. Parotis bezi AKK'ları oldukça agresif tümörlerdir ve tedavilerine boyun diseksiyonunun da eklendiği total parotidektomi ile birlikte radyoterapi de dahil edilmektedir (2, 100, 102).

Asinik Hücreli Karsinom

Asinik hücreli karsinom (AHK) seröz asiner hücrelerde ve interkale duktal rezerv hücrelerde gelişen parotisin malign epitelyal tümörlerinden biridir. Çocukluk çağıının en sık görülen ikinci tükürük bezi malign neoplazmasıdır ve erişkinlerde parotis bezinde WT ve PMA'dan sonra üçüncü en sık bilateral tutulum yapan tükürük bezi tümörüdür. Vakaların çoğu, diğer parotis malignitelerine göre yaklaşık on yıl daha genç yani orta yaşta (38-46 yaş) görülmektedir. AHK daha sıklıkla parotis bezinde görülür (98, 103). Genellikle lokal yayılım gösterirler ve bu servikal lenf nodlarına olmaktadır.

Görüntüleme özellikleri spesifik değildir ve tanı genellikle İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) veya cerrahi ile konur. Net sınırlarla cerrahi eksizyon tercih edilen tedavidir. Tümörün boyutuna ve derecesine bağlı olarak süperfisiyal veya total parotidektomi yapılır. Çoğu çalışma, radyoterapinin AHK tedavisinde çok az yerinin olduğunu göstermektedir (98).

Adenokarsinom

Parotis bezinin nadir görülen ama agresif seyirli malign epitelyal tümörüdür. Sıklıkla 5.-6. dekatta ve kadın hastalarda görülmektedir. Klinik olarak sert, ağrılı, mobil

kitle şikayeti ile ve bazen fasiyal paralizi ile karşımıza çıkabilir. Agresif cerrahi tedavi ve radyoterapi kombinasyonu tedavisinde kullanılmaktadır.

Karsinoma- ex Pleomorfik Adenoma (Malign Mikst Tümör)

Üç tip malignite pleomorfik adenomlarla ilişkilidir: karsinom ex pleomorfik adenom, gerçek malign mikst tümör (karsinosarkom) ve metastaz yapan benign mikst tümör (104). Karsinom ex pleomorfik adenom, tedavi edilmemiş mevcut bir PMA zemininde ya da rezeke edilmiş pleomorfik adenom zemininde gelişir. Tedavi edilmeyen tüm PMA'ların yaklaşık %25'i malign transformasyona uğrayabilir. Histolojik olarak bir adenokarsinomdur. Klasik klinik, uzun süredir var olan iyi huylu bir parotis kitlesinde hızlı büyüme, ağrı, fiksasyon ve fasiyal sinir paralizi şeklindedir. Bölgesel lenf düğümlerine ve akciğerlere metastaz yapabilir. Agresif cerrahi tedavi ve radyoterapi tedavide tercih edilir.

Skumöz Hücreli Karsinom (SHK)

Keratin üreten epidermoid hücrelerden köken alan malign epitelyal tümördür. Yalnızca majör tükürük bezlerinde lokalizedir, minör tükürük bezlerinde gelişmediği kabul edilmiştir. Parotis bezinde SHK görüldüğünde başka bir odak olup olmadığı mutlaka dışlanmalıdır. Sıklıkla 6-8. dekatta görülür ve radyasyon maruziyeti olan kişilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hızlı büyüyen, ağrılı, sert kitlesel lezyon ve fasiyal paralizi kliniği ile karşımıza çıkabilir. Tedavisi cerrahi ve buna gerekli durumlarda boyun diseksiyonu ve radyoterapi eklenmesi şeklindedir (105).

2.6.4. Tükürük Bezi Tümörlerinin Evrelendirilmesi

Parotis bezinin evrelendirilmesi diğer majör tükürük bezleri ile birlikte American Joint Committee on Cancer'in (AJCC) hazırladığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılarak yapılır. 2017 yılında güncellenen bu evreleme sisteminde daha önceki belirtilen kriterlere özellikle lenf nodu ekstrakapsüler yayılım (extranodal extension-ENE) durumu dahil edilmiştir. Tablo 2.2.'de AJCC'nin 2017 yılında 8.baskı olarak yayınladığı majör tükürük bezlerinin TNM sistemine göre güncel sınıflandırması görülmektedir (106).

Tablo 2.2. Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin AJCC TNM Sınıflandırması (UICC 8. Baskı-2018) (106).

(T) Primer tümör (Klinik)
Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0- Primer tümöre ait bulgu/kanıt yok
Tis- Karsinoma in situ
T1- Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük, ekstraparankimal yayılım* yok
T2- Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük, ekstraparankimal yayılım yok
T3- Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya ekstraparenkimal yayılım mevcut
T4 Orta derecede veya ileri derecede yayılmış tümör
T4a- Cilt, mandibula, dış kulak yolu kanalı ve/veya fasiyal sinir tutulumu mevcut
T4b- Kafa tabanı ve/veya pterigoid kemik invazyonu ve/veya karotid arter tutulumu
*Ekstraparankimal yayılım yumuşak dokunun hem klinik hem de makroskopik invazyonunu ifade eder. Tek başına mikroskopik yayılım sınıflandırma amaçlı ekstraparankimal yayılımı ifade etmez.
(N) Bölgesel lenf nodları (Patolojik)
Nx- Bölgesel lenf nodları metastazı tanımlanamıyor
N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1- İpsilateral 3 cm veya daha küçük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE(-)
N2
N2a-İpsilateral 3 cm veya daha küçük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE(+)
İpsilateral 3-6 cm büyüklükte tek lenf nodunda metastaz var ve ENE(-)
N2b-İpsilateral 6 cm'den küçük multiple lenf nodlarında metastaz var ve ENE(-)
N2c-Bilateral veya kontralateral 6 cm'den küçük lenf nodlarında metastaz var ve ENE(-)
N3
N3a-6 cm'den büyük lenf nodunda metastaz var ve ENE(-)
N3b-İpsilateral 3 cm veya daha büyük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE(+)
veya
İpsilateral, kontralateral veya bilateral multiple lenf nodu var ve ENE(+) veya
Herhangi bir boyutta kontralateral lenf nodu var ve ENE(+)
(M) Uzak metastaz
M0- Uzak metastaz yok
M1- Uzak metastaz var

Tablo 2.3. AJCC'nin 2017'de güncellediği yeni TNM sınıflandırmasına göre majör tükürük bezi tümörlerinin prognostik evrelendirilmesi (106).

T...ise	N...ise	M...ise	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T0, T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T0, T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	IVB
T4b	Herhangi bir N	M0	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVC

2.7. Parotis Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Kulak Burun Boğaz hekimi bir parotis lezyonunu değerlendirirken inflamatuvar, neoplastik, otoimmün, travmatik, enfeksiyöz ve konjenital hastalıkların tümünü göz önünde bulundurmalıdır. Hastalığın başlangıcı, tümörün lokalizasyonu ve tarafı, ağrı, yüz felci, akıntı gibi ilişki semptomları da içeren ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Bilateral parotis bezi muayenesi ile birlikte oral kavite, orofarinks, fasiyal sinir fonksiyonları ve boynun ayrıntılı fizik muayenesinin yapılması kritik öneme sahiptir. Laboratuvar tetkikleri neoplastik olmayan ve non-enfeksiyöz kitlelerin incelenmesinde yardımcı iken; görüntüleme yöntemleri ve özellikle MRG neoplastik lezyonların değerlendirilmesi için en iyi seçenek olmaya devam etmektedir. İİAS, frozen inceleme ve kor biyopsiler doğru doku tanısı elde etmek için uygulanan tanısal yöntemlerdir. Bunların görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılması tanısal doğruluklarını artırmaktadır (3). Geniş hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda, parotis kitlelerinin yaklaşık %70-75 'inin neoplastik olduğunu, bu neoplastik oluşumlarında %75 ile %80'inin benign olduğunu ve bu nedenle gereksiz operasyonlardan kaçınmak için neoplastik olmayan durumların dışlanması ve tümörler arasında ayırıcı tanının doğru yapılmasının çok önemli olduğu gösterilmiştir (70, 107). Parotis neoplastik hastalıklarının ayırıcı tanısında ise histopatolojik tanı yöntemleri ile radyolojik görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır.

2.7.1. Histopatolojik Tanı Yöntemleri

Parotis kitlelerinde açık biyopsi, hem malign kitleler için hem de pleomorfik adenomlar için tümör ekim riski nedeniyle kontrendikedir. Ayrıca açık biyopsinin fasiyal sinir yaralanması, yara yeri enfeksiyonu, tükürük fistülü, siyalosel gibi can sıkıcı bazı komplikasyonları da vardır. Aynı zamanda küratif olabilecek bir parotis cerrahisi açık biyopsi sonrası komplike hale gelebilir (108). Benign tümörler için yeni cerrahi prosedürler olan ekstrakapsüler diseksiyon, parsiyel süperfisiyal parotidektomi ve süperfisiyal lob koruyucu derin lob parotidektomisi gibi koruyucu cerrahilere doğru tanı ile başvurulabilmesi ve malign tümörler için yetersiz bir cerrahi işleminden kaçınmak için ayırıcı tanının iyi yapılması çok önemlidir (109). Burada önemli bir soru İİAS, kor biyopsi ve frozen inceleme gibi tetkiklerden hangisinin daha uygun ve başarılı olduğudur. Bu konudaki bilgiler genellikle retrospektif çalışmalara dayanmaktadır.

İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS)

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), 22-25 gauge (G) iğne ile kolay uygulanabilen ve hastalar tarafından iyi tolere edilen tanısal bir işlemdir. İİAS özellikle neoplastik bir süreçten şüphe edildiğinde parotis kitlelerinin incelenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca neoplastik ve non-neoplastik lezyonları ayırt etmek için de kullanılabilir. Parotis cerrahileri öncesi İİAS ile doku tanısı elde etmek önemlidir; ancak İİAS çeşitli hücre gruplarından elde edilen materyalin yalnızca sınırlı immünohistokimyasal analizine izin verir. Bunun nedenlerinden biri, parotis kitlelerinin içerik olarak heterojen olması ve tümörün yapılan iğne biyopsisinde her zaman örneklenememesidir. Ultrason eşliğinde biyopsiler, doğru tanı olasılığını artırabilir ve daha derin tümörler için yararlı olabilir. İİAS'nin faydası ve tanısal doğruluğu ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu yayınlardaki farklı raporlama türleri nedeniyle sonuçları karşılaştırmak zordur (110). Liu ve arkadaşlarının yayınladığı 6784 İİAS incelendiği 70 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde benign ve malign tümör ayrımı için sensitivite %78 spesifite ise %98 olarak bulunmuştur (111). Ancak İİAS 518 hastada non-diagnostik ve 385 hastada ise belirsiz bulgular vermiştir. Başka bir metaanalizde benign parotis tümörleri için İİAS'nin sensitivitesi %96 ve spesifitesi %98 olarak pozitif prediktif değeri (PPD) %100 ve negatif prediktif değeri (NPD) %81 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada malign tümörler için ise sensitivite %79 ve spesifite %96 olarak daha düşük bulunmuştur. Buna göre İİAS'nin benign tümörlerin ayrımında

başarısı daha yüksektir (5). Ancak görülmüştür ki İİAS çok az çalışmada tümör tipini ayırt edebilmiştir. Zbären ve arkadaşları ile Song ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sırasıyla %35 (24/68 malign tümör tipi) ve %18 (10/55 malign tümör tipi) gibi düşük oranlarda doğrulukla tümör tipini saptadığı bildirilmiştir (112, 113).

İİAS histopatolojik olarak onkositik tümörleri adenoid kistik karsinomdan; düşük dereceli mukopidermoid karsinomu warthin tümöründen ve pleomorfik adenomdan ve yüksek grade mukoeptidermoid karsinomu metastatik karsinomlardan ayırt edemeyebilir. Tümör ekimi, fasiyal sinir yaralanması ve tükürük fistülü oluşması gibi komplikasyonları çok nadirdir (114).

Donuk Kesit

Donuk kesit (DK) incelemeye lezyonun natürünü, sınırlarını, sinir veya lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için İİAS ve kor biyopsi sonuçları şüpheli veya tanısal olmadığında başvurulur. DK'nin histopatolojik değerlendirmesi zordur ve deneyimli patolog gerektirir. Çünkü DK'nin formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülü dokuya göre tanısal kalitesi oldukça düşüktür ve sınırlı histolojik boyama ve immünohistokimyasal analize izin verir.

Schmidt ve arkadaşlarının parotis bezi lezyonları için DK'nin tanısal doğruluğunu incelediği toplam 1880 vaka ve 13 çalışmayı dahil ettikleri bir metaanalizde %3,5 oranında tanısal olmayan veya belirsiz sonuç oranı saptamışlarken, DK'nin malign tümörleri saptamadaki duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %90 ve %99 olarak bulmuşlardır (115).

Kor Biyopsi

Parotis lezyonlarında doku tanısı elde etmek için başka bir teknik, kor biyopsidir. Kor biyopsiler sırasında, artan iğne boyutu göz önüne alındığında daha geniş normal parotis doku alanını kesip çıkarma riski var gibi görünürken aslında korunmuş mimariye sahip daha büyük bir doku örneği elde etme avantajına sahiptir. Daha büyük bir iğne ile yapılmasına rağmen, komplikasyon oranı, yani hematoma, kabul edilebilir derecede düşük kalmaktadır. İİAS ile benzer tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterildiğinden, İİAS'de tanısal olmayan kitleler dışında çok önerilmemektedir. Ancak lenfoma gibi taze doku analizi gerektiren bir hematolojik maligniteye dair klinik bir şüphe olduğunda başvurulabilir (116).

2.7.2. Parotis Bezi Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Konvansiyonel Grafi

Konvansiyonel grafilerde parotis parankimi incelenemez ancak doğal kontrast oluşturmalarından dolayı kalsifikasyonlar saptanabilir. Parotis ve submandibuler bölgedeki kalsifiye taşları, kalsifiye lenf bezi, tümör kalsifikasyonu ve flebolitler görülebilir. Ayrıca malign tümörlerin etraf kemik dokuda yaptığı destrüksiyonlar ortaya konabilir. Ön-arka, lateral ve oblik pozisyonlarda çekilebilir. Sınırlı bilgi vermesinden dolayı kullanımı nadirdir.

Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi, yüksek frekansa sahip ses dalgalarının farklı dokulardan geçişi ve yansımaları sırasındaki değişikliklerden faydalanarak, gerçek zamanlı ve kesitsel görüntüler elde edilen, iyonize ışın içermeyen, non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Parotisin özellikle süperfisiyal lobunu yüksek rezolüsyonla incelemesi, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle parotis bezi hastalıklarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Dezavantajları ise uygulayıcının deneyiminden etkilenmesi ve bu nedenle görüntülerin objektif olmamasıdır. Parotis bezi US'de mandibula ramusuna dik ve paralel olarak incelemeler yapılır. US'de parotis bezi parankimi homojen, orta şiddette iç eko yapısı gösterir. Kitleler ise parankimden farklı bir eko veren bölgeler olarak izlenir. Kitlenin natürü (solid, kistik, mikst), iç eko yapısı, sınırları ve arka duvar etkisine bağlı olarak parlaklık artışı ya da gölgelenme tanıya götüren önemli kriterlerdir. Parotis derin lobunun anterior kesimi mandibula ramusunun gölgelemesi sebebiyle US'de net olarak görüntülenemez. Bu parotis US'nin olumsuz bir yönüdür; ancak parotis kitlelerinin %80'den fazlası yüzeysel lobda yerleştiği için bunun fazla bir önemi yoktur.

US'de parotis bezi ve mevcut patolojinin temporal kemik, mandibula, proc. stiloideus gibi kemik yapılar ve eksternal karotid arter ve retromandibuler ven gibi damarsal yapılar ile olan ilişkisi rahatlıkla izlenebilir. US'de duktal sistem ve fasiyal sinir net ayırt edilemeyebilir (3, 117).

Sialografi

Tükürük bezi hastalıklarında geçmişte sık kullanılan ancak yüksek rezolüsyonlu kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile artık ender olarak başvurulmuş bir

tanı yöntemidir. Mantığı parotis bezi 2. üst molar diş hizasındaki ana kanalının (stenon kanalı) orifisine künt bir iğne ile girilip kontrast madde enjeksiyonu sonrası kanaliküler sistemin görüntülenmesi ve incelenmesi şeklindedir. Belirtildiği şekilde asıl hedef kanaliküler sistem olduğu için kanalları etkileyen enflamatuvar hastalıklar ve taş varlığında son derece yararlı bulgular verir. Akut enfeksiyon durumunda ise sialografi kontrendikedir. Kontrast madde enjeksiyonunun basıncı enfeksiyonun kanal içinde yayılmasına ve şiddetlenmesine sebep olabilir. Ayrıca bir başka görüntüleme yöntemi olarak tüm kanalı ve hatta proksimal intraglandüler dalları değerlendirebilen MR sialografi işlemi uygulanmaktadır. MR sialografi 3 boyutlu işleme tabi tutularak, sialendoskopi veya cerrahi müdahale için hazırlıkta duktal anatominin taranması ve incelemesine olanak sağlayan sanal sialendoskopik görüntümler oluşturmak için de kullanılmaktadır (118, 119).

Sintigrafi

Tükürük bezlerinin Teknesyum perteknetat (^{99m}Tc) veya İyot-131 gibi radyoaktif maddeler kullanılarak incelenmesidir. Tükürük bezi parankiminde ^{99m}Tc iyi konsantre olur. Sintigrafide soğuk alanlar abse veya tümörü gösterirken; Warthin tümörü ve onkositomlar radyoaktif maddeyi parankimden daha çok tutarak hiperaktif (sıcak nodül) bir görüntü verirler. Multiple lezyon ve sıcak nodüllerin varlığı Warthin tümörünü destekler (86). Lenfadenopatiler benzer şekilde multiple görüntü verebilir ama hipoaktif görülürler. Sintigrafi ile ayrıca bez fonksiyonu da değerlendirilebilmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, düşük sensivite ve spesifitesi nedeniyle parotis kitlelerinin başlangıç incelemelerinde nadiren kullanılır. Çünkü enfeksiyöz hastalıklarda iyi ve kötü huylu tümörler gibi florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu yapabilir ve tümöral süreçlerle karışabilir. Bununla birlikte PET'e malign kitlelerin olası vücut metastazlarını taramada daha sıklıkla başvurulur. BT taraması ile birlikte gerçekleştirildiğinde (PET/BT) rezolüsyonu artar. Parotis bezler, başlangıçta simetrik, fizyolojik bilateral eşit FDG alımı gösterir. Bu nedenle, eğer bir taraflı parotis bezinde kitlesel lezyon mevcutsa o tarafta FDG artar ve ileri görüntüleme çalışmalarına başvurulabilir (120). Seo ve arkadaşlarının evreleme için PET / BT uygulanan bilinen baş ve boyun maligniteleri olan 1342 hastayı inceledikleri çalışmada, PET / BT'de saptanan rastlantısal parotis

kitlelerinin üçte birinin parotiste metastatik hastalığı temsil ederken, diğer üçte birinin ise histolojik olarak iyi huylu primer parotis tümörleri olduğu saptanmıştır (121).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Radyolojide tanıda önemli bir yeri olan BT, parotis bezi hastalıklarının tanısında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Parotis BT incelemeleri genellikle orbitomeatal aksa paralel olarak aksiyel düzlemde planlanmaktadır. BT’de normal parotis parankimi içerdiği fazla miktarda yağ ve tükürük salgısı nedeniyle kas dokusuna nispeten daha düşük yoğunluktadır. Tümörler ise sıklıkla yumuşak doku değerinde ve bezden daha yüksek yoğunluktadır. Bu nedenle kolayca ayırt edilebilirler. Özellikle intravenöz kontrast madde (İvKM) verilerek yapılan incelemelerde tümör ile bez parankimi ayrımı net olarak yapılabilir. Parotis bezi radyolojik anatomik olarak mandibula angulusunun hemen üst tarafından kafa kaidesine dek uzanır. Mastoid çıkıntı ile mandibula kondili arasında yerleşmiştir. BT kesitsel görüntü ve bilgi verdiğinde parotis bezi ile çevre kemik ve kas dokuları arasında süperpozisyon oluşmaz ve bezin tamamı hakkında ayrıntılı inceleme imkanı verir.

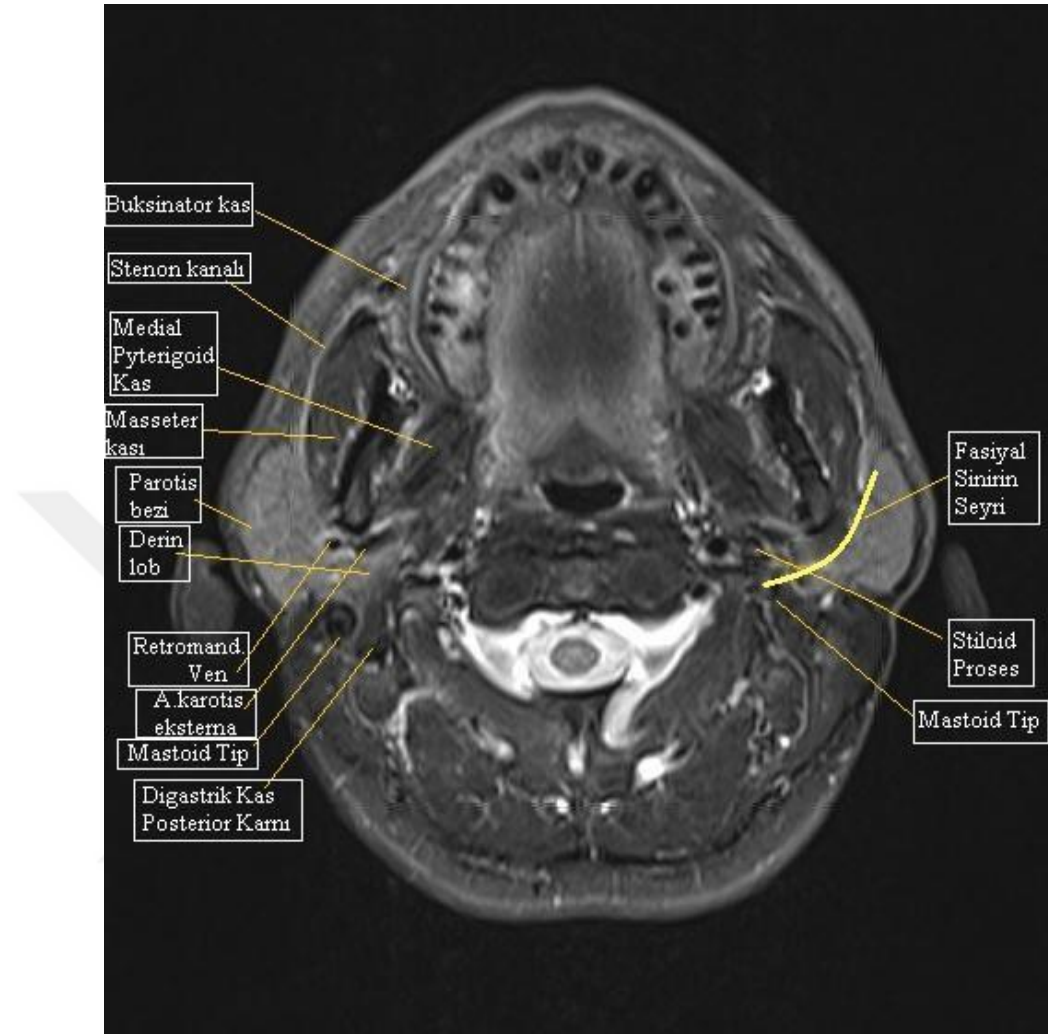
BT kemik-yumuşak doku ilişkisini belirlemede, çevre kemik dokudaki destrüksiyon, kırık ve invazyonun değerlendirilmesinde ve siyalolitiazisin tanısının konması noktasında net bilgiler verir. İvKM verilerek çekildiğinde parotis tümörlerinin yeri, sınırları, çevre kemik doku ve büyük damarlar ile olan ilişkisi ve kontrast madde tutup tutmadığını daha net gösterir.

X ışınlarının kullanılması, hasta hareketleri nedeniyle hareket artefaktları oluşması ve özellikle yumuşak doku ile ilgili çok ayrıntılı bilgi vermemesi BT’nin dezavantajlarından (78, 98).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG parotis kitleleri için genellikle tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bu, yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması, derin lobda yerleşen tümörleri daha iyi ve net gösterebilmesi, perinöral invazyonu ve çevre yumuşak doku invazyonunu ayırt edebilmesi ve kitlenin natürü ve anatomik lokalizasyonu hakkında daha iyi bilgi sağlaması gibi birçok üstünlüğünün olması nedeniyledir. Parotisin derin lobu, submandibuler gland, parafaringeal alan gibi bazı anatomik bölgeler en iyi MRG ile görüntülenir (3, 7). Ayrıca parotis bölgesinde parotis bezi ile birlikte etrafında bulunan

retromandibuler ven, eksternal karotis arter, masseter kası, stenon kanalı gibi anatomik yapılar da MRG ile görüntülenebilir (Şekil 2.8).

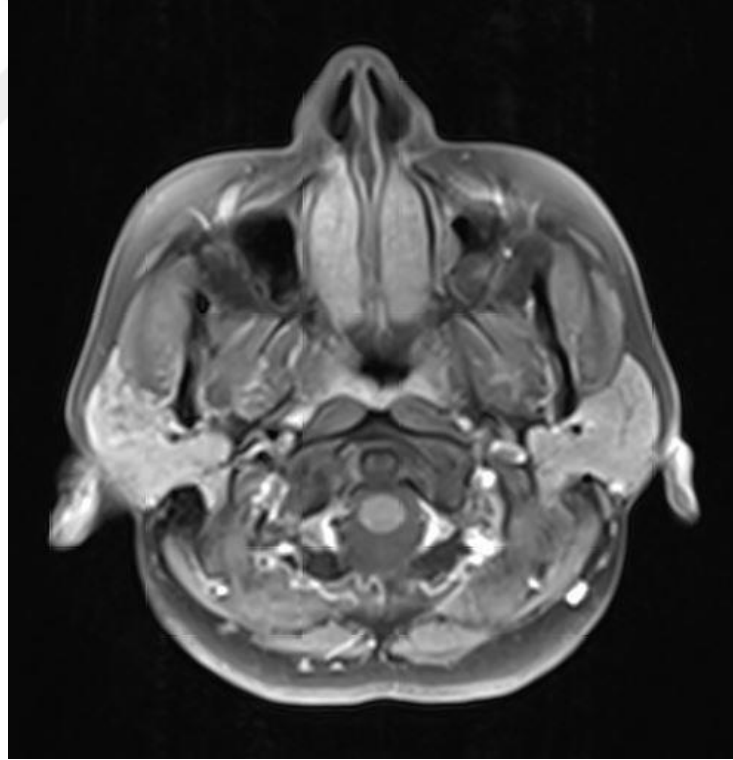


Şekil 2.8. Aksiyel kesit T2A MRG'de parotis bezi ve etrafındaki anatomik yapıların radyolojik görünümü.

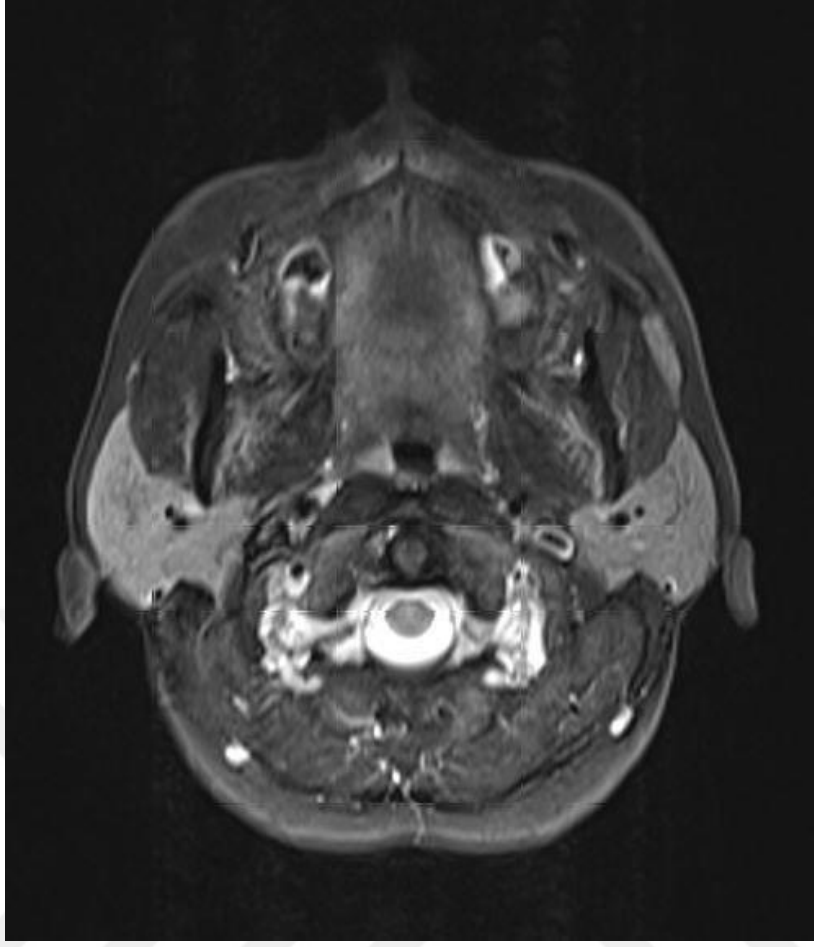
MRG, BT gibi kesitsel bir görüntüleme yöntemidir. MRG sırasında kullanılan enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak da bilinen bu enerji, elektromanyetik radyasyon tanımı içerisinde yer alır. Bu radyofrekans enerjisinin kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisinde moleküllerde yoğun olarak bulunan hidrojen çekirdeğidir. Hidrojen çekirdeği miktarı genelde dokuların su molekülü yoğunluğuyla belirlenir ve su molekülü yoğunluğu birbirinden farklı olan dokular MRG sırasında farklı şekilde görüntüler oluşturur. Bu şekilde normal parotis dokusu, etraftaki anatomik yapılar, non-neoplastik ve neoplastik kitleler; farklı hidrojen atomu içeriklerinden ya da diğer bir ifade ile hidrojen atomunu ihtiva eden dokular olan su ve yağ içerikleri ve miktarları açısından farklı oluşları nedeniyle MRG ile birbirlerinden ayırt edilebilirler.

Yine MRG ile neoplastik oluşumların benign-malign ayrımı ya da kendi içlerinde histolojik alt tip ayırıcı tanısını yapmak mümkündür (7, 122). Bu ayırıcı tanıların yapılmasında pre-kontrast ve post-kontrast T1A ve T2A görüntüleri içeren ve rutin olarak kullanılan konvansiyonel MRG, tümör sellülaritesini inceleyen difüzyon ağırlıklı MRG ve bundan elde edilen ADC (apparent diffusion coefficient) haritaları ve ileri MRG teknikleri olan dinamik kontrastlı görüntüler de elde edilerek parotis lezyonları multiparametrik olarak da incelenebilmektedir (123). Ayrıca, T1A görüntülemeye göze çarpmayan lezyonlarda veya nodal yayılım durumunun ve kistik komponent varlığının değerlendirilmesi için kontrast madde verilerek kontrastlı T1A çekimler faydalı olabilir.

Parotis bezinin yağdan zengin içeriği onu MRG için ideal kılar. Normal yetişkin parotis dokusu bu yağdan zengin içerik nedeniyle konvansiyonel post-kontrast T1A görüntülerde yüksek sinyale sahiptir bu yüzden parlak bir görüntü verir (Şekil-2.9). Konvansiyonel T2A görüntülerde ise düşük veya orta sinyalde görünüm verir (Şekil-2.10).



Şekil 2.9. Parotis bezinin konvansiyonel MRG’de post-kontrast T1A aksiyel kesit görüntüsü. Parotis bezi T1A görüntülerde yüksel sinyalli ve parlak bir görünüme sahiptir.



Şekil 2.10. Parotis bezinin konvansiyonel MRG’de T2A aksiyel kesit görüntüsü. Parotis bezi T2A görüntülerde düşük-orta sinyalli bir görünüme sahiptir.

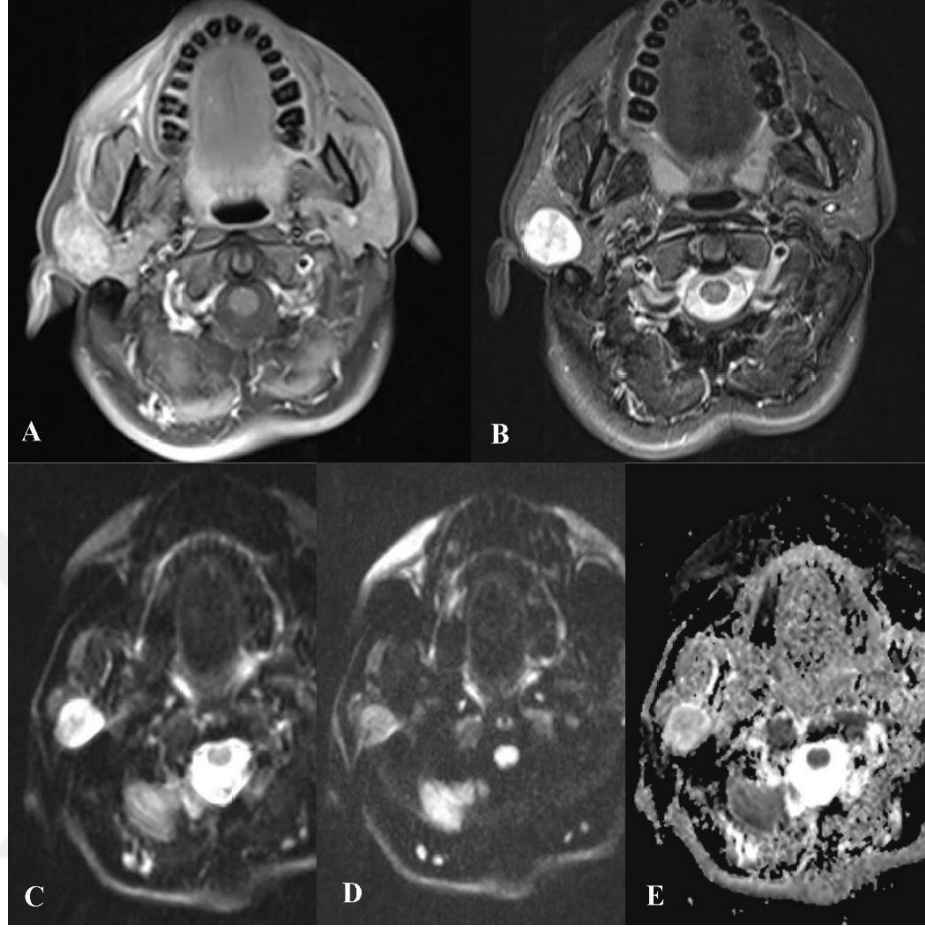
Yağ baskılı (fat suppression-fs) MR tekniği yağ içeriğinden dolayı parlak olan T1 sinyalini koyulaştırır ve kontrast madde ile çekilen T1A yağ baskılı MRG’lerde perinöral tümör yayılımı, nodal yayılım, vasküler infiltrasyon ve kemik iliği invazyonu gibi ayrıntılı durumları tanımlayabilir (78, 124).

Benign tükürük bezi tümörleri MRG’de düzgün ve iyi sınırlı, genellikle süperfisiyal lob yerleşimli ve T2A görüntülerde genellikle hiperintens görünümündedirler. Yüksek grade malign tümörlerin ise sınırları düzensizdir ve çevre dokuya invaze olabilirler. T2A görüntülerde genellikle hipointens görünürler ve heterojen kontrastlanırlar. Tümörde santral nekroz ve kistik değişiklikler izlenebilir. Bu kistik alanlar benign tümörlerde de görülebilir; ancak bu oran malign tümörlerde %80 civarındayken benign tümörlerde %50’den azdır ve malign tümörlerdeki bu kistik değişiklikler eksantrik yerleşimlidir (125).

Konvansiyonel MRG teknikleri doku karakterizasyonunda yetersiz kaldığında ileri ve fonksiyonel MRG yöntemlerinden yararlanılabilir. Bu yöntemlerden biri de difüzyon ağırlıklı MRG ve difüzyon ağırlıklı görüntülerden yararlanılarak ortaya çıkarılan ve DAG'nin kantitatif parametresi olan ADC (apparent diffusion coefficient) haritalarıdır. Difüzyon ölçümü ilk kez 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), serbest intraselüler su moleküllerinin artmış veya azalmış mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümüne ve bu dokuları tespit etme prensibine dayanır (126). Biyolojik dokulardaki su difüzyonu kısıtlanmasının derecesi hücre membranlarının sağlamlığı ve doku sellülaritesi ile doğru orantılıdır. Malign tümörler gibi hipersellüler, çok sayıda intakt hücre membranı bulunan dokularda ise su moleküllerinin hareketi dolayısıyla difüzyonu kısıtlanmaktadır. DAG'de görüntüleme süresi oldukça kısadır ve kontrast madde kullanılmasına gerek yoktur. Görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır (127). DAG'de tek atış spin-eko ekoplanar (SS-SE-EPI) sekans kullanılır. İnceleme b-0, b-500 ve b 1000 değerlerinde tekrarlanır (128). DAG ve ADC haritaları parotis bezi tümörlerinde, benign-malign tümör ayrımı, karsinom-lenfoma ayrımı, boyunda oluşan lenfadenopatilerin karakteri gibi lezyon karakterizasyonunda, tümör rekürrensi-tedaviye bağlı değişiklik durumunun ayırımında oldukça yararlı bilgiler verir. Difüzyon ağırlıklı incelemelerde yüksek difüzyon kısıtlanması ve düşük ADC değerleri malign tümör lehine iken; difüzyon kısıtlanması az olan ve ADC değeri yüksek olan tümörlerin iyi huylu olma olasılığı daha yüksektir (126). Buradaki bir istisna, düşük ADC değerinin bazen malign tümörler ve Warthin tümörü arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapamamasıdır. Warthin tümörü bazen malign bir tümörden daha düşük ADC değerlerine sahip olabilir (129).

PMA'lar MRG'de düzgün ve iyi sınırlı lezyonlar olarak görülürler. T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde ise hiperintens sinyal özelliği gösterirler. Tipik olarak T2A görüntülerde düşük sinyal yoğunluklu, hipointens, bir kapsül ile çevrelendiği gözlenir. PMA'un görüntüleme özellikleri tümör boyutuna göre değişkenlik gösterebilir. Küçük boyutlu tümörler daha homojen, iyi sınırlı ve güçlü kontrast madde tutulumu gösterirken; büyük boyuttaki tümörler içerdikleri kalsifikasyonlar ve nekrotik ve hemorajik alanlar nedeniyle heterojen bir görünüme sahiptirler. PMA'lar diğer parotis tümörlerine göre az difüzyon kısıtlanması ve daha yüksek ADC değerleri gösterirler. Genel olarak, PMA'lar, kontrastlı incelemelerde

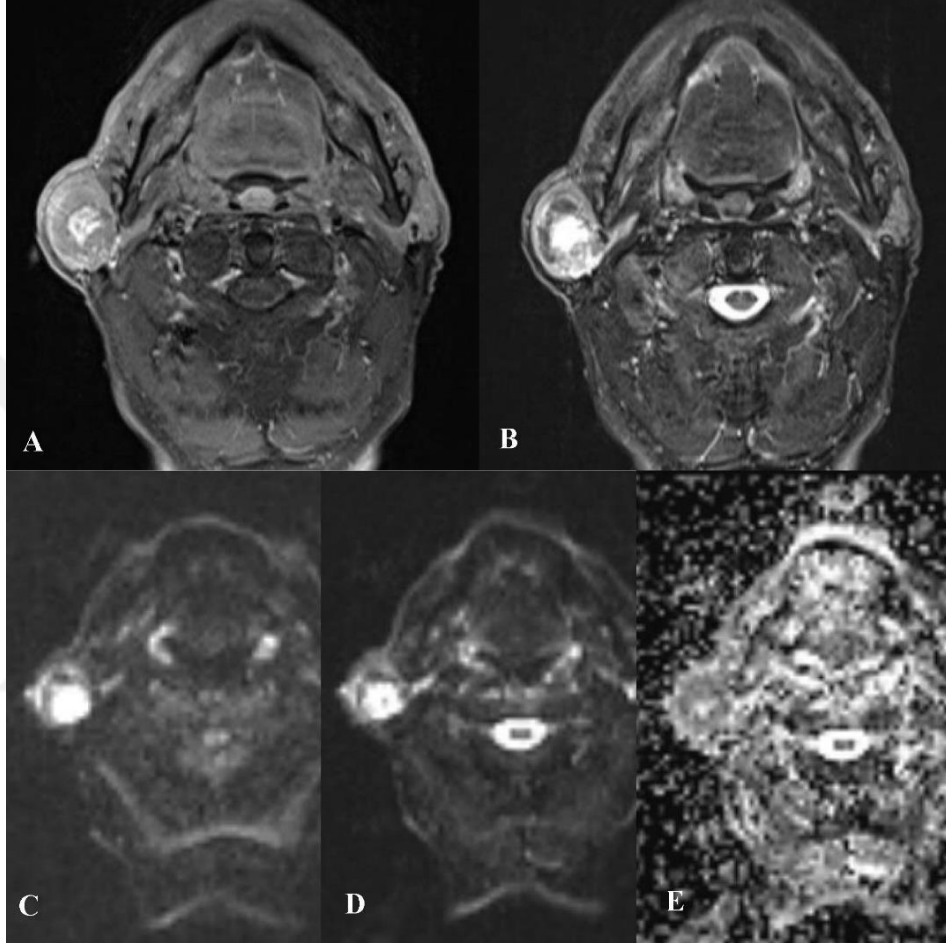
kademeli bir plato ile birlikte hızlı bir şekilde kontrast tutulumu gösterirler (130) (Şekil-2.11).



Şekil 2.11. Pleomorfik adenomun konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi. A: T1A post-kontrast yağ baskılı aksiyel görüntü, B: T2A pre-kontrast aksiyel görüntü, C: $b=0 \text{ mm}^2/\text{sn}$ difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, D: $b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, E: ADC haritası Tümörün T1A’da hipointens, T2A’da düzgün sınırlı hiperintens ve ADC haritasında yüksek ADC değerine bağlı yüksek sinyalde olduğu izleniyor.

Warthin tümörü anatomik olarak genellikle parotis bezi kuyruğunda yerleşir. Sigara ile ilişkilidir ve diğer parotis tümörlerinden farklı olarak %20 oranında bilateral tutulum yaparlar ve %30 oranında kistik görünümündedirler. Periparotid lenf düğümleri gibi ekstraparotid dokuda %2,7 ile %12 oranında ortaya çıkabilir. WT’ler MRG’de iyi tanımlanan lezyonlardır ve orta-yüksek T2 hiperintensitesi gösterirler. Solid içeriği fazla olan bir WT’yi MRG’de PMA’dan ayırt etmek zor olabilir. WT’lerde T1A’da hipointens ve T2A’da hiperintens görünümündedirler. Ancak kistik komponentli WT’lerde

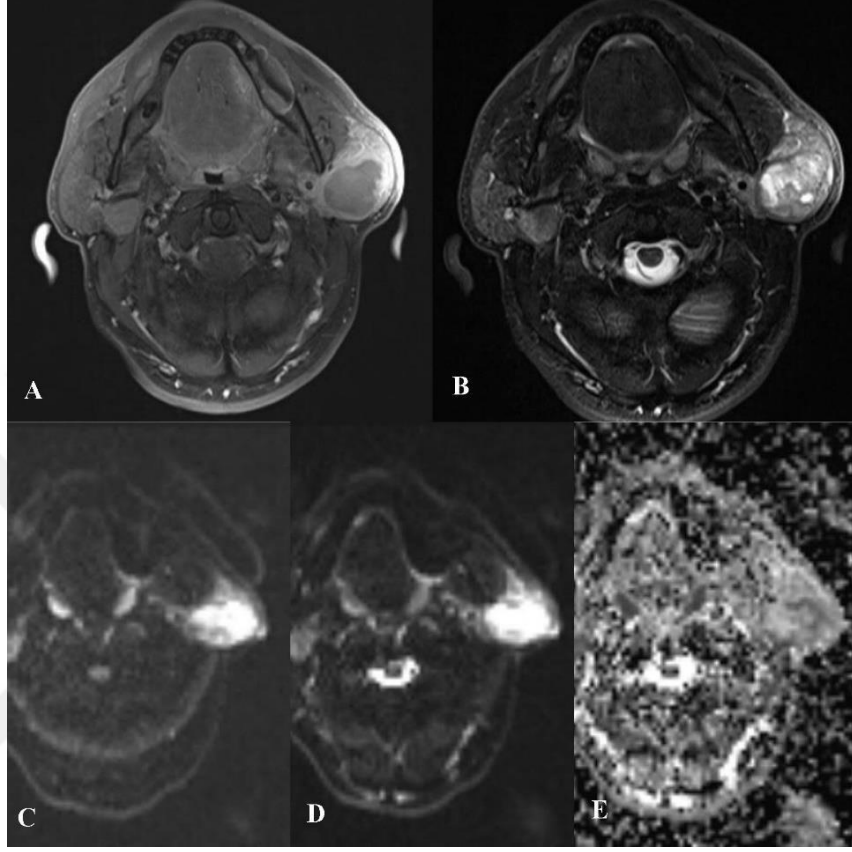
kistik alanlar aşırı hiperintens görünürler. PMA ile karşılaştırıldığında çok daha düşük ADC değerlerine sahiptirler. WT ve malign tümörler hipersellüler oldukları için ADC değerleri birbirine oldukça yakın düşük değerlerdedir ve WT DAG'de malign tümörleri taklit edebilir (7, 98, 131). Bu düşük ADC değerleri WT'nin bol miktarda ve yoğun şekilde kümelenmiş lenfoid hücreler içermesi ile açıklanır (132) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Warthin tümörün konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi. A: T1A post-kontrast yağ baskılı aksiyel görüntü, B: T2A pre-kontrast aksiyel görüntü, C: $b = 0 \text{ mm}^2/\text{sn}$ difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, D: $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, E: ADC haritası Tümörün kistik bir görüntüde olduğu ve T1A'da hipointens, T2A'da orta-yüksek hiperintens ve ADC haritasında düşük ADC değerine bağlı düşük sinyalde olduğu izleniyor.

Malign tükürük bezi tümörleri için görüntüleme özellikleri non-spesifiktir; fakat büyük tümör boyutu, düzensiz sınırlar, heterojen kontrastlanma, hızlı büyüme ve çevre doku infiltrasyonu gibi agresif görüntüleme özellikleri gösterirler. Özellikle komşu

dokulara olan invazyon, bazı sekanslarda görülebilen perinöral yayılım, servikal lenfadenopatilerin varlığı malign tümörlerin MRG'deki karakteristiklerindendir. Ayrıca malign tümörler konvansiyonel T2A görüntülerde düşük sinyal özelliğine sahiptirler (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Mukoepidermoid karsinomun konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri ile difüzyon ağırlıklı görüntülerini içeren multiparametrik MRG incelemesi. A: T1A post-kontrast yağ baskılı aksiyel görüntü, B: T2A pre-kontrast aksiyel görüntü, C: $b=0$ mm^2/sn difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, D: $b=1000$ mm^2/sn difüzyon gradiyentinde aksiyel görüntü, E: ADC haritası Tümörün sınırlarının düzensiz olduğu ve çevre dokuya invaze olarak büyüdüğü ve T1A ve T2A'da düzensiz hipointens sinyal verdiği ve ADC haritasında düşük ADC değerine bağlı düşük sinyalde olduğu izleniyor.

Mukoepidermoid karsinom ise değişken görüntüleme özelliklerine sahip infiltratif bir tümördür; düşük grade lezyonlar nispeten düzenli sınırlara sahip olabilirken; yüksek grade lezyonlar, düşük T2 sinyali ve zayıf ve kötü tanımlanan düzensiz sınırlara sahiptirler ve bu periferik invazyonu düşündürür. Perinöral yayılım diğer malign tümörlerde görülebileceği gibi daha çok adenoid kistik kanseri işaret eder. Skuamöz hücreli karsinom ve asinik hücreli karsinom, MRG'de adenoid kistik

karsinoma benzer görüntüleme özelliklerine sahiptirler. Kısacası spesifik özellikler bulunmaması nedeniyle kötü ve düzensiz sınırlar maligniteyi düşündürürken, malign tümörler kendi arasında kesitsel görüntülemelerde diğer tükürük malignitelerinden net ayırt edilemez. Malign tümörler difüzyon ağırlıklı MRG’lerde difüzyon kısıtlanmasına sebep olurlar ve düşük ADC değerlerine sahiptirler. ADC değerleri kötü diferansiye ve yüksek grade olanlarda daha da düşüktür (7, 78). Sık görülen parotis bezi tümörlerinin tipik MRG özellikleri tablo 2.4’te gösterilmiştir (133). Pleomorfik adenomun T2A görüntülerde belirgin hiperintens özelliğe sahip olduğuna ve yüksek ADC değerleri ile diğer tümörlerden ayrıldığına; ve ayrıca Warthin tümörün malign tümörlerle benzer şekilde düşük ADC değerlerine sahip olduğuna dikkat ediniz.

Tablo 2.4. Sık Görülen Parotis Tümörlerinin Tipik MRG Özellikleri.

Parotis Tümörü	Düzenli Sınırlı	Nekrotik/ Kistik	T1A sinyal intensitesi	T2A sinyal intensitesi	Kontrast Tutulumu	DAG ADC Değeri
Pleomorfik Adenom	+	-/+	↓	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
Warthin Tümörü	+	++	↓	↓	(↑)	↓↓
Mukoepidermoid Karsinom	+/-	-	↓(↑)	↓(↑)	↑	↓↓

MRG’nin parotis bezi hastalıklarında belirtilen birçok avantajı yanında; uzun çekim süresi, kontrastlı çekimlerde kontrast maddeye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar, vücutta bulunan ve MR cihazı ile uyumsuz kalp pili, protez, plak, vida, klips gibi metal cisimlerin çekime engel olabilmesi gibi bazı dezavantajları da mevcuttur (124).

2.8. Parotis Bezi Neoplastik ve Neoplastik Olmayan Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

Parotis bezi neoplastik hastalıklarının esas tedavisi ve neoplastik olmayan hastalıklarının birçoğunun tedavisi cerrahidir. Parotis bezi cerrahilerinde temel prensip fasiyal sinirin korunarak lezyonun tamamını içeren parotis dokusunun çıkarılmasına dayanır. Bu cerrahilerde en önemli unsur, ciddi fonksiyonel ve kozmetik sonuçları olması nedeniyle, fasiyal sinirin korunmasıdır. Parotis bölgesindeki cerrahiler için DSÖ ve American Medical Association 2008’de bir sınıflama yapmıştır ancak bu sınıflandırma çok fazla pratiğe geçmemiştir (134) (Tablo 2.5). Snow, 2001 yılında parotis cerrahileri için bir sınıflandırma önermiştir (135) (Tablo 2.6). Ancak bu sınıflandırma fasiyal sinirin durumunu içermemektedir. Twedie ve arkadaşları bu

sınıflamanın terminoloji açısından en uygun sınıflama olduğunu belirtmiş ve bu sınıflamaya uygun ancak fasiyal sinirin durumunu belirten ve parsiyel süperfisiyal parotidektomi segmenter olarak ele alan bir sınıflama oluşturarak Snow'un sınıflamasını 2009 yılında yaptıkları çalışmada revize etmişlerdir (134, 135) (Tablo 2.6 ve Tablo 2.7). Tweedie ve ark. yaptıkları sınıflandırma Snow'un önerdiği sınıflamaya benzerdir ancak total parotidektomi ile ilgili fasiyal sinir durumunu belirtir bir ibare eklenmiş ve parsiyel süperfisiyal parotidektomi kendi arasında segmenter bölünerek revize edilmiştir. Segmentasyon fasiyal sinirin ana dalları olan servikofasiyal ve temporofasiyal dallara göre yapılmıştır. Temporofasiyal dal superiorunda kalan parotis dokusunu üst segment, servikofasiyal ile temporofasiyal arasında kalan parotis dokusu orta segment, servikofasiyal dal inferiorunda kalan dokuyu ise alt segment olarak tariflenmiştir (134).

Tablo 2.5. American Medical Association tarafından parotis bezi cerrahileri için yapılan klasifikasyon (2008).

Kod	Açıklama
42410	Parotis bezinin/tümörünün eksizyonu; lateral lob, sinir diseksiyonu yapılmadan
42415	Parotis bezinin/tümörünün eksizyonu;lateral lob, fasiyal sinir diseke edilerek ve korunarak
42420	Parotis bezinin/tümörünün eksizyonu; total, fasiyal sinir diseke edilerek ve korunarak
42425	Parotis bezinin ya da tümörünün eksizyonu; en-blok total, fasiyal sinir sakrifiye edilerek
42426	Parotis bezinin/tümörünün eksizyonu; total, tek taraflı boyun diseksiyonu eklenerek

Tablo 2.6. Snow'un Parotis Cerrahileri İçin Önerdiği Sınıflandırma (2001).

Klasik Parotidektomiler
Süperfisiyal parotidektomi
Total parotidektomi
Limitli Parotidektomiler
Parsiyel Parotidektomi
Parsiyel Süperfisiyal Parotidektomi
Selektif Derin Lob Parotidektomisi
Ekstrakapsüler Diseksiyon

Tablo 2.7. Parotis bezi cerrahilerinde Tweedie ve ark. tarafından önerilen klasifikasyon (2009).

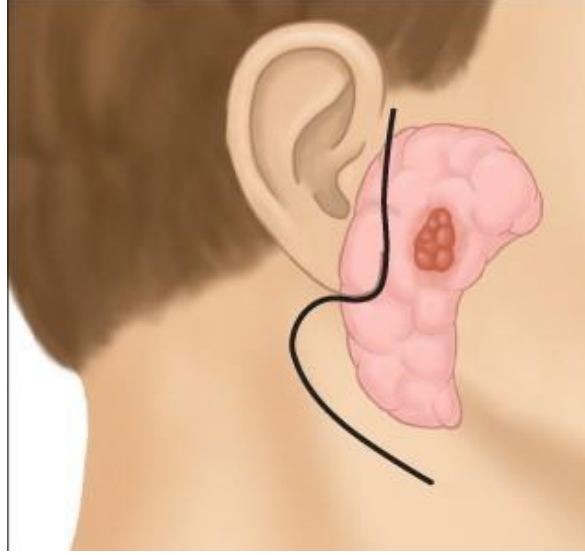
Total parotidektomi +/- fasiyal sinir rezeksiyonu
Komplet süperfisyel parotidektomi
Parsiyel süperfisyel parotidektomi
Üst segment +/- derin lob disseksiyonu
Orta segment +/- derin lob disseksiyonu
Alt segment +/- derin lob disseksiyonu
Selektif derin lob parotidektomisi
Ekstrakapsüler disseksiyon

Cerrahi Teknikler

İnsizyonlar

Modifiye Blair İnsizyonu

Parotis cerrahilerindeki en sık kullanılan modifiye Blair insizyonu ilk kez 1912 yılında Blair tarafından tanımlanmıştır ve 1941 yılında Bailey tarafından modifiye edilerek son halini almıştır (136, 137). Tanımlanan modifiye Blair insizyonu tragusun 1 cm üst kısmından vertikal olarak başlar ve tragal kartilajın önünden aşağı doğru uzatılır, kesi kulak lobülünün yüz cildi ile birleştiği yerden devam edilerek, proc. mastoideusa doğru kavis verilir, marjinal mandibuler siniri korumak adına submandibuler bölgede mandibula inferior sınırından yaklaşık 3.5 cm daha aşağıdan geçecek şekilde mesafe bırakılır ve hyoid kemik büyük kornusuna uzatılır (44) (Şekil 2.14). İnsizyon lezyonun büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre modifiye edilebilir. Tarif edilen şekilde yapılır ve insizyon titizlikle kapatılırsa bu kesi oldukça kozmetiktir ve parotis bezinin kitle ile beraber anterograd rezeksiyonuna olanak sağlar.



Şekil 2.14. Modifiye blair insizyonunun şematik görünümü. İnsizyonun parotis bezine ve kitlelerine hakim olduğuna dikkat ediniz (138).

Modifiye Facelift İnsizyonu

Bir diğer insizyon şekli yüz germe ameliyatlarında kullanılan insizyonunun modifiye edilerek, uygun şekilde seçilmiş hastalarda parotidektomi için de kullanılabildiği modifiye facelift insizyonudur (Şekil-2.15). Bu kesi, önden submandibuler bölgeye değil, saç çizgisi boyunca arkaya doğru uzandığından, parotis kuyruğu ve parotis bezi posterior kısmındaki lezyonlar bu yaklaşıma en uygun olanıdır (139).



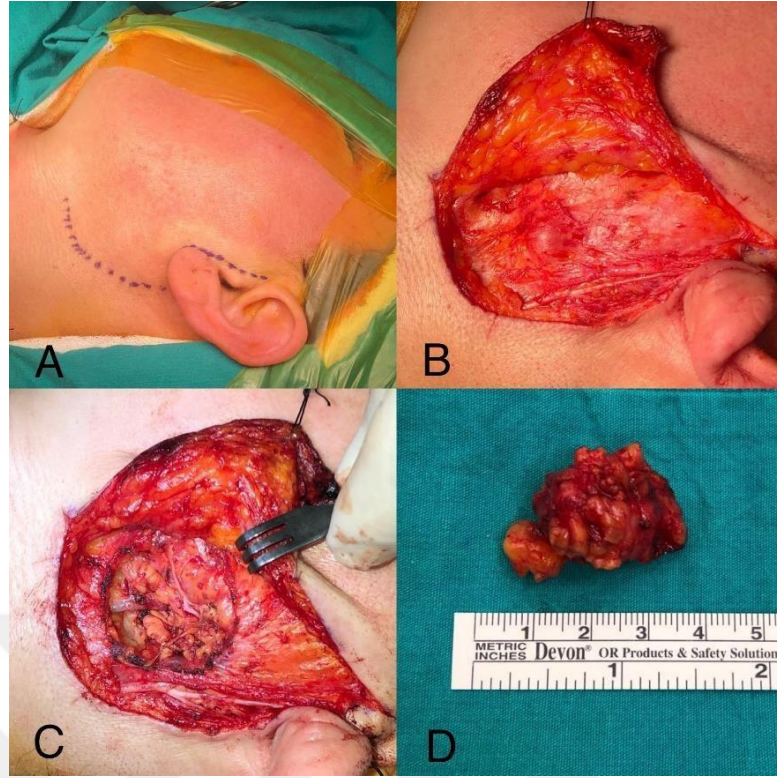
Şekil 2.15. Modifiye facelift insizyonunun şematik görünümü. Bu insizyonunun parotis kuyruğu ve parotis bezi posterior kısmındaki lezyonlara daha uygun olduğuna dikkat ediniz (138).

Komplet Süperfisyal Parotidektomi

Komplet süperfisyal parotidektomi, diğer daha az kapsamlı prosedürler ile karşılaştırıldığında parotis cerrahisinde altın standart tekniktir. Teknik, fasiyal sinirin tüm dallarının tanımlanması ve diseksiyonu ile parotis bezinin lateral, yüzeysel lobunun tam diseksiyonu şeklindedir. Bu, maksimum sınırlarla tümörün eksizyonunu sağlar, ancak aynı zamanda pretragal ve mandibular ramus alanlarında önemli ölçüde doku ve hacim kaybına bağlı olarak önemli komplikasyonlara ve kozmetik deformitelere neden olabilir. Yüksek komplikasyon oranı cerrahları primer parotis tümörleri için daha az kapsamlı diseksiyon yapmaya yöneltmiştir. Şu anda komplet süperfisyal parotidektomi için ana endikasyonlar, cilt kanserlerinin parotis metastazları veya herhangi bir tümöre bağlı yaygın bez tutulumudur (44).

Parsiyel Süperfisyal Parotidektomi

Parotis cerrahisinde en sık uygulanan prosedürdür. Fasiyal sinirinin tanımlanmasını ve süperfisyal lobda tümörün kendisini çevreleyen normal doku ile birlikte güvenli cerrahi sınır içerecek miktarda limit eksizyonu şeklindedir. Komplet süperfisyal parotidektomiye göre çıkarılan normal parotis dokusunun azlığı, daha az komplikasyon ve daha kısa cerrahi süre ile sonuçlanır komplet süperfisyal parotidektomi için gerekli defekt rekonstrüksiyonu ihtiyacını ortadan kaldırır (44). Bu prosedür, benign parotis tümörlerini çıkarırken birçok baş boyun cerrahının başvurduğu standart tekniktir (Şekil-2.16).



Şekil 2.16. Parsiyel süperfisyel parotidektomi. A: Modifiye blair insizyonu B: Flebin kaldırılması. Aurikularis magnus siniri ve parotis kuyruğundaki kitle görülmekte. C: Parotidektomi tamamlanmış ve parotis bölgesindeki fasiyal sinir dalları ve retromandibuler ven görülmekte. D: Parotis bezinin bir kısmı ile birlikte çıkarılan parotis kitlesinin patolojik spesmen örneği.

Selektif Derin Lob Parotidektomisi

Parotis bezi derin lobundan lokalize tümörlerde uygulanabilen bir cerrahi prosedürdür.

Teknikte süperfisyel parotis lobu fasiyal sinir tanımlanarak disseke edilir; ancak anterior sınırı kesilmeden bırakılır ve derin lob tümör ile beraber fasiyal sinirden disseke edilerek çıkarılır. Bezin süperfisyel kısmı anatomik lokalizasyonuna bırakılarak ameliyata son verilir. Derin lob disseksiyonuna geçmeden önce retromandibuler veni ve eksternal karotis arter ve dallarını tanımlamak beklenmedik kanamaların önüne geçerek olası fasiyal sinir hasarlarını önleyebilir (140).

Ekstrakapsüler Disseksiyon/Nodülektomi

Mobil ve 4 cm'den küçük, periferde yerleşimli ve iyi huylu parotis lezyonlarında başvurulabilen bir tekniktir. Tümör etrafında 3-4 mm sağlam cerrahi sınır bırakılarak ve

fasiyal sinir tanımlanmaksızın uygulanır. Yapılan çalışmalarda komplikasyon riski parsiyel süperfisyel ve komplet süperfisyel parotidektomiye göre daha çok olmadığından uygulanan parotis cerrahi teknikleri arasında giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (141). Ayrıca tümörün kapsülünün kesildiği ve tümörün künt diseksiyonla kapsül içerisinden çıkarıldığı bir işlem olan enükleasyon tekniği mevcuttur; ancak bu teknik hiçbir zaman primer parotis kitleleri için endike değildir ve çağdaş parotis cerrahisinin bir parçası değildir. Rekürrens oranları çok yüksektir ve bu teknik pleomorfik adenomda tümör ekilmesine ve multifokal rekürrense neden olabilir (134).

Total Parotidektomi (+/- Fasiyal Sinir Rezeksiyonu)

Total parotidektomi günümüz parotis cerrahisinde artık iyi huylu parotis kitleleri için rutin olarak kullanılmamaktadır. Daha çok yüksek grade parotis malignitelerinin intraparotid lenf nodlarıyla birlikte tamamen çıkarılması ve derin lobda lokalize tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasında tercih edilmektedir. Bununla birlikte, derin lobda lokalize iyi huylu bir tümörün tedavisi için süperfisyel lobun çıkarılması çoğu zaman gerekli değildir; bu yüzden selektif derin lob parotidektomisi tekniği geliştirilmiştir. Bu gereksiz parotis parankim rezeksiyonunu önler ve total parotidektomiyi takiben sıklıkla görülen kozmetik kusurun önüne geçer. Ayrıca malign parotis bezi tümörlerinin cerrahisinde genellikle fasiyal sinirin sakrifiye edilerek parotis bezi ile beraber en blok olarak çıkarıldığı radikal bir total parotidektomi işlemi de mevcuttur. Parotis bezi ile birlikte çevre dokuları da tutan lokal ileri hastalıklarda ise daha geniş ameliyatlara planlanabilir. Bazen alandaki defektleri kapatmaya yönelik rekonstrüksiyon işlemleri de gerekebilmektedir (140).

2.9. Parotis Bezi Cerrahilerinde Görülen Komplikasyonlar

Parotis cerrahisine bağlı ortaya çıkan birçok komplikasyon mevcuttur. Bu komplikasyonlar intraoperatif ve postoperatif olarak ikiye ayrılmaktadır. Postoperatif komplikasyonlar ise erken ve geç dönem postoperatif komplikasyonlar şeklinde 2 grupta incelenir (142, 143). Tablo 2.8.'de parotis bezi cerrahileri sonrası meydana gelen intraoperatif ve postoperatif erken ve geç dönem komplikasyonlar gösterilmektedir.

Tablo 2.8. Parotis bezi cerrahilerinde görülen komplikasyonlar.

İntraoperatif Komplikasyonlar	Postoperatif Komplikasyonlar	
	Erken Dönem	Geç Dönem
✓ Fasiyal sinirin yaralanması / kesilmesi	✓ Fasiyal sinir parezisi/ paralizisi	✓ Post-paralitik fasiyal sinkinezi (PPFS)
✓ Parotis tümörünün kapsül rüptürü	✓ Hemoraji/ hematom	✓ Aurikularis magnus kesisine bağlı hipoestezi
✓ Tümörün yetersiz rezeksiyonu	✓ Enfeksiyon	✓ Tümör rekürrensi
	✓ Cilt flebi nekrozu	✓ Yumuşak doku problemleri
	✓ Kozmetik deformite	✓ Hipertrofik skar/ keloid
	✓ Trismus	✓ Frey Sendromu
	✓ Tükürük fistülü	(Aurikulotempoal sendrom)
		✓ Kalıcı fasiyal sinir paralizisi
		✓ Fasiyal diskinezi

2.10. Yapay Zeka Teknolojileri ve Tıpta Kullanımı

Yapay zeka veya bir diğer bilimsel ifade ile mantıksal analiz robotu, bir bilgisayarın veya bilgisayar kontrolündeki bir sistemin insana ait özellikler olan akıl yürütme, anlamlandırma, geçmiş deneyimler yoluyla öğrenme, tanıma gibi yüksek zeka gerektiren faaliyetleri, insan zekasının çalışma modelini örnek alarak gerçekleştirmesi şeklinde ifade edilebilir. Alan Turing 1950 yılında yayınladığı bir makalede makinelerin insanlar gibi düşünme yeteneğinin olup olmayacağını sorgulamış ve önerdiği bir test ile bir makinenin zeki olup olmadığına karar vermeyi hedeflemiştir. Bu testin, yapay zekanın temellerini oluşturduğu ve günümüzde kullanılan birçok teknolojik yeniliğe öncülük ettiği söylenmektedir (144). Yapay zeka terimi ilk defa 1956 yılında ABD’de bir Makine Zekası konferansında Minsky ve McCarthy tarafından kullanılmış ve John McCarthy yapay zekayı “zeki makineler ya da zeki bilgisayar programları yapma bilimi ve mühendisliği” olarak tanımlanmıştır (145).

Yapay zeka, gün geçtikçe insanların yaptıklarını daha kısa sürede, daha verimli ve daha düşük maliyetlerle yapmaktadır. Sağlık konusunda hem yapay zeka hem de robotik için potansiyel çok fazladır. Tıpkı günlük yaşamlarımızda olduğu gibi, yapay ve robotlar giderek artan sağlık ekosistemimizin bir parçası haline gelmektedir. Yapay zeka ve robotik sağlık alanında erken teşhis, tanı, karar verme, tedavi, araştırma, eğitim,

sağlığı koruyup sürdürme alanlarında karşımıza çıkmaktadır. Yapay zeka teknolojilerinin tıptaki kullanım alanları ve kullanım hedefleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Hastalıkların tanımlanması, erkenden tespiti, teşhis edilmesi ve tedavinin erken başlatılması
- Tedavi izlemi
- Kişiyeye özgü tıbbi yaklaşım
- Makine öğrenmesine dayalı davranış değişikliği
- Akıllı sağlık kayıtları ve kitle kaynaklı veri toplama
- Hasta-hekim iletişim takibi
- Prognozun ve mortalitenin ön görülmesi
- Predispozan faktörlerin izlenmesi ve hastalıkların önlenmesi
- Risk faktörleri arasındaki ilişkilerin saptanması
- Sağlık alanındaki iş yükünün azaltılması
- İlaç ve aşı geliştirme çalışmaları
- Radyomik, genomik, lipidomik, metabolomik gibi yeni gelişen ‘omik’ teknolojilerin karmaşık verilerinin analizinin yapılması
- Radyoterapi planlamasının daha iyi yapılması
- Salgın hastalıkların seyri ve yaygınlığının saptanması
- Tıbbi görüntüleme teknikleri, tıbbi testler ve diğer materyaller yoluyla elde edilen verilerden hastalık teşhisi ve ayırıcı tanımlar yapılması, anatomik bölge saptanması ve tedavi planı yapılması (Şekil-2.17).



Şekil 2.17. Yapay zeka sağlık uygulamaları (146).

Yapay zeka, yeni bilgi ve bilişim teknolojilerini kullanan birçok faaliyet alanının merkezinde yer almaktadır. Bunlardan birisi de tıp ve biyomedikal alanıdır. Yapay zeka teknolojilerinin tıpta ve biyomedikal alanda ki kullanımı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Tıbbi yapay zekanın temel ilgi alanı klinik teşhis işlemlerini gerçekleştirebilecek ve tedavi önerilerinde bulunabilecek yapay zeka programlarının oluşturulmasıdır (147). Bunu hedefleyen yapay zeka uygulama alanlarından birisi de bilgisayar destekli tanı (BDT) sistemidir. BDT sistemleri, bir konunun uzmanı kişilerce yapılan muhakeme ve karar verme işlemlerini modelleyebilen bilgisayar sistemleridir. İyi tasarlanmış ve geliştirilmiş BDT sistemlerinin, o konuda ki uzman kişilerin yapabildiği planlama, tasarım, teşhis etme, yorumlama, genelleme, özetleme, kontrol etme, tavsiyelerde bulunma gibi faaliyetleri taklit edebilme özellikleri vardır. Tıbbi BDT sistemleri de, tıp pratiğinde yer alan yapısal sorulara farklı çözümler getirmek ve yanıtlar sağlamak amacıyla geliştirilmektedir. Tıbbi BDT sistemleri geliştirilmesinde ki gaye hekimin yerini almaktan çok hastaya ait verileri kullanarak ve işleyerek, hekime tavsiye ve önerilerde bulunmaktır (148).

Makine öğrenmesi, yapay zeka oluşturmanın yollarından biridir. Yapay sinir ağı (YSA) biyolojik sinir sisteminden ilham alan makine öğrenmesi yöntemidir.

Yapay sinir ağlarının çalışma mantığı, insan beyninin öğrenme ve öğrendiği bilgileri kullanma sürecindeki işleyişi üzerine kuruludur. Bu modelleme sonucu bilgisayarlar en basit haliyle önce bir öğrenme sürecinden geçer, daha sonra ise öğrendiği bu bilgileri karşılaştığı olaylarda tepki olarak kullanır. Derin öğrenme (DL) ise katmanların çeşitliliği ve derinliği artırılmış bir YSA mimarisi olarak tanımlanabilir. DSA, insan beynindeki sinir hücrelerinden esinlenerek geliştirilen yapay sinir hücrelerinin değişik bağlantı geometrileri ile birbirlerine bağlanmasıyla oluşan karmaşık sistemler olarak tanımlanmaktadır. Bilgi işlem süreçleri olarak nitelendirilebilen DSA'lar, verilen girdilere karşı çıktılar üreten bir kara kutuya benzetilebilir. DSA'ların karmaşık bir kara kutu modelleri olarak kabul edilmelerinin sebebi keşfedilmemiş yüzlerce katman ve milyonlarca parametreden meydana gelmesidir (149, 150). İlk yapay zeka sistemleri daha basit bir alt yapıya sahipken, son yıllarda DL ya da bir diğer ifade ile Derin Sinir Ağları (DSA) gibi kolayca yorumlanamayan ve birçok alanda kendisine yer bulmaya başlayan makine öğrenmesi yöntemleri karar destek sistemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. DSA'ların deneysel başarısı, etkili öğrenme algoritmaları ve içerdiği eğitilebilen dev parametrik alanların birleşiminden ileri gelmektedir. Bu hali ile DSA'lar beyin gibi bilgi işlemeyi deneyen bir mimaridir.

Yarı iletken teknolojisindeki ilerlemelerin bilgisayarların veri işlemedeki kapasitelerini artırması, tıp alanında işlenebilecek kaliteli verilerin artması ve bu verilerin arşivlenmesinin öneminin anlaşılması yapay zekanın alt dalları olan makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemlerini araştırmacılar için cazip hale getirmiştir (150, 151). Özetle, yapay zeka, makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri birbiri ile ilişkili olan disiplinlerdir. Derin öğrenme ise, YSA'ları örnekleyerek meydana getirilen makine öğrenmesinin alt disiplinlerinden biridir. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri ile veriler üzerinden tahmin yapabilen ve çıkarımsal sonuçlar ortaya koyabilen sistemler, uygulamalar ve modeller oluşturulabilir (151) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Yapay zeka, makine öğrenmesi ve derin öğrenme ilişkisinin gösterildiği diagram (151).

2.10.1. Makine Öğrenmesi

Bilgisayar bilimcisi olan Arthur Samuel, 1959'da, bilgisayarların programlanmadan öğrenebileceğinin tanımı olarak makine öğrenmesi kavramını dile getirmiştir. Makine öğrenmesi, bilgisayar yardımıyla modellenerek oluşturulan sistemlerin matematiksel işlemler yardımıyla çeşitli verilerden çıkarımlar oluşturma sürecini ifade eder. Ancak, makine öğrenmesi basit bir süreç değildir. Makine öğrenmesinin çalışma mantığında insanlar üzerinde çalıştıkları verileri ve verilerden daha önce elde edilen doğru cevapları bilgisayara girdi olarak verirler ve böylece bilgisayar tarafından kurallar oluşturulur. Daha sonra bu kurallar orijinal cevaplar üretmek üzere daha önce bilgisayar tarafından görülmeyen ve yeni eklenen verilere uygulanabilir. Bir başka anlatım şekli ile eğitim verileri algoritmalar tarafından alınır; daha sonra bu veriler temel alınarak daha doğru modeller üretilebilir. Makine öğrenmesi algoritmanızı verilerle eğittiğinizde bir makine öğrenmesi modeli ortaya çıkar. Eğitim sürecinden sonra, bir modele bir girdi sağladığınızda, size bir çıktı sunulur. Örneğin, tahmine dayalı bir algoritma tahmine dayalı bir model oluşturur. Ardından, tahmine dayalı modele veriler sağladığınızda modeli eğiten verilere dayalı bir tahmin alırsınız. Yani makine öğrenmesi, sistemin açık programlamayla değil, verilerden öğrenmesini sağlayan bir yapay zeka biçimidir (151, 152).

2.10.1.1. Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme, genellikle belirli bir veri kümesi ve bu verilerin sınıflandırma yönteminin anlaşılmasıyla başlar. Denetimli öğrenme, bir analitik sürecine uygulanabilen verilerdeki kalıpları bulmayı amaçlar. Bu veriler, verilerin anlamını tanımlayan etiketli özelliklere sahiptir. Denetimli öğrenme ile çözülen soruna sınıflandırma denir ve burada veriler "evet / hayır" sorunları olarak sınıflandırılır. Denetimli öğrenme sınıflandırma ve regresyon analizleri yapar:

- Regresyon: Veriler ve etiketleri arasındaki doğrusal bir ilişki içinde sürekli değişkenlerin değerlerini tahmin etme süreci.
- Sınıflandırma: Verileri iki veya daha fazla özel etikete göre tahmin etme veya kategorilere ayırma işlemi. Sınıflandırma, en çok kullanılan makine öğrenmesi tekniği olarak kabul edilir.

Denetimli öğrenmeye, resimler ve yazılı açıklamalara göre milyonlarca hayvanı birbirinden ayıran bir makine öğrenmesi uygulamasını örnek olarak verebiliriz (153).

2.10.1.2. Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme verilerin etiketlenmediği ya da sınıflandırılmadığı veriler üzerinde rehberlik edilmeden gerçekleştirilen öğrenme türü olarak tanımlanır. Tanımlayıcı öğrenme hedefi olarak bilinen denetimsiz öğrenme, kümeler oluşturarak ve bu kümelere veri atayarak veri noktalarını birbirine az ya da çok benzer kılan özellikleri tespit etmeyi amaçlar. Sorun sınıflandırılmamış büyük hacimde veri gerektirdiğinde başvurulur. Denetimsiz öğrenme, yinelemeli bir süreç gerçekleştirerek verileri insan müdahalesi olmadan analiz eder (153). Denetimsiz öğrenme problemleri ve / veya algoritmaları iki ana alanda tanımlanır:

- Kümeleme: Verilerinizi, yeni alt gruplardaki verilerin birbirine benzediği ve diğer gruplardaki verilerden farklı olduğu alt gruplara ayırma veya gruplandırma işlemidir.
- İlişkilendirme: Veri kümesindeki geçerli kuralı en iyi tanımlayan kuramı bulmak için kullanılan bir görev veya sorundur.

Denetimsiz öğrenme pratik kullanımına örnek olarak istenmeyen e-postaları saptama teknolojisi verilebilir.

2.10.1.3. Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenme, davranışsal bir öğrenme modelidir ve deneyimlerden öğrenmeye odaklanır. Algoritma, veri analizinden geri bildirimleri alarak kullanıcıyı en iyi sonuca yönlendirir. Sistem örnek veri kümesiyle eğitilmediğinden pekiştirmeli öğrenme, diğer gözetimli öğrenme türlerinden farklıdır ve denetimli öğrenme ile denetimsiz öğrenme arasında bir çizgidedir. Burada sistem, deneme, yanılma ve ödüllendirme yöntemiyle öğrenir. Böylece başarılı kararlar sonunda süreç sağlamlaştırılır (151, 153).

2.10.2. Derin Öğrenme

Derin öğrenme (DL), öğrenmek için Yapay Sinir Ağları'ndan (YSA) ilham alan, çok katmanlı ağ yapıları olan ve beynin yapısal ve işlevsel özelliklerinden esinlenerek tasarlanmış bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. Derin öğrenme algoritmaları YSA'ların yapısal olarak daha karmaşık hali olarak düşünülebilir. İnsandaki öğrenme yolağına benzer olarak geliştirilen YSA, sinir sisteminde bulunan nöronların dentrit ve aksonlar yoluyla birbirleri ile kurdukları sinapslara benzer şekilde ilişkiler kuran ağ yapısına sahiptir. Derin öğrenme çok sayıda doğrusal olmayan gizli katman kullanmaktadır. Makine öğrenmesi algoritmalarından farklı olarak büyük miktarda verilere ve hesaplama gücü yüksek donanımlara ihtiyaç duyar. Yapay zeka, uzun yıllardır bir çok alanda kendisine yer bulmasına rağmen günümüzde biraz daha sık anılmasının ve araştırma konularının ilgi odağı haline gelmesinin nedenlerinden birisinin derin öğrenme algoritmaları olduğu düşünülebilir. Derin öğrenmenin bu yüksek hesaplama gücü ve büyük veri kümelerinin gün geçtikçe artması nedeniyle son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Derin öğrenme alanı, nesne algılama, görüntü sınıflandırması, ses ve konuşma tanıma, yabancı dil çevirisi yapma, doğal dil işleme ve video oyun oynama gibi çeşitli ve çok yönlü işlemlerde çığır açan performanslar göstermiş ve göstermeye de devam etmektedir. Bunun nedeni ya da bunu mümkün kılan şey güçlü "Grafiksel İşleme Ünitesi" (GIÜ) kartları üzerinde çalışabilmesi ve büyük veri kümelerini modelleyebilmesidir. Bu bakımından birçok klasik makine öğrenmesi metodundan daha iyi performans göstermektedir. Bu karmaşık verilerin işlenmesi açısından derin öğrenme sistemleri birbiri ile ilişkili ya da ilişkisiz birden çok veri türünü giriş verisi olarak kullanabilir ve bu örneğin aynı hastaya ait farklı sekansta veya

farklı düzlemde olan birkaç farklı tıbbi görüntülemeyi değerlendirebilmesi düşünülürse özel bir önem taşır (10, 154).

Düşük seviyeli özelliklerden, yüksek seviyeli özellikler türetip verileri tanımayı ve sınıflandırmayı amaçlayan derin öğrenme algoritmaları, geleneksel makine öğrenme yöntemlerinin aksine, muazzam büyüklükteki veriler üzerinde problemleri çözmede ve bu verilerin analizinde büyük bir avantaj sağlamaktadır. Birkaç kez vurgulanan bu avantajlarının yanında derin öğrenme algoritmalarının bu büyük miktardaki veriyi işleyebilecek hesaplama gücü yüksek olan donanım birimlerine ve GİÜ'lerine ihtiyaç duymaları ve bunun için yüksek bütçeler gerektirmeleri gibi dezavantajları mevcuttur (153).

Mevcut derin öğrenme algoritmalarının birçoğu YSA'larını denetimli öğrenme yolu ile kullanır. Derin sinir ağları türlerinin bazıları; tekrarlayan sinir ağları (RNN), uzun kısa vadeli hafıza ağları (LSTM), sınırlı bolzman makineleri (RBM), derin inanç ağları (DBN), evrişimli sinir ağları (CNN)'dır. Evrişimli sinir ağları (CNN), tıbbi görüntü verilerinin işlenmesinde sıklıkla kullanılan derin öğrenme mimarileridir (16, 154). Son dönemlerde artan işlenebilir tıbbi veriler ile CNN ve benzeri derin öğrenme algoritmaları, BT ile orta kulak yapılarının segmentasyonu ve kronik otitin tanısının konulması, MRG görüntüleme ile parotis tümörlerinin segmentasyonu ve klasifikasyonu, otoskopik görüntülerden akut otitis media, seröz otitis media ya da perforasyon tanısı gibi çeşitli klinik görevlerde karar destek sistemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (16, 155-158).

2.10.2.1. Derin Öğrenme Mimarileri

Makine öğrenmesi yoluyla geliştirilen geleneksel algoritmalarda, önceden bir insan tarafından belirlenen özellikler hesaplanarak eğitim aşaması gerçekleştirilmektedir. Derin öğrenmede ise eğitim aşamasında ayırt edici özellikler insandan bağımsız olarak öğrenilir. Derin öğrenmede, özellik çıkarma ve öğrenme aşaması alt ve üst seviyelerden veya katmanlardan oluşmaktadır. Bunlar birden fazla doğrusal olmayan işlem birimi katmanıdır. Üst düzey katmanlar, alt düzey katmanların birleşmesinden oluşmaktadır. Bununla birlikte, alt seviye katmanları üst seviye katmanlarından daha ayırt edici özelliklere sahiptir. Her ardışık katman, kendisinden önce gelen katmandaki çıktıyı girdi olarak kullanır. Sonuç olarak, bu mimariler ile derin öğrenme algoritmaları, elle çıkarılan özelliklere dayalı olarak geliştirilen geleneksel algoritmalarından farklıdır. Bu

durum, derin öğrenme algoritmalarının başarısında çok önemli bir etkidir. Derin sinir ağlarındaki katmanların sayı ve yapıları değiştirilerek birçok farklı türde derin öğrenme mimarileri oluşturulmuştur. Bunlardan bazılarının aşağıdaki başlıklarda bahsedilmiştir.

Evrişimsel Sinir Ağları (CNN)

Evrişimli Sinir Ağı (CNN), son on yılda geliştirilmiş bir derin öğrenme tekniğidir ve insan beyninin yapısını simüle eder. CNN algoritması, derin öğrenme dünyasında yer alan olağanüstü bir algoritmadır ve geleneksel makine öğrenme algoritmaları giriş görüntülerinden manuel özellik çıkarımına dayanırken; CNN ve derin öğrenme algoritmaları, özellikleri seçmek için girdi olarak satır biçiminde görüntüler alır. Bir Evrişimli Sinir Ağı üç katman giriş katmanı, çıktı katmanı ve ilk ve son katmanlar arasında çeşitli gizli katmanlar içerir; giriş ve çıkış arasındaki katman sayısı CNN algoritmasında gerçekleştirilen göreve göre değiştirilebilir. Temel olarak, gizli katmanların bileşenleri şunlardır (159):

- Giriş Katmanı: Bu katman CNN modelinin ilk katmanını oluşturur. Bu katmanda veri herhangi bir ön-işlem aşamasından geçmeksizin ham olarak ağı verilmektedir.
- Evrişimli katman: Bu katmanda, yerel alan için yeni bir değer oluşturmak üzere belirli bir filtre ile belirli bir alan arasında bir iç çarpım kullanılır.
- Havuzlama katmanı: Bu katman, girdi görüntüsünün boyutlarını küçültmekten sorumludur, ayrıca bu boyut azaltma işlevini kullanarak hesaplama gücünü azaltır.
- Tamamen bağlantılı katman: Bu katman, önceki tüm katmanlarla bağlantılıdır ve adını bundan alır ve her bir sınıfa ait her bir görüntünün olasılığının hesaplanmasında görev alır.

CNN mimarilerinden bazıları şunlardır: AlexNet, VGGNet, ResNet, GoogLeNet, MobileNet ve InceptionResNetV2. Bunlar derin mimariye sahip önceden eğitilmiş ağlardır. Bunlardan bazılarının ağ mimarileri aşağıdaki başlıklarda kısaca özetlenmiştir.

InceptionResNetV2

InceptionResNetV2 ağı, Inception tabanlı ağ yapısına ve artık bağlantılara dayanmaktadır ve Inception mimarileriyle neredeyse aynı şekilde çalışır. Fakat bu mimari artık bağlantıları kullanarak Inception ağına göre eğitim aşamasında önemli bir hız kazandırmaktadır. Bu modelin genel yapısı oldukça basit olmasına rağmen, modelin bireysel bileşenleri oldukça karmaşıktır. 922 bağlantı ve 825 katman içerir. InceptionResNetV2'nin giriş katmanındaki görüntü boyutları 299x299x3'tür (160).

VGGNet

Oxford Görsel Geometri Grubunun geliştirmiş olduğu VGGNet, ILSVRC-2014 yarışmasında başarı sağlamış bir derin ağıdır. Bu mimarinin diğer modellerden farkı genişliği ve derinliğidir. VGGNet'e dayalı VGG16 ve VGG19 modelleri geliştirilmiştir. Bu iki model havuzlama, tam bağlı, Relu katmanı, Dropout ve Softmax katmanlarını içermektedir. VGG16 ağı, 16 adet konvolüsyon katmanı olmak üzere 41 katmana sahip iken, VGG19 mimarisi ise 19 konvolüsyon katmanı olmak üzere 47 katmandan oluşmaktadır. Hem VGG16'nın hem de VGG19 modelinin giriş katmanındaki görüntü boyutları 224x224x3'tür (161).

ResNet50

ResNet-50 modeli 192 bağlantı ve 177 katmandan oluşur ve 49 kıvrımlı katman ile ağı üstünde tamamen bağlı bir katman ve 16 artık değerli blok içerir. Evrimsel katmanların filtreleri çoğunlukla 3x3 çekirdek büyüklüğündedir. Ayrıca, her evrimsel katmandan sonra yığın normalizasyonu ve ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılır. Son olarak, tahmin skorlarını üretmek için softmax aktivasyonlu tamamen bağlı bir sinir ağı uygulanır (162).

MobileNet

MobileNet mimarisi derinlemesine ayrılabilen evrimsel katmanlar üzerine kurulmuştur. Derinlemesine ayrılabilen evrimsel katmanlar MobileNet'in ağ mimarisi içinde standart evrimsellere benzer şekilde kullanılır. Farklı olan nokta ise derinlemesine ayrılabilen evrimsel katmanların kendi içinde iki bölümden oluşmasıdır. Standart evrimsel katmanlara benzer şekilde hem derinlemesine katmanlardan sonra hem de onu izleyen noktasal katmanlardan sonra ReLU ve BN katmanları kullanılmıştır. MobileNet Google ekibi tarafından geliştirilmiştir. Derinlemesine ayrılabilen evrim

katmanları ile oluşturulan bu hafif mimaride, iki adet global hiperparametre sayesinde gecikme ve başarımlar arasında seçim yapılabilmektedir. Bu parametreler sayesinde geliştirici, kendi problem kısıtlarına göre istediği ağı elde edebilmektedir. Mimari toplamda 28 katmandan oluşmaktadır ve sadece ilk katmanda standart konvolüsyon kullanılmıştır. Kalan katmanlar birbirini izleyen derinlemesine konvolüsyon ve noktasal konvolüsyondan oluşmaktadır. Son üç katmanda sınıflandırma yapabilmek adına havuzlama ve “softmax” gibi katmanlara yer verilmiştir. MobileNetV2 ağına MobileNetV1 ağından en büyük farkı, kullanılan ters “residual” yapısıdır (163).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020/1038 karar sayılı izni ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu bölümde parotis tümörlerinin sınıflandırılması için yaptığımız çalışma hakkında ve veri setimizin oluşturulması, uyguladığımız derin öğrenme modelleri ve izlediğimiz metodoloji ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmaktadır. Bunun için aşağıdaki sırayla bilgi verilecektir:

- Hasta Grubu ve MRG protokolü
- Multiparametrik MRG'lerin DICOM formatından (Digital Imaging and Communications in Medicine) JPEG (Joint Photographic Experts Group) formatına dönüştürülmesi ve giriş verilerinin oluşturulması
- Derin konvolüsyonel sinir ağı
- Sınıflandırma yöntemleri
- Metodoloji

3.1. Hasta Grubu ve MRG Protokolü

Çalışmaya 2010-2020 yılları arasında İnönü Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda parotis bezi tümörü nedeniyle opere edilen ve preoperatif MRG tetkikine ve postoperatif histopatolojik tanıya sahip 123 hasta dahil edildi. Bu hastaların postoperatif histopatolojik sonuçlarına göre 46'sında pleomorfik adenom (PMA, n=46), 53'ünde warthin tümörü (WT, n=53) ve 24'ünde çeşitli parotis malign tümörü (MT, n=24) mevcuttu. Ayrıca çalışmaya parotis bezini de içerecek şekilde boyun MRG çekilen ancak parotis bezinde hiçbir hastalığı olmayan 50 kişi kontrol grubu olarak eklendi.

Çalışmaya dahil edilen, hasta ve kontrol grubunun MRG'leri 1.5 Tesla (T) MRG cihazı ile, 8 kanallı nörovasküler koil kullanılarak çekilmiştir. Çalışmaya MRG çekimi kontrast madde (gadolinium-DTPA, 0.1 mmol / kg) eşliğinde yapılan, pre-kontrast ve post-kontrast çekimleri standartlara uygun ve görüntü kalitesi iyi olan, konvansiyonel T1A ve T2A görüntüler ile difüzyon ağırlıklı görüntülerin beraber bulunduğu

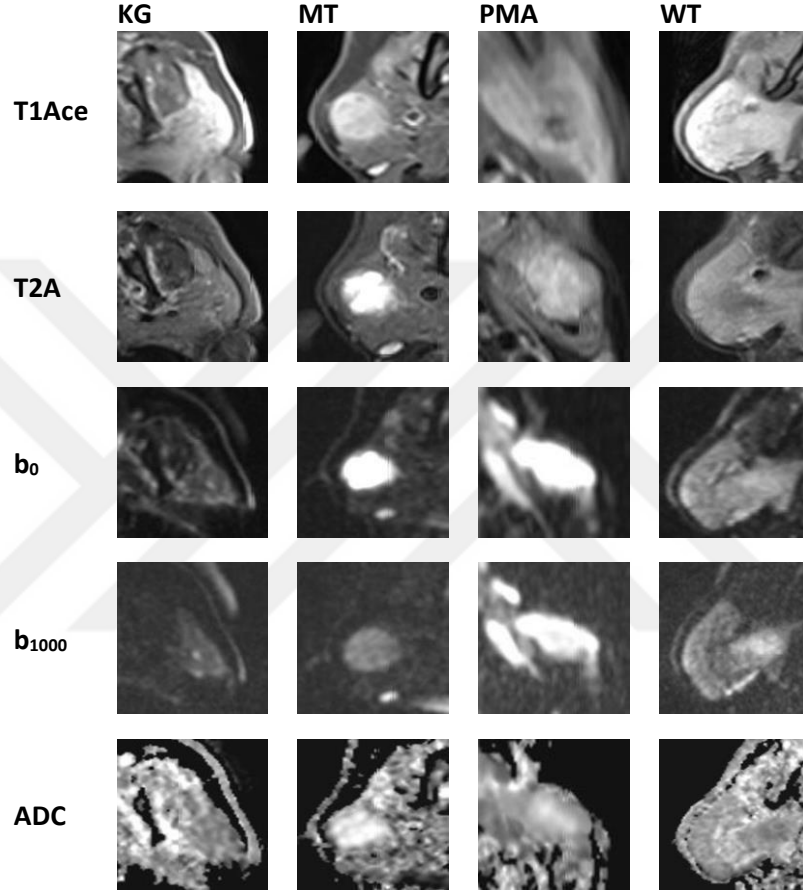
multiparametrik MRG'lere sahip hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastaların hepsi parotidektomi uygulanmış ve postoperatif histopatolojik tanısı mevcut PMA, WT ve MT tanısı almış hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubuna daha önce parotis bezi hastalığı geçirmemiş mevcut MRG'sinde parotis bezinde herhangi bir patolojisi olmayan başka sebeplerle parotisi de içerecek şekilde kontrastlı boyun MRG çekilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya parotidektomi yapılan ancak preoperatif MRG tetkiki ile incelenmemiş veya MRG çekimi standartlara uygun olmayan ve görüntü kalitesi düşük olan multiparametrik çekimleri (konvansiyonel+difüzyon ağırlıklı) birlikte içermeyen hastalar ile postoperatif histopatolojik tanıları PMA ve WT dışındaki benign parotis tümörü olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmamızdaki MRG çekimlerinin her biri aksiyal ekseninde konvansiyonel pre kontrast T2A, post-kontrast T1A (T1Ace) ve difüzyon ağırlıklı $b = 0 \text{ mm}^2/\text{s}$ (b_0), $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ (b_{1000}) ve bunlardan elde edilen ADC haritalarının görüntülerini içeriyordu. T2A görüntüler aksiyal ekseninde TR: 3530 ms, TE: 48 ms, uyarma sayısı (Number of excitations) 2 ve kesit sayısı 24 özelliklerine sahipti. Post-kontrast T1A görüntülerin özellikleri ise aksiyal ekseninde TR: 826 ms, TE: 16 ms, uyarma sayısı (Number of excitations) 0.5 ve kesit sayısı 24 şeklindeydi. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin özellikleri ise tek atış eko-planar sekans ve aksiyal ekseninde TR: 3900 ms, TE: 95 ms, uyarma sayısı (Number of excitations) 2, kesit sayısı 24 şeklindeydi. ADC haritaları ise difüzyon ağırlıklı b_0 ve b_{1000} görüntülerinin hacim sinyal yoğunlukları olan SI0 ve SI1000 kullanılarak $\text{ADC} = \ln[(\text{SI0}/\text{SI1000})]/1000$ formülü ile elde edilmişti.

3.2. Multiparametrik MRG'lerin DICOM Formatından JPEG Formatına Dönüştürülmesi ve Giriş Verilerinin Oluşturulması

Her hasta için derin öğrenme modeline giriş verisi olarak konvansiyonel T1Ace, T2A ve difüzyon ağırlıklı b_0 , b_{1000} , ADC MRG'leri içeren 5 farklı sekansta, multiparametrik görüntüler seçildi. PMA, WT ve MT için belirtilen her bir sekansta tümörün özelliklerine uygun görüntüleri içeren kesitler veri çoğaltmak için ayrı bir veri olarak çalışmaya dahil edildi. Her bir sekansta birbirine denk aynı kesitler seçilerek standardizasyon sağlandı. Kontrol grubunda ise yine belirtilen 5 sekansta kesitler aynı olacak şekilde parotis bezini içeren 2 kesit sağ ve sol bez ayrı dahil edilerek her bir hastadan dört adet tümör içermeyen-normal görüntüler elde edildi. MRG'ler DICOM formatından görüntülerin boyutu kaynaklarımızın mevcut donanımlarına daha uygun

olduğu için evrensel bir görüntü formatı olan JPEG formatına çevrildi ve bu görüntülerden parotis bölgesi ve çevresini içeren alanlar kırpıldı. Bu şekilde 123 tümörlü ve 50 tümör içermeyen kontrol grubu hastasından (n=173) her bir sekans için 699 olmak üzere 5 sekansta toplam 3495 parotis bölgesi ve çevresini içeren görüntü giriş verisi olarak elde edildi. Şekil-3.1’de her bir grup için birer giriş verisi örneği gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Multiparametrik MRG ile elde edilen her bir grup için giriş verisi örneklerini içeren şekil.

3.3. Derin Konvolüsyonel Sinir Ağları-InceptionResNetv2

DL, makine öğreniminin karmaşık bir alt sınıfıdır. DL, geniş derinliklere sahip çeşitli çoklu işlem katmanları içerir. Bu çoklu katmanlardan birisi de InceptionResNetV2’nin sınıflandırıcı katmanı olan “Softmax” katmanıdır. Bu nedenle, girdi bir görüntü olduğu için DL’nin pratik olmayan sayı parametrelerinin ayarlaması gerekebilir. (150) Derin Evrişimli sinir ağları (DESA), parametreleri azaltmayı sağlar (150, 164). Ayrıca DESA, çoklu evrişimli soyutlamalar sayesinde giriş verilerinin

temsillerini otomatik olarak öğrenebilir (165). DESA'nın yaygın kullanımı derin aktarım öğrenmesidir. DTL (Deep Transfer Learning), sınırlı girdi görüntüleriyle görüntü sınıflandırması sağlamaya yardımcı olur. Alexnet, VGG19, MobileNet, InceptionNet, ResNet, DenseNet, InceptionResNet ve benzeri gibi önceden eğitilmiş ağlar kullanılarak gerçekleştirilen DTL konsepti ile bilgi aktarımı sağlanır (150, 164, 166). InceptionResNetv2, Başlangıç modülünü ve artık bağlantıları içerir (150, 160, 166). Başlangıç blokları ve kalan bağlantılar, derin yapının bozulma sorununu önlemeyi ve daha kısa eğitim süresini sağlar (160, 166). InceptionResnetV2'nin sınıflandırıcı katmanı olan Softmax'a tez çalışmasında ilgili kısımlarda bu isimle yer verilecektir.

3.4. Sınıflandırma Yöntemleri

3.4.1. Support Vector Machine Sınıflandırıcısı (SVM)

SVM yaygın kullanılan denetimli makine öğrenmesi yöntemidir. SVM'nin kaynak aldığı ana fikir, Vapnik'in istatistiksel öğrenme teorisidir. İlk kavramda, SVM doğrusal problemleri çözer. Doğrusal olmayan problemleri çözerken, SVM çekirdek işlevini kullanır. SVM, giriş verilerini daha yüksek boyutlu uzaya yansıtır ve yansıtılan alandaki sınıfları ayırmak için hiper düzlemi oluşturur (167-169).

3.4.2. K-Nearest Neighbour Sınıflandırıcısı (KNN)

KNN, basit ve popüler bir denetimli makine öğrenmesi tekniğidir. KNN, tahmin edilen giriş verilerinin yerel bilgilerini kullanır, bu nedenle uyarlanabilir ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. KNN, girdi veri noktası komşu ilişkilerini dikkate alarak sorunu çözer. KNN, komşuluk ilişkilerini tespit etmek için Öklid, Minkowski, Manhattan, Cosine, Hamming gibi mesafe ölçümlerini kullanır. En yakın k örnekleri giriş verilerinden seçilir, ardından çoğunluk ilişkisine göre herhangi bir sınıf atanır. Belirsizliği önlemek için komşu sayısı k tek sayı olmalıdır (168, 170, 171).

3.4.3. Linear Discriminant Sınıflandırıcısı (LD)

Linear Discriminant (LD) yöntemi, yalnızca sınıflandırma değil, özellik azaltma da sıklıkla kullanılan yöntemdir. LD, her sınıfın farklı Gauss dağılımları ürettiğini varsayar. Daha sonra LD, sınıflar arasındaki maksimum varyans değerini dikkate alarak en iyi ayırtırmayı bulur (172, 173).

3.5. Performans Ölçütleri

Önerilen yöntemlerin kararlılığı ve performansı doğruluk, sensitivite, spesifite, kesinlik ve Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri ile ölçüldü. Doğruluk, sensitivite, spesifite ve kesinlik ölçütlerinin matematiksel ifadesi aşağıdaki denklemlerde verilmiştir (168, 169):

$$\text{Doğruluk} = \frac{GP+GN}{GP+GN+YP+YN} \times 100$$

$$\text{Sensitivite} = \frac{GP}{GP+YN} \times 100$$

$$\text{Spesifite} = \frac{GN}{GN+YP} \times 100$$

$$\text{Kesinlik} = \frac{GP}{GP+YP} \times 100$$

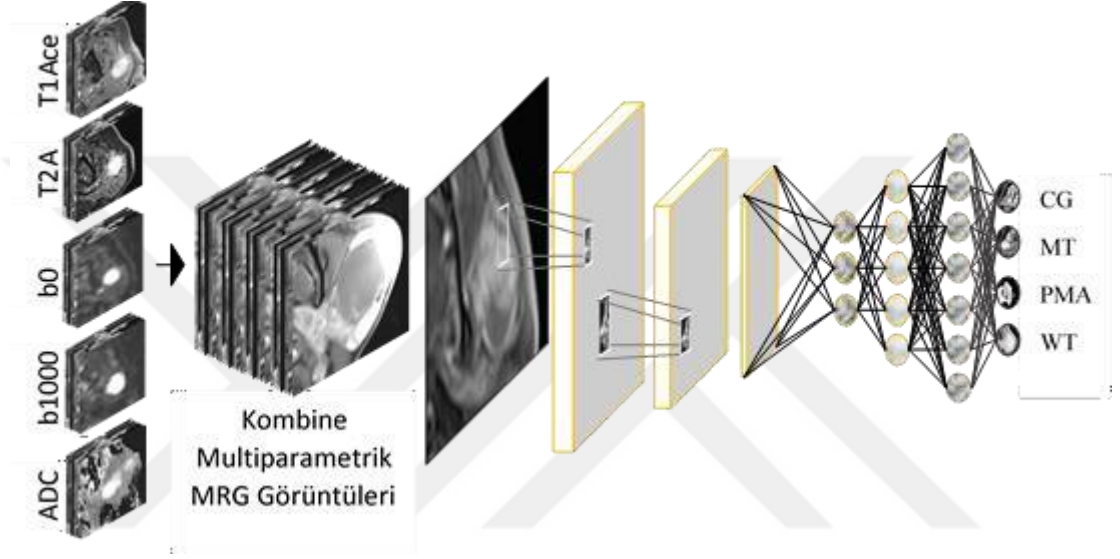
(GP: Gerçek Pozitif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, YN: Yalancı Negatif)

GP'nin doğru tahmin edilen pozitif sınıfı, GN'nin doğru tahmin edilen negatif sınıfı sembolize ederken, YP yanlış tahmin edilen negatif sınıfı ve YN'nin yanlış tahmin edilen pozitif sınıfı sembolize eder. ROC eğrisi, bir grafikte yanlış pozitif oranına karşı gerçek pozitif oranı (duyarlılık) gösterir (168, 169).

3.6. Metodoloji

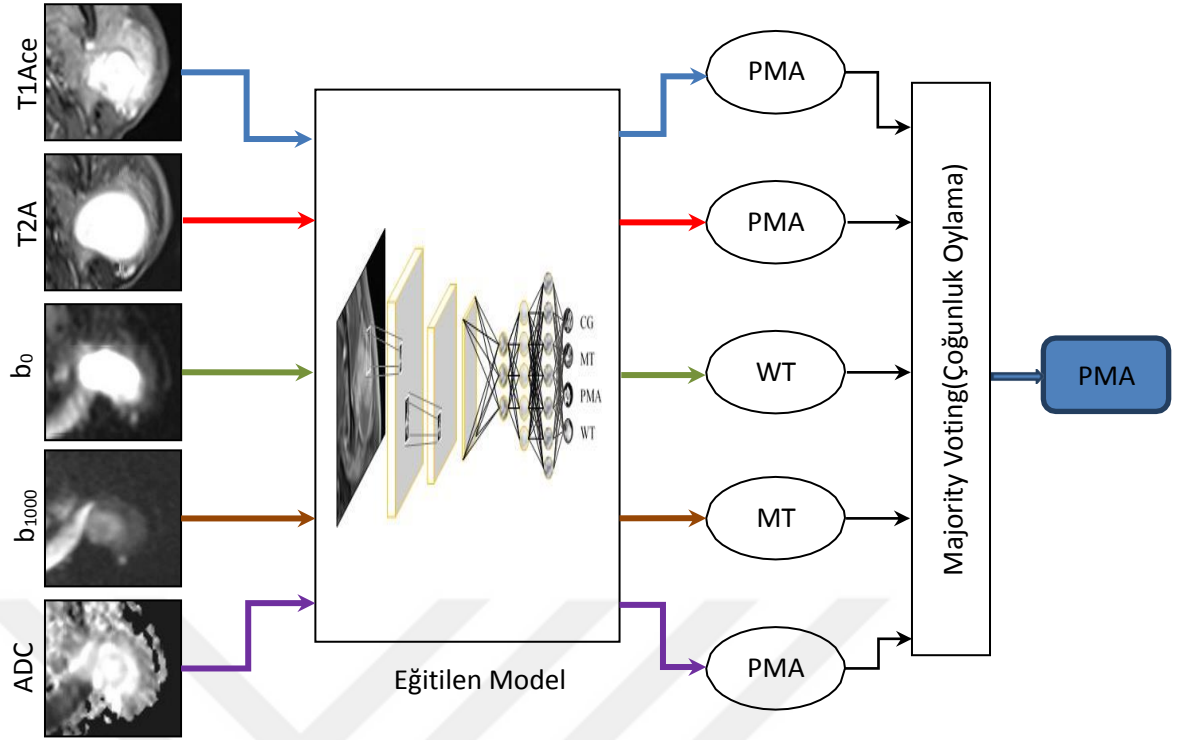
Bu çalışma parotis gland tümörlerini (PGT), transfer öğrenme (transfer learning-TL) yaklaşımı kullanarak saptamayı ve sınıflandırmayı amaçlamaktadır. Transfer öğrenmeyi gerçekleştirmek için InceptionResNetv2 derin öğrenme modeli kullanıldı. Daha önce bahsedildiği gibi sağlıklı, tümör içermeyen parotis bölgesini temsil eden KG, PMA, WT ve MT önerilen yaklaşımla sınıflandırıldı. Deneysel çalışmalar üç evrede dizayn edildi: Evre I (EI) KG, PMA, WT ve MT olmak üzere dört grubun sınıflandırılması, Evre II (EII) benign tümör (PMA+WT) ve MT sınıflandırılması ve Evre III (EIII) KG ile PGT içeren grubun sınıflandırılması şeklindeydi. Her bir evre için farklı bir DL modeli eğitildi. EI'de deneysel tasarımda kombine ve non-kombine olarak iki yaklaşım ele aldık. Kombine yaklaşımda hem eğitim hem de doğrulama sırasında belirtilen beş MR sekansındaki görüntüler birlikte bir giriş verisi olarak kullanıldı. Kombine yaklaşım ile hem ağır klinik pratiğe uygun şekilde multiparametrik MRG ile

eğitilmesi hem de ağıın giriş verisinin daha fazla olması amaçlandı. Non-kombine yaklaşımda ise T1Ace, T2A, b₀, b₁₀₀₀, ADC sekanslarındaki görüntüler ayrı ayrı birer giriş verisi olarak kullanıldı ve her bir sekans için ayrı birer DL modeli eğitildi ve böylece PGT'lerin beş farklı MR sekansındaki görüntülerinden beş ayrı DL modeli elde edildi. Özetle giriş datası olarak beş sekansın birlikte verildiği kombine yaklaşıma ait bir DL modeli ve T1Ace, T2A, b₀, b₁₀₀₀, ADC sekansları için ayrı ayrı oluşturulan, non-kombine yaklaşıma ait beş DL modeli eğitildi. Kombine yaklaşım şekil 3.2'de şematize edilmiştir.



Şekil 3.2. Deneysel yaklaşım Evre I'de kombine yaklaşımın şematize edilmiş hali.

Diğer evreler için modeldeki sınıf sayıları ve sınıf etiketleri ona göre düzenlenmelidir. Test aşamasındaki veriler her bir MRG sekansında değerlendirilmesinin yanında ek olarak çoğunluk oylama (majority voiting- MV) yaklaşımı ile de değerlendirildi. MV yaklaşımı test performansını artırmak için uygulandı. MV yaklaşımı ile beş MRG sekansındaki en yüksek olasılıklı sınıf etiketini yeni test verilerine atamak amaçlanmıştır. Evre I'de kombine yaklaşım için MV yaklaşımı şekil 3.3'te şematize edilmiştir.



Şekil 3.3. Majority voting (Çoğunluk Oylama) sürecinin şematize edilmiş hali

Şekil 3.3'te bir hastaya ait yeni bir test verisinin 5 farklı MRG sekansı eğitilen modele verilmiş ve eğitilen model herbir sekansta tahminler yapmıştır. 3 sekansın sonucu PMA olarak, birisi MT ve birisi ise WT olarak belirlenmiş ve sonuçlar MV yaklaşımı ile değerlendirildiğinde en yüksek olasılıklı sınıf etiketi olduğu için MV yaklaşımının nihai sonucu PMA olarak belirlediği görülmektedir.

Tüm deneysel çalışmalarda veri seti rastgele olarak üç bölüme ayrıldı ve eğitim, doğrulama ve test verilerinin oranları sırasıyla %70, %10, %20 oranlarıyla tüm modellerde sabit tutuldu. Tüm evreler ve yaklaşımlar için çalışmaya dahil edilen mevcut görüntülerin belirtilen oranlara göre eğitim, doğrulama ve test verilerindeki sayılar ve gruplara göre dağılımlar tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Veri setinin her bir evrede eğitim, doğrulama ve test aşamalarındaki sayısal dağılımları ve gruplara göre dağılımları.

Evre	Eğitim Verisi				Doğrulama Verisi				Test Verisi (Her bir sekans için)				
Evrel (Kombine)	X	299×299×3×2445				299×299×3×350				299×299×3×140			
	Y	KG	MT	PMA	WT	KG	MT	PMA	WT	KG	MT	PMA	WT
		720	380	595	750	90	60	105	95	38	21	42	39
Evrel (Non- kombine)	X	299×299×3×489				299×299×3×70				299×299×3×140			
	Y	KG	MT	PMA	WT	KG	MT	PMA	WT	KG	MT	PMA	WT
		144	76	119	150	18	12	21	19	38	21	42	39
Evre II	X	299×299×3×2445				299×299×3×350				299×299×3×140			
	Y	BT	KG	MT		BT	KG	MT		BT	KG	MT	
		1355	710	380		200	95	55		79	39	22	
Evre III	X	299×299×3×2445				299×299×3×350				299×299×3×140			
	Y	KG	TG			KG	TG			KG	TG		
		720	1725			90	260			38	102		

Test verilerinde her bir sekans ayrı ayrı değerlendirilmişken, eğitim ve doğrulama verilerinde, EI non-kombine yaklaşım hariç multiparametrik beş MRG sekansındaki görüntüler birlikte giriş verisi olarak verilmiştir.

Tablo 3.1'de X, boyut ve görüntü sayısını (Piksel boyutları(genişlikxyyükseklik) x 3 renk katmanı x görüntü sayısı formatında) ve Y, grup adlarını ve gruplara göre görüntü sayılarını temsil eder. InceptionResNet, tüm yaklaşımlar için eğitilmiş stokastik gradyan iniş optimize edici yöntemle, 32 giriş batch boyutuna, 30 epoch ve 0,05 öğrenme oranına sahiptir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 123 PGT (46 PMA, 53 WT, 24 MT) içeren hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı parotis dokusu içeren hasta olmak üzere toplam 173 hastanın (n=173) MRG'leri incelendi. PGT'li hastaların 73'ü erkek ve 50'si kadındı ve yaş ortalamaları $53,9 \pm 14,8$ olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki hastaların 31'i erkek, 19'u kadındı ve yaş ortalamaları $56,9 \pm 16,6$ olarak hesaplandı. Çalışmamıza, bu 173 hastadan her bir sekans için 699 ve 5 sekansta toplam 3495 MRG kesiti dahil edildi.

Derin öğrenme modellerimize ait deneylere Evre I (EI)'de kombine ve non-kombine yaklaşım ile başlandı. Dört grubun (PMA, WT, MT, KG) sınıflandırmasını içeren EI'in tarif edilen yaklaşımlara göre test sonuçları tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Evre I için kombine ve non-kombine yaklaşımda derin öğrenme modeli sınıflandırıcısı Softmax'ın sınıflandırma sonuçları ve MV yaklaşımı uygulandıktan sonraki sonuçlar.

Sekans	Non-kombine yaklaşım				Kombine yaklaşım			
	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
T1Ace	81,43	78,90	93,77	79,72	83,57	79,92	94,30	84,38
T2A	87,86	86,60	95,95	86,57	90,71	90,18	96,77	91,51
b₀	78,57	76,49	92,75	77,58	84,29	82,35	94,74	82,52
b₁₀₀₀	72,14	70,36	90,58	72,53	85,00	84,83	95,00	83,82
ADC	76,43	72,88	91,92	76,73	86,43	82,55	95,41	84,80
MV	86,43	83,24	95,35	86,52	92,86	90,34	97,51	93,48

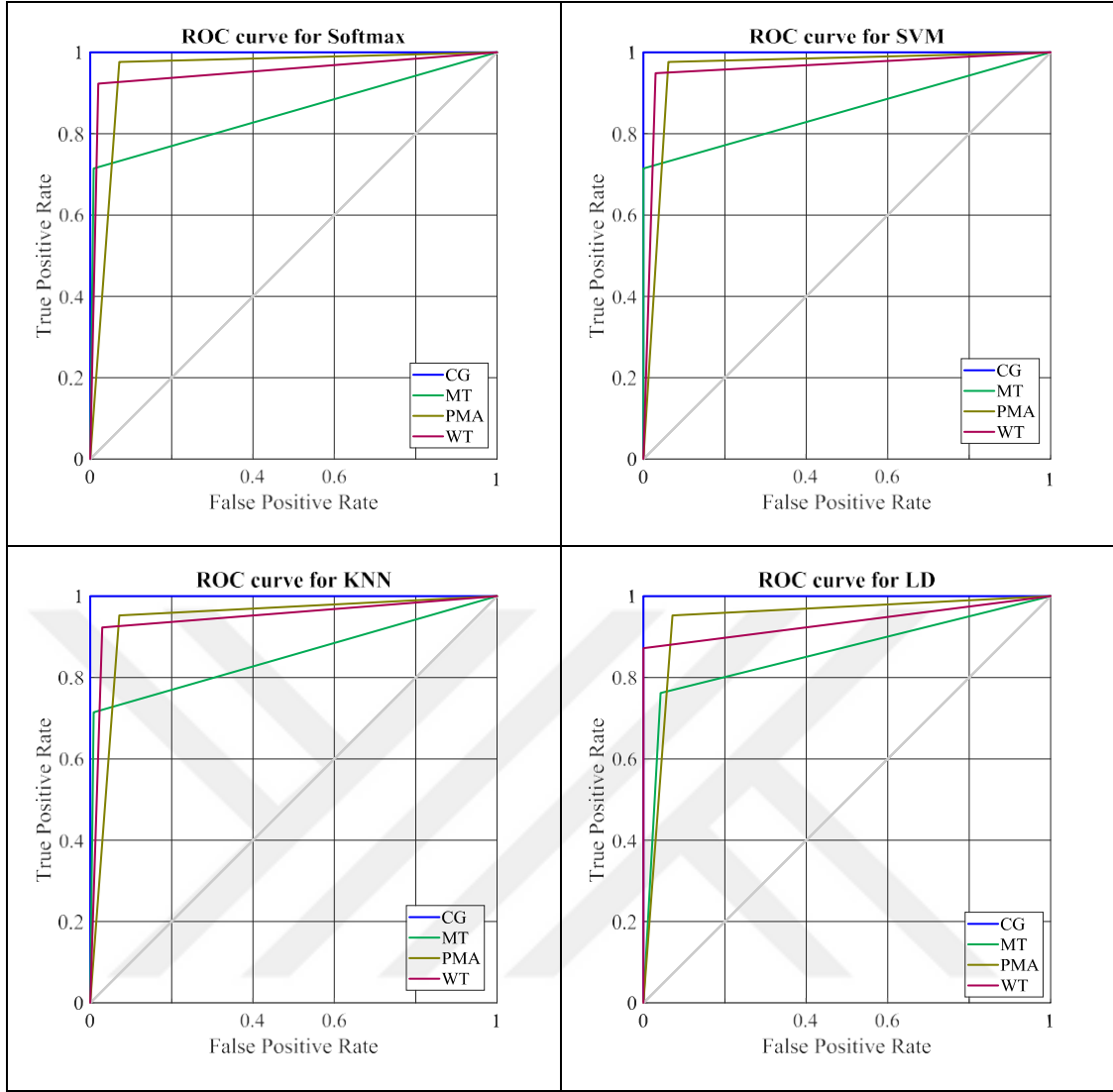
Tablo 4.1'de görüldüğü gibi T2A sekansı MV yaklaşımı hariç tutulursa tüm metriklerde en iyi sonuçları verdi. T1Ace sekansı non-kombine yaklaşımda T2A sekansından sonra en iyi sonuçları veren sekans idi. Tablo 4.1'deki genel performans dikkate alındığında, kombine yaklaşımın, non-kombine yaklaşıma kıyasla en iyi performans ölçütlerine sahip olduğu görüldü. Bu durum tüm deneylerde gözlemlendi ve sonuçların sadeliği açısından deneylerde yalnızca kombine yaklaşımın sonuçları verildi. MV yaklaşımının doğruluk oranlarını non-kombine yaklaşım ve kombine yaklaşımda sırasıyla %10 ve %6 oranında artırdığı gözlemlendi. Ayrıca diğer istatistiksel performans ölçütlerinde de MV'in pozitif etkisi olduğu görüldü. Deneyler, InceptionResnetv2 modelinin uygunluğunu göstermek için derin özelliklerin SVM, KNN ve LD ile

sınıflandırılması ile devam ettirildi. Derin özellikler InceptionResnetv2'nin tam bağlı katmanından elde edildi. Olabildiğince objektif bir kıyaslama yapmak için derin özelliklerin çıkarılmasında aynı eğitim ve test veri seti dikkate alındı. Daha sonra SVM, KNN ve LD sınıflandırıcıları eğitim veri setine ait derin özellikler ile eğitildi. Bu prosedür tüm çalışma evrelerinde uygulandı. Evre I için; SVM, KNN, LD modellerinin MV yaklaşımı uygulanmış test sonuçları ile InceptionResnetv2 softmax sınıflandırıcısının test sonuçları tablo 4.2'de verilmiştir:

Tablo 4.2. MV yaklaşımı uygulanmış üç sınıflandırıcı modelin ve InceptionResnetv2 sınıflandırıcı katmanı Softmax'ın EI için sınıflandırma sonuçları.

Sınıflandırıcı	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
Softmax	92,86	90,34	97,51	93,48
SVM	93,57	90,98	97,73	94,93
KNN	92,14	89,74	97,26	92,79
LD	91,43	89,65	97,16	90,32

Tablo 4.2'de KNN ve LD sınıflandırıcısının SVM ve Softmax sınıflandırıcısından daha düşük performans gösterdiği görülmektedir. SVM, tüm performans ölçütlerinde daha iyi performansa sahiptir. EI için Softmax, SVM, KNN ve LD modellerinin ROC eğrileri Şekil 4.1'de ve karmaşıklık matrisleri de Şekil-3.5'te gösterilmiştir:



Şekil 4.1. EI için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait ROC eğrileri.

InceptionResNetv2

Gerçek	KG	38			
	MT		15	5	1
	PMA			41	1
	WT		1	2	36
		KG	MT	PMA	WT
		Tahmin			

SVM

Gerçek	KG	38			
	MT		15	4	2
	PMA			41	1
	WT			2	37
		KG	MT	PMA	WT
		Tahmin			

KNN

	KG	MT	PMA	WT
Gerçek				
KG	38			
MT		15	5	1
PMA			40	2
WT		1	2	36
	KG	MT	PMA	WT
	Tahmin			

LD

	KG	MT	PMA	WT
Gerçek				
KG	38			
MT		16	5	
PMA		2	40	
WT		3	2	34
	KG	MT	PMA	WT
	Tahmin			

Şekil 4.2. EI için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait karmaşıklık matrisleri.

Şekil 4.2’de dört sınıflandırıcı modelinde KG klasifikasyonunda mükemmel bir performans gösterdiği görülmektedir. PMA ve WT’ün klasifikasyonun da iyi yapıldığı ancak MT ayrımının nispeten kötü olduğu görülmektedir.

Deneysel Evre II’de (EII); KG, PMA ve WT’ün birlikte değerlendirildiği benign tümör (BT) grubu ve MT klasifikasyonu amaçlandı. EII için Softmax sınıflandırıcısının her sekansta ve MV yaklaşımındaki sonuçları tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. EII için Softmax’ın her bir sekans ve MV yaklaşımındaki sınıflandırma sonuçları.

Sekans	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
T1Ace	85,00	76,72	89,97	84,06
T2A	85,71	79,10	91,11	85,22
b₀	89,29	81,87	92,72	90,72
b₁₀₀₀	83,57	77,18	91,08	79,52
ADC	88,57	80,79	92,27	87,40
MV	92,14	83,33	93,99	95,93

Tablo 4.3’de görüldüğü gibi EII softmax sınıflandırıcısında en iyi sonuçlar b₀ sekansında elde edilmiştir. ADC sekansındaki sonuçlar da b₀ sekansından sonra en iyi sonuçları vermiştir. EII’de T2A sekansının sonuçlarının T1Ace sekansının sonuçlarından daha iyi olduğu ancak birbirine çok yakın oldukları gözlenmiştir. Derin özelliklerin sınıflandırıldığı SVM, KNN, LD ve Softmax sınıflandırıcılarının sonuçları Tablo 4.4’te verilmiştir:

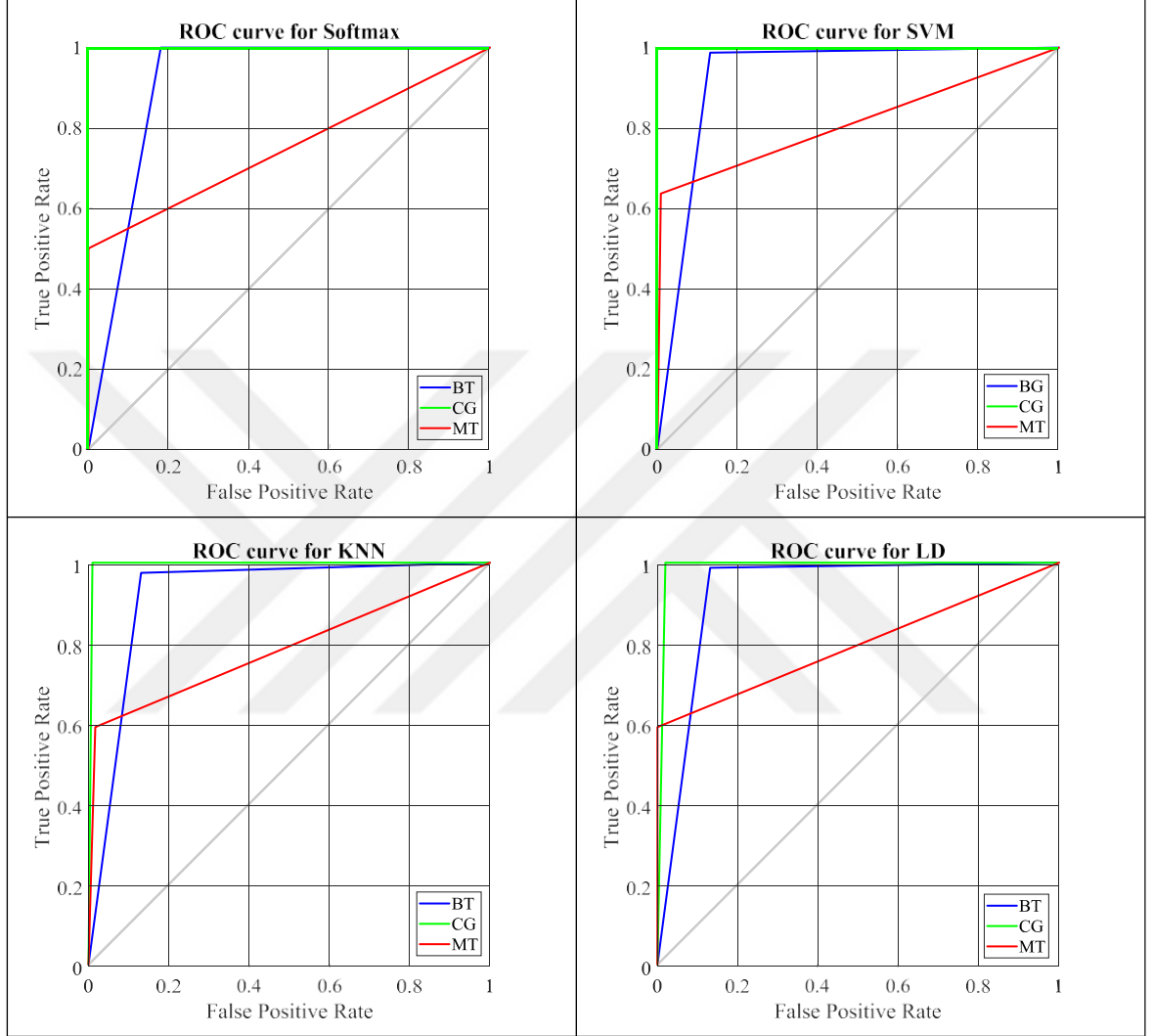
Tablo 4.4. MV yaklaşımı uygulanmış değişik sınıflandırıcıların EII için sınıflandırma sonuçları.

Sınıflandırıcı	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
Softmax	92,14	83,33	93,99	95,93
SVM	93,57	87,46	95,35	94,68
KNN	92,14	85,52	94,73	91,58
LD	92,86	85,94	94,97	95,27

Tablo 4.4’te görüldüğü gibi KNN ve Softmax sınıflandırıcıları aynı doğruluk oranına sahipti. LD’nin ise KNN ve Softmax sınıflandırıcılarından daha iyi performansa

sahip olduğu görüldü. SVM sınıflandırıcısının ise EII’de en iyi performans ölçütü sonuçlarına sahip olduğu saptandı.

EII için Softmax, SVM, KNN ve LD modellerinin ROC eğrileri Şekil 4.3.’de gösterilmiştir:



Şekil 4.3. EII için Softmax, SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarına ait ROC eğrileri.

Şekil 4.3’de, Softmax ve SVM modelinin mükemmel bir KG klasifikasyonu sağladığı görülmektedir. SVM modeli, diğer sınıflandırıcılara kıyasla EII’de üç grupta iyi bir klasifikasyon performansı sağladı.

Deneyisel çalışmaya, sağlıklı parotis bezinin yer aldığı KG ile diğer PGT içeren üç grubun birbiri ile ayrımının amaçlandığı Evre III (EIII) ile devam edildi. EIII için Softmax sınıflandırıcısının her sekansta ve MV yaklaşımındaki sonuçları tablo 4.5’te gösterilmiştir:

Tablo 4.5. EIII için Softmax'ın her bir sekans ve MV yaklaşımındaki sınıflandırma sonuçları.

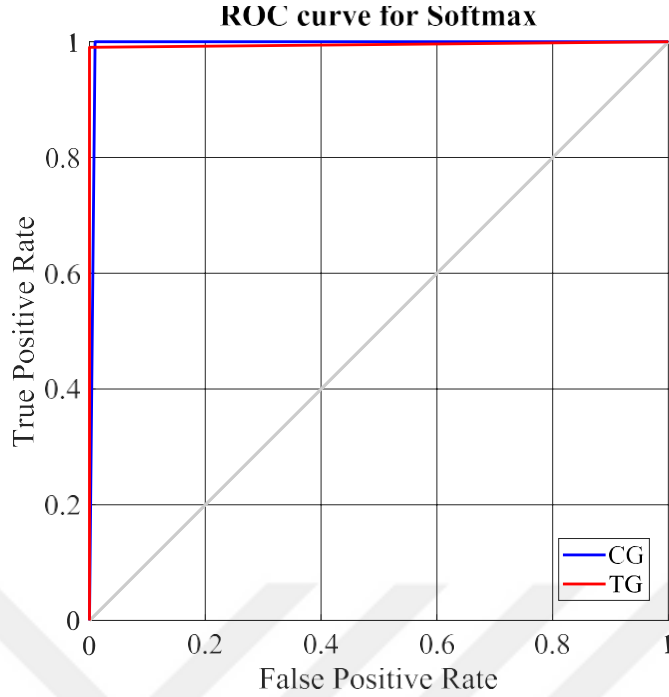
Sekans	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
T1Ace	85,00	100,00	79,41	64,41
T2A	95,71	100,00	94,12	86,36
b ₀	97,86	100,00	97,06	92,68
b ₁₀₀₀	92,86	100,00	90,20	79,17
ADC	94,29	100,00	92,16	82,61
MV	99,29	100,00	99,02	97,44

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi, EIII'de b₀ sekansında %97,86 doğruluk, %100 sensivite, %97,06 spesifite ve %92,68 kesinlik ile en iyi performans ölçütleri sonuçları elde edildi. Ayrıca, difüzyon ağırlıklı MRG'nin, konvansiyonel MRG sekanslarından daha iyi performansa sahip olduğu görüldü. Uygulanan MV yaklaşımının EIII'de de performans ölçütleri sonuçlarında artış sağladığı görüldü. Derin özelliklerin üç sınıflandırıcı ve Softmax sınıflandırıcısındaki sınıflandırma sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir:

Tablo 4.6. MV yaklaşımı uygulanmış değişik sınıflandırıcıların EIII için sınıflandırma sonuçları.

Sınıflandırıcı	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
Softmax	99,29	100,00	99,02	97,44
SVM	100,00	100,00	100,00	100,00
KNN	100,00	100,00	100,00	100,00
LD	100,00	100,00	100,00	100,00

SVM, KNN ve LD sınıflandırıcılarının, sağlıklı parotis bezi ile ve tümör içeren parotis bezini mükemmel şekilde ayırt ettiği görülmektedir. Softmax sınıflandırıcı ise SVM, KNN ve LD modellerinin gerisinde kalmasına rağmen %100'e yakın oranda tümörlü-tümörsüz parotis bezini ayırt ettiği görüşmüştür. SVM, KNN ve LD modellerinde tüm ölçümleri %100 olması nedeniyle, sadece softmax sınıflandırıcısının ROC eğrisi Şekil 4.4'te verilmiştir. Şekil 4.4'de ki ROC eğrisinde, Softmax sınıflandırıcısının KG ile PGT içeren grubu birbirinden ayırmakta üstün bir performans sağladığı görülmektedir.



Şekil 4.4. EIII için Softmax sınıflandırıcısına ait ROC eğrisi.

Deneysel çalışmada son olarak MV yaklaşımı uygulanmış Softmax ve SVM sınıflandırıcıları ile çalışmadaki her bir tümör türünü ayrı ayrı ele alarak sınıflandırılma yapmak amaçlandı. Her bir tümör için derin öğrenme modelinin ayırıcı tanındaki gücünü gösteren istatistiksel performans ölçütü sonuçları tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. MV yaklaşımı uygulanmış Softmax ve SVM sınıflandırıcıları için her bir parotis bezi tümöründeki istatistiksel performans ölçütleri sonuçları.

	Tümör Türü	Doğruluk (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Kesinlik (%)
Softmax (Inception- ResnetV2)	PMA	97,62	97,62	92,86	85,42
	WT	92,31	92,31	98,02	94,74
	MT	71,43	71,43	99,16	93,75
SVM	PMA	97,62	97,62	93,88	87,23
	WT	94,87	94,87	97,03	92,50
	MT	71,43	71,43	100,00	100,00

Tablo 4.7’de PMA’un %97,62 doğruluk oranı ile derin öğrenme modeli ile en iyi ayırt edilen tümör olduğu görülmektedir. WT’nin ise ikinci sırada geldiği ve %92,31 doğrulukla ayırt edildiği; ancak MT ayırımının nispeten düşük doğruluk ile yapıldığı görülmektedir.



5. TARTIŞMA

Tıbbi görüntü analizinde yapay zeka algoritmalarını kullanan Bilgisayar Destekli Tanı (BDT) yöntemlerinin geliştirilmesi, tıbbi görüntülerin hekimler tarafından değerlendirilemeyen ayrıntılarının non-invaziv bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır. Böylece potansiyel olarak görüntüleme yöntemleri üzerinden hastalıkların daha doğru teşhisine olanak sağlaması nedeniyle BDT, tanısal yaklaşımda yeni senaryolar açmıştır (10, 174). Bu çalışmada, sık görülen parotis tümörlerinin, MRG görüntüleri üzerinden otomatik ve yüksek doğrulukta ayırıcı tanısını sağlayan bir derin öğrenme modeli geliştirildi. Geliştirilen derin öğrenme modelinde, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı multiparametrik MRG kombinasyonu giriş verisi olarak kullanıldı. Ayrıca test sonuçları üzerinde majority voting (MV) yönteminin uygulanması, klinik uygulamadaki bir hastanın MRG'sinin değerlendirilmesine benzer bir yaklaşım oluşturdu. Çalışmada InceptionResNetv2 önceden eğitilmiş derin öğrenme modeli olarak kullanıldı. Ayrıca SVM, KNN ve LD sınıflandırıcı modelleri ile InceptionResNetv2 modelinin sınıflandırıcı katmanı olan Softmax'ın performansı değerlendirildi. Çalışma deneysel olarak 3 evrede gerçekleştirildi. Her evrede sağlıklı parotis dokuları kontrol grubu olarak yer aldı. Evre I'de PMA, WT, MT ve KG olmak üzere dört grubun, Evre II'de BT (PMA ve WT), MT, KG olmak üzere üç grubun ve Evre III'de ise parotis bezinde tümör içermeyen kontrol grubu (KG) ile parotis tümörlü hastalar (PGT) olmak üzere iki grubun derin öğrenme metodları ile sınıflandırılması amaçlandı.

Parotis tümörlerinin ayırıcı tanısında, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte görüntüleme, laboratuvar çalışmaları ve patolojik inceleme gibi sistematik ve algoritmik bir yaklaşım, kulak burun boğaz uzmanının doğru tanıya ulaşmasını sağlar (3). MRG ve İİAS, fizik muayene ve öykü sonrası parotis tümörlerinin ayırıcı tanısında en çok başvurulan tanısal yöntemlerdir (3, 110, 175). İİAS'nin parotis tümörlerinin ayırıcı tanısındaki başarısı iyi bilinmektedir. İİAS'nin benign ve malign parotis tümörlerinin ayırıcı tanısındaki doğruluk oranı çeşitli çalışmalarda %85-97 arasında değişmektedir. Sensivitesi ve spesifitesi ise çeşitli çalışmalarda sırasıyla %64-90 ve %86-100 arasında rapor edilmiştir (5, 110, 176). İİAS'nin düşük de olsa tümör ekimi ve lokal rekürrens gibi riskleri mevcuttur; ayrıca küçük ve derin lezyonlardaki başarısı sınırlıdır. İİAS tanısının doğruluğu, uygulayıcıdan, kullanılan teknikten ve patoloğun

deneyiminden etkilenebilir; ayrıca raporlanması için gereken zaman İİAS'nin bir diğer dezavantajıdır (5, 110).

Parotis tümörlerinin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinde konvansiyonel ve ileri MRG (DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve DCE: Dynamic contrast enhanced) teknikleri ön plana çıkmaktadır (125, 175, 177). Bazı çalışmalar, konvansiyonel, DAG ve DCE MRG tekniklerinin kombine edildiği multiparametrik MRG değerlendirmesinin; bunların tek başına değerlendirilmesine göre daha yüksek tanısal doğruluğa ulaştığını göstermiştir (6, 8, 175). Liang ve ark. tarafından yayınlanan bir meta-analizde konvansiyonel MRG için sensitivitenin %76 (%63-86) spesifitenin %83 (%77-88) olduğu, DAG için sensitivitenin %91 (%81-97) spesifitenin %56 (%47-64) olduğu; ancak DAG ile konvansiyonel MRG kombine edildiğinde; sensitivitenin %86 (%76-93) ve spesifitenin %90 (%85-94) oranlarına ulaştığı saptanmıştır (175). Çalışmamızda ilk olarak tüm konvansiyonel MRG görüntüleri (T1Ace ve T2A) ve DAG'ler (b_0 , b_{1000} , ADC) eğitim ve doğrulama sürecinde giriş verisi olarak derin öğrenme modeline kombine şekilde verildi. İkinci bir yaklaşım olarak ise her bir MRG sekansı için (T1Ace, T2A, b_0 , b_{1000} , ADC) ayrı ayrı beş derin öğrenme modeli eğitildi. Liang ve ark. metaanalizinde olduğu gibi tüm istatistiksel performans ölçütlerinde kombine MRG ile daha iyi sonuçlar elde edildi. Ayrıca, modelin test verilerindeki sonuçlara majority voting (MV) yaklaşımı uygulandı ve MV'nin tüm deneysel aşamalarda test verilerinde doğruluk oranını artırdığı görüldü. Bu noktada; eğittiğimiz DL modeli ile test verilerine uygulanan MV yaklaşımı; bir hekimin kendisine parotis bezinde kitle ile başvuran hastanın MRG'sindeki farklı sekansları bir arada inceledikten sonra her bir sekanstan ayırıcı tanı için elde ettiği bilgi ile kitle için en olası tanıya karar vermesi sürecini simüle etmektedir. Çalışmamızda Evre I'de non-kombine yaklaşımda giriş verisi olarak MRG sekansları ayrı ayrı verildiğinde konvansiyonel MRG sekanslarında (T1Ace, T2A) difüzyon ağırlıklı sekanslara göre (b_0 , b_{1000} , ADC) daha iyi sonuçlar elde edildiği görüldü. Her iki MRG tekniği kombine edildiğinde ise tüm sekanslar için test sonuçlarında belirgin bir artış olduğu gözlemlendi. Bu artışın difüzyon ağırlıklı sekansların non-kombine sonuçlarında çok daha fazla olduğu görüldü. Bu durum tümörlerin doku analizinin daha iyi yapıldığı konvansiyonel sekansların, sellülarite ile ilişkili olan difüzyon ağırlıklı sekanslardaki ayırıcı tanı doğruluğunu artırdığını düşündürmektedir. Ayrıca kombine yaklaşım sonrası ADC sekansının doğruluğundaki yükselişin diğer difüzyon sekanslarının da giriş verisinde bulunması ile

ilişkili olabileceği düşünüldü. Evre I’de test verileri için hem kombine yaklaşımda hem non-kombine yaklaşımda en iyi sınıflandırmanın T2A sekansında yapıldığı görüldü. Non-kombine yaklaşımda T2A’dan sonra T1Ace sekansı en iyi sonuçları verirken; görüntüler giriş verisi olarak kombine verildiğinde difüzyon ağırlıklı sekansların, T1Ace sekansından daha iyi sonuçlara sahip olduğu gözlemlendi.

Evre I’den itibaren eğitilen derin öğrenme modeli InceptionResNetV2’nin sınıflandırıcı katmanı olan Softmax’ın sınıflandırma performansı öznel olarak çıkarıcı ve sınıflandırıcı olan SVM, KNN ve LD modelleri ile karşılaştırıldı. MV yaklaşımı ise tüm sınıflandırıcı modellerde uygulandı. Evre I’de, SVM’nin %93,57 doğruluk, %90,98 sensitivite, %97,73 spesifite ile en iyi sınıflandırma sonuçlarına sahip olduğu görüldü. Softmax’ın ise Evre I’de; doğruluk, sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %92,86, %90,34, %97.51 olarak bulundu. Softmax’ın sonuçlarının, SVM’nin sonuçlarına neredeyse eşit olması, eğitilen modelin sınıflandırma açısından yeterli olduğunu göstermiştir.

Chang ve ark., çalışmamıza benzer şekilde multiparametrik MRG ile parotis tümörü sınıflandırması için U-Net ile derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Chang ve ark. çalışmasında, konvansiyonel ve DAG görüntüler giriş verisi olarak kombine edildiğinde; WT, PMA ve MT için doğruluk oranları sırasıyla %83, %67, %68,6 olarak bulunmuştur (156). Chang ve ark. çalışmasında en iyi sınıflandırmanın WT için olduğu görülürken; çalışmamızda en iyi sınıflandırma sonucunun %97.62 gibi yüksek bir doğrulukla PMA için olduğu görüldü. WT’nin %92,31 doğrulukla PMA’yı izlediği, MT’lerin ayrımında ise modelin nispeten daha düşük başarı sağladığı gözlemlendi. Ayrıca Chang ve ark. çalışmasında çeşitli MRG sekansları belirli bir düzen içinde kombine edilerek giriş verisi değiştirilmiş ve DAG’lerin (b_0 , b_{1000} , ADC) giriş verisi olarak kullanıldığı modelde en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Chang ve ark. çalışmasının aksine bizim çalışmamızda, konvansiyonel sekanslar ve DAG’lerin kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (156). Çalışmamızın daha iyi sonuçlar vermesinin; segmentasyon yerine parotis bezi ve çevresindeki dokuyu içine alan kırılmış görüntülerin giriş verisi olarak verilmesi ve model eğitiminin sınıflandırmaya odaklanmasının sebep olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda deneysel Evre II; BT, MT ve KG sınıflandırılmasına yönelik tasarlanmıştır. Feng ve ark. MRG’de parotis tümörlerinin tanısı için geliştirdiği derin öğrenme modelinde, çalışmamıza benzer şekilde MRG görüntülerinden parotis bezi bölgeleri kırılmış, ancak çalışmaya sadece konvansiyonel T1A ve T2A görüntüleri

dahil edilmiştir. Bu çalışmada Feng ve ark. hastaları BT, MT ve tümör içermeyen parotis bölgeleri olmak üzere üç grupta incelemiş ve sınıflandırma için modifiye Resnet modelini kullanmıştır. Modellerinin doğruluk oranı eğitim veri seti için %89 ve doğrulama veri seti için %83 olarak bulunmuştur (178). Çalışmamızda, Evre II'de KG, BT ve MT grupları MV yaklaşımı ve InceptionResNetV2 modeli ile %92,14 doğruluk, %83,33 sensitivite ve %93,99 spesifite ile sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda eğitilmiş model KG ve BT ayrımını çok iyi, MT ayrımını ise iyi oranda yapmıştır.

MRG üzerinden malign parotis tümörlerinin tanısal doğruluğunu araştıran başka bir çalışmada Matsuo ve ark., önerdikleri anomali tespiti yaklaşımı ve VGG16 tabanlı DL modeli ile parotis tümörlerinin ayırıcı tanısını yapmayı hedeflemişlerdir. Bu ayırıcı tanıyı az sayıda ve dengesiz dağılmış veride dahi başarılı bir şekilde yaptıklarını belirtmişler ve bunu çalışmalarında vurgulamışlardır. Matsuo ve ark. bu çalışmada, veri setini artırmak için benign ve malign parotis tümörlerine ek ve üçüncü kategori olarak Columbia – Utrecht Reflectance and Texture Database (CURET) veri tabanından elde edilen tıbbi olmayan görüntüleri kullanmışlardır. CURET veri setinin eklenmesinin genel görsel modellerin çıkarılmasını kolaylaştırdığını ve az sayıda görüntünün neden olduğu aşırı uyumu azalttığını belirtmişlerdir (157). Çalışmamızda ise parotis bezinde herhangi bir hastalık ya da tümör bulunmayan hastaların parotis bezi dokularının dördüncü kategori ve kontrol grubu olduğu medikal görüntüler kullanıldı. Aynı şekilde bu yolla veri setinin artırılması, tümörlü parotis dokularının genel görsel modellerinin çıkarılmasının kolaylaştırılması ve aşırı uyumun azaltılması amaçlandı. Nitekim çalışmamızda Evre III'de, önerilen DL modeli ile parotis tümörü olan hastalar ile parotis tümörü olmayan kontrol grubunun %100'e ulaşan bir doğrulukla ayırt edildiği görüldü. Ayrıca çalışmamızda, kontrol grubunun eklenmesinin Evre II'de benign-malign tümör ayrımında aşırı uyumu azalttığı gözlemlendi. Matsuo ve ark. bahsedilen çalışmada konvansiyonel T1A ve T2A MRG kullanarak VGG16 tabanlı DL modeli ve anomali tespiti yaklaşımı ile benign-malign tümörlerin ayrımında %75 sensitivite ve %82 spesifite oranlarına ulaşmıştır. Çalışmamızda ise Evre II'de multiparametrik MRG kullanılarak InceptionResNetV2 tabanlı DL modeli ve MV yaklaşımı ile benign-malign tümör ayrımında sensitivite %83,3 ve spesifite ise %93,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada giriş veri setlerinin yalnızca tümörün görüntüsünü içerecek şekilde kırılması, malign tümörlerin klinik pratikte ayrımında önemli bir kriter olan çevre dokuya invazyonun değerlendirilmesini önlemiştir. Bizim çalışmamızda ise bu handikap

veri seti oluşturulurken görüntülerin parotis bezi ve çevre dokuları içerecek şekilde kırılması ile aşmaya çalışıldı. Matsuo ve ark. çalışmalarında, geliştirdikleri DL modeli ile bir radyoloji uzmanının ayırıcı tanı performansını karşılaştırmışlardır. Bu alanda spesifikleşmiş bir radyolog ile deneyimsiz bir radyolog arasında çok fazla farklılık olabileceğinden benzer karşılaştırmaya çalışmamızda yer verilmemiştir.

Çalışmamız iyi tasarlanmış olmasına rağmen birtakım limitasyonlara sahiptir. Öncelikle parotis tümörlerinin seyrek olması nedeniyle sınırlı veri setiyle çalışıldı. Hasta mahremiyeti nedeniyle etik kurulun yalnızca kendi kliniğimiz hastalarının verilerine ulaşmamızı mümkün kılması ve başka merkezlerden veri sağlanamaması; ayrıca veri setinin standardizasyonu sağlanırken bazı görüntülerin çalışma dışı bırakılması veri sayısını bir miktar daha azalttı. Çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olmasına rağmen veri setinin sınırlı olarak nitelendirilmesinin sebebi; derin öğrenmede eğitilmesi gereken parametrelerin çok olması nedeniyle daha fazla giriş verisine ihtiyaç duyulmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Teknolojik gelişmelerin ilerlemesi ile artan iş yükünün otomatize sistemler ile azaltılmaya çalışılması tüm alanlarda olduğu gibi tıp alanında da artan hasta sayısını karşılamayan hizmetlerde oldukça önemli hale gelmiştir. Yapay zeka ve Bilgisayar Destekli Tanı (BDT) sistemleri son yıllarda birçok alanda bahsedilen otomatize sistemleri oluşturmak üzere kullanılmıştır. Tıp pratiğinde tedaviye götüren en önemli unsur doğru, hızlı ve zamanında konulan tanıdır. Bu çalışmada son yıllarda popüler hale gelen derin öğrenme yöntemleri ile sık görülen parotis tümörlerini otomatik ve yüksek doğrulukla sınıflandıran yeni bir yaklaşım sunulmuştur. Önerilen yaklaşımda InceptionResNetv2 modelini kullanan transfer öğrenme yöntemine yer verilmiştir. Veri seti konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı beş farklı MRG sekansından elde edilen görüntülerden oluşturulmuştur. Multiparametrik MRG'nin parotis tümörlerinin ayırıcı tanısındaki kanıtlanmış gücünü test eden bir derin öğrenme modeli eğitilmiş ve model iyi sonuçlar vermiştir. Tümör içermeyen parotis dokusu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilerek veri setini artırmak ve sağlıklı parotis dokusu ile PGT'leri çeşitli şekilde karşılaştıran deneysel aşamalar oluşturmak amaçlanmıştır. Deneylerin ilk aşaması kontrol grubu, PMA, WT, MT ayırıcı tanısını, ikinci aşaması kontrol grubu, benign tümör ve malign tümör ayırıcı tanısını ve üçüncü aşaması kontrol grubu ile PGT'li hastaların ayırıcı tanısı yapmaya yönelik tasarlanmıştır. Deneylerde InceptionResNetV2 modeline daha fazla giriş verisi oluşturmak ve klinik pratiği taklit etmek amacıyla kombine yaklaşıma yer verilmiştir. Kombine multiparametrik MRG ile yapılan deneylerde, non-kombine tek sekans ile yapılan deneylere göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Kombine yaklaşımla elde edilen tek InceptionResNetV2 modeli zaman verimliliği sağlamıştır. Ayrıca beş farklı MRG sekansından test aşamasında elde edilen beş sonuca uygulanan MV yaklaşımı PGT ayırıcı tanısında performansı artıran bir yaklaşım olmuştur. Deneyler, InceptionResNetv2'nin PGT ayırımında iyi bir performansa sahip olduğunu göstermiştir. Bunu desteklemek için, derin özellikler InceptionResNetv2'nin tam bağlantılı katmanı elde edilerek SVM, KNN ve LD sınıflandırıcıları ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, InceptionResNetv2'nin derin özniteliklerinin SVM sınıflandırıcısı ile birleştirildiğinde PGT'yi ayırt etmede istatistiksel performans ölçütlerine göre başarılı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, kliniğimizde parotidektomi yapılan hastalara ait MRG görüntüleri ile parotis bezi tümörlerinin ayırıcı tanısına yönelik derin öğrenme modeli geliştirilmiş ve istatistiksel performans ölçütlerine göre modelden iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu model kulak burun boğaz ve radyoloji hekimlerine, parotis kitlelerini MRG görüntüleri üzerinden değerlendirirken verecekleri karara destek oluşturacaktır.

Çalışmamızın geliştirilebilecek yönleri mevcuttur. Giriş verisi olarak tarafımızca yapılan parotis bölgesinin kırılma işleminin yapay zeka tarafından otomatik olarak yapıldığı ve giriş verisi olarak bütün MRG görüntüsünün verildiği segmentasyon bazlı derin öğrenme modelleri oluşturulabilir. Hekime yardımcı BDT sistemi olarak oluşturduğumuz bu model için hekimin MRG görüntülerini yükleyerek direk sonuç alabildiği görsel arayüzler, web tabanlı uygulamalar oluşturulabilir. Bizim oluşturduğumuz veri setine başka merkezlerin verileri de eklenerek PGT'nin bilgisayar destekli tanısında ilerleme sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2010, 74:134-47.
2. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR. *World Health Organization Classification of Tumours of Head and Neck*, 4th ed. Lyon, IARC Press, 2017: 160.
3. Kuan EC, Mallen-St Clair J, St John MA. Evaluation of parotid lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016, 49: 313-25.
4. Paris J, Facon F, Pascal T, Chrestian MA, Moulin G, Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005, 262: 27-31.
5. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol*. 2011, 136: 45-59.
6. Tao X, Yang G, Wang P, Wu Y, Zhu W, Shi H. The value of combining conventional, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging for the diagnosis of parotid gland tumours. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017, 46: 20160434.
7. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011, 32:1202-7.
8. Lechner Goyault J, Riehm S, Neuville A, Gentine A, Veillon F. Interest of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced dynamic MR sequences for the diagnosis of parotid gland tumors. *J Neuroradiol*. 2011, 38: 77-89.
9. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017, 42: 60-88.
10. Shen D, Wu G, Suk HI. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017; 19: 221-48.
11. Angus DC. Fusing randomized trials with big data: The key to self-learning health care systems? *Jama*. 2015, 314: 767-8.

12. Levine AB, Schlosser C, Grewal J, Coope R, Jones SJM, Yip S. Rise of the machines: Advances in deep learning for cancer diagnosis. *Trends Cancer*. 2019, 5: 157-69.
13. Nishio M, Nishizawa M, Sugiyama O, Kojima R, Yakami M, Kuroda T. Computer-aided diagnosis of lung nodule using gradient tree boosting and Bayesian optimization. *PloS One*. 2018, 13: e0195875.
14. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017, 542 : 115-8.
15. Mazurowski MA, Buda M, Saha A, Bashir MR. Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019, 49: 939-54.
16. Crowson MG, Ranisau J, Eskander A, Babier A, Xu B, Kahmke RR. A contemporary review of machine learning in otolaryngology-head and neck surgery. *Laryngoscope*. 2020,130: 45-51.
17. Menze BH, Jakab A, Bauer S, Kalpathy-Cramer J, Farahani K, Kirby J. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS). *IEEE Trans Med Imaging*. 2015, 34:1993-2024.
18. Deepak S, Ameer PM. Brain tumor classification using deep CNN features via transfer learning. *Comput Biol Med*. 2019, 111: 103345.
19. Miletich I. Introduction to salivary glands: structure, function and embryonic development. *Front Oral Biol*. 2010, 14: 1-20.
20. Yurdakoş E. Tükürük bezlerinin anatomi ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007, 3: 1-6.
21. Arey LB. *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*. 1th ed. Philadelphia, W B Saunders Company, 1946: 616.
22. Tucker AS. Salivary gland development. *Semin Cell Dev Biol*. 2007, 18: 237-44.
23. Som, P.M. Miletich I. The embryology of the salivary glands: An update. *Neurographics*. 2015, 5: 167–77.
24. Şapçı T. Tükürük bezlerinin konjenital anomalileri. *Türkiye Klinikleri J ENT*. 2003, 3: 7.

25. Knosp WM, Knox SM, Hoffman MP. Salivary gland organogenesis. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012, 1: 69-82.
26. Zimmermann, K.W. Beiträge zur kenntniss einiger drüsen und epithelien. *Archiv f. mikrosk. Anat.* 1898, 52: 552–706.
27. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol.* 1989, 13: 879-99.
28. Witt R. *Surgery of the Salivary Glands.* 1th ed. Elsevier, 2020, 5: 37-42.
29. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000.* 2016, 70:11-25.
30. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy.* 3th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1992, 670–671: 751-2.
31. <https://i0.wp.com/plasticsurgerykey.com/wp-content/uploads/2019/11/C44-FF4.gif?w=960>.
32. Kontis TC JM, Bailey BJ. *Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. Head and Neck Surgery Otolaryngology,* 3th ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2001: 429–36.
33. Korkut N. Tükürük bezi cerrahisi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2007, 3: 49-56.
34. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy.* 3th ed., Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2006: 115.
35. Granley DO JJ, Kern R. *Anatomy in Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2th ed. Philadelphia. 1992, 2: 977–85.
36. Togni L, Mascitti M, Santarelli A, Contaldo M, Romano A, Serpico R. Unusual conditions impairing saliva secretion: Developmental anomalies of salivary glands. *Front Physiol.* 2019, 10: 855.
37. Hashimoto T, Ojiri H, Kawai Y. The foramen of Huschke: age and gender specific features after childhood. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011, 40: 743-6.
38. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial nerve and parotid gland anatomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016, 49: 273-84.

39. Furnas DW. Landmarks for the trunk and the temporofacial division of the facial nerve. *Br J Surg*. 1965, 52: 694-6.
40. Gosain AK. Surgical anatomy of the facial nerve. *Clin Plast Surg*. 1995, 22: 241-51.
41. Pather N, Osman M. Landmarks of the facial nerve: Implications for parotidectomy. *Surg Radiol Anat*. 2006, 28: 170-5.
42. Pia F, Policarpo M, Dosdegani R, Olina M, Brovelli F, Aluffi P. Centripetal approach to the facial nerve in parotid surgery: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2003, 23: 111-5.
43. Sharma R, Sirohi D. Proximal and distal Facial nerve exploration during superficial parotidectomy. *J Maxillofac Oral Surg*. 2010, 9: 150-4.
44. Jiwnani SS DcA, Badwe RA. *Atlas of Operative Surgical Oncology*. 3th ed. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Pub, 2017: 343-351.
45. Kriengkraikasem K, Kowitwibool K, Chanpoo M. Variation of the great auricular nerve and prediction of the facial nerve trunk size. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018, 6: e2000.
46. İnal E. Dr. Kemaloğlu YK. Parotis cerrahisinde frey sendromu'nun önlenmesi ve kozmetik yönden sternocleidomastoid kas flebi. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 1994, 2: 22-5.
47. Holsinger F.C., Bui D.T. *Salivary gland disorders*. Berlin. Anatomy, Function and Evaluation of The Salivary Glands, Springer, 2007: 1-16.
48. Gola R, Chossegras C, Carreau P. Surgical anatomy of the parotid region. Current concepts. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1994, 95: 395-410.
49. Ord RA, Ward-Booth RP, Avery BS. Parotid lymph node metastases from primary intra-oral squamous carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1989, 18: 104-6.
50. Bodner L. Parotid sialolithiasis. *J Laryngol Otol*. 1999, 113: 266-7.
51. Seifert G. Primary salivary gland tumors in lymph nodes of the parotid gland. Report of 3 cases and review of the literature. *Pathologie*. 1997, 18: 141-6.

52. Yılmaz O VE, Tokgöz SA. Tükürük Bezi Enfeksiyonları. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 3r ed. İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 2019: 733-52.
53. Sekikawa Y, Hongo I. HIV-associated benign lymphoepithelial cysts of the parotid glands confirmed by HIV-1 p24 antigen immunostaining. *BMJ Case Rep*. 2017, 38-48..
54. Sujatha D, Babitha K, Prasad RS, Pai A. Parotid lymphoepithelial cysts in human immunodeficiency virus: a review. *J Laryngol Otol*. 2013, 127: 1046-9.
55. Aleem A, Harakati MS, al-Momen A. Mikulicz syndrome. *J Pak Med Assoc*. 1997, 47: 126-9.
56. Sanan A, Cagnetti DM. Rare parotid gland diseases. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016, 49: 489-500.
57. Thackray A LR. *Tumors of Major Salivary Glands (Atlas of Pathology)*. 1th ed. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1974: 323-9.
58. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dore GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009, 18: 2899-906.
59. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiol Rev*. 1997, 146: 171-6.
60. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer*. 1983, 51: 2159-63.
61. Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiat Res*. 1996, 146: 28-36.
62. Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Gertzén H, Schildt EB. No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. *Occup Environ Med*. 2004, 61: 675-9.

63. Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *Epidemiol Rev.* 1996, 144: 183-7.
64. Kale AD, Prasad UC. Re: Yu et al. Smoking and the development of Warthin's tumour of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999, 37: 245.
65. Gallo O, Bocciolini C. Warthin's tumour associated with autoimmune diseases and tobacco use. *Acta Otolaryngol.* 1997, 117: 623-7.
66. Shebl FM, Bhatia K, Engels EA. Salivary gland and nasopharyngeal cancers in individuals with acquired immunodeficiency syndrome in United States. *Int J Cancer.* 2010, 126: 2503-8.
67. Hafeed L, Farag H, Shaker O, El-Rouby D. Is human papilloma virus associated with salivary gland neoplasms? An in situ-hybridization study. *Arch Oral Biol.* 2012, 57: 1194-9.
68. Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands:a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1996; 67: 194-8.
69. El-Naggar AK CJ, Grandis JR, et al (Eds). *World Health Organizagion (WHO) Classification of Head and Neck Tumours.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2017: 160.
70. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.*1986, 8: 177-84.
71. Andreasen S, Therkildsen MH, Bjørndal K, Homøe P. Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985-2010: A Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation. *Head Neck Surg.* 2016, 38: 1364-9.
72. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Malyapa RS, Mendenhall NP. Salivary gland pleomorphic adenoma. *Am J Clin Oncol.* 2008, 31: 95-9.
73. Zbären P, Stauffer E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors. *Head Neck Surg.* 2007, 29: 751-7.

74. Zbären P, Vander Poorten V, Witt RL, Woolgar JA, Shaha AR, Triantafyllou A. Pleomorphic adenoma of the parotid: formal parotidectomy or limited surgery? *Am J Surg*. 2013, 205: 109-18.
75. Witt RL. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*. 2002, 112: 2141-54.
76. Witt RL, Eisele DW, Morton RP, Nicolai P, Poorten VV, Zbären P. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*. 2015, 125: 888-93.
77. Gedlicka C, Item CB, Wögerbauer M, Martinek H, Heiduschka G, Erovic BM, et al. Transformation of pleomorphic adenoma to carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland is independent of p53 mutations. *J Surg Oncol*. 2010, 101: 127-30.
78. Prasad RS. Parotid Gland Imaging. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016, 49: 285-312.
79. AS W. Papillary cyst adenoma lymphomatosum: a rare teratoid of the parotid region. *Cancer Res*. 1929, 13: 116-24.
80. Kaya S. *Tükürük Bezi Hastalıkları*. 2nd ed. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 1997: 221-69.
81. Yoo GH, Eisele DW, Askin FB, Driben JS, Johns ME. Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope*. 1994, 104: 799-803.
82. Kuzenko YV, Romanuk AM, Dyachenko OO, Hudymenko O. Pathogenesis of Warthin's tumors. *Interv Med Appl Sci*. 2016, 8: 41-8.
83. Van der Wal JE, Davids JJ, van der Waal I. Extraparotid Warthin's tumours--report of 10 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993, 31: 43-4.
84. Sagiv D, Witt RL, Glikson E, Mansour J, Shalmon B, Yakirevitch A. Warthin tumor within the superficial lobe of the parotid gland: a suggested criterion for diagnosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017, 274: 1993-6.
85. Bigorgne C, Vielh P, Courtade-Saidi M. Salivary gland cytopathology: Milan system 2018. *Ann Pathol*. 2020, 40: 46-58.

86. Motoori K, Ueda T, Uchida Y, Chazono H, Suzuki H, Ito H. Identification of Warthin tumor: magnetic resonance imaging versus salivary scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J Comput Assist Tomogr.* 2005, 29: 506-12.
87. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017, 11: 55-67.
88. Alós L, Cardesa A, Bombí JA, Mallofré C, Cuchi A, Traserra J. Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow-cytometric study. *Semin Diagn Pathol.* 1996, 13: 138-47.
89. Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK. Basaloid monomorphic adenomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991, 100: 687-90.
90. Ponti G, Ruini C, Girolomoni G, Pellacani G, Farnetani F, Pastorino L. Brooke-Spiegler syndrome tumor spectrum beyond the skin: a patient carrying germline R936X CYLD mutation and a somatic CYLD mutation in Brenner tumor. *Future Oncol.* 2014, 10: 345-50.
91. Dardick I, Lytwyn A, Bourne AJ, Byard RW. Trabecular and solid-cribriform types of basal cell adenoma. A morphologic study of two cases of an unusual variant of monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992, 73: 75-83.
92. Headington JT, Batsakis JG, Beals TF, Campbell TE, Simmons JL, Stone WD. Membranous basal cell adenoma of parotid gland, dermal cylindromas, and trichoepitheliomas. Comparative histochemistry and ultrastructure. *Cancer.* 1977, 39: 2460-9.
93. Hamperl H. Benign and Malignant Oncocytoma. *Calif Med.* 1962, 97: 67-8..
94. de Vicente Rodríguez JC, Fresno Forcelledo MF, González García M, Aguilar Andrea C. Sebaceous adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006, 11: 446-8.
95. Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012, 16: 267-83.
96. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001, 25: 835-45.

97. Zhang D, Liao X, Tang Y, Meyer RG, DL VAND, Liu X, et al. Warthin-like mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: Unusual morphology and diagnostic pitfalls. *Anticancer Res.* 2019, 39: 3213-7.
98. Kanekar SG, Mannion K, Zacharia T, Showalter M. Parotid space: anatomic imaging. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012, 45:1253-72.
99. Fujita M, Yanagi Y, Cortes ARG, Arita ES, Onoda T, Nagatsuka H, et al. A case of sublingual adenoid cystic carcinoma involving the mandible presenting as a "skip lesion". *Oral Radiol.* 2018, 34: 281-7.
100. Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol.* 1974, 100: 81-90.
101. Eibling DE, Johnson JT, McCoy JP, Jr., Barnes EL, Syms CA, Wagner RL, et al. Flow cytometric evaluation of adenoid cystic carcinoma: correlation with histologic subtype and survival. *Am J Surg.* 1991, 162: 367-72.
102. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer.* 1986, 57: 312-9.
103. Cha W, Kim M-S, Ahn J-C, Cho S-W, Sunwoo W, Song CM. Clinical analysis of acinic cell carcinoma in parotid gland. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011, 4: 188-92.
104. Tortoledo ME, Luna MA, Batsakis JG. Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. Histomorphologic indexes. *Arch Otolaryngol.* 1984, 110: 172-6.
105. Flynn MB, Maguire S, Martinez S, Tesmer T. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 1999, 6: 768-70.
106. Lydiatt WM MS, O'Sullivan B, et al. *Major Salivary Glands. In: AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, Springer International Publishing, 2017: 95.
107. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol.* 1985, 146 : 51-8.

108. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, Rinaldo A, Woolgar JA, Ferlito A. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck Surg.* 2012, 34: 429-40.
109. Olsen KD, Quer M, de Bree R, Vander Poorten V, Rinaldo A, Ferlito A. Deep lobe parotidectomy—why, when, and how? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017, 274: 4073-8.
110. Suzuki M, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Haginomori SI. Values of fine-needle aspiration cytology of parotid gland tumors: A review of 996 cases at a single institution. *Head Neck Surg.* 2019, 41: 358-65.
111. Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, Johnson J, Shin JJ. Sensitivity, specificity, and posttest probability of parotid fine-needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016, 154: 9-23.
112. Song IH, Song JS, Sung CO, Roh JL, Choi SH, Nam SY. Accuracy of core needle biopsy versus fine needle aspiration cytology for diagnosing salivary gland tumors. *J Pathol Transl Med.* 2015, 49: 136-43.
113. Zbären P, Guélat D, Loosli H, Stauffer E. Parotid tumors: fine-needle aspiration and/or frozen section. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139: 811-5.
114. Layfield LJ, Glasgow BJ. Diagnosis of salivary gland tumors by fine-needle aspiration cytology: a review of clinical utility and pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1991, 7: 267-72.
115. Schmidt RL, Hunt JP, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of frozen section for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol.* 2011, 136: 729-38.
116. Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M. Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck.* 2012, 34: 1497-503.
117. Stoia S, Băciuț G, Lenghel M, Badea R, Băciuț M, Bran S, et al. Ultrasonography techniques in the preoperative diagnosis of parotid gland tumors - an updated review of the literature. *Med Ultrason.* 2020, 0: 1-9.

118. Morimoto Y, Tanaka T, Tominaga K, Yoshioka I, Kito S, Ohba T. Clinical application of magnetic resonance sialographic 3-dimensional reconstruction imaging and magnetic resonance virtual endoscopy for salivary gland duct analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004, 62: 1237-45.
119. Koch M, Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017, 37: 132-41.
120. Basu S, Houseni M, Alavi A. Significance of incidental fluorodeoxyglucose uptake in the parotid glands and its impact on patient management. *Nucl Med Commun.* 2008, 29: 367-73.
121. Seo YL, Yoon DY, Baek S, Lim KJ, Yun EJ, Cho YK. Incidental focal FDG uptake in the parotid glands on PET/CT in patients with head and neck malignancy. *Eur Radiol.* 2015, 25: 171-7.
122. Howlett DC, Kesse KW, Hughes DV, Sallomi DF. The role of imaging in the evaluation of parotid disease. *Clin Radiol.* 2002, 57: 692-701.
123. Coudert H, Mirafzal S, Dissard A, Boyer L, Montoriol PF. Multiparametric magnetic resonance imaging of parotid tumors: A systematic review. *Diagn Interv Imaging.* 2020, 102: 121-30.
124. Schlakman BN, Yousem DM. MR of intraparotid masses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993, 14: 1173-80.
125. Dai YL, King AD. State of the art MRI in head and neck cancer. *Clin Radiol.* 2018, 73: 45-59.
126. Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995, 3: 425-38.
127. Oyar O GU. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, 1. Baskı. Ankara, Rekmay Basım. 2003: 281-328, 49-60.
128. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology.* 2008, 249: 909-16.

129. Abdel Razek AA, Samir S, Ashmalla GA. Characterization of parotid tumors with dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted magnetic resonance imaging and diffusion-weighted MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2017, 41: 131-6.
130. Wolf JS, Goldberg AN, Bigelow DC. Pleomorphic adenoma of the parotid. *Am Fam Physician.* 1997, 56: 185-92.
131. Erdoğan N, Karaç G. Tükürük bezleri. *Trd Sem.* 2018, 6:462-82.
132. Abdel Razek AAK, Mukherji SK. State-of-the-Art imaging of salivary gland tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018, 28: 303-17.
133. Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer imaging.* 2007, 7: 52-62.
134. Tweedie DJ, Jacob A. Surgery of the parotid gland: evolution of techniques, nomenclature and a revised classification system. *Clin Otolaryngol.* 2009, 34: 303-8.
135. Combes GJ, McGurk M. *In Controversies in the Management of Salivary Gland Disease.* The surgical approaches to the treatment of parotid pleomorphic adenomas, 2th ed. United Kingdom, Oxford University Press. 2001: 58.
136. Blair VP. *Surgery and Diseases of The Mouth and Jaws*, 3th ed. London, Henry Kimpton, 1918: 492-523.
137. Bailey H. The treatment of tumors of the parotid glands. *Br J Surg.* 1941, 111: 337-46.
138. Ahmedli N. Parotidectomy incisions. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 29: 135.
139. Rhee JS DR, Goodwin JW Jr. Minimizing deformity from parotid gland surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999, 7: 90.
140. Vaiman M, Abuita R, Jabarin B. Selective deep lobe parotid surgery for benign tumors. *Acta Otolaryngol.* 2015, 135: 1319-22.
141. Gleave EN. An alternative to superficial parotidectomy extracapsular dissection. *Color Atlas and Text of the Salivary Glands*, 1th ed. London, Mosby-Wolfe Medical Communications, 1997: 165-72.

142. Marchese-Ragona R, De Filippis C, Marioni G, Staffieri A. Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005, 25: 174-8.
143. Toplu Y, Kızılay A. Parotidektomi komplikasyonları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri.* 2021, 1: 75-9.
144. Turing AM. I.—Computing machinery and intelligence. *Mind.* 1950, 236: 433-60.
145. McCarthy J. What is artificial intelligence? *Computer Science Department.* 1956.
146. <https://www.yesilscience.com/tr/yapay-zeka-ve-saglik/>.
147. Demirhan A, Kılıç YA, Güler İ. Artificial Intelligence Applications in Medicine. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2010, 9: 31-41.
148. Shiraishi J, Li Q, Appelbaum D, Doi K. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. *Semin Nucl Med.* 2011, 41: 449-62.
149. Goertzel B, Pennachin C. *Artificial General Intelligence*, 1th ed. Berlin Heidelberg, Springer, 2007.
150. Türkoğlu M. Image processing based plant species and diseases recognition. Institute of Sciences, Computer Engineering, Inonu University. PhD Thesis. Malatya: İnönü Üniversitesi, 2019.
151. Judith Hurwitz DK. Machine learning for dummies. *IBM Limited Edition*, Published by John Wiley & Sons, Inc. <https://www.ibm.com/tr-tr/analytics/machine-learning>. 2018.
152. Wu W, Alvarez J, Liu C, Sun H-M. Bot detection using unsupervised machine learning. *Microsyst. Technol.* 2018, 24: 209-17.
153. R. S. Machine learning: The power and promise of computers that learn by example: an introduction. *Royal Society.* 2017.
154. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep learning with convolutional neural network for differentiation of liver masses at dynamic contrast-enhanced CT: A preliminary study. *Radiology.* 2018, 286: 887-96.
155. Livingstone D, Talai AS, Chau J, Forkert ND. Building an otoscopic screening prototype tool using deep learning. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019, 48: 66.

156. Chang YJ, Huang TY, Liu YJ, Chung HW, Juan CJ. Classification of parotid gland tumors by using multimodal MRI and deep learning. *NMR Biomed.* 2021, 34: e4408.
157. Matsuo H, Nishio M, Kanda T, Kojita Y, Kono AK, Hori M, et al. Diagnostic accuracy of deep-learning with anomaly detection for a small amount of imbalanced data: discriminating malignant parotid tumors in MRI. *Sci Rep.* 2020, 10: 19388.
158. Wu Z, Lin Z, Li L, Pan H, Chen G, Fu Y. Deep learning for classification of pediatric otitis media. *Laryngoscope.* 2020, 0:1-8.
159. Minaee S, Boykov Y, Porikli F, Plaza AJ, Kehtarnavaz N, Terzopoulos DJA. Image Segmentation Using Deep Learning: A Survey. *Computer Science.* 2020, 2001: 05566.
160. Szegedy C, Ioffe S, Vanhoucke V, Alemi AAJA. Inception-v4, Inception-ResNet and the Impact of Residual Connections on Learning. *Computer Science.* 2017, 1602: 07261.
161. Liu K, Zhong P, Zheng Y, Yang K, Liu M. P_VggNet: A convolutional neural network (CNN) with pixel-based attention map. *PLoS One.* 2018, 13: e0208497.
162. K. He, X. Zhang, S. Ren and J. Sun, *Deep Residual Learning for Image Recognition*. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Las Vegas, NV, USA, 2016, p: 770-778.
163. Söylemez ÖF, Ergen B. Farklı evrimsel sinir ağı mimarilerinin yüz ifade analizi alanındaki başarımlarının incelenmesi. *DÜMF Mühendislik Dergisi.* 2020, 11: 123-33.
164. Ismael AM, Şengür A. Deep learning approaches for COVID-19 detection based on chest X-ray images. *Expert Syst Appl.* 2021, 164: 114054.
165. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015, 521: 436-44.
166. Nguyen LD, Lin D, Lin Z, Cao J. Deep CNNs for microscopic image classification by exploiting transfer learning and feature concatenation. *IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS).* 2018: 1-5.

167. Vapnik V. *The Nature of Statistical Learning Theory*, 2th ed. New York, Springer, 2000: 110.
168. Siuly S, Alcin OF, Kabir E, Sengur A, Wang H, Zhang Y, et al. A new framework for automatic detection of patients with mild cognitive impairment using resting-state EEG signals. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020, 28: 1966-76.
169. Siuly S, Kabir E, Wang H, Zhang Y. Exploring sampling in the detection of multicategory EEG signals. *Comput Math Methods Med*. 2015, 2015: 576437.
170. Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Trans Inf Theory*. 1967, 13: 21-7.
171. Supriya S, Siuly S, Wang H, Cao J, Zhang Y. Weighted visibility graph with complex network features in the detection of epilepsy. *IEEE Access*. 2016, 4: 6554-66.
172. Bekios-Calfa J, Buenaposada JM, Baumela L. Revisiting linear discriminant techniques in gender recognition. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2011, 33: 858-64.
173. Altay O, Ulaş M. . Location determination by processing signal strength of Wi-Fi routers in the indoor environment with linear discriminant classifier. In *2018 6th International Symposium on Digital Forensic and Security (ISDFS)*. 2018: 1-4.
174. Lundervold AS, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Z Med Phys*. 2019, 29: 102-127.
175. Liang YY, Xu F, Guo Y, Wang J. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for parotid tumors, a systematic review and meta-analysis. *Clin Imaging*. 2018, 52: 36-43.
176. Zbären P, Schär C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope*. 2001, 111: 1989-92.
177. Juan CJ, Chang HC, Hsueh CJ, Liu HS, Huang YC, Chung HW, et al. Salivary glands: echo-planar versus propeller diffusion-weighted MR imaging for assessment of ADCs. *Radiology*. 2009, 253: 144-52.
178. Feng B, Xia X, Xu L, Hu C, Wang J, Zhang Z, et al. Deep-learning for diagnosis of parotid gland tumor on MR images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020, 108: 43-4.

