

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

TÜKÜRÜK BEZİ LEZYONLARININ SPEKTROSKOPİK ANALİZİ

Dt. Esra ÖNCÜ

Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU

ERZURUM
2025

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ LEZYONLARININ SPEKTROSKOPİK ANALİZİ

Dt. Esra ÖNCÜ

Tez Savunma Tarihi : 13.08.2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Kübra TÖRENEK AĞIRMAN (Atatürk Üniv.)

Jüri Üyesi : Doç Dr. Ebru ŞENER (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi Kurum Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Taner ARABACI

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tükürük Bezleri	3
2.1.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi	3
2.1.2. Tükürük Bezlerinin Hücresel Yapısı ve Histolojisi	6
2.1.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi	8
2.1.4. İçeriği ve Görevleri	9
2.2. Tükürük Bezi Lezyonları	9
2.2.1. Tükürük Bezi Lezyonlarının Patogenezi ve Klinik Önemi	9
2.2.2. Tükürük Bezi Lezyonlarının Sınıflandırılması	11
2.2.2.1. Neoplazik Oluşumlar (Tümörler)	14
2.2.2.1.1. Benign Tümörler.....	16
2.2.2.1.2. Malign Tümörler.....	23
2.2.2.2. Non-Neoplastik Oluşumlar	25
2.2.2.3. Duktal ve Epitelyal Proliferasyonlar.....	25
2.2.2.4. Lenfoid ve Hematolojik Oluşumlar	25
2.2.3. Tükürük Bezi Lezyonlarının Görüntüleme Yöntemleri.....	25

2.2.4. Tükürük Bezi Lezyonlarında Tedavi	26
2.3. Spektroskopi ve FTIR.....	28
2.3.1. Elektromanyetik Işın ve Genel Özellikleri	28
2.3.2 Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri	31
2.3.3. İnfrared (IR) Spektroskopisi	33
2.3.4. Azaltılmış Toplam Yansımali Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR): Tanım, Prensip ve Uygulamalar	36
2.3.4.1. ATR Kristalleri ve Numune Teması.....	38
2.3.4.2. ATR-FTIR'in Klinik, Farmasötik ve Biyomedikal Alanlardaki Uygulamaları	39
2.3.5. FTIR ve Tükürük Bezi Lezyonları İlişkisi.....	42
3. MATERYAL VE METOT.....	44
3.1. Çalışma Grubu ve Olgu Seçimi	44
3.2. Doku Örneklerinin Histopatolojik Analizi	46
3.3. Doku Örneklerinin ATR-FTIR Yöntemi ile Analizi	48
3.3.1. Örnek Hazırlama.....	48
3.3.2. ATR-FTIR Yöntemi ile Analizi.....	49
3.4. ATR-FTIR Spektrumlarının Kemometrik Analizi ve Makine Öğrenim Algoritmaları ile Dokuların Sınıflandırılması.....	51
3.4.1. Başarım Ölçütleri.....	52
4. BULGULAR.....	54
4.1. FTIR-ATR Analizleri	54
4.1.2. ATR-FTIR Spektral Karşılaştırma Analizi.....	55
4.1.3. ATR-FTIR Spektrumlarının Kemometrik Analiz ve Makine Öğrenim Algoritmaları ile Dokuların Sınıflandırılma Sonuçları.....	63
5. TARTIŞMA.....	69

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR	83
EKLER	93
EK-1. Etik Kurul Onay Formu	93



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı; değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve benden deneyimlerini esirgemeyen, manevi desteğini asistanlığım boyunca her an hissettiğim ve öğrencisi olduğum için gurur duyduğum kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU'na en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında değerlendirilen olguların numunelerini alan Doç. Dr. Ebru ŞENER'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), spektroskopik analizlerini yapan ve tezime bilgi ve donanımı ile destek olan Prof. Dr. Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU'na (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), birlikte çalışmaktan çok zevk aldığım, iş hayatını bana her geçen gün daha da sevdiren Dt. Nida KUZHEY ve Dt. Emin BALTAŞ'a, yanımda her zaman varlığını hissettiren biricik dostum Buse UYAR'a ve beni her zaman sabırla destekleyen, evlatları olduğum için daima gurur duyduğum canım anneme, babama ve bana en güzel ablalık duygularını yaşatan canım kardeşime çok ama çok teşekkür ederim.

Dt. Esra ÖNCÜ

ÖZET

Tükürük Bezi Lezyonlarının Spektroskopik Analizi

Amaç: Bu tez çalışmasındaki amaç pleomorfik adenom (PA) ve mukoepidermoid karsinom (MEK) gibi tükürük bezi lezyonlarının Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi ile biyokimyasal farklılıklarının incelenmesi ve makine destek algoritmaları ile sınıflandırılarak benign ve malign ayrımında FTIR'ın tanısallık potansiyelini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma grubu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, 2012-2025 yılları arasında farklı sebeplerden dolayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan alındı. Ön tanı almış olan PA ve MEK vakalarına ait parafin bloklar retrospektif olarak dahil edildi. 8 adet normal parotis (NP), 24 adet PA, 16 adet MEK tanısı konulmuş toplamda 45 adet numune alındı. Spektroskopik analizlerinin yapılması amacıyla Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı'na yönlendirildi ve FTIR ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda benign ve malign tükürük bezi tümörlerine ait FTIR spektrumları arasında belirgin farklılıklar tanımlandı. Özellikle nükleik asit, protein ve lipitlere ait bantlarda anlamlı spektral değişiklikler gözlemlenmiştir. FTIR spektroskopisinin tanısallık ayırt ediciliği desteklenmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, FTIR spektroskopisinin tükürük bezi lezyonlarında biyokimyasal farklılıkları ortaya koymada non-invaziv, yorumlayıcı etkisinden uzak bir yöntem olarak kullanılabileceğini ve destek vektör makineleriyle kullanıldığında etkili bir yöntem olarak klinik tanıda büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezi, neoplazm, ftir, spektroskopi

ABSTRACT

Spectroscopic Analysis of Salivary Gland Lesions

Aim: The aim of this thesis is to investigate the biochemical differences between salivary gland lesions such as pleomorphic adenoma (PA) and mucoepidermoid carcinoma (MEK) using Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy and to classify them using machine learning algorithms in order to reveal the diagnostic potential of FTIR in distinguishing between benign and malignant lesions.

Material and method: The working group obtained samples from patients who visited Atatürk University Faculty of Medicine Hospital between 2012 and 2025 for various reasons from the archives of the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Atatürk University. Paraffin blocks belonging to PA and MEK cases with preliminary diagnoses were included retrospectively. A total of 45 samples were collected, including 8 normal parotid (NP), 24 PA, and 16 MEK diagnoses. They were sent to the Department of Analytical Chemistry at Atatürk University Faculty of Pharmacy for spectroscopic analysis, and FTIR measurements were performed.

Results: The study identified significant differences between FTIR spectra of benign and malignant salivary gland tumors. In particular, significant spectral changes were observed in the bands associated with nucleic acids, proteins, and lipids. The diagnostic discriminatory power of FTIR spectroscopy was supported.

Conclusion: The findings indicate that FTIR spectroscopy can be used as a non-invasive, interpretive method for revealing biochemical differences in salivary gland lesions, and that when used with support vector machines, it is an effective method that is of great importance in clinical diagnosis.

Key Words: salivary gland, neoplasm, ftir, spectroscopy

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BMP	: Kemik morfojenik protein
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAF	: Kanserle ilişkili fibroblast
CD9	: Farklılaşma kümesi 9
CEPA	: Ex-pleomorfik adenom
CMV	: Sitomegalovirüs
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein bar virüs
ECOC	: Hata düzeltici çıktı kodları
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FTIR	: Fourier transform infrared
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
H&E	: Hematoksilen eozin
HCA	: Hiyerarşik kümeleme
IR	: İnfrared
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KIBT	: Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
KNN	: K-en yakın komşu algoritması
MEK	: Mukoepidermoid karsinom
MMA	: Matriks-metalloproteinaz
MR	: Manyetik rezonans
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NM23	: Metastaz baskılayıcı gen

NP	: Normal parotis dokusu
OPLS-DA	: Ortogonal kısm en küçük kareler diskriminant analizi
PA	: Pleomorfik adenom
PCA	: Temel bileşen analizi
PLAG1	: PA geni 1
QATR	: Quest attenuated total reflectance
RNA	: Ribonükleik asit
SGC	: Tükürük bezi karsinomları
SMA	: Düz kas aktini
SOX10	: SRY-box transkripsiyon faktör
STIR	: Kısa tauinversiyon iyileşmesi
SVM	: Destek vektör makineleri
US	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi	4
Şekil 2.2. Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi, bez yapısı ve başlıca görevleri	5
Şekil 2.3. Facial ve glossofaringeal sinirlerin innerve ettiği majör bezlerin konumları...	6
Şekil 2.4. Tükürük bezi yapısının şematik gösterimi	7
Şekil 2.5. Tükürük bezi gelişim şematizasyonu	8
Şekil 2.6. Tükürük bezi karsinomlarında tümör mikroçevresi	11
Şekil 2.7. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1972'den 2022'ye kadar bildirilen tükürük bezi neoplazmları	14
Şekil 2.8. Pleomorfik adenom ayırt edici özelliklerinin şematik gösterimi	18
Şekil 2.9. PA marker reaksiyonları.....	22
Şekil 2.10. MEK Belirteci Reaksiyonları	24
Şekil 2.11. Elektromanyetik Spektrum.....	31
Şekil 2.12. Gerilme Titreşimleri A) simetrik B) asimetrik.....	34
Şekil 2.13. Bükülme Titreşimleri A) Düzlem içi (makaslama ve sallanma) B) Düzlem dışı (burkulma ve salınma).....	35
Şekil 2.14. FTIR sisteminin sematik gösterimi	37
Şekil 3.1. Çalışmalarda kullanılan ışık mikroskobu	45
Şekil 3.2. Çalışmalarda kullanılan bazı mukoepidermoid karsinom histolojik kesitleri	46
Şekil 3.3. Çalışmalarda kullanılan bazı pleomorfik adenom histolojik kesitleri.....	47
Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan normal bir parotis dokusunun histolojik kesiti	48
Şekil 3.5. Alınan doku örneklerinin sınıflandırılarak ayrılması	49
Şekil 3.6. Shimadzu IRSpirit FTIR Spektrofotometre	49
Şekil 3.7. QATR (Quest Attenuated Total Reflectance)	50

Şekil 4.1. Normal parotis dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4.2. Pleomorfik adenom dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu .	54
Şekil 4.3. Mukoepidermoid karsinom dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu	55
Şekil 4.4. NP, PA ve MEK temsili örneklerinin karşılaştırmalı ATR-FTIR spektrumları.....	56
Şekil 4.5. OPLS-DA yöntemine dayalı 3, 2 ve 1 boyut indirgeme sonuçları A) 3 boyutlu dağılım grafiği B) 2 boyutlu dağılım grafiği, C) 1 boyutlu dağılım grafiği	65
Şekil 4.6. KNN ve SVM sınıflandırma yöntemlerine ait karşılaştırmalı confusion matrisleri.....	67

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün tükürük bezi lezyonları 2017 sınıflaması.....	13
Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün tükürük bezi lezyonları 2022 sınıflaması.....	13
Tablo 2.3. Biyolojik FTIR bant spektrum frekansları ve karşılık geldiği moleküler yapılar	42
Tablo 4.1. Farklı doku tiplerinin 3300 cm ⁻¹ civarındaki absorpsiyon değerlerine göre yorumlanması.....	57
Tablo 4.2. Farklı doku örneklerinin 2800–3000 cm ⁻¹ dalga boyu aralığında gösterdiği absorpsiyon seviyelerinin yorumlanması.....	58
Tablo 4.3. Farklı doku örneklerinin 1700–1600 cm ⁻¹ bölgesindeki absorpsiyon değerlerine göre sekonder protein yapısı ve stabilitesi açısından yorumlanması.....	59
Tablo 4.4. Farklı dokularının 2800–3000 cm ⁻¹ aralığındaki FTIR absorpsiyon verilerine göre protein yapısı ve konformasyon özelliklerinin yorumlanması.....	60
Tablo 4.5. Farklı doku tiplerinin 1250–1000 cm ⁻¹ aralığındaki absorpsiyon şiddetine göre fosfodiester ve karbonhidrat yapılarının bütünlüğüne ilişkin yorumlanması.....	62
Tablo 4.6. Farklı doku tiplerinin 900–600 cm ⁻¹ aralığındaki FTIR absorpsiyon değerlerine göre mineral matris yapısı ve kalsifikasyon düzeylerinin yorumlanması.....	63
Tablo 4.7. OPLS-DA yöntemine dayalı boyut indirgeme düzeylerinde sınıf ayırım performansı	66
Tablo 4.8. Sınıflandırma modellerine göre NP, PA ve MEK doku gruplarına ait kesinlik, duyarlılık ve F1-skoru değerleri	68

Tablo 4.9. 6 katlı çapraz validasyon yöntemi ile SVM ve KNN modellerinin	
karşılaştırmalı sınıflandırma başarıları.....	68



1. GİRİŞ

Tükürük, ağız mukozasını nemlendiren ve oral bölgeyi dış faktörlere karşı koruyan biyokimyasal bir ortam oluşturur (Phan vd., 2023). Tükürüğün ortalama %95'i majör bezler, %5'i ise minör tükürük bezleri tarafından salgılanır (Toan & Ahn, 2021). Majör tükürük bezleri; parotis, submandibular ve sublingual bezlerden oluşurken, minör tükürük bezleri sirkumvallat papillalardaki bukkal, lingual, palatal ve Von Ebner bezleri gibi ağız boşluğunun etrafına dağılmış olarak bulunan küçük bezlerden oluşur (Suzuki vd., 2021).

Tükürük bezi lezyonları; farklı oranlarda görülen, histolojik olarak farklılıklar gösteren, önceden kestirilemeyen biyolojik davranışlara sahip nadir görülen baş-boyun neoplazmlarıdır (Faur vd., 2024). Tükürük bezlerinin karmaşık histolojik yapısı sebebiyle anatomik bölgelerden bağımsız ve farklı özellikler gösteren tümörler gelişebilir (Faur vd., 2024). Pleomorfik adenom (PA), tükürük bezlerinin en sık görülen benign tümörüdür ve tüm tükürük bezi neoplazmlarının 2/3'ünü kapsar (Almeslet, 2020; Kalwaniya vd., 2023). Mukoepidermoid karsinom (MEK) ise genellikle parotis bezlerinde ve damaktaki bezler olmak üzere minör tükürük bezlerinde tutulum gösteren ve tükürük bezi tümörlerinde en sık görülen malign tümörüdür (Kalogirou vd., 2025). Tükürük bezi neoplazmlarında tercih edilen tedaviler tümörün benign ve malign olmasına göre bazı ufak farklılıklar barındırır (Kalwaniya vd., 2023).

Azaltılmış Toplam Yansımali Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) moleküllerin kızılötesi ışığı absorplama özelliklerine dayanan, hem kalitatif hem de kantitatif bilgi elde etmeye olanak tanıyan güçlü bir analitik tekniktir. Bu yöntem, moleküllerdeki bağların titreşim ve dönme enerji seviyelerindeki değişiklikleri ölçerek bileşenlerin kimyasal yapısı, fonksiyonel grupları ve bağ yapıları hakkında bilgi verir.

Bu tez çalışmasında; pleomorfik adenom ve mukoepidermoid karsinom gibi tükürük bezi lezyonlarının Fourier Transform Infrared spektroskopisi (FTIR) ile biyokimyasal farklılıklarının incelenmesi ve makine destek algoritmaları ile sınıflandırılarak benign ve malign ayrımında FTIR'ın tanısal potansiyelini ortaya koyması hedeflenmiş ve yüksek oranda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tükürük Bezleri

Tükürük bezleri, salgı üretimini ve bu salgının kanallar aracılığıyla oral bölgeye iletimini sağlayan orofasial komplekse ait anatomik oluşumlardır (Porcheri vd., 2020; Suzuki vd., 2021). Birden fazla yapısal özelliğe sahip kanal ve asinüs anatomisine sahiptir ve bu yapıların çevresi mezenkimal stroma ile sarılıdır (Costa vd., 2024).

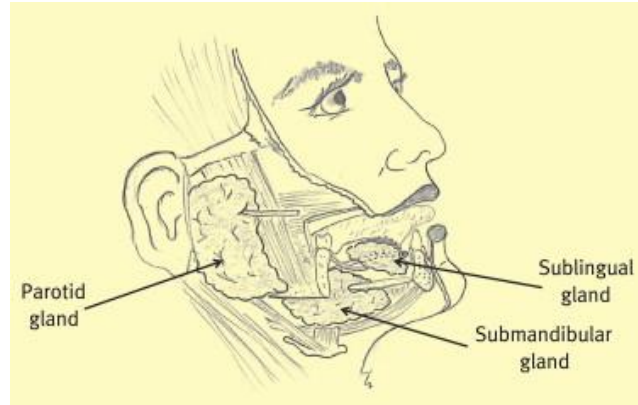
Tükürük, ağız mukozasını nemlendiren ve oral bölgeyi dış faktörlere karşı koruyan biyokimyasal bir ortam oluşturur (Phan vd., 2023). Berrak görünümde, hafif asidik özellik gösteren, muko-seröz bir ekzokrin salgıdır. Büyük ve küçük bezlerden gelen sıvılar, oral bakteriler ve dişeti oluşu sıvısından gelen salgıların kombinasyonu ile oluşur (Humphrey & Williamson, 2001). Oral bölgede oluşabilecek enfeksiyonları engellemek amacıyla antimikrobiyal ve tamponlama fonksiyonuna destek olan elektrolitler, enzimler, musinler ve diğer farklı içerikleri salgırlar (Piraino vd., 2021).

Tükürüğün ortalama %95'i majör bezler, %5'i ise minör tükürük bezleri tarafından salgılanır (Toan & Ahn, 2021). Majör tükürük bezleri; parotis, submandibular ve sublingual bezlerden oluşurken, minör tükürük bezleri sirkumvallat papillalardaki bukkal, lingual, palatal ve Von Ebner bezleri gibi ağız boşluğunun etrafına dağılmış olarak bulunan küçük bezlerden oluşur (Suzuki vd., 2021).

2.1.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi

Parotis bezi insanlardaki en büyük tükürük bezidir, mastoid çıkıntı ve sternocleidomastoid kasının birleştiği noktada kulağın hemen ön tarafında ve kafatası tabanının arkasında yer alır. Salgıladığı tükürük, üst ikinci molar diş hizasında Stenon kanalı aracılığıyla oral bölgeye açılır. Bez mandibular ramusa sarılı şekilde yüzeyel ve derin lob olarak iki ayrı parçadan oluşur. İki lob arasında digastrik, stylohyoid ve pterygoid kaslar ve styloid çıkıntı ile bezden ayrılan fasial sinir bulunur. Derin lobda baş

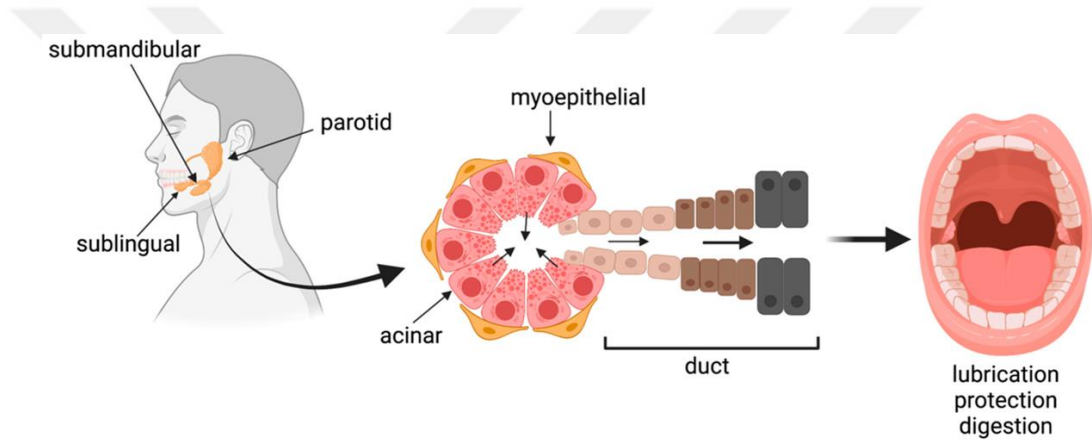
ve boyun bölgesine kan desteği sağlayan 9. ve 12. kranial sinirler vardır ve bu sinirler iç juguler ven ile iç karotis arterin üstünde yer alır. İnsanlarda %20 oranında masseter kasın üzerinde ön bölgede yerleşim gösteren, hem seröz hem müköz salgılanma yapan aksesuar bir parotis bezi bulunur. Tükürük bezleri arasında büyüklük açısından ikinci sırada submandibular bez yer alır. İki adet digastrik kasın ön ve arka karınları arasında, mandibulanın alt bölgesinde bulunur ve mylohyoid kasın arka kenarıyla birbirine bağlanan iki lobdan meydana gelir (Chibly vd., 2022). Derin lob, hipoglossal sinire paralel uzanım gösteren dil altındaki karunkülde frenilum linguaenin laterali boyunca ağız boşluğuna açılan yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve 1.5 mm çapında olan Wharton kanalına bağlanır (Chibly vd., 2022; Yazbeck vd., 2023). Wharton kanalının lateralinde yer alan sublingual bez, submandibular bezin ön lobunun anterior kısmında submukozal olarak bulunur. Sublingual bez; Wharton kanalı ve ağız tabanına bağlantı sağlayan birçok küçük yapıda kanala sahiptir (Chibly vd., 2022) (Şekil 2.1) (Abor Varga, 2012)



Şekil 2.1. Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi

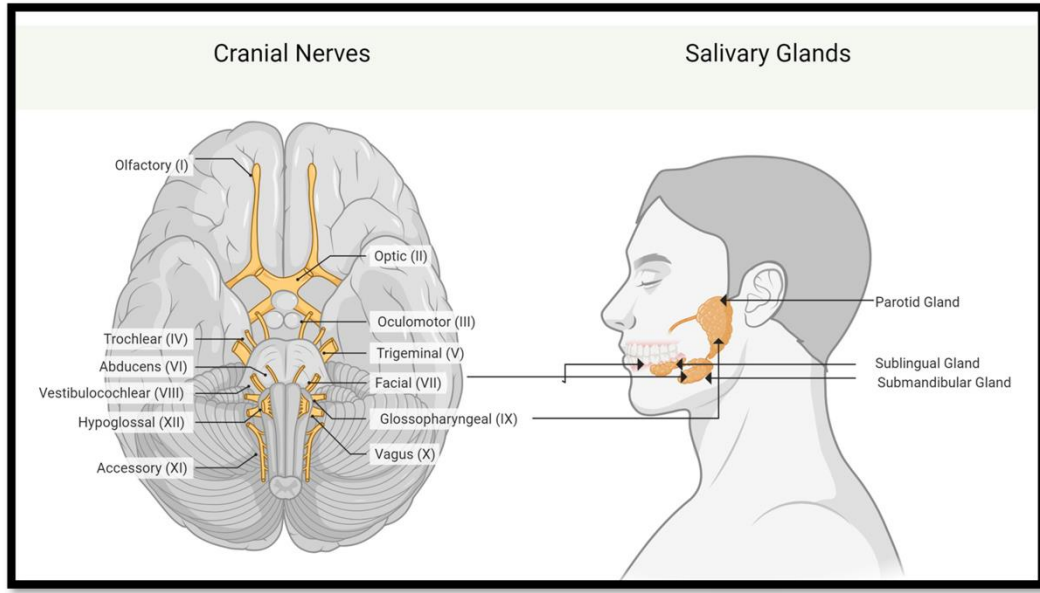
Minör tükürük bezleri mikroskopik olarak görünür ve ağız içerisinde dudaklar, yanak mukozası, damak, dil gibi anatomik bölgeler ve aerodigastirik bölgelerde yer alır. Salgılar ana olarak mukus yapısındadır fakat hem seröz hem de salgılayıcı asinöz hücrelere de sahiptir. Alt dudakta bulunan minör tükürük bezleri sayesinde biyopsi alınabilir ve bazı hastalıkların teşhisinde belirteç görevini üstlenir (Chibly vd., 2022).

Tükürük bezlerinde asiner, duktal, miyoepitelyal, nöronal, lenfatik ve endotel hücreler gibi birden fazla hücre tipi mevcuttur (Suzuki vd., 2021). Tükürük bezlerinin genel yapısı, proteinleri ve sıvıların sekrete edilmesini sağlayan asiner hücrelerden ve tükürüğün kompozisyonunu düzenleyen ve bu üretilen sıvının oral bölgeye iletimini sağlayan kanal hücrelerinden meydana gelir (Piraino vd., 2021). Asiner hücre üniteleri, beslenmeyi ve atılımı sağlayan kan damarları, salgıların düzenlenmesini kontrol etmede büyük öneme sahip olan sinirler ve diğer destekleyici yapıları saran miyoepitelyal hücrelere de sahiptir (Piraino vd., 2021). (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi, bez yapısı ve başlıca görevleri

Tükürük bezlerinin sinirsel kontrolü otonom sinir sistemi aracılığıyla sağlanır. Kranial sinirler yoluyla parasempatik uyarılma tükürük salgılanmasını artırır. 9. kranial sinir olan glossofaringeal sinir parotis innervasyonunu sağlarken, 7. kranial sinir olan fasial sinir ise submandibular ve sublingual bezlerin innervasyonunu gerçekleştirir (Rose vd., 2024) (Şekil 2.3.) (Rose vd., 2024).

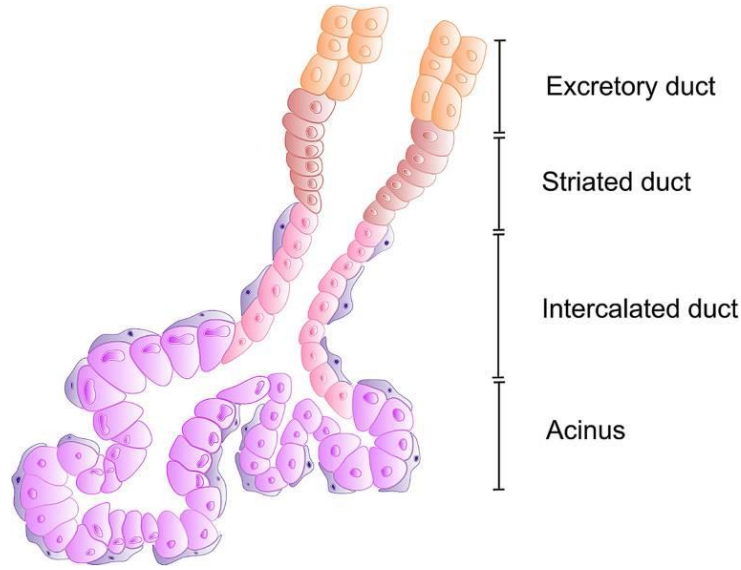


Şekil 2.3. Facial ve glossofaringeal sinirlerin innerve ettiği majör bezlerin konumları

Elektrolit sekresyonu öncelikle parasempatik aktivite ile olurken, protein sekresyonu ise nispeten sempatik uyarımla oluşur. İki regülatör yol arasında önemli bir çapraz ilişki ve bağlantı vardır (Abor Varga, 2012).

2.1.2. Tükürük Bezlerinin Hücresel Yapısı ve Histolojisi

Tükürük bezlerinin histolojik yapısı lüminal (asiner ve duktal) ve ablüminal (myoepitelyal ve bazal) hücreler olmak üzere iki tipten oluşur. Tükürük bezleri lobüllere ayrılmış bir yapıdadır ve bunlara adenomer adı verilir. Adenomerler birkaç hücre şeklinden oluşur. Bunlar; asiner (mukoz ve seroz), myoepitelyal, bazal ve duktal (interkalar, çizgili, boşaltım) hücrelerdir (Rose vd., 2024). Asiner hücreler tükürük bezleri parankimasının majör salgı bileşenidir. Sebebi ise tükürüğü üretir, salgılar, ardından üç farklı bölgede ardışık kanallar aracılığıyla değiştirilir ve iletilir. Bu kanallar ara kanal, çizgili kanal ve salgıyı oral bölgeye ileten boşaltım kanallarıdır. Myoepitelyal hücreler, asiner ve kanal hücrelerinin etrafını salar ve salgılarının boşaltılmasını kolaylaştırmak amacıyla nöral uyarılara yanıt olarak kasılır (Chibly vd., 2022). (Şekil 2.4) (Costa vd., 2024)

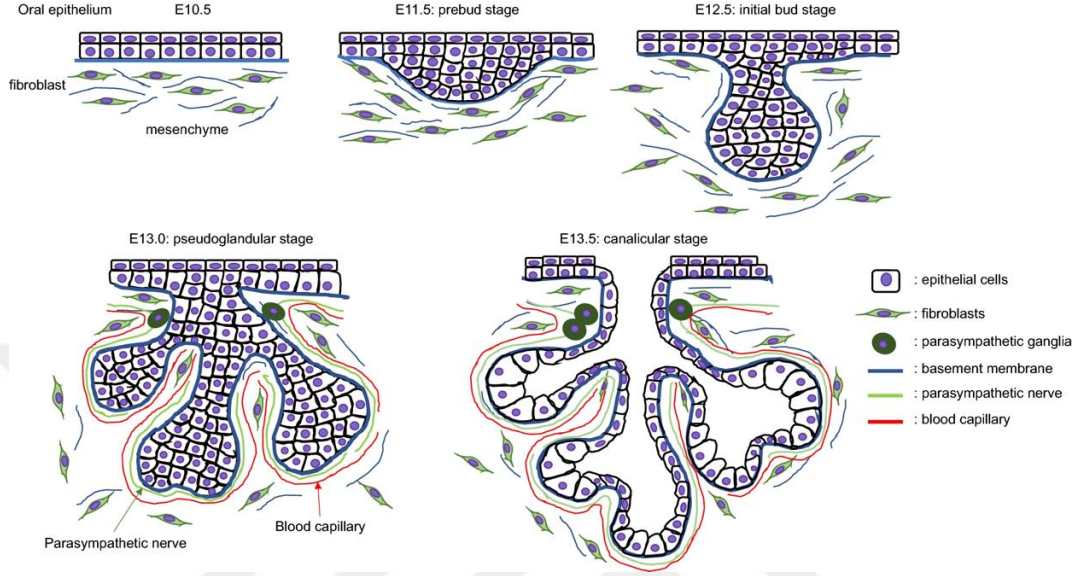


Şekil 2.4. Tükürük bezi yapısının şematik gösterimi

Tükürük bezlerinin tanısı rutinde hematoksil-e-eozin (H&E) boyası ile yapılır ve doğruluğu arttırmak amacıyla immünohistokimya kullanılır (Meyer vd., 2021). Fibroblast büyüme faktörleri mezenşim doku ve epitel doku arasında iletişim görevini üstlenir. Kemik morfojenik proteinleri (BMP) ve diğer büyüme faktörleri (TGF-beta) hücreler seviyede büyümeyi ve çoğalmayı etkinleştirir. Sinyal yollarından ise sonic hedgehog sinyal yolu, tükürük bezi morfogenezinde rol alır (Rose vd., 2024). E-kadherinler, embriyonik gelişimin belirli bir evresine kadar epitel projenitör hücrelerin asiner veya kanalların hücre farklılaşmasının tespit edilmesinde ve olgunlaşması için gerekli olan glandüler yapıların büyüme ve gelişimini belirlemede büyük öneme sahiptir (Sisto vd., 2022).

Tükürük bezi mikroçevresinde ise bazal membran ve hücre dışı matriks hem sempatik hem de parasempatik uyarılarla gelen otonom innervasyonu sağlar, farklı yapıdaki bağışıklık hücrelerini, yağ ve kas dokusunu ve damar sistemini içerir (Chibly vd., 2022). Tükürük bezi histolojik gelişim aşamalarında sırasıyla oral epitel kalınlaşır ve mezenşim içerisine invaze olur (tomurcuk öncesi evre). İlk oluşan tomurcuk gelişimine devam eder, uzamaya başlar (tomurcuk evresi) ve daha sonra diğer tomurcukların

oluşması ile dallanma meydana gelir (pseudoglandular evre). Kanallarda tabakaların merkezinde lümenler oluşur ve bunlar terminal tomurcuklara farklılaşır (kanaliküler evre ve terminal tomurcuk evresi) (Suzuki vd., 2021) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Tükürük bezi gelişim şematizasyonu

2.1.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

İnsan tükürük bezleri günde ortalama 0,5- 1,5 litre tükürük üretir ve bu tükürüğün %99,5'i su, %0,3'ü protein ve %0,2'si organik ve inorganik yapıların karışımından oluşur (Suzuki vd., 2021). Tükürük yapısındaki elektrolit ve proteinlerin salgılanmasındaki denge önemlidir. Tükürük içerisinde var olan proteinler sürekli olarak üretim halindedir ve hücre içerisinde salgı granüllerinde depolanmış olarak bulunur. Tükürük üretim aşaması aktif enerji gerektiren iki aşamalı bir işlemdir. İlk aşamada asiner bez parankiminden lümenal terminal uç bölgeye izotonik yapıda birincil tükürük salgılanır. Oluşturulan tükürük daha sonra elektrolit reabsorpsiyonu ile değiştirilerek kanalda hipotonik salgıya dönüştürülür (Abor Varga, 2012). Parotis bezi en büyük tükürük bezi olup amilaz içeren seröz yapıdaki uyarılmış tükürüğün çoğunluğunu salgılar. Submandibular bez istirahat durumunda seröz ve müköz salgının karışımı olan bazal tükürük akışını, sublingual bez ise tamamıyla tükürük mukusundan zengin yapıdaki

mukoza tükürüğünü salgılar (Chibly vd., 2022). Uyarılmamış durumda iken submandibular bez toplam tükürüğün ortalama 2/3'ünü üretirken, uyarılmış durumda ise parotis bezi tüm tükürüğün majör üretim yapan bezi haline gelir ve toplam tükürük hacminin yarısını üretir (Yazbeck vd., 2023). Ağız içerisinde oral bölgeye dağılmış olarak bulunan minör tükürük bezleri kalan salgının üretilmesine katkı sağlar (Chibly vd., 2022).

2.1.4. İçeriği ve Görevleri

Tükürük; su, elektrolitler, antimikrobiyal ajanlar, enzimler ve büyüme faktörlerinden oluşur. Bu içerikler kayganlaştırıcı etki göstererek konuşmayı, çiğnemeyi ve yutmayı rahatlatır, besinlerin sindiriminin başlamasını sağlar. Bu sebeple oral bölgeye sekrete edilen tükürük, ağızdaki fizyolojik koşulların idame ettirilmesi için önemli olup (Abor Varga, 2012) tükürük salgısındaki antibakteriyel, antiviral ve antifungal özellikler oral bölgenin dengeli bir pH ortamında kalmasını sağlar ve aynı zamanda dişlerdeki demineralizasyonun önüne geçer (Phan vd., 2023). İçerisinde barındırdığı sinir büyüme faktörü (NGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve histatinler gibi çok sayıda sinyal molekülü sayesinde oral mukoza ve özefageal bölgedeki yaraların iyileşmesini sağlar. Tükürük; içerdiği peptidler, iyonlar ve ilaç/metabolit bozulma ürünleri açısından moleküler düzeyde bir çözücü görevi görmektedir. Bu sayede organizmanın fizyolojik ve patolojik durumu hakkında bilgi vererek ortaya çıkan herhangi bir hastalığın teşhisine yardımcı olur. Tükürük aynı zamanda viral enfeksiyonlar için bir rezervuar görevi üstlenir ve virütik hastalıkların teşhis edilmesinde tükürükten yararlanılır (Chibly vd., 2022).

2.2. Tükürük Bezi Lezyonları

2.2.1. Tükürük Bezi Lezyonlarının Patogenezi ve Klinik Önemi

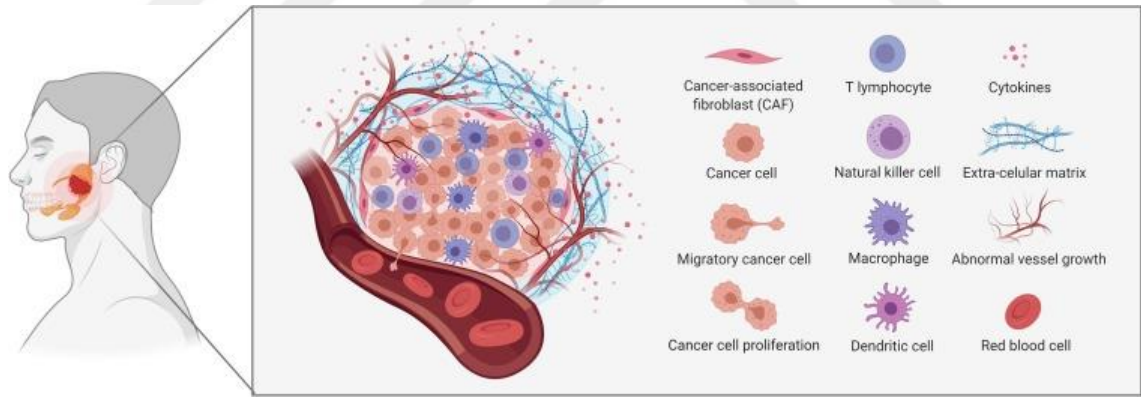
Tükürük bezi lezyonları; farklı oranlarda görülen, histolojik olarak farklılıklar gösteren, önceden kestirilemeyen biyolojik davranışlara sahip nadir görülen baş-boyun

neoplazmlardır (Faur vd., 2024). Baş ve boyundaki neoplastik lezyonların yaklaşık %3-6'sı tükürük bezi kaynaklıdır (Stefanakis vd., 2023). Klinik seyri basitten agresif görünümüne kadar ilerleyen farklılıklar gösterir ve ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sebep olabilirler (Steuer vd., 2023). Tükürük bezi neoplazmlarının gelişimi, çevresel ve genetik etki gibi birden çok faktöre bağlı olup bunlar iyonize radyasyon, kimyasal temas, obezite, oto-immün hastalıklar ve viral enfeksiyonlardır. Fakat bu etmenler ve tükürük bezi neoplazmları arasında doğrudan bir bağlantı tam anlamıyla kurulamamıştır (Steuer vd., 2023). Tükürük bezlerinin fazla ışınlanmaya maruz kalması sonucu meydana gelen bozukluklar, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve kanser tükürük bezlerinin görevini yerine getirmesine engel olur, bezin işlevi ortadan kalkar. Bu durum konuşma, tat alma, beslenme gibi fonksiyonların bozulmasına da sebep olur (Porcheri vd., 2020). Tükürük bezlerinin karmaşık histolojik yapısı sebebiyle anatomik bölgelerden bağımsız ve farklı özellikler gösteren tümörler gelişebilir. Tükürük bezi tümörleri anatomik dağılım açısından bakıldığında en sık parotis bezinde lokalize olmaktadır; bu oran literatürde %64 ile %80 arasında değişiklik göstermektedir. Submandibular bezde bu oran %7 ile %15 gibi daha düşük karşımıza çıkmaktadır. Parotis bezinde oluşan tümörlerin yaklaşık dörtte biri (%25) malign özellikler taşırken; sublingual bez ve minör tükürük bezleri gibi daha az yaygın bölgelerde görülen (%1 ile % 23'lük bir oran) tümörlerin büyük çoğunluğu malign yapıda ortaya çıkmaktadır.

Tükürük bezi tümörleri yerleşim yerlerine göre farklı biyolojik özellikler gösterebilir ve tedavi planlamasında bu durumun göz önünde bulundurulması gerekir. Benign lezyonlarda en sık pleomorfik adenom (PA) bu grupta %65 oranında görülür, malign tümörlerde ise en sık görülen tümörler mukoepidermoid karsinom (MEK) ve adenoid kistik karsinomdur (Faur vd., 2024). Tükürük bezi tümörleri genellikle 40 yaş üzerinde hastalarda ortaya çıkar, cinsiyet dağılımı kadın ve erkekte eşittir fakat bazı daha

yaygın görülen tümörlerde özellikle PA vakaları kadınlarda erkeklere oranla 1.4 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Minör tükürük bezlerindeki tümörler daha az sıklıkla görülse de bunlar çoğunlukla malign yapıda tümörlerdir. Sublingual bezde oluşan bir tükürük bezi tümörü hemen hemen her zaman malign özelliğindedir (Speight & Barrett, t.y.).

Tükürük bezi karsinomları (SGC) ender görülen ve yüksek oranda heterojen mikroskobik özellikte görünüm ve biyolojik davranış sergileyen bir kanser grubudur (Galib vd., 2023). SGC de diğer tümörler gibi kötü huylu heterojen bir topluluktan ve farklı bağışıklık hücreleri, kanserle ilgili fibroblastlar (CAF'ler), sitokinler, kemokinler, hücre dışı matriks proteinleri ve matriks metalloproteinazlardan (MMP) meydana gelir. Bunlara topluca tümör mikroçevresi adı verilir ve tümör mikroçevresi tükürük bezindeki kanser hücreleri için yuva görevi görerek onları organizmaya bağlar (Egal vd., 2022) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Tükürük bezi karsinomlarında tümör mikroçevresi

2.2.2. Tükürük Bezi Lezyonlarının Sınıflandırılması

Tükürük bezi patolojilerinin doğru kategorize edilmesi, tedavi yönteminin seçilmesi ve prognozun tespit edilmesi için büyük önem arz eder. Özellikle moleküler düzeydeki tanı yöntemlerinin ilerlemiş olması, sınıflandırmayı zorlaştıran yeni alt tiplerin bulunmasına imkan tanır (Żurek vd., 2023). Bir hastalığın doğru şekilde kategorize edilmesi, buna uygun ideal tedavi yönteminin seçilebilmesi ve prognozun

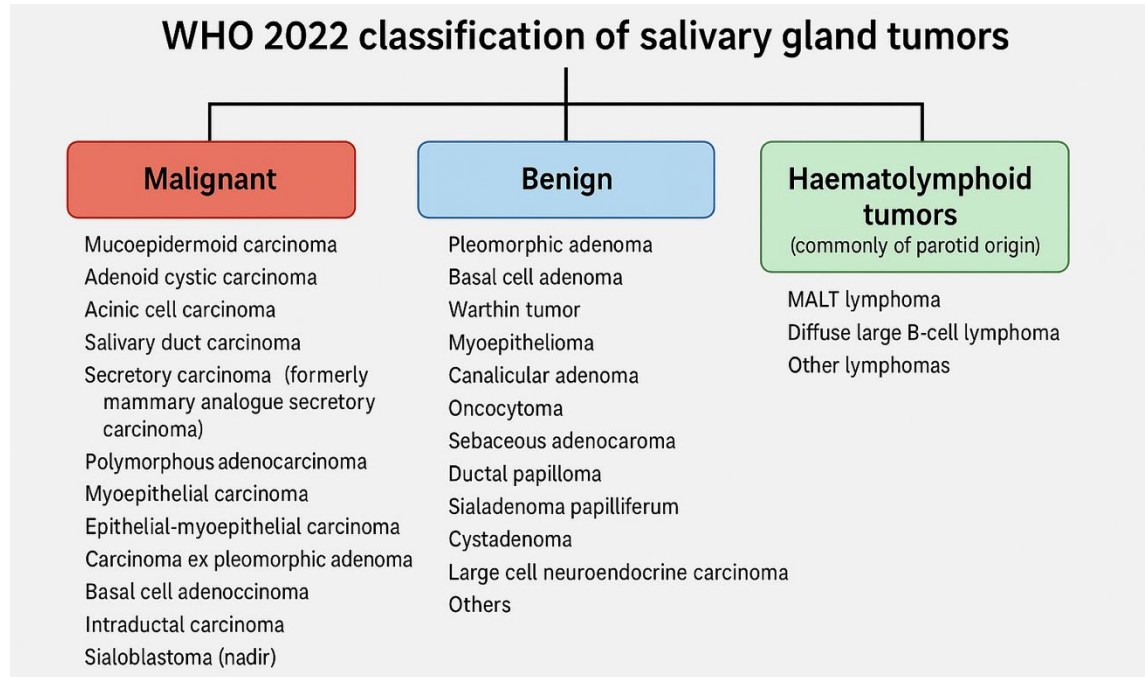
belirlenebilmesi açısından çok büyük öneme sahiptir (Žurek vd., 2023). Tükürük bezi tümörlerinde genel sınıflama bezin köken aldığı kaynağa ve histopatolojik derecesine göre yapılır (Mueller vd., 2022). Tanı prosedürlerinde klinik muayeneye ek olarak bilgisayar destekli tanı araçları hekimlerin tıbbi görüntüleri daha ideal ve doğru şekilde değerlendirmesine yardımcı olmak amacıyla geliştirilmektedir. Fakat bu araçlar genellikle özel bilgi ve donanım gerektiren ve özel merkezlerde bulunan cihazlardır (Faur vd., 2024).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflandırması'nın 5. baskısında belirtilen "Tükürük Bezleri" bölümünde 15 adet benign ve 21 malign epitel neoplazmı, 1 adet benign mezenkimal tümör ve 2 adet neoplazma dışı epitel lezyonundan bahsedilmiş olup bunların büyük bir kısmı WHO Editör Kurulu Toplantısında tartışılmış ve oybirliği ile kabul edilmiştir (Skalova & Hycza, 2023). WHO son baskısında aynı zamanda dört kategoriye ayrılan 39 adet tükürük bezi patolojisine vurgu yapmaktadır. Bunlar neoplastik olmayan epitel lezyonlar, kötü ve iyi huylu epitel tümörleri ve tükürük bezlerine ait mezenkimal tümörlerdir (Žurek vd., 2023). (Tablo 2.1.) (Gökçe & Beyhan, 2022) (Tablo 2.2.) (WHO Head and Neck Tumours, 5th ed., 2022)

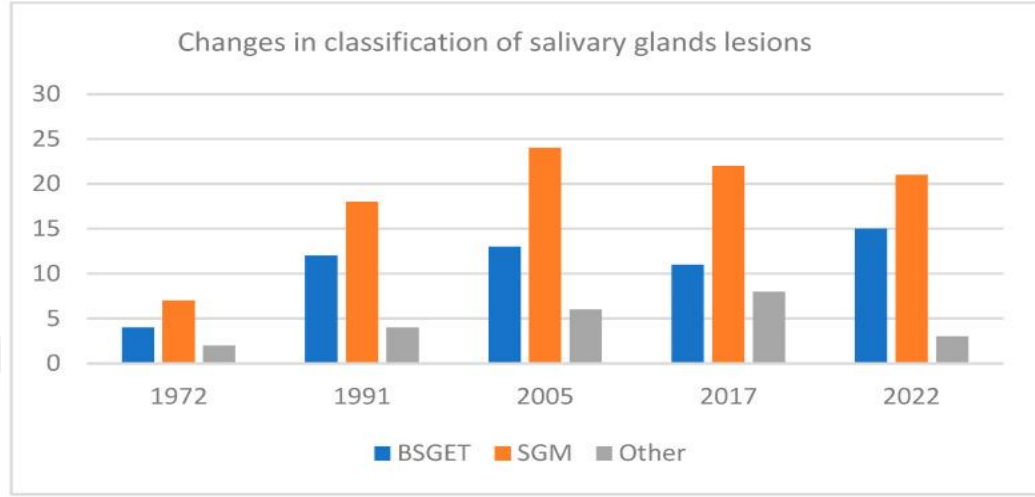
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün tükürük bezi lezyonları 2017 sınıflaması

Malignant tumors	Benign tumors
Mucoepidermoid carcinoma	Pleomorphic adenoma
Adenoid cystic carcinoma	Myoepithelioma
Acinic cell carcinoma	Basal cell adenoma
Polymorphous adenocarcinoma	Warthin's tumor
Clear cell carcinoma	Oncocytoma
Basal cell adenocarcinoma	Lymphadenoma
Intraductal carcinoma	Cystadenoma
Adenocarcinoma, NOS	Sialadenoma papilliferum
Salivary duct carcinoma	Ductal papillomas
Myoepithelial carcinoma	Sebaceous adenoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma	Canalicular adenoma and other ductal adenomas
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	Non-neoplastic epithelial lesions
Secretory carcinoma	Sclerosing polycystic adenosis
Sebaceous adenocarcinoma	Nodular oncocytic hyperplasia
Carcinosarcoma	Lymphoepithelial sialadenitis
Poorly differentiated carcinoma	Haemangioma
Lymphoepithelial carcinoma	Lipoma/sialolipoma
Squamous cell carcinoma	Nodular fasciitis
Oncocytic carcinoma	Haematolymphoid tumors
Sialoblastoma	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün tükürük bezi lezyonları 2022 sınıflaması



1972'den 2022'ye kadar 11 ile 36 arasında neoplazm bildirilmiş olup tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılmasının ne şekilde ve nasıl net kategorize edileceği hakkında hala tartışmalar devam etmektedir (Faur vd., 2024). (Şekil2.7.)



Şekil 2.7. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1972'den 2022'ye kadar bildirilen tükürük bezi neoplazmları

BSGET: Tükürük bezi benign tümörleri SGM: Tükürük bezi maligniteleri
Diğer: Epitel olmayan, yumuşak doku, lenfoid, sekonder veya sınıflandırılmamış tükürük bezi lezyonları

2.2.2.1. Neoplazik Oluşumlar (Tümörler)

Tükürük bezi tümörleri majör tükürük bezlerinden (parotis, submandibular, sublingual) ve oral mukoza ile üst aerodigestif yolda bulunan çok sayıdaki minör tükürük bezlerinden kaynaklanan (Stenman vd., 2022), baş ve boyun bölgesinde nadir görülen (Kalwaniya vd., 2023), kompleks bir değerlendirme gerektiren ve histolojik farklılıkların geniş bir alanda yer bulduğu tümör grubudur (Faur vd., 2024). Baş boyun cerrahisini ilgilendiren tüm branşlarda en zorlayıcı alanlardan biridir. Bu tümörlerin çoğu iyi huyludur, ilk teşhis edildikleri yıldan birkaç yıl sonrasında kötü huylu tümöre dönüşüm gösterebilirler. Daha önce radyasyona maruz kalınması, tükürük bezi tümörlerinin gelişmesinin en sık nedeni olup viral enfeksiyonlar ve uzun süreli kimyasal maruziyeti de risk faktörleri arasında değerlendirilir. Risk faktörleri kalıtsal ve çevreseldir. Genetik yatkınlığın bulunması, sigara kullanımı, toksinlere maruziyetin bulunması etiyolojik

sebepler arasındadır. (Kalwaniya vd., 2023; Porcheri vd., 2020). Yıllık görülme sıklığı 100.000’de 7.03- 8.58 arasındadır. Benign tümörler orta ve ileri yaşlarda rapor edilirken; malign tümörler ise daha çok yaşlı hastalarda bildirilmiş olup tutulumlarda sağ-sol ayrımı yaptığı belirtilen bir çalışma mevcut değildir (Kalwaniya vd., 2023).

Parotis bezi kanserden en fazla etkilenen bezdir, submandibular bez ve minör tükürük bezleri sırayı takip eder, sublingual bezde kansere ise daha az sıklıkta rastlanır (Porcheri vd., 2020). Minör tükürük bezi tümörleri çok nadir görülür ve genellikle damak yerleşim için tercih edilen ilk bölge olup minör bezler sert ve yumuşak damakta eşit dağılım gösterir (Kalwaniya vd., 2023). Tükürük bezi tümörlerinde en yaygın görülen PA olup bunu MEK, adenoid kistik karsinom ve asinik hücreli karsinom takip eder (Meyer vd., 2021; Stenman vd., 2022). Tükürük bezi neoplazmları diğer organlara nispeten çok fazla çeşitlilik barındırır (Swid vd., 2023). Sigara kullanımı, PA gelişiminde net olarak etken gösterilmese de whartin tümör gelişiminde birincil faktör olarak değerlendirilir (Kalwaniya vd., 2023).

Tümörler başlangıç aşamalarında genellikle ağrısız olan sert ve nodüler bir kitle olarak kendini belli eder, fasial sinire yayılım gösterdiğinde ise motor fonksiyon kaybı, parestezi, uyuşukluk ve ağrıya sebep olur. Sağkalım oranları tümörün türüne, görüldüğü lokasyona, agresifliğine ve evresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Malign dönüşüm sonrasında glandüler hücreler metastatik özellikler elde ederek servikal lenf düğümlerine, akciğerlere, karaciğere ve kemiklere yayılım gösterebilir (Porcheri vd., 2020).

Tükürük bezi karsinomları incelenirken cerrahi prosedür türü belirlenirken ilgili tükürük bezinin bölgesi, tümör merkezi ve boyutu, en son sınıflandırma sistemindeki tümörün tipi ve derecelendirmesi, invazyonun varlığı ve kapsamı, cerrahi sınırın durumu ve patolojik evreleme dikkate alınır. Lezyonun topografisinin, yüksek dereceli dönüşüm varsa patoloji raporunda belirtilmesi önemlidir. Tükürük bezi tümörlerinin daha net

şekilde ifade edilebilmesi için eş zamanlı patoloji ve yardımcı testlerin kombine olarak analiz edilmesi gerekmektedir (Faur vd., 2024). Tümörün çıkarılabildiği durumlarda her zaman birincil seçenek cerrahi tedavidir (Mueller vd., 2022).

Malign tükürük bezi neoplazmlarında tedavi genellikle cerrahi olarak yapılır ve yüzdeki sinirlere zarar vermeden tümörün eksize edilmesi gerekir. Kemoterapi ve radyoterapi genellikle tümörün çevresel yayılımını sınırlandırmada başarılıdır fakat hayatta kalma süresi olarak önemli bir etki göstermemektedir (Faur vd., 2024).

Tükürük bezi tümörleri, mitokondrinin değişik oranlarda birikmesinden dolayı büyük çapta çekirdeğe, belirgin nükleollere ve bol miktarda eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip onkositik özellikler gösterirler (Katabi, 2024). Benign veya malign tümörler hakkında ayırım yapmak histolojik kesitler olmadan mümkün değildir fakat malignite şüphesi olan durumlarda cerrahi tedavi öncesinde biyopsi alınması gerekir. Kitle alınan doku, serbest şekilde hareket edebiliyor ve submukozal yerleşimliyse çevresindeki doku ile rahat şekilde biyopsi alınabilir fakat alttaki dokuya sabitlenmiş multilobüler bir görünüm varsa malignite riski yüksektir (Shrestha vd., 2010).

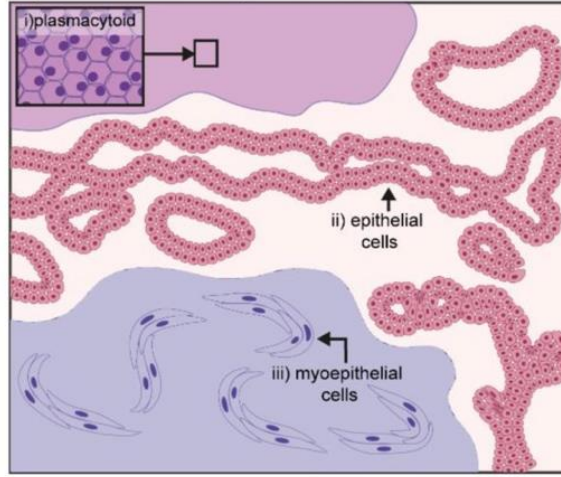
2.2.2.1.1. Benign Tümörler

PLEOMORFİK ADENOM

PA, tükürük bezlerinin en sık görülen benign tümörüdür ve tüm tükürük bezi neoplazmlarının 2/3'ünü kapsar (Almeslet, 2020; Kalwaniya vd., 2023). Daha önceki dönemlerde karışık tümör, enklavoma, branjioma, endotelyoma, endokroma gibi isimlerle tanımlanmıştır (Almeslet, 2020). Her yaşta görülebilir fakat sıklıkla dört, beş ve altıncı dekadadaki hastaları etkiler ve kadınlarda daha sık görülür. Irksal bir yaygınlık belirtilmemiştir, genellikle unilateral görölse de bilateral görülen vakalar da mevcuttur. İyi huylu karakterde olmasına rağmen %6.8 oranında nüks bildirilmiştir (Kalwaniya vd., 2023; Zoccali vd., 2023). Tükürük bezi tümörlerinin ortalama %80'i benign özellik

gösterir ve majör bez lezyonlarının ortalama %55'ini ve minör bez lezyonlarının %50'sini oluşturan lezyon PA'dır (Speight & Barrett, t.y.). Sıklıkla %85 oranında parotis bezinde, %10 minör tükürük bezlerinde ve %5 oranında submandibular bezde görülür (Kalwaniya vd., 2023). Adenomlar yüzeysel, derin veya hem yüzeysel hem derin parotis loblarından köken alabilir (Zoccali vd., 2023). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir fakat radyasyon maruziyetinin ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Stenman vd., 2022). Simian virüsü 40 (SV-40) PA gelişmesinde risk faktörü olarak belirtilse de Epstein Barr (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) risk faktörleriyle ilişkili olmayan virüs grubudur. Bazı araştırmalarda PA genetik bir aktarım göstermektedir ve bu aktarım iki şekilde olabilir bunlar; somatik mutasyon ve otozomal dominant kalıttır (Kalwaniya vd., 2023).

PA, ilk olarak Willis tarafından literatüre dahil edilmiştir ve anlamı ışık mikroskopuyla görülebilen mimari pleomorfizmden gelir. Epitelyal ve myoepitelyal hücrelerin bir araya gelmesiyle iyi huylu karakter gösteren mikst tümör oluşmuş olur. Bu hücreler lifli bir kapsül yapısı ile diğer periferdeki dokulardan ayırt edilir (Kalwaniya vd., 2023). Genellikle mukoid, miksoid, hyalinize veya kondroid olan stromada farklı desenlerle büyüme gösteren duktal, epitelyal ve myoepitelyal hücrelerden meydana gelir ve mitotik figürler nadir görülür (Stenman vd., 2022). Kanserli epitel ve myoepitelyal hücrelerin eş zamanlı büyümesi yerine epitel veya myoepitelyal hücreye farklılaşabilen tek bir hücre grubudur (Kalwaniya vd., 2023). 500'den fazla PA üzerinde yapılan çalışma bu tümörün karmaşık ve tekrarlayan bir kromozom düzeninde olduğunu belirtmiştir (Stenman vd., 2022). (Şekil2.8.) (Porcheri vd., 2020)



Şekil 2.8. Pleomorfik adenom ayırt edici özelliklerinin şematik gösterimi
PA üç farklı hücre tipi ile karakterizedir. i-plasmasitoid, ii- epitel hücreleri ve iii- myoepitelyal hücreler

PA'ya kesin tanı konulabilmesi için mutlaka mikroskopik adlandırma gereklidir. Tümör dokusu üç farklı hücre yapısından meydana gelir bunlar; epitel, myoepitelyal ve mezenkimaldir. Miksoid, kondroid veya mukoid yapıların gevşek lifli stromasındaki epitel PA'ya histolojik kesitlerde bakıldığında zaman zaman farklı görünümde desenler gözlenir, myoepitelyal hücreler poligonal yapıda bir görünüm ve açık eozinofilik bir sitoplazma barındırır (Kalwaniya vd., 2023).

Klinik özelliklerinde PA'nın en sık görüldüğü anatomik bölge; kulağın ön tarafında mandibular ramus üzeridir. Parotis bezinin yüzeysel lobunda sıklıkla görülür. Sert, düzensiz ve nodüler yapısı ile kendini belli eder, fasial sinirlerde tutulum olmadığı sürece semptom vermez. Tanı konulabilmesi için doku örneği ve radyografik değerlendirme gerekir (Kalwaniya vd., 2023). Parotis bezinde PA geliştiğinde fasial sinir korunmalıdır ve çıkarıldıktan sonra nüks ihtimaline karşı seneler boyu takip gerekir (Almeslet, 2020).

Üst dudakta PA'nın gelişme riski alt dudağa göre 6 kat daha fazladır bunun nedeni olarak embriyolojik dönemdeki farklılıklar gösterilmektedir. Dudak minör tükürük bezlerinden kaynaklanan PA, diğer bölgelerde gelişen PA'lara göre daha erken yaşlarda

belirti vermektedir. Benign tümörlerin üst dudakta, malign tümörlerin alt dudakta görülme eğilimi daha fazladır. Minör tükürük bezinde meydana gelen bir PA yumuşak veya sert oluşumlar olarak kendini belli eder ve genellikle nodüler, ekzofilik bir yapıdadır. Nodüler oluşumlarda bazen ülserasyonlar oluşabilir fakat bu durum tümörün invazyon derecesi hakkında bilgi vermez. Palpasyon muayenesinde yumuşak olan oluşumlar genellikle büyük kistik boşluklar ve bol miktarda müsin içeriğine sahip olup içerisinde kemik ve kıkırdak barındıran PA vakaları palpasyonda sert şekilde kendini belli eder (Shrestha vd., 2010).

PA'ların görüntülenmeleri, neoplazmların nadir görülmesi ve morfolojik çeşitlilik göstermesi nedeniyle zordur. Diğer iyi huylu tükürük bezi tümörlerinin aksine nüks ve malign tranformasyon gösterme ihtimali yüksektir (Kalwaniya vd., 2023) ve fark edilmediklerinde çok büyük boyutlara ulaşabilir. Bu nedenle erken teşhis edilmesi önemlidir. Tümörün bütün olarak çıkarılması kesin tedavidir, enükleasyon tedavisi nükslere sebep olabilir (Almeslet, 2020). Parotis bezinin PA'sı genellikle ilk bakıldığında tek bir kitle olarak görünür fakat tekrarlayan neoplazm durumlarında ise multinodüler lezyon görüntüsü verir. Tekrarlayan lezyonlar genellikle bir önceki işlemde kalan cerrahi yaranın yakınında ortaya çıkar. Bu nükslerin cinsiyet ve yaş faktörü yoktur. Nüks gelişmesinin en büyük nedenleri; tümör rüptürü ile enükleasyon yapılmış olması, cerrahi işlem sırasında yetersiz rezeksiyon veya kapsülü çevreleyen uydu lezyonlarının mevcudiyetidir. Literatür bilgilerine bakıldığında genellikle ilk nükslerin birincil cerrahi tedaviden 59-75 ay sonra, ikincil tekrarın ise ilk nüks için cerrahiden ortalama 25 ay sonra ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Zoccali vd., 2023).

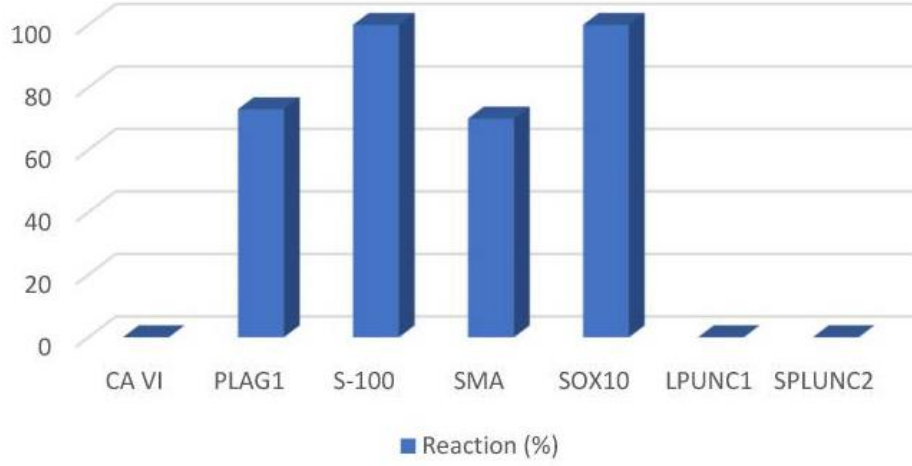
Görüntülemeler tükürük bezi neoplazminin evrelemesinde önemli yer kaplar, neoplazmin tükürük bezindeki lokalizasyonu ve evrelendirmesi hakkında ön bilgi verir. Ultrasonda (US) bakılan PA'lar genellikle hipo-ekoik görünüm sergiler, lobüllerle iyi

sınırlandırılmış bir yapıya sahiptir ve bazen posterior akustik güçlenme yapabilir (Kalwaniya vd., 2023). Lokal rezeksiyon yapılan ve multinodüler risk barındıran hastalarda post-op dönemde US takibi gerekli bir yöntemdir (Zoccali vd., 2023). BT görüntülemesinde ise sınırları belirgin veya lobüler yapıyla ayırım gösteren homojen görüntüde küresel bir kitle olarak kendini belli eder ve bazı daha büyük kitlelerin varlığında nekroz görülebilir. Kalsifikasyon odakları izlenmez. Daha küçük tümörlerin erken evrede daha net görülen homojen özelliği, iyileşmenin daha erken gerçekleşebileceği hakkında ön tanı verir, homojenite varlığı iyileşmenin hızlı olacağını gösterir. Tükürük bezinin genellikle tüm neoplazmlarında tercih edilen ve PA için de ilk tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biri manyetik rezonanstır (MR). MR tükürük bezi tümörünün kesin lokalizasyonunun, bölgesel dağılımının ve sınırının daha net belirlenmesi için çok önemlidir. Malign dönüşüm vakalarında kontrast sonrası kısa tau inversiyon iyileşmesi (STIR) görüntüleri tümörün perinöral yayılımının tanımlanmasında yardımcıdır. MR’de daha küçük kitleler iyi sınırlara sahip ve homojen görünüm sergilerken, daha büyük tümörler heterojen görüntü verir. Aynı zamanda nüks vakalarının değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası iyileşmenin görüntülenmesinde MR görüntüleme önemlidir. PET-BT kombinasyonu ise tükürük bezi neoplazmlarının metastaz yapıp yapmadığının değerlendirilmesinde tercih edilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ayakta tedavi edilen hastalar için doku örneği elde etmek amacıyla sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir ve tecrübeli bir patolog tarafından yorumlanması tanı değerini artırır. İnsizyonel biyopsi bazı uzmanlar tarafından hücrel yayılma riskinden dolayı fazla tercih edilmemektedir (Kalwaniya vd., 2023) ve PA veya malignitelerin nüks etmesine neden olabilecek ihtimallerden dolayı kontrendikedir. Ameliyat sonrasında yapılan histolojik değerlendirme altın standart kabul edilmektedir (Zoccali vd., 2023). Bu yüzden İİAB tükürük bezi lezyonlarının alt tiplerinin belirlenmesinde ve tanı konulmasında etkili olup

aynı zamanda terapötik kararların alınmasında benign tümörleri malign tümörlerden ayırmaya yardımcı olur, cerrahi müdahale ihtiyacını sınırlandırır. Bu durum tedavi masraflarının azalmasını sağlar. İİAB tümörün malign olup olmadığını belirlemede %90 oranında duyarlılık göstermektedir. Daha ayrıntılı bir histolojik alt tip değerlendirmesinin yapılabilmesi için ortalama %97 tanı doğruluğu olan çekirdek iğne biyopsisi tercih edilebilir (Kalwaniya vd., 2023). Son zamanlarda kontrastlı ultrason (CEUS) elastografinin tanıtımı tükürük bezi tümörlerinin ameliyat öncesinde daha rahat tanı konulmasına destek olmaktadır. Sıklıkla tercih edilen tedavi, tümörün cerrahi olarak eksize edilmesidir fakat kullanılan cerrahi tekniğin hangi şekilde ideal olduğu tartışmalıdır. 1940'lerden önce standart tedavi enükleasyon iken; 1950'lerden sonra bu standart teknik yerini kısmi veya tam superficial parotidektomiye bırakmıştır. PA'ya yaklaşımlar: ekstrakapsüler diseksiyon, kısmi yüzeysel parotidektomi, tam yüzeysel parotidektomi, kısmi yüzeysel/derin lob parotidektomi ve total parotidektomidir. Fasial sinirin zarar görmeden tedavinin yapılması en zor aşamayı oluşturur fakat bazı durumlarda zorunlu şekilde fasial sinirin rezeksiyonu yapılabilir. Çevre dokuların skarlaşması, normal doku ile tümör dokusu arasında ayrım yapılmasını sağlayan anatomik değişikliklere sebep olur ve fasial sinire zarar gelme riski artar (Zoccali vd., 2023).

PA sıklıkla kalponin, farklılaşma kümesi 9 (CD9), glial fibriler asidik protein (GFAP), Mcl-2, metastaz baskılayıcı gen (NM23), p63, S-100, düz kas aktini (SMA) ve SRY-box transkripsiyon faktör 10'a (SOX10) pozitif yanıt verir. PA geni 1 (PLAG1) bu neoplazm için spesifiktir, bu yüzden tanı amacıyla belirteç olarak sıklıkla kullanılır (Kalwaniya vd., 2023). Transkripsiyon faktör genleri olan PLAG1 ve HMGA2 içeren gen füzyonları ile sonuçlanan translokasyonlara ait kırılma noktaları tespit edilmiştir

(Stenman vd., 2022). S100 ve SOX10 belirteçlerinin PA ve adenoid kistik karsinoma özgül olduğu tespit edilmiştir (Meyer vd., 2021). (Şekil 2.9.) (Meyer vd., 2021)



Şekil 2.9. PA marker reaksiyonları

PA'ların malign dönüşüm potansiyeline sahip olan bir neoplazm olması, bu neoplazmların uzun süreli takipte olunmasını zorunlu hale getirir (Baron vd., 2014). PA'larda sıklıkla metaplastik değişim meydana gelir. Bunlardan en sık görüleni skuamöz metaplazidir, onkositik ve sebace metaplazi ise bu sırayı takip eden diğer metaplastik değişimlerdir. PA'ların geniş morfolojik spektrumlarının olması, kötü huylu tümörleri taklit ederek histolojik benzerlikler göstermesine neden olur (Stenman vd., 2022). PA en yaygın görülen tükürük bezi tümörü, beşinci sıklıkla en yaygın görülen ex-pleomorfik adenom'a (CEPA) dönüşme riski ile bilinir (Kalwaniya vd., 2023). Bunları karsinosarkom ve metastaz yapan PA takip eder fakat son ikisi CEPA'ya oranla daha nadir görülür (Almeslet, 2020). Tedavi edilmeyen PA vakalarının %6.2'sinin CEPA'ya dönüştüğü bildirilmiştir. PA-CEPA dönüşüm nedeni net belirtilmese de hücrel gelişim ve tümör mikroçevresinin katılımı CEPA için gerekir. Malign dönüşüm risklerinde; tekrarlayan nükslerin olması, erkek cinsiyet, daha önceden radyasyona maruz kalmak, ileri yaş ve nüks eden tümörün önceki boyutları bulunur (Scarini vd., 2023). PA'nın

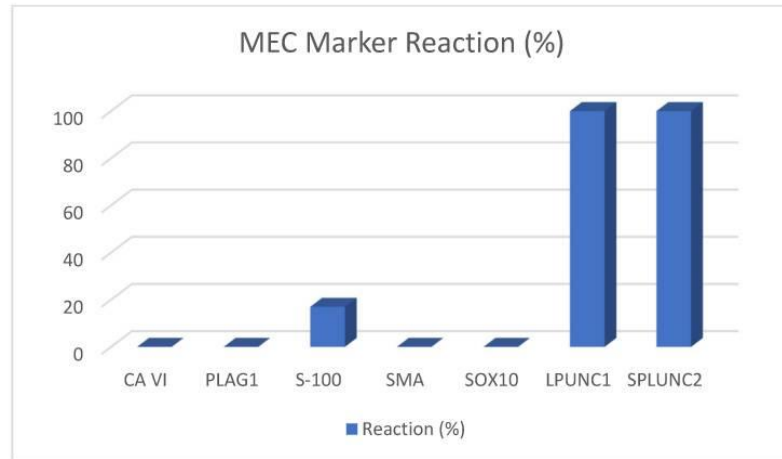
devam eden varlığında hızlı büyüme, yeni başlayan ağrı, fasial sinir felci, cilt ülserasyonu, cilde fiksasyon veya lenfadenopati bu durumu düşündüren ek belirtilerdir. Daha önceki yıllarda geçirilmiş PA öyküsü olan hastaların %3'ünde 12 yıllık takiplerde nüks ortaya çıktığı ve bunların %6'sında malign dönüşüm olduğu belirtilmiştir. Bu durum malign dönüşüm riskinin nadir olduğunu gösterir. Yapılan araştırmalar PA'ların malign dönüşüme sebebiyet veren genin TP53 mutasyonu ile sıklıkla bağdaştığını göstermiştir (Kalwaniya vd., 2023). Tekrarlayan tümörlerin tekrarlayan rezeksiyonlarında hastaların ortalama %50'sinde fasial sinir felci gelişmiştir. Bu hastaların mimiklerini tam olarak kullanmaya devam etmeleri bir yıl veya daha kısa bir sürede düzelirken bazı vakalarda kalıcı yüz felci tablosu ortaya çıkmıştır (Zoccali vd., 2023).

2.2.2.1.2. Malign Tümörler

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

MEK hem yetişkinlik çağında hem de çocukluk çağında en sık karşımıza çıkan malign bir SGT'dir (Pérez-de-Oliveira vd., 2020). %60 major ve %40 oranında minör tükürük bezlerinde bulunabilir (Verma vd., 2024). Tükürük bez tümörlerinin ortalama %10-%15'ini, tüm tükürük bezi malignitelerinin ise %30'unu oluşturur (Costa vd., 2024). Trakeobronşiyal ağaç, serviks, cilt veya üst solunum yolu gibi farklı bölgelerde de görülme olasılığı mevcuttur (Meyer vd., 2021). MEK genellikle parotis bezlerinde ve damaktaki bezler olmak üzere minör tükürük bezlerinde tutulum gösterir, daha az yaygın oranda ise submandibular ve sublingual bezler etkilenir. Cinsiyet farkı yoktur, genellikle 20-50 yaş arasında görülür. Klinik değerlendirmelerde MEK sıklıkla kırmızı-mavimsi bir renkte, yumuşak ve bazen dalgalı görünümde, lastiksi bir yapıda, asemptomatik ve yavaş büyüyen bir kitle olarak kendini belli eder. Bazen ağrı ve ülserasyon semptomlara eşlik edebilir (Kalogirou vd., 2025).

MEK'ler mikroskopik bakıldığında farklı oranlarda berrak hücreli, sütunlu, apokrin ve onkositik değişikliklerle mukus hücreleri (Kalogirou vd., 2025), epidermoid hücreler ve glandüler epitel (ara hücreler) barındıran bir neoplazmdır. Büyük kanalları vardır. Mukoid yapılar içeren değişken boyutlarda kistik boşlukları mevcuttur. Aynı zamanda katı mimari desen görünümünde de olabilir ve bu mimari desen ve sitolojik özellikler kombine edilerek tümörün yüksek, orta, düşük şeklindeki derecelendirmesi yapılır. MEK tanısı konulan vakaların ek tanı testleri ile mutlaka desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır, çünkü bu tümörler müsinöz bileşenleri taklit edebilir veya kistik varyasyonlar göstermiş olabilir (Egal vd., 2022; Kalogirou vd., 2025; Meyer vd., 2021). Düşük dereceli tümörlerde mukus hücreleri ve kistik yapılar baskınken, yüksek derece gösteren tümörlerde ise epidermoid hücreler ana yapıyı oluşturur. Lezyonlar sıklıkla solid olma özelliğindedir, perinöral infiltrasyon ve nekrotik alanların varlığı izlenir (Costa vd., 2024). LPLUNC ve SPLUNC2, MEK'e spesifiktir (Meyer vd., 2021). (Şekil 2.10.) (Meyer vd., 2021)



Şekil 2.10. MEK Belirteci Reaksiyonları

2.2.2.2. Non-Neoplastik Oluşumlar

2.2.2.3. Duktal ve Epitelyal Proliferasyonlar

2.2.2.4. Lenfoid ve Hematolojik Oluşumlar

2.2.3. Tükürük Bezi Lezyonlarının Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme, tükürük bezi tümörlerinin lokalizasyonunu, benign veya malign ayrımının yapılmasını sağlayıp tümörün evrelendirmesi hakkında önemli bilgiler verir ve aynı zamanda nüks yapmış tümörlerin tedavi sonrasındaki değişikliklerini ayırt etmek ve hastanın ilerleyen süreçteki sağlık durumunu kontrol etmek amacıyla kullanılır (Meyer vd., 2021). Tükürük bezi lezyonlarını incelemek amacıyla US, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR görüntüleme mevcuttur. US, tümör sınırlarını ve içeriğini analiz etmeye yardımcı olur ve maliyetsiz bir tekniktir. Fakat parotis bezi derin loblarında oluşan bir tümörün görüntülenmesinde yetersiz kalır. BT, tükürük bezi tümörlerinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Rutin kontrast sonrası alınan BT taramaları kafatası tabanı korteksinde invazyon olup olmadığının değerlendirilmesini sağlarken; PET-BT uzak metastazların varlığını tespit etmede sıklıkla tercih edilir fakat BT görüntülemeler yüksek doz radyasyon içerir (Faur vd., 2024; Meyer vd., 2021). MR, tükürük bezi tümörlerinin görüntülenmesinde en çok tercih edilen yöntemdir (Meyer vd., 2021). Yüksek çözünürlüğe sahiptir fakat maliyeti de yüksektir (Faur vd., 2024). Kontrast öncesinde MR alınması tümörün lokal veya bölgesel yayılımının olup olmadığının değerlendirilmesinde önemlidir. Difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı MR görüntüleme gibi gelişmiş yöntemler bazı tükürük bezi tümörlerinin net şekilde tespit edilmesini sağlar. Aynı zamanda MR görüntüleme tedavi sonrası nüks olup olmadığının değerlendirilmesinde pratik bir görüntüleme yöntemidir (Meyer vd., 2021). Konvansiyonel MR'nin morfolojik verilerine ek olarak ileri MR görüntüleme teknikleri, tümörün hücresellliği, mikroyapısal özellikleri, damarsal analizi hakkında bilgi vererek tümörün asıl yapısının ve alt tiplerinin

daha net teşhis edilmesine olanak sağlar (Gökçe & Beyhan, 2022). Parotis bezinin yüzeysel lobunun incelenmesi gereken durumlarda, çocuklarda ve hamile hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi sonografidir. BT genellikle inflamatuvar hastalık şüphesi olan hastalarda tercih edilirken, MR neoplastik lezyonları olan hastalarda kullanılır (Faur vd., 2024). Parotis bezinin incelendiği tümör vakalarında kitlenin derin veya yüzeysel lobda olup olmadığı tedavinin seyri açısından büyük önem arz eder çünkü bu durumda cerrahi yaklaşımlar değişkenlik gösterir. Tümörün doğru lokalizasyonda tanı alması çok önemlidir. İİAB, ameliyat öncesinde tümörün risk sınıfının belirlenmesi ve benign-malign ayrımının yapılabilmesi için destek alınan diğer bir görüntüleme yöntemidir (Meyer vd., 2021).

2.2.4. Tükürük Bezi Lezyonlarında Tedavi

Tükürük bezi neoplazmlarında tercih edilen tedaviler tümörün benign ve malign olmasına göre bazı ufak farklılıklar barındırır (Kalwaniya vd., 2023). Benign özellik gösteren ve düşük dereceli malign tümörler için ilk tercih edilen tedavi cerrahidir fakat yüksek dereceli karsinom veya pozitif sınırlara sahip yüksek riskte bulunan tümörler için cerrahi ve adjuvan tedavi beraber değerlendirilir (Kim vd., 2025). PA vakalarında en sık tercih edilen tedavi yöntemi tümör barındırmayan sağlıklı dokudan yeterli boşluklarda sınır belirleyerek cerrahi eksizyonla tümörün çıkarılmasıdır. En iyi cerrahi yaklaşım belirlenirken dikkat edilmesi gereken nokta tümörün boyutu ve bulunduğu lokalizasyonun, damarsal anastomozların ve yerlerinin, boyun ve orofaringeal havayolu gibi ilişkilerinin net olarak bilinmesidir. PA vakalarında eski yıllarda kapsül yerinde bırakılarak tedavi yapılırdı fakat bu durum zamanla nüks oranlarında artışa sebebiyet verdiğini netleştirdiği için günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir (Kalwaniya vd., 2023).

Kötü huylu tükürük bezi tümörlerinin tedavisi; tümörün derecesi, metastaz yapma yapmadığı, lokalizasyonu ve evresi dikkate alınarak yapılır. Cerrahi tedavi sıklıkla birinci tercihtir ve lokalize hastalıklar için birincil modalitedir. İşlem sonrası radyoterapi; derecesi yüksek tümörler veya pozitif sınırı olanlar, perinöral invazyon veya nodüler metastaz gibi riski yüksek olan hastalarda kontrolü ele almak amacıyla uygulanan bir tedavidir. (Sreenivasan vd., 2025). Kemoterapi, hücresel alt tiplerden bağımsız olarak tüm tükürük bezi tümörlerinde tercih edilebilir fakat bu durum nadirdir (Mueller vd., 2022). Son zamanlarda immünoterapi, sıklıkla tercih edilen bir yöntem olup umut vaat eden sonuçlar vermektedir. Cerrahi tedavi sonuçlarını; tümörün derecesi ve boyutu, perinöral ve lenfatik yayılım gibi prognostik faktörler etkiler. Tedavideki asıl amaç, hayati fonksiyonları koruyarak sınırları net ve yeterli şekilde belirtilen tümörün rezeke edilmesidir. Parotis bezinin yüzeyel lobunda sınırlanmış tümörlerde tercih edilen yöntem parotidektomi olurken; daha derin veya daha invazyon gösteren tümörler için tedavi lokal parotidektomidir. Fasial sinirin parotis bezine olan yakın komşuluğu bu ameliyatlarda ekstra dikkat gerektirir, bu yüzden sinirin korunması çok önemlidir. Fakat yaygın perinöral invazyon durumlarında fasial sinirin çıkarılmak zorunda kalınması ve sonrasında rekonstrüksiyon yapılması gerekir (Sreenivasan vd., 2025). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında tümör çapının 4 cm'den küçük olduğu ve fasial siniri etkilemediği durumlarda ekstrakapsüler diseksiyon tedavisinin, parotis bezinin yüzeyel lobunun tek taraflı iyi huylu tümörlerinde iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Sinire zarar verme riski, diseke edilen sinir uzunluğuyla direkt olarak doğru orantı gösterir. 2002 yılında yayınlanan bir meta analize göre ise sinirle bütünleşmiş tümörlerde ekstrakapsüler diseksiyon önerilmemektedir çünkü bu durum kapsül ve psedopodların bozulmasına sebep olur ve tümörün tam olarak çıkarılmasını engeller (Kalwaniya vd., 2023).

Submandibular ve sublingual bez tümörlerinde ise nüks ihtimalini en aza düşürmek amacıyla bezin tam olarak eksize edilmesi gerekir. Yüksek dereceli malignite gösteren veya ileri evre tükürük bezi tümörlerinde ise (özellikle adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom durumlarında) lenfatik yayılım riski ön plandadır, bu nedenle boyun diseksiyonu gerekir (Sreenivasan vd., 2025).

2.3. Spektroskopi ve FTIR

Spektroskopi, elektromanyetik ışınların veya elektromanyetik radyasyonun madde ile etkileşimini inceleyen bilim dalıdır. Bir örnekteki atom, molekül veya iyonların bir enerji düzeyinden diğerine geçişleri sırasında absorplanan veya yayılan elektromanyetik ışımının, ölçülmesi ve yorumlanmasına dayanır. Atom, molekül veya iyonun elektromanyetik ışıma ile etkileşimi sonucu dönme, titreşim ve elektronik enerji seviyelerinde değişiklikler spektroskopinin temelini oluşturur (Ganchoff, 1994; Wenzel vd., 2013).

FTIR spektroskopisi farklı uygulamalara sahip bir analitik yöntemdir. Kimyagerler tarafından bir yapının moleküler yapısını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Moleküller, moleküler titreşimler, elektronların enerji seviyelerindeki değişimler için farklı enerji seviyelerine sahiptir. Bir molekül kızılötesi ışıyla uyarıldığında, belirli bir enerji/frekansta belirli bir oranda gelmiş olan radyasyonu absorbe eder ve daha yüksek bir titreşim enerjisinde uyarılır. Belirli bir molekül veya fonksiyonel grup ile kızılötesi absorpsiyonun gerçekleşmesi, FTIR spektrumlarında her bir moleküle özgün karakteristik bantlar oluşturur (Wang & Wang, 2021).

2.3.1. Elektromanyetik Işın ve Genel Özellikleri

Elektromanyetik ışın, uzayda çok büyük bir hızla hareket eden bir enerji biçimidir. Bu ışın, birbirine ve yayılma yönüne dik olan elektrik ve manyetik alanların aynı fazda salındığı sinüsoidal bir yapıdadır. Elektromanyetik ışınlar hem dalga hem de tanecik

özellikleri gösterir. Bu iki özellik birbiriyle çelişmeyen, aksine birbirini tamamlayan kavramlardır. Işının bu çift karakteri, temel parçacıkların davranışlarının açıklanmasında kullanılır ve dalga mekaniği çerçevesinde kabul edilir (Gündüz, 2002).

Elektromanyetik ışının dalga özelliğini açıklayan temel büyüklükler; dalga boyu, periyot, frekans, dalga sayısı ve genliktir. Dalga boyu, ardışık iki maksimum ya da minimum dalga arasındaki mesafedir. Periyot, bir dalga çevriminin sabit bir noktadan geçmesi için gereken süredir. Frekans, birim zamanda belirli bir noktadan geçen dalga sayısını ifade eder. Frekans, ışının kaynağına bağlıdır ve ortamdan bağımsızdır. Kaynağın sıcaklığı arttıkça frekans da artar. Dalga sayısı, dalga boyunun tersidir ve dalga boyuyla ters orantılıdır. Genlik ise dalganın ortalama eksenden maksimum uzaklığıdır (Ganchoff, 1994; Wenzel vd., 2013).

Işık saydam ortamlardan geçerken hızı, ortamın cinsine ve derişimine göre değişir. Bu durum, ışığın dalga boyunun kısalması ile açıklanır; frekans ise sabit kalır. Ortamın kırılma indisi, ışığın madde ile etkileşimini tanımlayan bir parametredir. Kırılma indisi bazı dalga boylarında yavaş ve düzenli bir değişim gösterirken, bazı dalga boylarında ani artış ya da azalışlar gösterebilir. Dalga boyu kıaldıkça kırılma indisinin arttığı durumlar “normal dispersiyon”, tersine düşüş gösterdiği durumlar ise “anormal dispersiyon” olarak tanımlanır.

Refraktif indisleri farklı iki ortam arasında ışık geçişi sırasında, ışığın bir kısmı yansır. Yansıma miktarı, ortamların kırılma indisleri arasındaki fark arttıkça artar. Ayrıca, ışığın geliş açısı da yansıma miktarını etkiler. Işık dalgaları vektörel büyüklükler olduğu için, aynı fazda üst üste binen iki elektromanyetik dalga, girişim oluşturarak yeni bir dalga yapısı meydana getirebilir. Işık demetinin bir yüzeye çarpması veya dar bir aralıktan geçmesi durumunda kırılım gerçekleşir. Işın dalgası genellikle farklı düzlemlerde yayılırken, sadece tek bir düzlemde yayılması durumuna düzlemsel polarizasyon denir.

Elektromanyetik ışının tanecik özelliği, foton adı verilen enerji paketleriyle açıklanır. Fotonların kütlesi yoktur, ancak taşıdıkları enerji frekansa bağlıdır. Bu ilişki; $E=hc / \lambda$ eşitliği ile tanımlanır. Burada h Planck sabiti ($6.63 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$), c ışık hızı ($3 \times 10^8 \text{ m/s}$), λ ise dalga boyudur. Birim alana birim zamanda ulaşan enerjiye ışın gücü denir.

Işınla maddenin tanecik bazlı etkileşimlerinden biri fotoelektrik olaydır. Hertz, pozitif ve negatif yüklü iki kürenin ışıkla uyarılması sonucu aralarında kıvılcım oluştuğunu gözlemlemiş, bu olayı fotoelektrik etki olarak tanımlamıştır. Einstein, ışığın tanecik (foton) yapıda olduğunu öne sürerek bu etkiyi açıklamış, Millikan'ın deneyleriyle bu görüş doğrulanmıştır.

Işık maddeden geçerken kısa süre tutulup ardından çeşitli yönlerde yayılabilir. Bu olaya saçılma denir. Tanecik boyutu ışığın dalga boyundan küçükse Rayleigh saçılması, kolloidal büyüklükteyse Tyndall olayı, saçılan ışığın frekansı değişiyorsa da Raman saçılması gerçekleşir. Raman saçılması, moleküldeki titreşim enerji düzeylerinin değişimine bağlıdır.

Işının madde tarafından soğrulması olayına absorpsiyon, uyarılmış taneciklerin foton yayarak kararlı hale dönmesine ise emisyon denir. Emisyon; elektromanyetik ışınla uyarma, tanecik bombardımanı, ısı veya elektrik enerjisi ile gerçekleşebilir. Emisyon türleri arasında; tek atomlardan kaynaklanan çizgi spektrumu, moleküllerden gelen bant spektrumu ve katılardan yayılan sürekli spektrum yer alır. Sürekli spektrum, siyah cisim ışıması olarak da bilinir ve yüzey sıcaklığına bağlıdır.

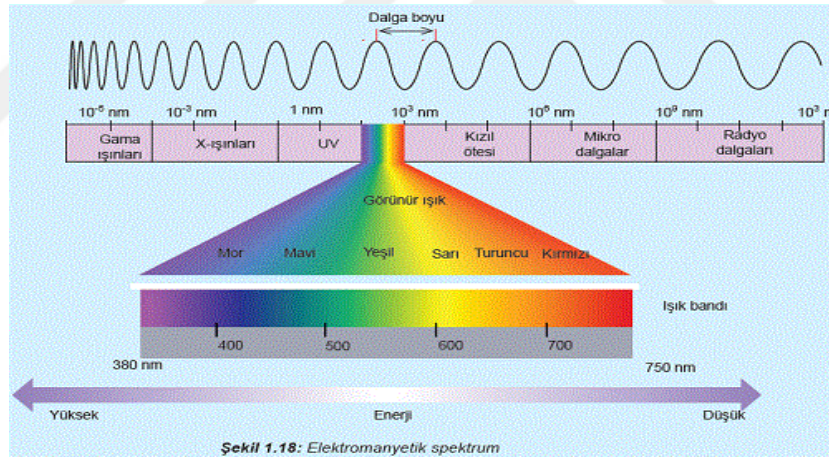
Absorpsiyon olayında, madde düşük enerji düzeyinden yüksek enerji düzeyine geçerken foton enerjisini soğurur. Bu geçişin gerçekleşebilmesi için foton enerjisinin, iki enerji düzeyi arasındaki farka eşit olması gerekir. Bu geçişler atomik düzeyde ise atomik absorpsiyon, moleküllerde ise moleküler absorpsiyon olarak tanımlanır. Bu geçişler elektronik, titreşim ve dönme geçişleridir.

$$E = E_{\text{elektronik}} + E_{\text{titreşim}} + E_{\text{dönme}}$$

$E_{\text{elektronik}}$, moleküldeki bağ yapan elektronların enerji düzeyinden dolayı sahip olduğu elektronik enerjidir. $E_{\text{titreşim}}$, atomlar arasındaki titreşimlerin oluşturduğu toplam enerjidir. $E_{\text{dönme}}$, molekül içindeki farklı dönme hareketlerinden kaynaklanan enerjidir. Bu enerjiler arasındaki büyüklük sıralaması şu şekildedir; $E_{\text{elektronik}} > E_{\text{titreşim}} > E_{\text{dönme}}$ (Gündüz, 2002; Wenzel vd., 2013).

2.3.2 Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri

Elektromanyetik spektrum, elektromanyetik dalgaların frekans veya dalga boylarına göre bölgelere ayrılarak sınıflandırılır ve analitik kimyada moleküllerin yapısal ve elektronik özelliklerinin incelenmesinde kullanılır. Spektrum; dalga boyu, frekans veya enerji cinsinden ifade edilebilir (Şekil 2.11.) (Skoog vd., 1996).



Şekil 2.11. Elektromanyetik Spektrum

Dalga boyu kısaldıkça, önce kovalent bağların uyarılması, ardından dönme, titreşim ve elektronik geçişler, en yüksek enerjilerde ise çekirdek düzeyinde değişimler gözlenir (Ganchoff, 1994; Gündüz, 2002). Bu bölgeler ve analitik uygulama alanları;

A. Radyo Dalga Bölgesi: $3 \times 10^6 - 3 \times 10^{10}$ Hz frekans aralığında olup 1 m'den daha uzun dalga boylarına sahiptir. Düşük enerji seviyeleri nedeniyle çekirdek spinlerinin manyetik alanla etkileşimini inceler. Bu bölge, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

spektroskopisi ve Elektron Spin Rezonans (ESR) spektroskopisi için temel teşkil eder. Bu teknikler, atom çekirdeği ve elektron spinlerinin çevresel değişimlere duyarlılığı sayesinde molekül yapılandırmasında kullanılır.

B. Mikrodalga Bölgesi: $3 \times 10^{10} - 3 \times 10^{12}$ Hz frekans aralığında olup dalga boyu 1 mm ile 1 m arasındadır. Moleküllerin dönme düzeyleri arasındaki enerji geçişleri mikrodalga bölgesinde gerçekleşir. Bu bölge, özellikle gaz fazındaki küçük moleküllerin dönme sabitlerinin hesaplanması için dönme spektroskopisinde kullanılır.

C. Kızılötesi (İnfrared) Bölgesi: $3 \times 10^{12} - 3 \times 10^{14}$ Hz frekans aralığında, yaklaşık 710 nm-1 μ m dalga boyuna sahiptir. Moleküllerdeki kovalent bağların titreşim ve dönme geçişlerini analiz eder. Titreşim modlarının belirlenmesi sayesinde moleküler yapı ve fonksiyonel grupların tayini sağlanır. Bu bölge, FT-IR spektroskopisinin temel çalışma aralığıdır.

D. Görünür ve Morötesi (UV-Vis) Bölgesi: $3 \times 10^{14} - 3 \times 10^{16}$ Hz frekans aralığında olup, dalga boyu yaklaşık 1 μ m-10nm aralığındadır. Bu bölgede ışınlar, atom veya molekülün dış kabuğundaki elektronların farklı enerji düzeyleri arasındaki geçişine neden olur. Bu bölge, elektron geçişlerinin (ör. $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$) incelenmesinde kullanılır. İnsan gözü 400 nm ile 700 nm aralığındaki elektromanyetik ışını algılar. En kısa dalga boyları (en büyük foton enerjisi) menekşe rengi olarak algılanırken, en uzun dalga boyu (en küçük foton enerjisi) ise kırmızı olarak algılanır. UV-GB spektroskopisi, çözeltideki kromofor grupların analizinde yaygın olarak kullanılır.

E. X-Işınları Bölgesi: $3 \times 10^{16} - 3 \times 10^{18}$ Hz frekans aralığında olup, dalga boyu 10 nm-100 pm arasındadır. X-ışınları, atomların iç kabuk elektronlarını uyarak karakteristik X-ışını spektrumları oluşturur. X-ışını spektroskopisi, elementel analiz ve kristal yapı tayininde yaygın şekilde uygulanır.

F. γ -Işınları Bölgesi: $3 \times 10^{18} - 3 \times 10^{20}$ Hz frekans aralığında olup, dalga boyu 100 pm-1 pm arasındadır. En yüksek enerjiye sahip elektromanyetik dalgalardır. Radyoaktif bozunma süreçleri sonucunda çekirdekten yayılan γ -ışınları, çekirdek düzeyindeki enerji değişimlerini gösterir (Gündüz, 2002; Wenzel vd., 2013).

2.3.3. İnfrared (IR) Spektroskopisi

İnfrared (IR) spektroskopisi, IR ışınlarının maddelerle etkileşimini esas alan organik ve inorganik bileşiklerdeki kimyasal bağların titreşim ve dönme hareketlerine dayalı olarak yapısal bilgi sağlayan, analitik kimyada yaygın olarak kullanılan güçlü bir spektroskopik tekniktir. Moleküllerin titreşimsel ve dönme enerji düzeylerindeki geçişlere dayanan bu yöntem, başta organik bileşikler olmak üzere birçok kimyasal yapının belirlenmesinde kullanılır.

IR ışınları, elektromanyetik spektrumun görünür bölgenin ötesinde, mikrodalga bölgesinin hemen altında yer alır ve yaklaşık $0.78 - 1000 \mu\text{m}$ (veya $12800 - 10 \text{ cm}^{-1}$) dalga boyu aralığını kapsar. Bu bölge; yakın IR ($14000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$), orta IR ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) ve uzak IR ($400 - 10 \text{ cm}^{-1}$) olmak üzere üç alt bölgeye ayrılır. IR bölgesinde üç tip moleküler geçiş gözlemlenebilir. Bunlar;

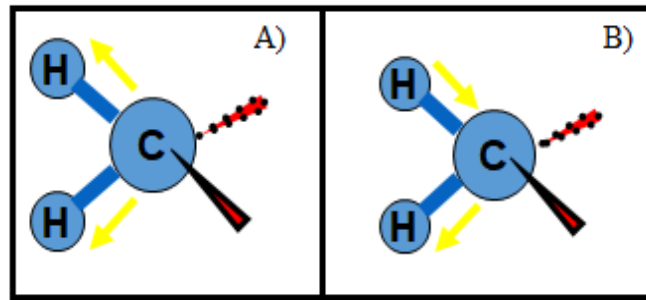
Dönmesel Geçişler (Rotational Transitions): Asimetrik bir molekül kendi ağırlık merkezi etrafında döndüğünde, dipol moment değişir ve IR ışıınımı tarafından uyarılabilir hale gelir. Bu geçişler genellikle mikrodalga bölgesinde ($\bar{\nu} < 100 \text{ cm}^{-1}$) gözlenir. Enerjileri oldukça düşüktür ve genellikle gaz fazı spektrumlarında titreşimsel piklerin keskin alt yapıları (ince çizgiler) şeklinde görünür.

Titreşimsel-Dönmesel Geçişler (Vibrational-Rotational Transitions): Molekülün hem bağ titreşimi hem de dönmesi ile ortaya çıkan bu geçişlerde, titreşim esnasında rotasyon da gerçekleşir. Bu kombinasyon özellikle gaz fazındaki moleküllerin spektrumlarında yaygındır.

Titreşimsel Geçişler (Vibrational Transitions): IR spektroskopisinin en önemli geçiş türüdür. Bu geçişler $13.000\text{--}675\text{ cm}^{-1}$ ($0.78\text{--}15\text{ }\mu\text{m}$) arasında gözlenir ve çoğunlukla orta IR bölgesinde ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) yer alır. Molekülde gözlenen bu geçişler, bağ gerilmeleri (stretching), bükülmeler (bending) ve diğer kompleks hareketlerle ilişkilidir.

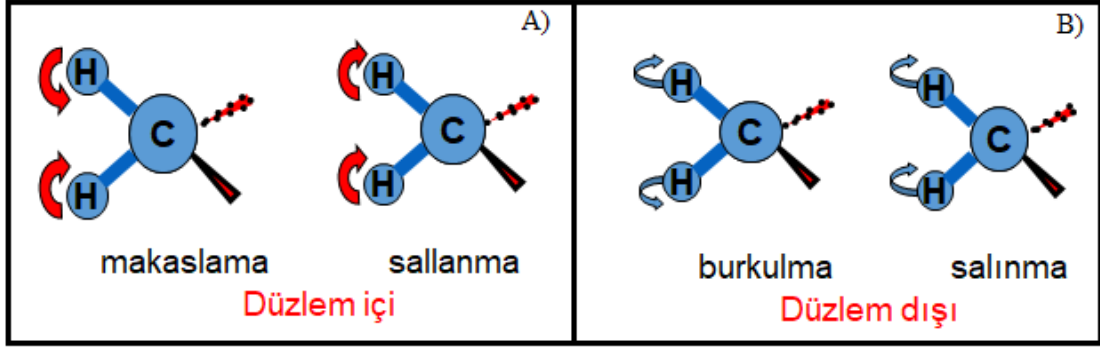
Bu bağlamda, spektroskopik analizlerde en yaygın kullanılan bölge, fonksiyonel grup titreşimlerinin izlendiği orta IR bölgesidir. Orta IR bölgesinde temel prensip, moleküllerin IR ışınlarını absorptlamasıdır. Molekül içerisindeki bağlar, IR bölgesinde uygun enerjili bir fotonla etkileşime girdiğinde, bu enerji molekülde titreşimsel geçişlere neden olur. Bu geçişler, bağın gerilmesi (stretching), bükülmesi (bending) veya daha kompleks deformasyon hareketleri şeklinde olabilir. Bir molekülün IR spektrumunda absorptlama yapabilmesi için, bağ titreşimi sırasında dipol momentinde bir değişiklik meydana gelmelidir. Bu kural, IR aktiflik şartı olarak da bilinir. Bir molekülde IR ışığı tarafından uyarılabilen başlıca titreşim türleri şunlardır:

1.Gerilme (Stretching) Titreşimleri: İki atom arasındaki bağ eksenı boyunca atomlar arasındaki uzaklığın devamlı değişmesi söz konusudur. Bu hareketler simetrik ya da asimetrik olabilir. Simetrik gerilmede, atomlar bağ eksenı boyunca aynı yönde hareket ederken; asimetrik gerilmede atomlar bağ eksenı boyunca zıt yönlerde hareket eder (Şekil 2.12.)



Şekil 2.12. Gerilme Titreşimleri A) simetrik B) asimetrik

2. Bükülme (Bending) Titreşimleri: İki bağ arasındaki açının değişmesi ile karakterize edilir ve dört tiptir. Bunlar, düzlem içi ve düzlem dışı bükülme hareketleri içeren makaslama, sallanma, salınma ve burkulmadır (Şekil 2.13.)



Şekil 2.13. Bükülme Titreşimleri A) Düzlem içi (makaslama ve sallanma) B) Düzlem dışı (burkulma ve salınma)

Bu titreşim modları, özellikle çok atomlu moleküllerde gözlenebilir ve her biri kendine özgü bir frekans aralığında kızılötesi ışıyım absorpsiyonu gösterir. Örneğin, CH₂ grubu gibi gruplar üzerinde bu hareketler açıkça gözlemlenebilir. Simetrik ve asimetrik gerilme hareketlerinin yanı sıra düzlem içi ve düzlem dışı bükülme hareketleri de IR spektrumlarında karakteristik bantlara neden olur.

Bir bağın gerilme titreşimine uyan frekans, Hooke yasası ($\nu = (1 / 2\pi c) \times \sqrt{(k / \mu)}$) yardımıyla hesaplanabilir. Bu yasa, iki atom arasındaki bağın bir yay gibi davranarak titreştiğini ve bu titreşimlerin karakteristik frekanslarla gerçekleştiğini belirtir. Bu eşitlikte, ν ; frekans, c ; ışık hızı, k ; bağ kuvvet sabiti ve μ ise indirgenmiş küttir. Bu denklemden görüleceği üzere, bağın kuvveti arttıkça ve atomların kütlesi azaldıkça titreşim frekansı yükselir.

IR spektrumları, genellikle yatay ekseninde dalga sayısı (cm⁻¹) ve dikey ekseninde transmittans (%T) veya absorbans (A) olarak çizilir. Spektrum iki bölgeye ayrılır: 4000–1500 cm⁻¹ arası "fonksiyonel grup bölgesi" olarak adlandırılır ve OH, NH, C=O gibi fonksiyonel gruplara ait karakteristik bantlar bu bölgede yer alır. 1500–400 cm⁻¹ arası ise

"parmak izi bölgesi" olarak adlandırılır ve moleküle özgü karmaşık titreşimlerin yer aldığı, tanımlamada oldukça hassas olan bir alandır.

IR Spektroskopi cihazları üç ana tipe ayrılır:

A. Dispersif IR cihazları: Bu cihazlarda monokromatör (prizma veya optik ağ) kullanılarak kızılötesi ışın belirli dalga boylarına ayrılır. Cihaz, çift ışık yollu olarak tasarlanmıştır ve UV–görünür bölge spektrofotometrelerine benzer bir optik düzene sahiptir. Kaynaktan çıkan IR ışını, bir kesici yardımıyla referans ve numune ışın yollarına ayrılır. Bu iki ışın yolu üzerinden geçen ışık, bir monokromatör yardımıyla belirli dalga boylarında ayrılır. Numuneden geçen ışığın şiddeti, belirli bir dalga boyunda ölçülür ve referans ışığı ile karşılaştırılarak absorpsiyon hesaplanır. Dedektör olarak termal transduserler kullanılır. Numuneden geçen ışığın şiddeti, belirli dalga boylarında ölçülür. Mekanik hareketli parçalara sahip olmaları nedeniyle tarama süreleri uzundur.

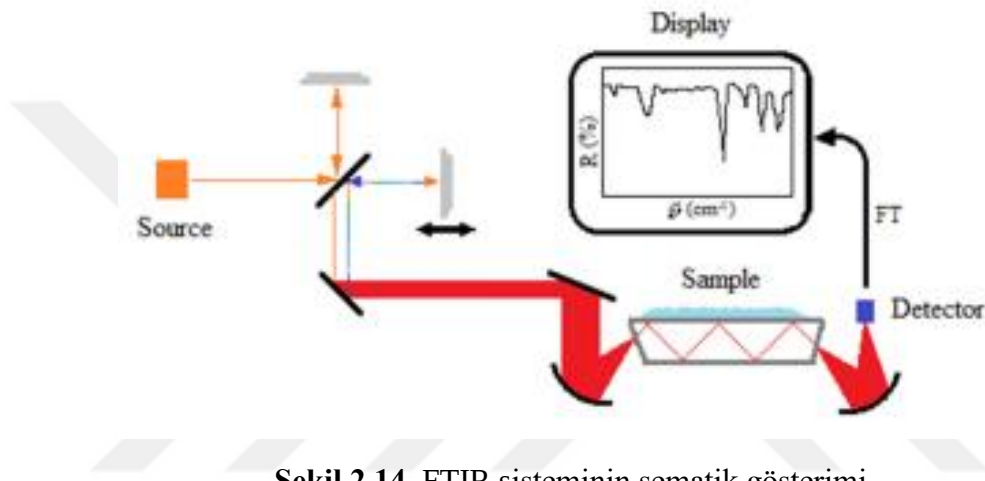
B. Multiplex (FT-IR) cihazlar: Fourier Transform Infrared (FTIR) cihazları, interferometre (Michelson interferometresi) kullanarak ışığı ayırır. Tüm IR spektrumu aynı anda ölçülür, ardından Fourier dönüşümü ile spektrum elde edilir. Tarama çok hızlıdır, sinyal/gürültü oranı yüksektir.

C. Dispersif olmayan fotometreler: Belirli bir dalga boyuna karşılık gelen IR ışığını tespit eden basit sistemlerdir. Genellikle kantitatif analizlerde belirli bir pik gözlemi için kullanılır.

2.3.4. Azaltılmış Toplam Yansımali Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR): Tanım, Prensip ve Uygulamalar

Azaltılmış Toplam Yansımali Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) moleküllerin kızılötesi ışığı absorplama özelliklerine dayanan, hem kalitatif hem de kantitatif bilgi elde etmeye olanak tanıyan güçlü bir analitik tekniktir. Bu yöntem, moleküllerdeki bağların titreşim ve dönme enerji seviyelerindeki değişiklikleri ölçerek

bileşenlerin kimyasal yapısı, fonksiyonel grupları ve bağ yapıları hakkında bilgi verir. FTIR klasik dispersif IR tekniklerine göre daha hızlı, daha hassas ve daha yüksek sinyal-gürültü oranına sahip olmasıyla öne çıkar. Geleneksel yöntemlerde olduğu gibi her dalga boyu ayrı ayrı taranmak yerine, FTIR cihazlarında tüm IR spektrumu aynı anda toplanmakta ve Fourier dönüşümü ile frekans bileşenlerine ayrılmaktadır. FTIR spektrometreleri temel olarak beş bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.14.)



Şekil 2.14. FTIR sisteminin sematik gösterimi

1. IR Kaynağı: Genellikle Globar (SiC) veya Nernst çubuğu gibi sürekli kızılötesi ışık yayan bir ısı kaynağı kullanılır.

2. Interferometre: Michelson tipi interferometre, IR ışığını sabit ve hareketli aynalar arasında bölerek ışın demetlerinin girişim yapmasını sağlar. Bu girişim desenleri "interferogram" olarak adlandırılır.

3. Numune Hücresi / ATR Aksesuarı: Örnek hücresi olarak ATR kristali tercih edilebilir. ATR kristali sayesinde numuneyle doğrudan temas sağlanarak, örnek hazırlığı kolaylaştırılır ve daha tekrarlanabilir sonuçlar elde edilir.

4. Dedektör: Interferometreden gelen sinyalleri algılayan bir sensördür. Genellikle DTGS (deuterated triglycine sulfate) veya MCT (mercury cadmium telluride) dedektörleri kullanılır.

5. Fourier Dönüşüm Yazılımı: Toplanan interferogram verileri, hızlı Fourier dönüşümü (FT) algoritmaları kullanılarak IR spektrumuna dönüştürülür.

2.3.4.1. ATR Kristalleri ve Numune Teması

ATR-FTIR yönteminin temelinde, IR ışığın yüksek kırılma indisli bir kristal içerisinde çoklu yansımalara uğraması ve bu yansımalarda oluşan ve sönümlenen (evanescent) dalgaların, kristale temas eden numuneye nüfuz etmesi yer alır. IR ışınları örnek yüzeyine birkaç mikrometre derinliğe kadar penetrasyon sağlar. Moleküller bu evanescent dalga ile etkileşime girdiğinde karakteristik titreşim modlarına karşılık gelen frekanslarda enerjiyi absorplar ve bu absorpsiyon FTIR spektrumu olarak tespit edilir. Bu özellik, özellikle heterojen, yoğun ya da yüzey karakterizasyonu gerektiren örneklerin analizinde üstünlük sağlar.

ATR aksesuarları içerisinde yer alan kristallerin seçiminde kırılma indisi, kimyasal dayanıklılık, optik geçirgenlik aralığı ve mekanik direnç gibi parametreler göz önünde bulundurulur. Yaygın olarak kullanılan kristal materyalleri;

ZnSe (Çinko Selenid): Genel kullanım için uygundur, ancak asidik ve bazik ortamlara karşı dayanımı düşüktür.

Ge (Germanyum): Yüksek kırılma indisi ve düşük penetrasyon derinliği ile özellikle ince film ve yüzey analizlerinde kullanılır.

Elmas (Diamond): Yüksek dayanıklılık, geniş spektral aralık ve uzun ömürlülüğü nedeniyle biyolojik örneklerde ve agresif kimyasal maddelerin analizinde tercih edilir.

Numunenin kristal yüzeyine mekanik bir baskı ile sabitlenmesi, IR ışığının yüzeyle verimli bir şekilde etkileşebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Yetersiz temas, zayıf sinyal ve düşük spektral kalitede sonuçlar doğurabilir (Fadlelmoula vd., 2022; Fachelelbom vd., 2022).

2.3.4.2. ATR-FTIR'in Klinik, Farmasötik ve Biyomedikal Alanlardaki Uygulamaları

ATR-FTIR spektroskopisi son yıllarda biyolojik ve farmasötik analizlerde geniş çapta kullanılmaktadır. Literatür bulguları, bu yöntemin özellikle farmasötik formülasyonların kalite kontrolünde, ilaç-makromolekül etkileşimlerinin belirlenmesinde, biyomoleküllerin (DNA, protein, lipid) yapısal tayininde ve doku örneklerinin tanısal analizlerinde etkili sonuçlar verdiğini göstermektedir. ATR-FTIR tekniği, klasik yöntemlere kıyasla daha az numune ile hızlı ve güvenilir analizler sunmakta, aynı zamanda kantitatif değerlendirmelerde de kullanılabilir. Bu amaçla, çok değişkenli istatistiksel yöntemler (PCA, PLS, OPLS-DA vb.) ve makine öğrenim yöntemleri (SVR, KNN vb.) ile birlikte kullanılarak sınıflandırma ve değişim tayinleri yapılabilir.

A) Ortogonal kısmi en küçük kareler diskriminant analizi (OPLS-DA): OPLS-DA, karmaşık veri kümelerinin yorumlanmasını geliştiren ve önceden tanımlanmış sınıf grupları arasında ayrım yapmayı modelleyebilen, denetimli çok değişkenli bir analiz türüdür ve karmaşık veri setlerinin daha iyi yorumlanmasına olanak tanır. Kısmi En Küçük Kareler Diskriminant Analizi'nin (PLS-DA) bir uzantısı olarak ortaya çıkan OPLS-DA, tahmin değişkeni matrisi X'teki varyasyonu, yanıt değişkeni Y'yi açıklamaya yönelik ilişkili (korrelatif) ve ilişkisiz (ortogonal) yapı olarak ikiye ayırarak yorumlamayı kolaylaştırır. OPLS-DA genellikle spektral, transkriptomik veya metabolomik gibi veri içeren X matrisinin iki tür varyansına ayrılmasıyla ayırt edilir:

Tahmin edici (Predictive) varyans: X'teki Y ile doğrudan ilişkili ve gruplar arasında ayrım sağlayan değişim kısmıdır.

Ortogonal varyans: X'teki Y'den bağımsız, sistematik gürültü veya sınıf yapısıyla ilişkili olmayan biyolojik değişkenliği yansıtan değişim kısmıdır (Barker & Rayens, 2003).

OPLS-DA'nın klasik PLS modeline göre avantajı, ortogonal bileşenlerdeki varyansın ayırmda kullanılmaması sayesinde ilişkili olmayan kovaryans yapılarının sınıflandırma dışı bırakılması ve böylece yorumlamanın kolaylaşması ile güvenilirliğin artmasıdır. Bu yaklaşım genellikle biyoinformatik, analitik kimya, metabolomik ve kütle spektrometrisi tabanlı çalışmalarda kullanılır; çünkü veri dağılımlarının karmaşıklığı veya değişkenler arası ilişkiler, yüksek boyutlu ham veri setlerinin kullanımını gerekli kılar. OPLS-DA yalnızca sınıflandırma başarımı sunmakla kalmaz; aynı zamanda yükleme grafikleri (loading plots) ve VIP (değişken projeksiyonunda önem puanı) skorları ile anlamlı değişkenleri seçmekte kullanılır. Bu da biyolojik veya analitik yorumlamaya olanak sağlar (Trygg & Wold, 2002).

B) Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine; SVM): SVM sınıflandırma görevlerinde oldukça başarılı olan ve yaygın şekilde kullanılan denetimli öğrenme algoritmalarından biridir. SVM'nin temel fikri, farklı gruplardaki örnekleri en geniş marjla (mesafe ile) ayırarak en uygun hiper düzlemi kurmaktır. Bu marj temelli ayırım, modelin genelleme kabiliyetini artırır ve özellikle yüksek boyutlu özellik alanlarında gürültüye veya aykırı değerlere karşı dayanıklılığı artırır. Veriler doğrusal olarak ayrılamıyorsa, SVM çekirdek (kernel) fonksiyonları (örneğin: Doğrusal, RBF, polinom) kullanarak verileri daha yüksek boyutlu bir uzaya yansıtarak ayırma işlemini gerçekleştirir. Bu esneklik, SVM'yi biyoinformatik, görüntü analizi, tıbbi tanılama ve doğal dil işleme gibi karmaşık veri problemleri için güçlü ve genel bir araç hâline getirir (Cortes & Vapnik, 1995).

C) 2. K-En Yakın Komşu (KNN): KNN, yeni örnekleri eğitim setindeki örneklerle olan benzerlik ölçümlerine göre sınıflandıran parametrik olmayan, örnek tabanlı bir öğrenme yöntemidir. Daha basit ifade etmek gerekirse, ölçülen veri setinden K kadar en yakın komşu bulunur (örneğin Öklidyen mesafe ile) ve en sık tekrar eden sınıfa atama yapılır. KNN modeli; doğrusal olmayan karar sınırlarına sahip veya dengesiz veri dağılımlarına sahip problemler için basitliği ve esnekliği ile dikkat çeker. Ancak özellik ölçeklendirme, gürültü ve K parametresine oldukça duyarlıdır; bu parametre model çıktısını doğrudan etkiler (Bansal vd., 2022).

ATR-FTIR yöntemi hem in vitro hem de in vivo koşullarda uygulanabilir ve çok düşük derişimlerde dahi analiz yapılmasına olanak tanır. Protein, lipid, karbonhidrat, DNA, kolesterol gibi biyomoleküllerde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler izlenebilir. ATR-FTIR yöntemiyle elde edilen spektrumlar, her molekülün kendine özgü titreşim frekansları sayesinde tanımlanabilir. Bu frekanslar, FTIR spektrumunda belirli dalga boylarına karşılık gelen bantlarla ifade edilir. Biyolojik örneklerin IR spektrumu, proteinler, lipidler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerin karakteristik absorbsiyon bantlarının bir kombinasyonunu içerir. Tablo 2.3.'te (Fadlelmoula vd., 2022; Güler vd., 2020) biyolojik FTIR spektrumlarında gözlenen bazı karakteristik titreşim bantları ve bunlara karşılık gelen moleküler yapılar özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Biyolojik FTIR bant spektrum frekansları ve karşılık geldiği moleküler yapılar

Frekans (cm ⁻¹)	Fonksiyonel Grup / Moleküler Yapı
~>3500	O–H gerilimi (hidroksil grupları)
~3300-3200	N–H gerilimi (proteinler)
3307	Polisakkarit ve proteinlerde N–H ve C=O titreşimleri
3050–2800	CH ₂ ve CH ₃ gruplarının gerilme titreşimleri (lipitler)
2959–2857	Yağ asitlerinde metil gruplarının titreşimleri
1745–1725	C=O gerilimi (Ester, keton, karboksilik gruplar)
~1655	Amid I (proteinlerde C=O gerilimi)
~1545	Amid II (N–H bükülmesi, C–N gerilimi)
1458	CH ₂ gruplarında deformasyon
1400	Karboksilat gruplarında simetrik C–O gerilimi
1310–1240	Amide III bandı, protein yapısal bileşenleri
1250–1220	Fosfolipidlerde P=O gerilimi (nükleik asit)
1200–1000	C–O, C–O–C, fosfat ve karbonhidrat grupları
~1080	PO ₂ ⁻ grubu titreşimleri
~985–900	PO ₄ ³⁻ grubu titreşimleri
900–600	Parmak izi bölgesi – Mineral matriks değişimi- moleküllere özgü karmaşık titreşimler

2.3.5. FTIR ve Tükürük Bezi Lezyonları İlişkisi

Tükürük bezi lezyonlarına tanı konulması; lezyonların morfolojik yapılarının birbirleriyle örtüşmesi, histolojik alt tiplerinin birden fazla olması, farklı sınıflandırmaların mevcudiyeti gibi birden çok faktörden dolayı genellikle zor olur. (Cunha vd., 2021). Histomorfolojiye yönelik yapılan netliği tam olmayan tükürük bezi tümörlerindeki araştırmalar aynı zamanda güvenilir bir intraoperatif dondurulmuş kesit tanısını zor hale getirir. Bu noktadan bakıldığında modern teşhisler, klinik işleyişin idame

ettirilmesinde büyük önem arz eder ve daha güvenilir tümör teşhis yöntemleri sağlamaya yardımcı olur (Stefanakis vd., 2023).

Tükürük bezi lezyonlarında tanı sıklıkla H&E boyası ile yapılır fakat bu morfolojik ve sitolojik özelliklerin net aralığının tespit edilebilmesi, yeterli düzeyde histolojik materyalin bulunmasına bağlıdır. Genellikle patoloji küçük bir biyopsi ile yapılır, bu nedenle yanlış tanı ilk biyopsilerde giderek daha sık şekilde karşımıza çıkmaktadır. Hemen hemen hepsinde benzer bir elek görüntüsü ile küçük bir alanda kendini gösterir. Ayrıntılara dikkat edilmemesi ve deneyim yetersizliği yanlış tanıya sebep olabilir. Belirli bazı vakalarda kesin bir tanı konulması için immünohistokimya, sıklıkla gereklidir. Günümüzde moleküler patoloji, tanı ve sınıflandırma için sıklıkla tercih edilmektedir (Speight & Barrett, t.y.). Tükürük bezleri karmaşık bir yapıya sahip olduğundan doğru tanı ve doz başlanabilmesi için biyolojik belirteçlerin ve yeni nesil tanı teknolojilerinin birleştirilerek kombine tedavilerin yapılmasına ihtiyaç vardır. Mevcut literatürde yaklaşık 100'e yakın biyobelirteç tanımlanmıştır (Meyer vd., 2021).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesinde belirtilen ilkeler doğrultusunda gerçekleştirildi. Tez çalışmasına ait etik kurul belgesi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 12/07/2024 tarihli (B.30.2.ATA.0.01.00/502 sayılı ve 25 no) kararı ile alındı.

3.1. Çalışma Grubu ve Olgu Seçimi

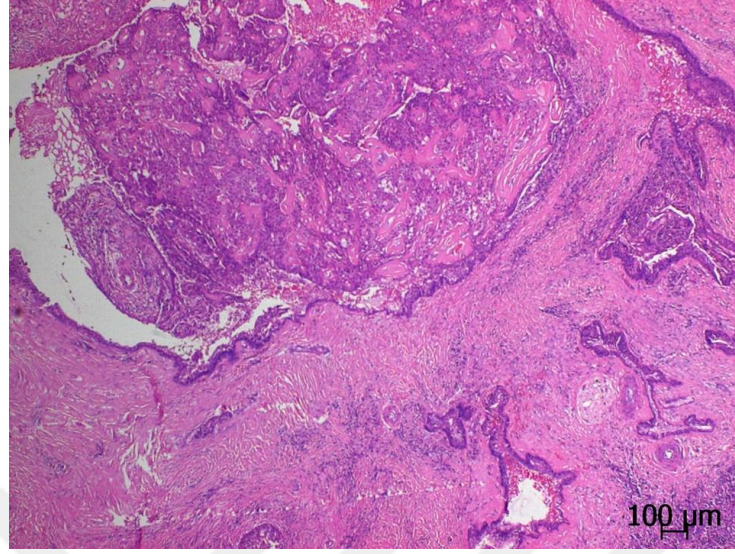
Çalışma grubu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, 2012-2025 yılları arasında farklı sebeplerden dolayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran hastalardan alındı. Ön tanı almış olan PA ve MEK vakalarına ait parafin bloklar retrospektif olarak dahil edildi. 8 adet normal parotis (NP), 24 adet PA, 16 adet MEK tanısı konulmuş toplamda 45 adet numune alındı. Her bir olguya ait bloklar 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak lamlar üzerine yerleştirildi. Lamlar üzerine alınan kesitler FTIR spektroskopisine uygun olması amacıyla deparafinizasyon işleminden geçirildi ve numuneler analiz edilmek üzere uygun yüzeylere aktarıldı.

Bu kesitler H&E ışık mikroskopunda (Olympus BX 51, Tokyo, Japan) (Şekil 3.1.) histopatolojik olarak değerlendirildi. Mikrofotograflar digital kamera ile (ZEISS Axiocam HRC) çekildi. Patolojide yapılan bu işlemlerin ardından örnekler, gerekli kimyasal işlemler ve spektrum alma süreçleri için Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı’na yönlendirildi.

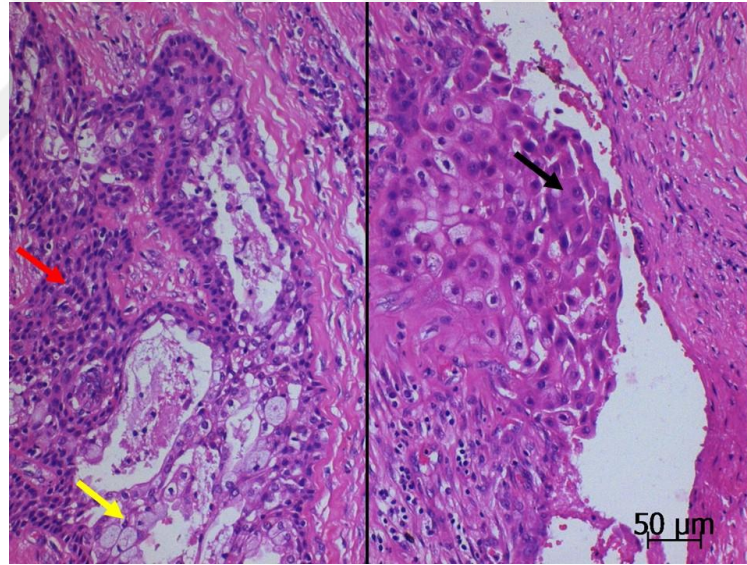


Şekil 3.1. Çalışmalarda kullanılan ışık mikroskobu

3.2. Doku Örneklerinin Histopatolojik Analizi



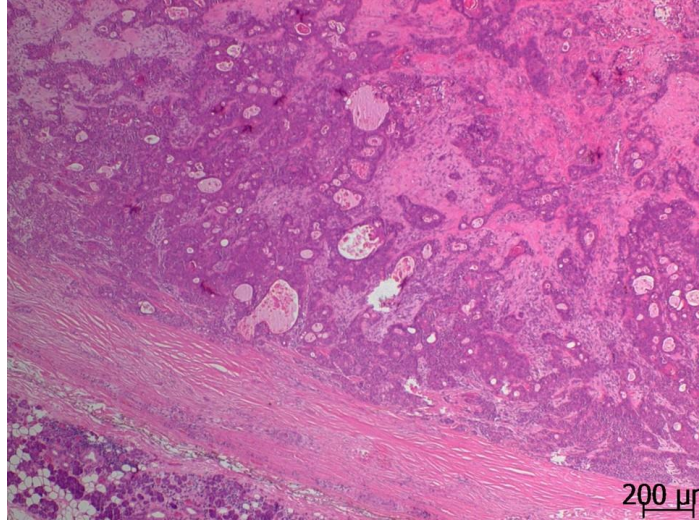
Görsel 1A



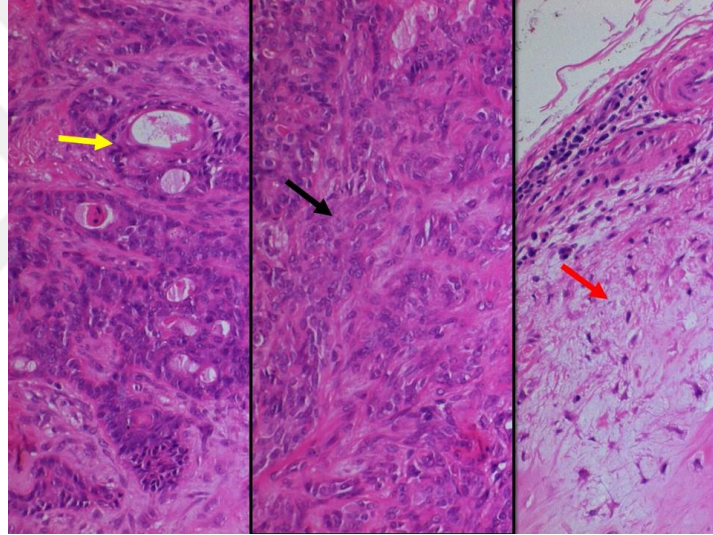
Görsel 1B

Şekil 3.2. Çalışmalarda kullanılan bazı mukoepidermoid karsinom histolojik kesitleri

Görsel 1’de mukoepidermoid karsinom’a ait histopatolojik resim izlenmektedir. Görsel 1A’da sklerotik bir zeminde dağılım gösteren malign glandüler epitelyal bir neoplazm izlenmektedir. Tümör müköz (sarı ok), intermediate (kırmızı ok) ve epidermoid hücrelerden (siyah ok) oluşmaktadır. (Görsel 1B)



Görsel 2A

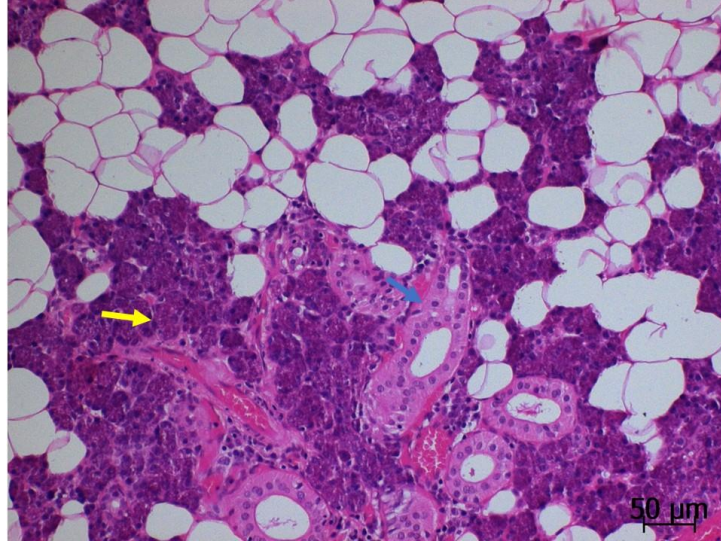


Görsel 2B

Şekil 3.3. Çalışmalarda kullanılan bazı pleomorfik adenom histolojik kesitleri

Görsel 2 de PA'ya ait histopatolojik kesit izlenmektedir.

Görsel 2A'da çevre dokudan düzgün bir kapsülle ayrılmış kitle lezyon izlenmektedir. Lezyon epitelyal (duktal) hücreler (sarı ok), myoepitelyal hücreler (siyah ok) ve ekstrasellüler stromadan (miksoïd/ kondromiksoïd (kırmızı ok) ibaret olup, trifazik morfoloji sergilemektedir (Görsel 2B)



Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan normal bir parotis dokusunun histolojik kesiti

Yukarıdaki görselde normal parotis dokusu izlenmektedir. Poligonal şekilli, yoğun bazofilik zimogen granüller ihtiva eden seröz asiner hücreler (sarı ok), tek katlı küboidal epitelle çevrili interkalat duktuslar ve arada yağ dokusu izlenmektedir.

3.3. Doku Örneklerinin ATR-FTIR Yöntemi ile Analizi

3.3.1. Örnek Hazırlama

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalından 8 adet NP, 24 adet PA ve 16 adet MEK tanısı konulmuş toplamda 45 doku örneği histopatolojik protokollere uygun olarak 5 mikron kalınlığında kesitler şeklinde lameller üzerine hazırlandı. (Şekil 3.5.) Ölçümlerde, nem etkisini en aza indirmek için örnekler kurutuldu.



Şekil 3.5. Alınan doku örneklerinin sınıflandırılarak ayrılması

3.3.2. ATR-FTIR Yöntemi ile Analizi

Doku örneklerinin Fourier Dönüştümlü Infrared (FTIR) spektroskopik analizi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan Shimadzu IRSpirit FTIR Spektrofotometre (Japonya) Cihazı kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Shimadzu IRSpirit FTIR Spektrofotometre

Analizlerde, katı örneklerle uyumlu QATR (Quest Attenuated Total Reflectance) başlığı kullanıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. QATR (Quest Attenuated Total Reflectance)

Lamel yüzeyinden steril koşullarda kazınarak elde edilen doku örnekleri, doğrudan QATR başlığının örnek kuyucuğuna yerleştirildi. Ölçüm öncesinde, ATR kristali (Elmas/ZnSe) üzeri ile numune arasında tam temasın sağlanması amacıyla örnek temas yüzeyi arttırıldı, yüzeye yeterli baskı uygulandı ve arka plan (background) olarak çekildi. Bu sayede, sinyal kalitesi arttırılarak daha güvenilir spektral verilerin elde edilmesi hedeflendi.

Spektral ölçümler, $4000-400\text{ cm}^{-1}$ dalga aralığında ve 4 cm^{-1} spektral çözünürlükte gerçekleştirildi. Her bir örnek için 20 ardışık tarama (scan) yapıldı ve ortalama spektrumlar elde edildi. Bu sayede hem tekrarlanabilirlik sağlanmış oldu hem de sinyal kalitesi arttırıldı. Elde edilen FTIR spektrumları, ileri veri analizleri ve karşılaştırmaların yapılabilmesi amacıyla ASCII formatında dışa aktarıldı.

3.4. ATR-FTIR Spektrumlarının Kemometrik Analizi ve Makine Öğrenim Algoritmaları ile Dokuların Sınıflandırılması

Çalışılan grupların sınıflandırılması amacıyla kemometrik analiz metotlarından biri olan gözetimsiz (unsupervised) örüntü tanıma yöntemlerinden, hiyerarşik kümeleme (HCA) ve temel bileşen analizi (PCA) metotları kullanıldı.

Çalışmaya alınan farklı lezyonlara ait doku örneklerinden (8 NP, 24 PA ve 16 MEK) elde edilen ATR-FTIR spektrumları kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen yüksek boyutlu spektral verilerin analizi için çok değişkenli istatistiksel analizi gösteren kemometrik analiz ve makine öğrenmesi algoritmaları uygulandı. İlk olarak, gruplar arası varyasyonu maksimize eden ve grup içi varyasyonu ortogonal bileşenlerle model dışına alan Ortogonal Kısmi En Küçük Kareler Diskriminant Analizi (OPLS-DA) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem ile spektral veriler bir, iki ve üç boyutlu projeksiyonlara indirildi; her projeksiyon için scatter matrisi analizi yapılarak gruplar arası ayrılabilirlik J_1 ve J_2 indeksleri ile nicel olarak değerlendirildi.

OPLS-DA ile boyut indirgeme işleminin ardından, elde edilen yeni öznelikler (reduced features) üzerinden sınıflandırma algoritması (SVM ve KNN) uygulandı.

Ön değerlendirmeler, polinomyal çekirdeğe sahip SVM'lerin model geliştirme aşamalarında doğrusal ya da Gauss/RBF çekirdeklerine kıyasla daha iyi performans gösterdiğini ortaya koydu. Diğer konfigürasyonlar benzer performanslar sergiledi fakat hafif performans düşüklüğü görüldüğü için spektrumların nihai analizinde polinomyal çekirdekli SVM sonuçları dahil edildi. Bu çalışmada, çok gruplu sınıflandırmayı desteklemek için Hata-Düzeltilici Çıktı Kodları (ECOC) tabanlı bir SVM sınıflandırma yöntemi kullanıldı ve sonuç güvenilirliğini artırmak amacıyla 6 fold çapraz validasyonu yapıldı.

Ayrıca bu çalışmada, 5 en yakın komşuya sahip KNN modeli kullanılarak çok sınıflı tanımlama yapıldı. Benzer şekilde ECOC yöntemiyle desteklendi ve sonuç güvenilirliğini artırmak amacıyla 6 fold çapraz validasyonu yapıldı. Her iki algoritmada toplam sınıflandırma doğruluğu belirlendi ve grup tahmin başarımını incelemek amacıyla karışıklık (confusion) matrisleri sunuldu.

3.4.1. Başarım Ölçütleri

a) Ayrılabilirlik Ölçütleri: ATR-FTIR spektrumlarından yararlanarak farklı lezyonlara ait doku örneklerinin (8 NP, 24 PA ve 16 MK) ayrılabilirliğini değerlendirmek için saçılım matrisi yöntemi kullanıldı. $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ kümesi, her veri noktası $x_k \in \mathbb{R}^n$ olmak üzere N ölçümden oluşturuldu ve her biri C grubundan birine (NP, PA ve MK) aittir. Ayrıca, i. vakanın ölçüm sayısı N_i ($N_1=8, N_2=24, N_3=16$) ve toplam ölçüm sayısı:

$$N = \sum_{i=1}^c N_i$$

Ayrılabilirliği değerlendirmek için grup içi ve gruplar arası saçılım matrisleri kullanıldı. Grup içi saçılım matrisi (S_W) her sınıfın kendi ortalaması etrafındaki dağılımı karakterize eder ve aşağıdaki formülle tanımlanır.

$$S_W = \sum_{i=1}^c \sum_{x \in w_i} (x - m_i)(x - m_i)^T, \quad m_i = \frac{1}{N_i} \sum_{x \in w_i} x_i$$

Burada m_i , i sınıfına ait veri noktalarının ortalamasını temsil eder.

Gruplar arası saçılım matrisi (S_B), grup ortalamalarının genel ortalama etrafındaki dağılımını ölçer ve aşağıdaki formülle verilir:

$$S_B = \sum_{i=1}^c N_i (m_i - m)(m_i - m)^T, \quad m = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c N_i m_i$$

Burada m tüm veri noktalarının genel ortalamasını ifade eder.

Doku örneklerinin ayrılabilirliğini ölçmek için aşağıdaki kriterler kullanılır:

$$J_1 = \text{tr}(S_W^{-1}S_B), \quad J_2 = \ln(|S_W + S_B|) - \ln(|S_W|)$$

Burada $\text{tr}(\cdot)$, $|\cdot|$, ve $^{-1}$ sırasıyla bir matrisin izini, determinantını ve tersini temsil etmektedir. J_1 ve J_2 'nin daha yüksek değerleri, analiz edilen doku örnekleri arasında daha iyi ayrım olduğunu gösterir.

b) Sınıflandırma Ölçütleri: Doku örnekleri (NP, PA ve MK) için önerilen sınıflandırma algoritmasının performansı dört nicel ölçüt kullanılarak değerlendirildi.

Yöntemlerin performansı dört nicel metrik kullanılarak değerlendirilmiştir:

1. Gerçek Pozitifler (TP): Belirli bir sınıfın (örneğin NP, PA, MEK) o sınıfa ait olduğunun doğru bir şekilde tahmin edildiği örneklerin sayısını temsil eder.

2. Gerçek Negatifler (TN): Modelde doku örneğinin belirli bir sınıfa ait olmadığını doğru bir şekilde tahmin ettiği örneklerin sayısını temsil eder.

3. Yanlış Pozitifler (FP): Modelin, bir doku türünü (örneğin NP) yanlışlıkla tahmin etmesi durumunu belirtir.

4. Yanlış Negatifler (FN): Modelin, doğru sınıfı tahmin edememesi durumunu belirtir. (örneğin, NP olduğu halde NP yi kaçırmıştır).

Önerilen sınıflandırma algoritmasının performansını değerlendirmek için duyarlılık (Re), kesinlik (Pr), F1 Puanı ve doğruluk (Acc) hesaplandı. Belirtilen parametreler aşağıdaki gibi formüle edildi (Duda R. O. vd., 2000).

$$Re = \frac{TP}{TP + FN} \times 100$$

$$Pr = \frac{TP}{TP + FP} \times 100$$

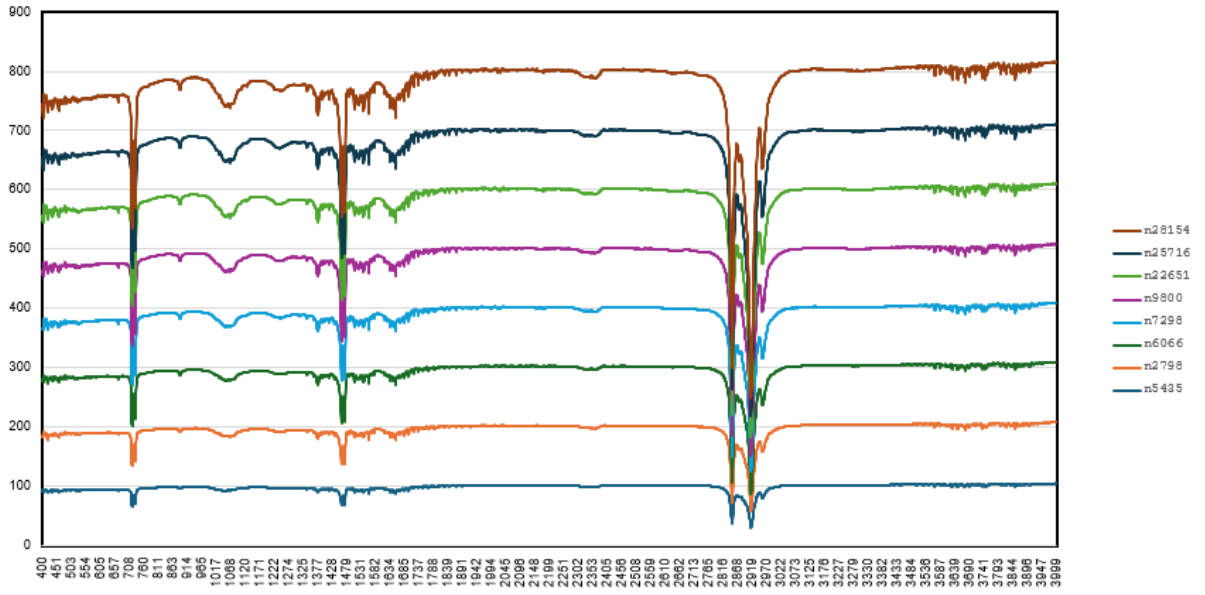
$$F1\ Score = 2 \times \frac{Pr \times Se}{Pr + Se}$$

$$Acc = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP} \times 100$$

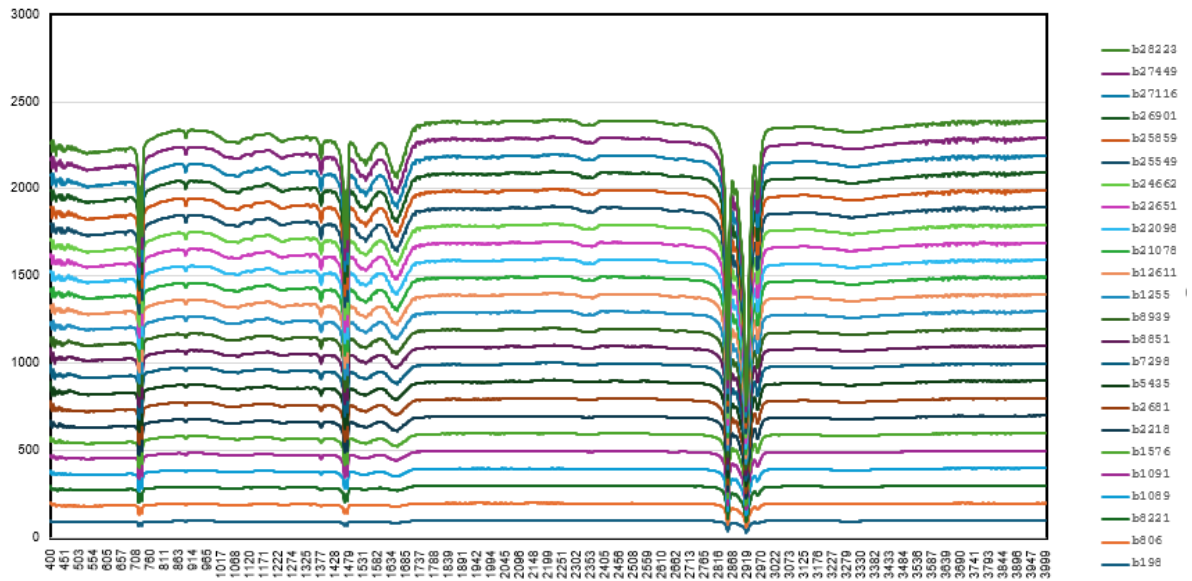
4. BULGULAR

4.1. FTIR-ATR Analizleri

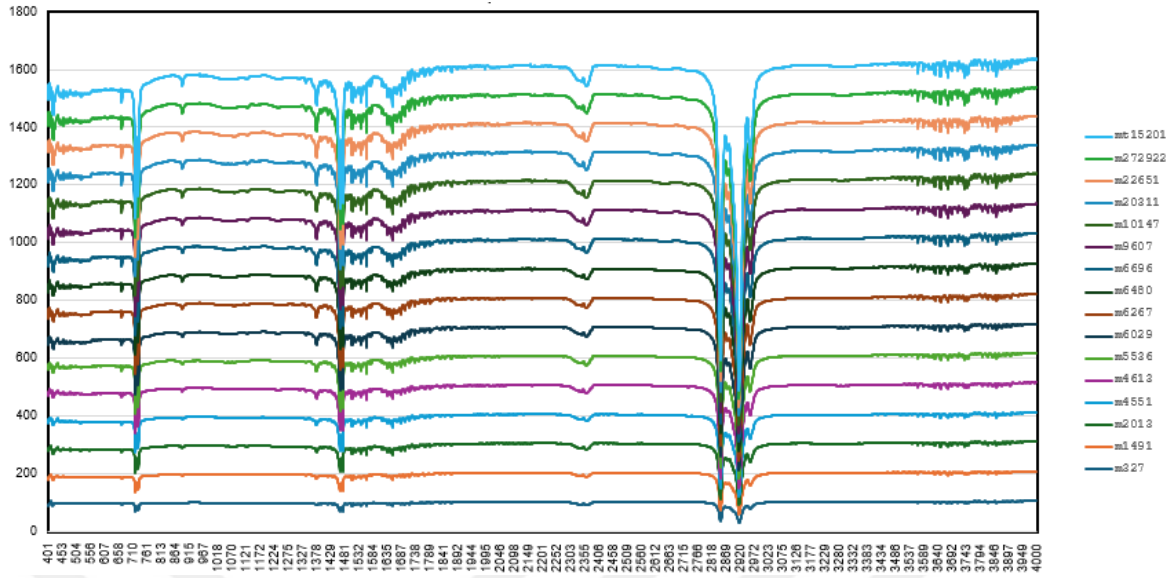
8 adet NP, 24 adet PA ve 16 adet MEK tanısı konulmuş doku örneklerinin kimyasal yapısı ve organik içeriğinde meydana getirecekleri olası değişiklikleri tespit edebilmek amacıyla ATR-FTIR cihazı ile sırasıyla spektrumları alındı.



Şekil 4.1. Normal parotis dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 4.2. Pleomorfik adenom dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu

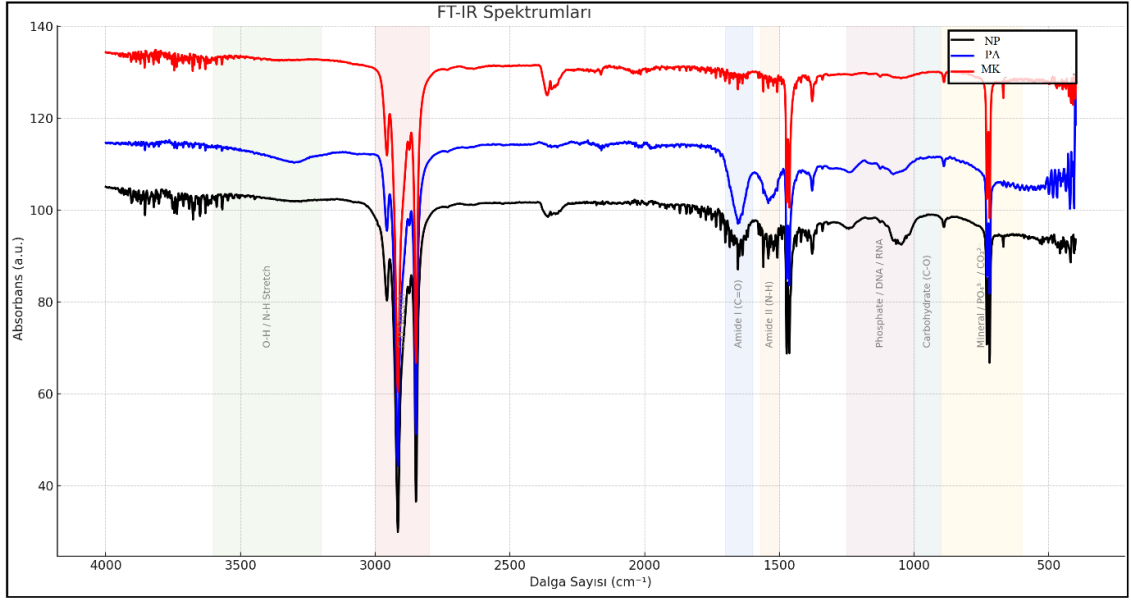


Şekil 4.3. Mukoepidermoid karsinom dokularından alınan örneklerin ATR-FTIR spektrumu

4.1.2. ATR-FTIR Spektral Karşılaştırma Analizi

ATR-FTIR yöntemi, biyolojik dokuların kimyasal bileşenlerini ve yapısal farklılıklarını belirlemede yaygın olarak kullanılan, non-invaziv bir analitik tekniktir. Bu yöntemle elde edilen spektrumlar, dokulardaki protein, lipit, karbonhidrat ve nükleik asitlerin kantitatif ve kalitatif dağılımı hakkında ayrıntılı bilgi sunar.

Bu çalışmada, FTIR spektroskopisi kullanılarak NP, PA ve MEK dokuları karşılaştırmalı olarak analiz edildi.



Şekil 4.4. NP, PA ve MEK temsili örneklerinin karşılaştırmalı ATR-FTIR spektrumları

4000–600 cm^{-1} dalga aralığında kaydedilen spektral veriler, her bir doku grubunda yer alan protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asit gibi biyomoleküllere ait fonksiyonel grupların karakteristik titreşim modlarını ortaya koydu. Spektral değerlendirmeler, hücrel ve dokusal seviyede biyokimyasal kompozisyonun yapısal ve fonksiyonel olarak değiştiğini göstermektedir. Fonksiyonel grup tanımlamaları ve moleküler yorumlar, daha önceden bulunmuş olan biyolojik FTIR bant spektrumları Tablo 4.1. esas alınarak yapılmıştır. Buna göre;

1. 3600–3200 cm^{-1} : O–H / N–H Gerilme Bölgeleri

Bu bölge, serbest hidroksil grupları (O-H) ve primer/sekonder aminlerin (N-H) gerilme titreşimleriyle ilişkilidir. Genellikle su molekülleri, proteinlerin primer amin grupları ve hidrojen bağı yapabilen fonksiyonel grupları titreşir. Bu bağlamda, proteinlerin sekonder yapılarında ve su tutulum düzeylerinde meydana gelen değişimler bu bölgede doğrudan yansıtılır. Bu bağlamda;

PA dokuda; 3300 cm^{-1} civarındaki absorpsiyon pikinde NP'ye göre belirgin bir artış gözlemlendi. Bu artış, PA dokuda artmış hidrasyon veya protein matriksinde hidrojen bağı kapasitesinin arttığını düşündürülebilir ve PA dokuların halen organize bir hücrel

mimariye sahip olduğunu ancak normal dokuya kıyasla hafif ödem veya protein içeriği fazlalığı içerdiğini gösterebilir. Ayrıca hücre dışı matrikste proteoglikan içeriği artmış olabilir.

MEK dokuda; aynı bölgede NP dokuya göre absorpsiyon şiddetinde azalma kaydedildi. Bu O–H ve N–H titreşimlerinin zayıflamasını, kanserli hücrelerin matriks organizasyonunun bozulduğunu ve hücre içi hidrojen bağlarının azaldığını gösterir. Bu durum protein denatürasyonu, anormal glikozilasyon, su içeriğinde azalma ya da su moleküllerinin farklı bölgelerde tutulması gibi biyokimyasal değişimlere işaret edebilir. Ayrıca malign hücrelerde N–H gruplarının amid formuna dönüşmesi ya da hidrofilik bileşiklerin yerini hidrofobik komponentlerin alması bu azalmaya neden olabilir.

Tablo 4.1. Farklı doku tiplerinin 3300 cm⁻¹ civarındaki absorpsiyon değerlerine göre yorumlanması

Doku Tipi	3300 cm ⁻¹ Absorpsiyon	Yorum
NP	Orta (referans düzey)	Fizyolojik hidrasyon ve protein yapısı
PA	Yüksek	Hidrasyon artışı, protein birikimi, inflamasyon olasılığı
MEK	Düşük	Protein yapısı bozulmuş, hidrojen bağları azalmış, matriks yıkımı

2. 3000–2800 cm⁻¹: C–H Gerilme (Lipit Bölgeleri)

Bu bölge, lipit zincirlerinde bulunan metilen (CH₂) ve metil (CH₃) gruplarının gerilme titreşimlerini yansıtmaktadır. Spektral olarak 2920 cm⁻¹ (CH₂ asimetric gerilme) ve 2850 cm⁻¹ (CH₃ simetric gerilme) civarındaki pikler, özellikle doymuş lipitlerin analizinde önem taşır. Bu bantlar hücre zarının fosfolipit bileşenleri ile doğrudan ilişkilidir. Lipit metabolizmasındaki değişiklikler, özellikle kanser hücresel çoğalma süreçlerinin arttığı patolojik durumlarda bu bölgede yoğun absorpsiyon artışı ile kendini gösterir.

PA dokuda; NP'ye göre hafif bir artış gözlemlendi. Bu durum, hücre zarındaki yapısal lipid oranının normal dokudan hafif farklı olduğunu ve benign hücrelerde de artmış bir membran sentezi olabileceğini düşündürmektedir.

MEK dokuda; absorpsiyon şiddetinde PA'ya göre hafif bir artış gözlemlendi. Bu artış, kanser hücrelerinin hızlı çoğalma ihtiyacına bağlı olarak membran sentezi için artan lipid ihtiyacını yansıttığını düşündürmektedir. Ayrıca doymuş lipidlerin hücre zarında daha yoğun bulunması, spektral olarak özellikle CH_2 ve CH_3 gerilmelerinin şiddetini artırabilir.

Tablo 4.2. Farklı doku örneklerinin 2800–3000 cm^{-1} dalga boyu aralığında gösterdiği absorpsiyon seviyelerinin yorumlanması

Doku Tipi	2800–3000 Absorpsiyon	cm^{-1}	Yorum
NP	Orta (referans düzey)		Fizyolojik lipid bileşimi, membran stabilitesi
PA	Yüksek		Lipid sentezi artışı, membran lipid oranında artış eğilimi
MEK	Yüksek		Lipid sentezi artışı, hücresel çoğalma, membran üretiminde artış

3. 1700–1600 cm^{-1} : Amide I Bandı (C=O Gerilme – Protein Sekonder Yapı)

Bu bölge, proteinlerin karbonil gruplarındaki (C=O) gerilme titreşimleriyle ilişkilidir. Amide I bandı, proteinlerin sekonder yapıları olan alfa-heliks ve beta-sheet düzenlerinin FTIR ile değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir göstergedir. Bu bant, proteinlerin katlanma düzeni, yapısal stabilitesi ve hücre içi protein organizasyonuna dair önemli bilgiler sunmaktadır. Amide I bandı, özellikle proteinlerin yapısal düzenini ve hücre içi protein organizasyonunun sağlıklı olup olmadığını yansıtmaları bakımından oldukça değerlidir.

PA dokuda; 1650 cm^{-1} civarında gözlenen absorpsiyon pikinde NP dokusuna göre artış gözlemlendi. Bu artış, benign dokularda protein stabilitesinin korunduğunu, sekonder

yapıların düzenli kaldığını, yapısal bütünlüğün korunduğunu ve fonksiyonel protein sentezinin sürdüğünü göstermektedir.

MEK dokuda; NP dokusuna göre absorpsiyon düzeyinde düşüş saptandı ve belirgin pik kaymaları gözlemlendi. Bu durum, MEK dokularda protein yapısının bozulduğunu, sekonder yapının kaybolduğunu, C=O gruplarının çevresindeki ortamın değiştiğini ve bu bağlamda protein katlanmasında bozuklukların meydana geldiğini göstermektedir. Ayrıca, proteinlerin ortam değişimine maruz kaldığını ve hücresel stres yanıtlarının aktive olduğunu düşündürmektedir. Pik kaymaları, farklı protein türlerinin veya modifiye proteinlerin varlığını da işaret edebilir.

Tablo 4.3. Farklı doku örneklerinin 1700–1600 cm^{-1} bölgesindeki absorpsiyon değerlerine göre sekonder protein yapısı ve stabilitesi açısından yorumlanması

Doku Tipi	1700–1600 cm^{-1} Absorpsiyon	Yorum
NP	Orta (referans düzey)	Sekonder protein yapısı (alfa-heliks / beta-sheet dengesi)
PA	Yüksek	Protein stabilitesi korunmuş
MEK	Düşük, ayrıca pik kayması	Sekonder yapı bozulmuş, protein katlanması defekti

4. 1570–1500 cm^{-1} : Amide II Bandı (N–H Bükülme / C–N Gerilme)

Bu bölge, proteinlerin sekonder yapılarındaki N–H bükülme ve C–N gerilme titreşimlerine karşılık gelir. Amide II bandı, Amide I'e kıyasla daha az yoğun olsa da, protein yapısının bütünlüğünü yansıtan önemli bir göstergedir. Genellikle peptit bağlarının yapısal durumunu ve proteinlerin konformasyonel stabilitesini değerlendirmede kullanılır. Bu bölgedeki değişimler, protein katlanması, içsel hidrojen bağları ve moleküler etkileşimler hakkında bilgi sağlar.

NP dokuda orta düzeyde ve tanımlayıcı bir absorpsiyon görüldü.

PA dokuda; absorpsiyon bandının NP dokuya göre belirgin şekilde arttığı görüldü. Bu, 1700–1600 cm^{-1} aralığında gözlenen Amide I bandı artışıyla paralellik gösterir ve her iki bandın aynı anda yüksek olması, PA doku hücrelerinde protein içeriğinin arttığını ve yapıların genel olarak stabil kaldığını düşündürür. Artan absorpsiyon, hücrelerin metabolik aktivitesinin sürdüğünü ve protein sentezinin devam ettiğini gösterir.

MEK dokuda; NP dokuya göre belirgin absorpsiyon bandının azaldığı gözlemlendi. Amide II bandında, Amide I bandına benzer azalma yanında bazı örneklerde yine bandın kaydığı gözlemlendi. Bu durum, MEK doku hücrelerinde proteinlerin yapısal bütünlüğünün bozulduğunu, sekonder yapıların zayıfladığını ve fonksiyon kayıplarının meydana geldiğini destekleyen önemli bir bulgudur. Ayrıca, hidrojen bağı yıkımı ve hücresel stresin varlığına işaret eder.

Tablo 4.4. Farklı dokularının 2800–3000 cm^{-1} aralığındaki FTIR absorpsiyon verilerine göre protein yapısı ve konformasyon özelliklerinin yorumlanması

Doku Tipi	2800–3000 cm^{-1} Absorpsiyon	Yorum
NP	Orta (referans düzey)	Protein yapısı stabil, normal peptit bağları
PA	Yüksek	Protein sentezi artmış, yapı korunmuş
MEK	Düşük, pik kayması	Konformasyon bozulmuş, protein denatürasyonu

5. 1250–1000 cm^{-1} : DNA/RNA Fosfodiester ve Karbonhidrat Bandı (C–O, P=O ve PO_2^- gerilme)

FTIR spektrumlarında bu bölgede yer alan karakteristik pikler, özellikle nükleik asitlerin fosfodiester omurgasını ve hücre içi glikozidik yapıların titreşim modlarını temsil eder. Bu bağlamda, nükleik asitlerin fosfodiester bağlarının (P=O ve PO_2^- grupları) ve karbonhidratların C–O gerilme titreşimlerinin karakteristik yansımaları içermektedir.

NP dokularda bu bölgede orta düzeyde absorpsiyon görülür ve fizyolojik glikoprotein, DNA/RNA fosfat yapılarının korunduğunu gösterir. 1055 cm^{-1} ve 1030 cm^{-1} civarındaki piklerde NP dokuda, bu bölgede belirgin absorpsiyon sinyalleri izlenmiş, bu da nükleik asit bütünlüğünün ve hücrel karbonhidrat içeriğinin korunduğunu göstermektedir.

PA dokuda; NP'ye kıyasla bu bölgede absorpsiyon anlamlı fakat malign lezyonlara kıyasla daha az derecede bir azalma gözlemlendi. Bu durum, PA doku yapılarında hücrel stres ya da yapısal düzensizliklere bağlı olarak DNA/RNA parçalarında kısmi bir hasar oluşabileceğini ve dolayısıyla yapılarında hafif farklılaşmalar olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda, PA dokularda gözlenen kısmi azalma hücre içi metabolik stresin ve yapısal bozulmaların erken göstergesi olarak değerlendirilebilir.

MEK dokuda; absorpsiyonda NP'ye göre belirgin bir azalma tespit edildi. Pik şiddetindeki düşüş, DNA ve RNA yapılarının parçalandığını, fosfodiester bağlarının bozulduğunu ve hücrel glikokonjugat içeriklerinin azaldığını göstermektedir. Bu bağlamda MEK dokularda DNA ve RNA stabilitesinin kaybolduğunu, glikozidik bağların yıkıma uğradığını ve hücre içi fosfat bileşiklerinde parçalanma meydana geldiğini göstermektedir.

Malign dönüşüm sürecinde hücre zarındaki glikoprotein yapılarının ve DNA/RNA bütünlüğünün bozulması, biyobelirteç düzeyinde önemli ipuçları sunar. Bu bölge, maligniteye özgü biyokimyasal değişimleri yansıtmaları nedeniyle, MEK dokularının ayrımında potansiyel tanısal öneme sahiptir.

Tablo 4.5. Farklı doku tiplerinin 1250–1000 cm^{-1} aralığındaki absorpsiyon şiddetine göre fosfodiester ve karbonhidrat yapılarının bütünlüğüne ilişkin yorumlanması

Doku Tipi	1250–1000 cm^{-1} Absorpsiyon	Yorum
NP	Güçlü (referans düzey)	Fosfodiester ve karbonhidrat yapıları korunmuş
PA	Düşük (hafif azalma)	Fosfodiester ve karbonhidrat yapıları kısmen korunmuş
MEK	Düşük (belirgin azalma)	DNA/RNA ve glikokonjugat yapıları parçalanmış

6. 900–600 cm^{-1} : Mineral Matris Bölgeleri ((PO_4^{3-} bükülme titreşimleri, CO_3^{2-} gerilme titreşimleri, CH_2 rocking titreşimleri)

Bu spektral bölge, özellikle fosfat (PO_4^{3-}) ve karbonat (CO_3^{2-}) gruplarına ait bükülme titreşimlerine ve organik bileşenlere ait (CH_2 rocking) karakteristik titreşim modlarına karşılık gelir. Kemik ve diş dokularında bu gruplar, hidroksiapatit kristallerinin ana bileşenleridir. Bu bantlar, diş mineralizasyonunun yapısal bütünlüğünü ve yoğunluğunu yansıtan önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilir. 729 cm^{-1} 'de görülen absorpsiyon piki, PO_4^{3-} gruplarına ait bükülme titreşimlerini (ν_4 bending) ve ayrıca CH_2 gruplarının rocking modlarını gösterirken; 719 cm^{-1} 'de görülen absorpsiyon piki, (CO_3^{2-} gruplarının bükülme titreşimlerini ve CH_2/CH_3 bending modlarını gösterir. Bu bağlamda;

NP dokuda; 729 ve 719 cm^{-1} 'de keskin ve belirgin bir absorpsiyon gözlemlendi. Bu bulgu, alifatik zincirlerin düzenli yapısını ve mineral matrisin stabilitesini yansıtmaktadır.

PA dokuda; 729 ve 719 cm^{-1} civarındaki absorpsiyon pikleri, NP'ye benzer gözlemlendi. Bu durum, PA doku hücrelerinde mineral yapı bütünlüğünün büyük oranda korunduğunu ancak yapısal yoğunluğun hafifçe arttığını göstermektedir.

MEK dokuda; pik absorpsiyonun NP'ye göre hafif bir şekilde arttığı görüldü.

Absorpsiyon, normal dokudan çok az düşük olsa da yapısal mineral bütünlüğü büyük ölçüde korunmuştur. 729 cm^{-1} bandındaki bu hafif artış, MEK dokuda fosfat grubu

içeriğinde birikimi gösterebilir. Aynı şekilde 719 cm^{-1} bandındaki artış ise karbonat gruplarında ve alifatik zincirlerde (özellikle CH_2) artış olduğunu gösterir. Bu durum, hücre dışı matrikste fosfat zenginleşmesi, düzensiz apatit kristal oluşumu ya da tümör dokusundaki kalsifikasyon eğiliminin göstergesi olabilir.

Tablo 4.6. Farklı doku tiplerinin $900\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki FTIR absorpsiyon değerlerine göre mineral matris yapısı ve kalsifikasyon düzeylerinin yorumlanması

Doku Tipi	$900\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ Absorpsiyon	Yorum
NP	Orta (referans düzey)	Mineral matris stabil, fizyolojik kalsifikasyon mevcut
PA	Orta (hafif değişim)	Mineral doku korunmuş, yapısal farklılıklar sınırlı
MEK	Yüksek (hafif artma)	Düzensiz veya patolojik kalsifikasyon olasılığı

4.1.3. ATR-FTIR Spektrumlarının Kemometrik Analiz ve Makine Öğrenim Algoritmaları ile Dokuların Sınıflandırılma Sonuçları

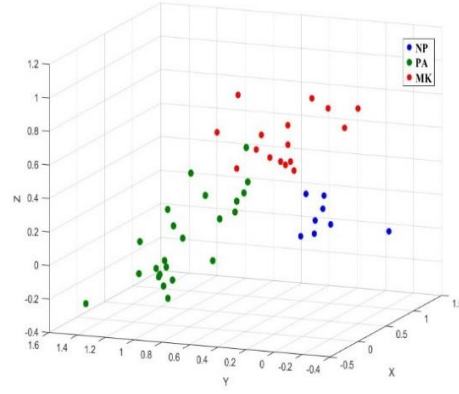
1. OPLS-DA Kemometrik Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ATR-FTIR spektrumlarından elde edilen özniteliklerin OPLS-DA yöntemi ile indirgenmesi sonucunda oluşan öznitelik uzaylarında, çalışmaya konu olan doku gruplarının (NP, PA ve MEK) dağılımı Şekil 4.5’ de gösterilmekte olup Şekil 4.5A, 4.5B ve 4.5C sırasıyla üç, iki ve bir boyut indirgeme işleminin ardından elde edilen üç, iki ve bir boyutlu dağılım grafiklerini temsil etmektedir.

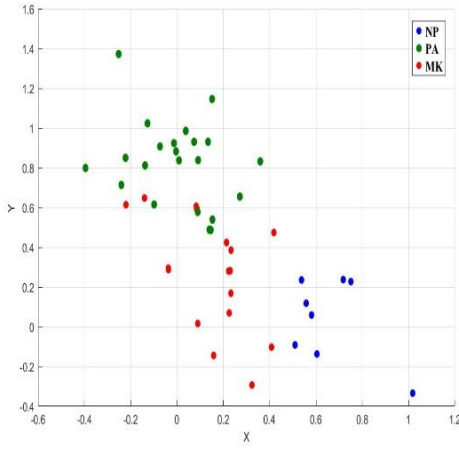
Şekil 4.5A’da sunulan üç boyutlu dağılım grafiği, NP, PA ve MEK doku grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve görsel olarak belirgin bir ayrım olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı sınıfa ait örneklerin yüksek sıklıkla kümelenmesi ve farklı sınıflar arasında minimal düzeyde örtüşme gözlemlenmesi, grupların spektral özelliklerine dayalı olarak güvenilir şekilde sınıflandırılabilirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, belirtilen

dokuların ATR-FTIR spektrumlarının, söz konusu doku tiplerinin tanısal olarak ayırımında güçlü bir araç olabileceğini desteklemektedir.

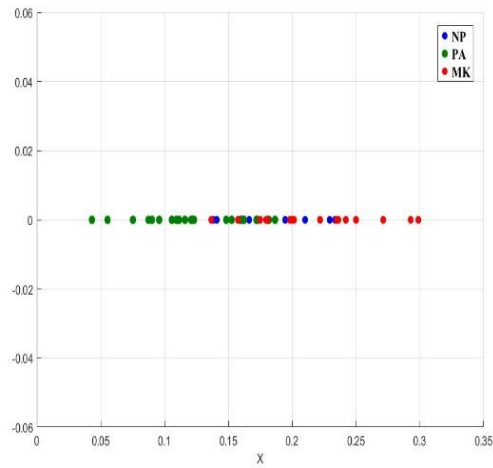
Şekil 4.5B’de verilen iki boyutlu grafik, NP, PA ve MEK doku grupları arasında genel anlamda anlamlı bir ayırım ortaya koymaktadır. Özellikle NP grubunun belirgin bir şekilde farklılaştığı, PA ve MEK grupları arasında ise kısmi bir örtüşmenin gözlemlendiği dikkat çekmektedir. Buna karşın, Şekil 4.5C’de yer alan tek boyutlu grafik, boyutsal indirgeme nedeniyle sınıflar arasındaki ayırımın görsel düzeyde belirginliğini azaltmış olsa da, gruplar arası genel dağılım eğilimlerinin korunmuş olması, spektral verilerin sınıflandırma potansiyelini sürdürdüğüne işaret etmektedir. Bu bağlamda, düşük boyutlu görselleştirmelerde dahi doku grupları arasında ayırt edici özelliklerin büyük ölçüde korunabildiği görülmektedir.



A)



B)



C)

Şekil 4.5. OPLS-DA yöntemine dayalı 3, 2 ve 1 boyut indirgeme sonuçları A) 3 boyutlu dağılım grafiği B) 2 boyutlu dağılım grafiği, C) 1 boyutlu dağılım grafiği

Grupların ayrımının kantitatif olarak değerlendirilmesinde, gruplar arası ve grup içi saçılım matrisleri üzerinden hesaplanan J1 ve J2 indekslerinden yararlanıldı (Tablo 4.7). Üç boyutlu projeksiyon durumunda, bu ayırabilirlik indeksleri en yüksek değerlere ulaşarak $J1 = 4.1250$ ve $J2 = 2.2121$ olarak hesaplandı. İki boyutlu projeksiyonda bu değerler $J1 = 3.0510$ ve $J2 = 1.7012$ 'ye düşerken, tek boyutlu projeksiyonda belirgin şekilde azalarak $J1 = 1.0257$ ve $J2 = 0.7059$ olarak bulundu.

Tablo 4.7. OPLS-DA yöntemine dayalı boyut indirgeme düzeylerinde sınıf ayırım performansı

Yöntem	J1	J2
OPLS-DA (3 Boyutlu indirgenme)	4.1250	2.2121
OPLS-DA (2 Boyutlu indirgenme)	3.0510	1.7012
OPLS-DA (1 Boyutlu indirgenme)	1.0257	0.7059

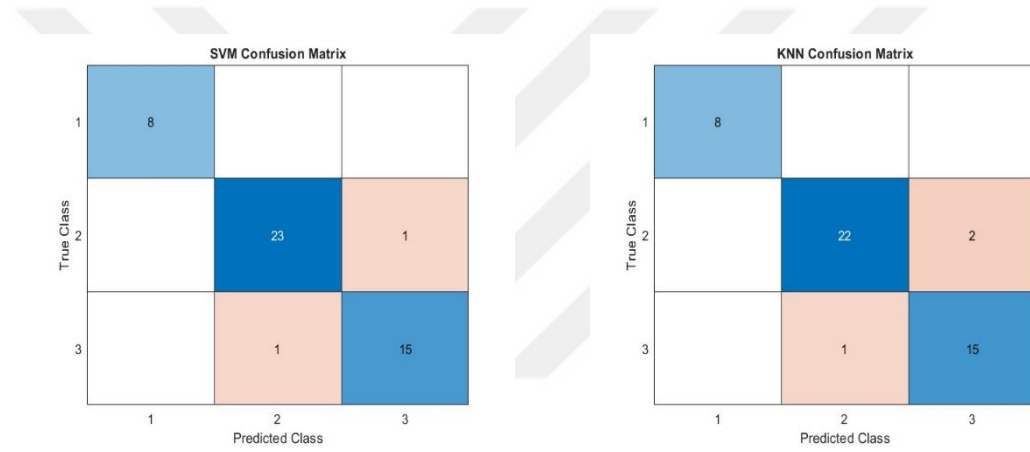
Elde edilen bu sonuçlar, yüksek boyutlu öznelik temsillerinin doku grupları arasındaki ayırım gücünü artırdığını ve özellikle biyolojik olarak benzer yapıya sahip dokuların daha etkili bir şekilde sınıflandırılmasını sağladığını göstermektedir. Dolayısıyla, OPLS-DA ile gerçekleştirilen boyut indirgeme yaklaşımı, ATR-FTIR spektral verilerinin kemometrik analizinde hem görsel hem de istatistiksel olarak güçlü bir sınıflandırma performansı sundu.

2. KNN ve SVM Makine Öğrenim Modellerinin Doku Sınıflandırmasındaki Başarı Performanslarının Karşılaştırılması

Şekil 4.6'da KNN ve SVM makine öğrenim modelleri ile sınıflandırma yöntemlerine ait confusion matrisleri verilmekte olup, sınıflandırma sonuçlarının üç farklı doku grubuna göre (NP, PA ve MEK) dağılımı gösterilmektedir. Her iki model de özellikle NP doku grubunda oldukça başarılı bir performans sergiledi ve bu grup için

yanlış pozitif ya da yanlış negatif sınıflandırma bulunmadı. Bu durum, modellerin temel sınıflandırma becerilerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

PA ve MEK gruplarında ise her iki modelin güçlü ayırt edici özellikleri dikkat çekmektedir. Özellikle SVM modeli, bu doku gruplarında daha yüksek doğruluk oranlarıyla öne çıkarken, KNN modeli de rekabetçi ve tutarlı bir sınıflandırma başarısı sundu. SVM modelinin confusion matrisindeki diyagonal elemanların yoğunluğu ve çapraz dışı elemanların azlığı, modelin güçlü bir şekilde öğrenme gerçekleştirdiğini ve sınıflar arasındaki ayrımı daha net yapabildiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.6. KNN ve SVM sınıflandırma yöntemlerine ait karşılaştırmalı confusion matrisleri

Bu bulgular, Tablo 4.8’de verilen grup değerlendirme metrikleri (kesinlik, duyarlılık ve F1-skoru) ile de desteklendi. SVM modeli, PA ve MEK sınıfları için sırasıyla 0.96 ve 0.94 F1-skorları ile oldukça başarılı sonuçlar elde etti. KNN modeli de genel performans açısından etkileyici sonuçlar verdi, özellikle NP ve PA gruplarında yüksek doğruluk sağladı. MEK grubundaki 0.88’lik kesinlik değeri ile de tatmin edici bir düzeye ulaştı.

Tablo 4.8. Sınıflandırma modellerine göre NP, PA ve MEK doku gruplarına ait kesinlik, duyarlılık ve F1-skoru değerleri

	Sınıflandırma Modeli	Kesinlik	Duyarlılık	F1-skoru
NP	KNN	1.00	1.00	1.00
	SVM	1.00	1.00	1.00
PA	KNN	0.96	0.92	0.94
	SVM	0.96	0.96	0.96
MEK	KNN	0.88	0.94	0.91
	SVM	0.94	0.94	0.94

SVM modeli, özellikle örtüşen grup sınırlarının bulunduğu MEK doku grubunda ortaya çıkan yüksek doğrulukla dikkat çekmektedir. Bu avantaj, sınıflandırma problemlerinde daha yüksek genellenebilirlik sağlayarak klinik uygulamalar açısından önemli bir katkı sunmaktadır. Bu durum, Tablo 4.9.'da 6 katlı çapraz validasyon yöntemi ile elde edilen genel doğruluk oranlarında da açıkça görülmektedir. SVM modeli %95.83 doğruluk ile KNN modelinin %93.75'lik oranına göre daha üstün bir performans sergilemiştir.

Tablo 4.9. 6 katlı çapraz validasyon yöntemi ile SVM ve KNN modellerinin karşılaştırmalı sınıflandırma başarıları

Çapraz Validasyon	SVM	KNN
Doğruluk	% 95.83	% 93.75

Sonuç olarak, her iki model de doku sınıflandırmasında etkili ve başarılı sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak SVM modeli, özellikle MEK dokuların doğru şekilde sınıflandırılmasında sunduğu yüksek kesinlik ve doğruluk sayesinde bir adım öne çıkmaktadır. Bu bulgular, ciddi klinik durumların erken ve doğru teşhisinde bu tür yapay zeka temelli modellerin etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Tükürük bezi lezyonları baş boyun bölgesinde görülen tümörlerin ortalama %3-6'sını oluşturur. Benign tümör grubunda ilk sırayı PA alırken, malign tümör grubunda ise ilk sırayı MEK alır. İdeal tedavi planını ve cerrahi tedavi yöntemini belirlemek için ameliyattan önce klinik tanı ve görüntüleme yöntemlerini doğru ve net şekilde analiz edip değerlendirmek büyük öneme sahiptir (Li & Hu, 2020).

Günümüzde tükürük bezi tümörlerini teşhis etmek amacıyla BT, konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (KIBT), US ve MR kullanılmaktadır. US görüntüleme diğer yöntemlere göre daha düşük maliyet göstermesi, non-invaziv, non-iyonize radyasyon kullanılması ve işlem kolaylığı gibi avantajlarından dolayı tükürük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde ilk sırayı alır (Angang vd., 2018; Xia vd., 2023).

PA, epitel hücrelere (duktal ve non-duktal) ve mezenşim benzeri yapılara (kondroid, miksoid, kemiks doku) dönüşebilme özelliği gösteren bir tümör grubudur. Bu sebeplerden dolayı histopatolojik ve histomorfolojik olarak çeşitli varyasyonlar gösterebilir. Özellikle displazili ve displazisiz mezenşim ve epitel benzeri bileşenlerdeki varyasyonlar bu ikileme daha sık sebebiyet verir. PA tanısı; klinik muayene, KIBT, sitoloji ve histopatolojik değerlendirmeler gerektirir. İİAB ve insizyonel biyopsi ideal tedavi yönteminin belirlenmesine destek olabilir fakat yanlış tanı olasılığını düşürmek amacıyla MR görüntüleme gibi tetkiklerle desteklenmelidir (Mehendiratta vd., 2018). US değerlendirmesinde PA; genellikle hipo-ekoik görünüm sergiler, lobüllerle iyi sınırlandırılmış bir yapıya sahiptir ve bazen posterior akustik güçlenme yapabilir. Genellikle parotisin superfisiyal lobunda, yuvarlak veya oval görünüm sergileyen, iyi sınırlı, homojen dansitede (bazı vakalarda kalsifikasyon sergileyen), düşük veya orta seviyede periferik veya internal damarlanma gösteren özelliklere sahiptir. BT değerlendirmesinde; sınırları belirgin veya lobüler yapıyla ayırım gösteren homojen

görüntüde küresel bir kitle olarak kendini belli eder ve bazı daha büyük kitlelerin varlığında nekroz görülebilir. Kalsifikasyon odakları izlenmez. Daha küçük tümörlerin erken evrede daha net görülen homojen özelliği, iyileşmenin daha erken gerçekleşebileceği hakkında ön tanı verir, homojenite varlığı iyileşmenin hızlı olacağını gösterir. MR görüntülemesinde; T1 görüntüde hipo veya izointens olup düşük yoğunlukta, T2'de hiperintens ve çok yüksek yoğunluktadır ve bu özellik önemli bir belirteçtir. MR'de daha küçük kitleler iyi sınırlara sahip ve homojen görünüm sergilerken, daha büyük tümörler heterojen görüntü verir. Aynı zamanda nüks vakalarının değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası iyileşmenin görüntülenmesinde MR görüntüleme önemlidir. PET-BT kombinasyonu ise tükürük bezi neoplazmlarının metastaz yapıp yapmadığının değerlendirilmesinde tercih edilir (Bokhari & Greene, 2025).

PA, genellikle mukoid, miksoid, hyalinize veya kondroid olan stromada poligonal epitel ve iç şeklindeki myoepitelyal hücrelerin karışık dağılımı ile karakterize özellikler gösterir. Tümör doku gerçek bir kapsüle sahip değildir ve farklı kalınlıklar gösteren psedukapsül yapısı vardır (Bokhari & Greene, 2025). Duktal, epitelial ve myoepitelyal hücrelerden meydana gelir ve mitotik figürler nadir görülür (Stenman vd., 2022). Kanserli epitel ve myoepitelyal hücrelerin eş zamanlı büyümesi yerine epitel veya myoepitelyal hücreye farklılaşabilen tek bir hücre grubudur (Kalwaniya vd., 2023). Bu histopatolojik özelliklerinden dolayı bazı lezyonlarla karışma ihtimali yüksektir. Özellikle Whartin tümörü, bazal hücreli adenom, parotis nodüler metastaz, karsinoma ex pleomorfik adenom, fasial sinir schwannomları, myoepitelyomalar, mukoepidermoid ve adenoid kistik karsinom ile dikkatli şekilde analiz edilip değerlendirilmelidir. PA'nın myoepitelyal hücreler tarafından yoğun bir görünüm sergileyen özellikleri myoepitelyal adenomayla, kribriform yapısı ve hyalinize stroma benzerliğinden dolayı adenoid kistik karsinomayla, kapsül varlığı durumlarında da diğer benign özellikteki kapsüllü tümörlerle

karışabilir. Çok nadiren de görölse onkositik hücrelerin varlığı whartin tümör ile benzetilme ihtimalini artırır. US'de mandibulanın anatomik şeklinden dolayı oluşan akustik güçlenmeden dolayı parotis loblarını değerlendirmek genellikle zorlaşır ve diğer parotis bezinde oluşabilecek tümörler ile karışma ihtimalini artırır. Bu nedenle PA'nın tanısı için tek başına US yeterli olmaz (Tartaglione vd., 2015). MR görüntülemesinde T2 hiperintensitesi özelliği radyolojik olarak whartin tümör, kistik mukoepidermoid karsinom ve bazı durumlarda bazal hücreli adenomlarda da görülebilir. Konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme tek başına kullanıldığında, histolojik olarak farklı özellikler gösterdiği için PA ve whartin tümör arasında ayırım yapılmasında yeterli değildir (He vd., 2023) (Akutsu vd., 2022; Bokhari & Greene, 2025; Kalwaniya vd., 2023).

MEK; US'de genellikle iyi sınırlı, hipoekoik lezyon olarak görünür. BT görüntülemesinde düşük derecelerde iyi sınırlara sahip, kistik veya solid yapı karışımı barındıran, homojen kontrast tutulumu gösteren özellikte iken, yüksek dereceli MEK vakaları daha düzensiz sınırlara sahip, komşu dokulara invaziv görünüm sergileyen özelliktedir. MR görüntülemesinde; düşük dereceli MEK kistik bileşen içeren hiperintens T2, yüksek dereceli ise T2 düşük sinyal görüntüsü verir. MEK'ler mikroskopik bakıldığında farklı oranlarda berrak hücreli, sütunlu, apokrin ve onkositik değişikliklerle mukus hücreleri (Kalogirou vd., 2025), epidermoid hücreler ve glandüler epitel (ara hücreler) barındıran bir neoplazmdır. Büyük kanalları vardır. Mukoid yapılar içeren değişken boyutlarda kistik boşlukları mevcuttur. Aynı zamanda katı mimari desen görünümünde de olabilir ve bu mimari desen ve sitolojik özellikler kombine edilerek tümörün yüksek, orta, düşük şeklindeki derecelendirmesi yapılır. MEK tanısı konulan vakaların ek tanı testleri ile mutlaka desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır çünkü bu tümörler müsinoz bileşenleri taklit edebilir veya kistik varyasyonlar göstermiş olabilir

(Egal vd., 2022; Kalogirou vd., 2025; Meyer vd., 2021). Düşük dereceli tümörlerde mukus hücreleri ve kistik yapılar baskınken, yüksek derece gösteren tümörlerde ise epidermoid hücreler ana yapıyı oluşturur. Lezyonlar sıklıkla solid olma özelliğindedir, perinöral infiltrasyon ve nekrotik alanların varlığı izlenir. MEK'in özellikle düşük dereceli formları radyolojik ve histopatolojik olarak whartin tümör ve asiner hücreli karsinom gibi diğer tükürük bezi tümörleri ile karışabilir. Bu sebepten diferansiyel tanı titizlikle yapılmalı, immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler destekleyici olarak tercih edilmelidir. PA, myoepitelyal ve epitel hücrelerinin olduğu karma bir stromaya sahipken; MEK epidermoid, müköz ve ara hücrelerden oluşur. Aynı zamanda nüks özelliği MEK'i PA'dan ayıran diğer belirteçlerdir (Costa vd., 2024). MEK'in kistik komponentleri, epitel hücre düzeni, stromal yapısı ve hücre tipi çeşitliliğinden dolayı histolojik ve radyolojik olarak bazı tümörlerle karışabilir. Özellikle düşük dereceli MEK'lerde bu histolojik özellikler belirgin değildir bu anlamda benign ve malign diğer tümörlerle karışabilir. Histolojik olarak analiz edildiğinde mevcut kistik yapılarından dolayı whartin tümöre, yüksek dereceli MEK'lerde skuamöz hücrelerin varlığından dolayı skuamöz hücreli karsinomaya, granüler hücrelerinden dolayı asiner hücreli karsinomayla karışma ihtimali yüksektir. Yoğun mukusla dolu kistik yapıların varlığı bazı durumlarda kronik sialoadenit ile de karışabilir. Metastatik sebase karsinom, köpüklü makrofajlar ve dev hücrelerden oluşan yapısı nedeniyle de MEK ile karışabilir. Radyolojik olarak bakıldığında düşük dereceli MEK'in kistik ve sınırları düzenli olan görünümü PA ve whartin tümör ile, yüksek dereceli MEK'in ise solid ve skuamöz hücrelerden zengin olan görünümü skuamöz hücreli karsinomla, içerisinde bulunan müköz hücreler diğer tükürük bezi adenokarsinomları ile karışma ihtimalini artırır (Costa vd., 2024; Joseph vd., 2015; Vasudevan vd., 2017). FTIR spektroskopik yöntemi objektif

ve belirli pik değerlerinde gösterdiği sonuçlar ile histopatolojik ve radyolojik olarak karışabilme ihtimali olan tümörlerin tanısal düzeydeki netliğini artırır.

Bu tez çalışmasında, FTIR spektroskopisi yöntemi kullanılarak farklı tükürük bezi lezyonlarının histopatolojik alt tipleri arasındaki moleküler farklılıklar incelendi ve bu lezyonların her birine ait spesifik özellikler belirlendi. Elde edilen analizler doğrultusunda her bir tükürük bezi lezyonunun alt tipinin belirli dalga boyu aralıklarında farklı pik değerleri sergilediği sonucuna ulaşıldı. FTIR spektroskopisi; alınan doku örneklerinde yorumlayıcının öznel değerlendirilmelerinden etkilenmemesi, farklı yorumlayıcılar arasındaki bilgi ve deneyim farkına göre oluşabilecek etkilerden bağımsız olarak tek bir pik değerinde objektif sonuçlar sunması, moleküler birleşiminin hızlı ve non-invaziv bir yaklaşımla analiz edilebilmesi gibi avantajlarından dolayı tercih edilmiştir.

Tez çalışmamızda değerlendirilen PA olgularının ortalama 2/3'ü kadın hastalardan elde edilmiştir. Bu durum PA'nın kadın hastalarda daha sık görüldüğü literatür bilgisini desteklemektedir (Speight & Barrett, t.y.). Çalışmamızda PA tanısı alan olguların ortalama yaş değeri 41,5 olarak bulunmuştur. Bu durum özellikle PA'nın orta yaş grubunda daha sık görüldüğü literatür bilgisi ile uyumludur. Aynı zamanda çalışmamızda kullanılan PA olgularının ortalama %87,5'inin parotis bezinde yerleştiği izlenmiştir. Bu bulgu da PA olgularının en sık parotis bezinde görüldüğünü bildiren literatür bilgileri ile de uyumlu çıkmıştır. WHO 2022 sınıflamasında da PA'ların büyük çoğunluğunun parotis bezinde kaynaklandığı belirtilmektedir (Alsanie vd., 2022; Kalwaniya vd., 2023).

MEK olgularına ait değerlendirilen verilerin ise ortalama yaş değeri 47 olarak elde edildi bu durum da MEK hastalarının orta yaş grubunda görüldüğü bilgisini desteklemektedir (Kalogirou vd., 2025). Aynı zamanda çalışmamızda kullanılan olguların ortalama %68.75'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Bazı literatürlerde MEK'in

cinsiyet dağılımı genellikle dengede olsa da bazı çalışmalarda kadın hastalarda sağkalım oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Li & Hu, 2020). Bizim çalışmamızda da MEK tanısı alan hastaların kadın olması bu bulgularla uyumlu çıkmıştır.

FTIR spektroskopisi, özellikle biyolojik dokulardaki moleküler mekanizmaları hızlı ve non-invaziv şekilde analiz edebilme yeteneği sayesinde klinik tanı prosedürlerinde tamamlayıcı bir araç olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tez çalışmasında FTIR ile yapılan benign ve malign tükürük bezi lezyonları arasında belirgin biyokimyasal farklılıklar ortaya konulmuş ve bu farklar protein, lipid ve nükleik asit bölgelerinde gözlemlenmiştir.

Tıbbi teşhis ve tanı prosedürlerindeki gelişmeler, hastalıkların ve yapılacak olan tedavilerin daha net ve kesin bir şekilde anlaşılmasını amaçlayan yeni prosedürlerin ilerlemesine katkı sağlamıştır. Geleneksel histopatoloji; farklı uygulama alanlarında kullanılan, doku özelliklerinin ve mikroskopik alt moleküllerin incelenmesine imkan sağlayan bir tanı aracı olarak yıllardır tercih edilmektedir. Bununla birlikte FTIR spektroskopisi teşhis ve tanı prosedürlerinde yeni bir alan açmıştır. Doku ve vücut sıvılarına, hücrelere ve moleküllere uygulanabilen bu yöntem geleneksel histopatolojiye potansiyel olarak tamamlayıcı olabilir. Özellikle daha ayrıntılı ve objektif sonuçlar vermesi sayesinde öznel etkiler ortadan kaldırılır. FTIR spektroskopisinin gelişmiş özellikleri ve istatistiksel analizlerin entegrasyonu, hastalıkların erken evrede daha objektif, yorumlayıcıdan bağımsız sonuçlar ortaya çıkarmasını, tedavinin daha erken başlatılarak iyileşmenin daha hızlı gerçekleşmesini ve hastalık seyrinde erken önlem alınmasını sağlayacaktır (Miloglu vd., 2024). Aynı zamanda bu tekniğin en önemli avantajı operatör bağımlı oluşabilecek etkileri ortadan kaldırmasıdır. Bu durum standardizasyon açısından önemlidir. Özellikle tanı koymada zorluk yaşanan düşük dereceli malign lezyonlarda erken dönemde oluşabilecek biyokimyasal değişiklikleri tespit etmek kritik bir rol oynar.

Bu yönden bakıldığında FTIR spektroskopisi sadece histopatolojik tanıyı desteklemekle kalmaz aynı zamanda tarama ve ön tanı aşamalarında da rutin muayenede yer alabilme potansiyeline sahiptir. Ek olarak bu tez çalışmasında kullanılan SVM algoritması ile entegre edilmesi ve sınıflandırma doğruluğunun yüksek çıkması, bu teknolojinin yapay zeka temelli tanı sistemleriyle birleştirilerek klinik uygulamada kullanılabilir bir hale getirilmesi ilave avantajlarıdır. Bu sayede hem hızlı hem de otomatik bir tanı destek sistemi geliştirilmesinin önünü açmaktadır.

Stenafakis ve ark. (2023b) yaptığı bir çalışmada; FTIR tabanlı çalışmaların, örnek hazırlama aşamalarıyla doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varmış, bu durum da FTIR çalışmalarında güvenilir ve net veriler elde edebilmek için standartizasyonun önemini vurgulamıştır. Bizim tez çalışmamızda dikkatli, kontrollü ve standart bir teknikle verilerin toplanması bilimsel geçerliliği desteklemektedir.

Literatürde tükürük bezi tümörlerinde, FTIR spektroskopisi üzerine yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Wellens ve ark. (2025), tükürük bezi tümörlerine ait 155 doku örneğinin ATR-FTIR spektroskopisinde analizi yapılmış, enzimatik deglikolizasyon uygulanan doku kesitleri glikan bölgelerin daha iyi analiz edilmesi hedeflenmiş ve OPLS-DA ile benign ve malign tümör ayrımı %70 oranında doğrulukla saptanmış olup glikan farklılıklarının tümör sınıflaması için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da tümör dışı ve tümör doku arasında ayırım yapılması (NP ve tümör dokusu) FTIR'ın tanısal düzeydeki etkisini vurgulamış, çalışmamızda yer alan sağlıklı ve patolojik örnekler (PA ve MEK) arasındaki spektral ayrımı da desteklemiştir. Wellens ve ark.'nın (2025) çalışmasında daha ileri seviye modeller ile tümör sınıflandırması yapılırken; bizim incelememizde karakteristik pikler üzerinde karşılaştırmalı spektral analizler yapılmıştır. Bu farklılık yöntemsel olarak bakıldığında karmaşık sınıflama mekanizmalarına karşın daha sade analiz yöntemlerinin daha anlamlı sonuçlar verdiğini

göstermektedir. Her iki çalışmanın ortak yönü ise FTIR spektroskopisinin tükürük bezi tümörlerinin ayırtıcı tanısında önemli bir araç olabileceğinin vurgulanmasıdır.

Pasiukiewicz ve ark. (2021) yaptığı çalışmada; PA'nın spektroskopik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmış, FTIR ve Raman tekniği beraber kullanılmış, lipid ve protein yapısında anlamlı bir farklılık görüldüğü raporlanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak yalnızca benign tümör analizi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise benign ve malign tümöral yapı, normal doku ile analiz edilip değerlendirilmiştir. Bu durum karşılaştırmalar yapılarak tanısal düzeyde ayırt ediciliği arttırmıştır. Aynı zamanda kemometrik analizler yapılarak doğruluk oranları saptanmıştır ve bu durum tanısal düzeyde daha kapsamlı bir çalışma olarak literatüre katkı sağlamaktadır.

Conti ve ark. (2009) yaptığı çalışmada; FTIR spektroskopisini kullanarak tükürük bezi tümörlerinin moleküler düzeyde ayırt ediciliğini değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada düşük dereceli adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, whartin tümör, marjinal B hücreli lenfoma ve epitelyal displazi gibi neoplazmlardan alınan dokular FTIR spektroskopisi ile incelenip değerlendirilmiş ve biyokimyasal düzeyde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Özellikle amid I ve II, nükleik asit, fosfat ve karbonhidratların bulunduğu titreşim modlarındaki değişiklikler spektral belirteçler ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda elde edilen bulgular tüm vakalarda, H&E ile yapılan kesitlerdeki histopatolojik tanımlarla uyumlu çıkmıştır. Bu durum da FTIR'ın tanısal düzeydeki etkinliğini destekler nitelikte çıkmıştır. Bizim çalışmamızda ise PA ve MEK örnekleri seçilmiştir. Her iki çalışmada da FTIR spektroskopisinin tükürük bezi tümörlerinin ayırt edilmesinde anlamlı derecede katkı sağladığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda %94 oranında doğrulukla elde edilen sınıflandırma başarısı, FTIR'ın tanısal düzeyde hem benign hem de malign tükürük bezi tümörlerini ayırmada etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Her iki çalışma birlikte analiz edildiğinde FTIR'ın tükürük bezi

tümörlerinin tanısal değerlendirilmesinde yardımcı non-invaziv bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Özellikle mikroskobik ve makroskobik düzeyde spektral analizlerin bir arada kullanılması, tümör heterojenitesinin daha net anlaşılmasına olanak sağlayabilir.

Benzer yaklaşımlarla tükürük bezi tümörlerine farklı spektroskopik yöntemlerle yaklaşan ve bu alanda çalışmalar yapan literatür bilgileri mevcuttur. Raman spektroskopisini kullanan Meyer ve ark. (2021) PA ve adenoid kistik karsinom örneklerinden elde edilen verileri analiz etmiş ve LDA sınıflaması ile %90 oranında başarı elde etmiştir. Bu çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da spektroskopik yöntemler sayesinde moleküler seviyede tümör sınıflandırmasının olanaklı olduğu gösterilmiştir. Ancak Meyer ve ark. yaptığı çalışmada kullanılan Raman spektroskopisi özellikle nükleik asitler, lipitler ve protein yapılarına duyarlılığı ile öne çıkarken; bizim çalışmamızda kullanılan FTIR spektroskopisi fonksiyonel grupların geniş spektral pencerede absorpsiyon özelliğiyle, özellikle karbonil, amid ve fosfat bantlarında anlamlı ayırt edici bilgilerle dikkat çekmektedir. Çalışmamızda da bu bölgelerdeki bant, konum ve şiddet farklılıkları benign ve malign gruplar arasında anlamlı spektral ayrımlar sağlamıştır. Meyer ve ark. çalışmasında kısıtlı örneklem sayısı kullanılırken, bizim çalışmamızda vaka sayısı daha yüksek tercih edilmiştir. Aynı zamanda demografik veriler de (yaş, cinsiyet) çalışmaya dahil edilerek klinik anlamda daha bütüncül bir yaklaşım sergilenmiştir. Klinik uygulamaya geçişte en önemli etkenlerden biri olan ve literatürde özellikle vurgu yapılarak üzerine çalışmalar yapılmış olan standardizasyon konusu Meyer ve ark. tarafından da vurgulanmıştır. Ölçüm protokolü, doku örnekleme ve veri işleme basamaklarının optimize edilmesinin gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Sonuç olarak Raman ve FTIR spektroskopik teknikler tükürük bezi tümörlerinin erken tanı ve sınıflamasının yapılmasında umut vaat eden tekniklerdir. Farklı yöntemlerin birbirlerini tamamlayıcı özellikleri sayesinde gelecekte daha geniş örneklem içeren, prospektif ve

çok merkezli çalışmalar ile pekiştirilmeli ve bu gelişmelerin rutin patoloji pratiğine koordine edilmesi desteklenmelidir.

Brozek-Pluska ve ark. (2015)'nın yaptığı bir çalışmada; Raman spektroskopisi ile tükürük bezi tümörlerinde benign ve malign ayrım hedeflenmiş, lipit ve protein içerikleri üzerinden spektral farklılıklar incelenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak FTIR yerine Raman spektroskopisi kullanılmıştır fakat makine öğrenme algoritmaları kullanılmadığından bu yönüyle çalışmamız SVM temelli yüksek doğruluk oranları sunarak klinik uygulanabilirlik açısından daha güçlü bir katkı sağlamaktadır. Her iki çalışma da spektroskopik temelli tanı yaklaşımlarını desteklemektedir.

Coopman ve ark. (2021) yaptığı çalışmada, tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık 1000-2400 nm aralıkta yapılan Near-Infrared (NIR) spektral analizinde, biyokimyasal temelli sınıflandırma yapılmıştır. Coopman ve ark. daha geniş bir tümör yelpazesi seçmişken bizim çalışmamızda belirli tümörlere (PA ve MEK) odaklanılmıştır. Bu durum çalışmamızın lezyon odaklı, derinlemesine bir ayrım potansiyeli gösteren bir analiz olması ile literatüre katkı sağlamaktadır. Her iki çalışmada da spektroskopik verilerle benign ve malign ayrımı yapılabilmektedir. Coopman ve ark. NIR verilerle %97.1 doğruluk oranı bildirirken bizim çalışmamızda FTIR spektroskopisi kullanılarak SVM modeli ile sınıflamada %94 başarı oranı elde edilmiştir. Bu bulgular FTIR'ın da NIR kadar güçlü bir tanısal araç olabileceğini desteklemektedir.

Wang ve ark. (2021b) yaptığı bir çalışmada; FTIR spektroskopisinin oral kanser tanısında umut vaat eden bir yöntem olduğunu belirtmiş, biyokimyasal ve yapısal bilgilerden elde edilen veriler sayesinde erken evre prekanseröz değişimlerin tespitinde klasik histopatolojik yöntemlere göre avantajlar ortaya koymuştur. Aynı zamanda bu çalışma FTIR'ın biyolojik dokular üzerindeki etkinliğinin yüksek ve özgül olduğunu vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, özellikle SVM modelinde %94

doğrulukta MEK dokuları yüksek bir başarı oranı ile hesaplanmıştır. Bu durum FTIR'ın klinik uygulamalarda, sıklıkla kullanılabilir bir yöntem olduğunu vurgulamıştır. Bu anlamda hem mevcut literatür hem de çalışmamız benzer olarak FTIR'ın geleneksel tanı yöntemlerine tamamlayıcı ve alternatif yeni bir prosedür olarak literatüre girebileceğini göstermektedir.

Zlotogorski-Hurvitz ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada; oral kanserli hastalar ve sağlıklı hastalardan elde edilen tükürük verilerinde benign ve malign ayrımı yapılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak tümör doku örnekleri yerine biyolojik sıvılardan izole edilen ekzomlar analiz edilmiş ve FTIR sonuçları PCA-LDA ve SVM gibi sınıflandırma algoritmaları ile desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda doğrudan doku kesitleri değerlendirilmişken, Zlotogorski-Hurvitz ve arkadaşları daha erken evrede bir belirteç olan salya ekzomlarını analiz etmişlerdir. Her iki çalışmanın ortak yönü ise; sınıflandırma başarılarının FTIR'ın makine öğrenimi ile desteklenerek tamamlayıcı bir sonuç ortaya çıkarmasıdır. Bu bağlamda çalışmamızın bulguları FTIR'ın tümör dokularındaki biyolojik değişimleri erken evrede belirterek literatürdeki ekzom bazlı çalışmaları dokusal seviyeye taşımış ve literatüre katkı sağlamıştır.

Neto ve ark. (2022) yaptığı bir derleme çalışmasında; FTIR spektroskopisinin benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesinde yol gösterici ve umut vaat eden hızlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Bu durum, çalışmamızda FTIR spektroskopisi ile benign ve malign örnekleri ayırt etme girişimimiz ile paralellik göstermektedir. Her iki çalışmada da FTIR spektroskopisinin doku düzeyinde farklılıklar gösterdiği ve potansiyel olarak tanı amaçlı kullanılabilen bir araç olabileceği tanımlanmıştır.

Son yıllarda tükürük bezi tümörlerinin tanısal sınıflamasının yapılmasında spektroskopinin önemi giderek artmaktadır. Çalışmamızda FTIR spektroskopisi kullanılarak benign malign ayrımı yapılmış, NP dokusu ile kıyaslanarak özgül pik

değerleri belirlenmiş, destek makine yöntemleri ile sınıflaması yapılarak yüksek oranda başarı elde edilmiştir.

Yapılan spektral analizlerde bulunan ayırt edici bantlar, ileriye yönelik bakılan tanısal belirteçlerin geliştirilmesinde destekleyicidir. Özellikle tanı koymada zorlukların olduğu, karmaşık histolojik alt tiplerin bulunduğu, radyologlar ve patologlar arasındaki deneyim ve yorumlama farkının ortadan kaldırılması gereken durumlarda FTIR spektroskopisi tercih edilen destekleyici bir yöntem olarak kullanılabilir.

Yapılan bu çalışmada, FTIR spektroskopisi ile tükürük bezi lezyonlarının ayırt edilebilirliği hipotezi büyük oranda doğrulanmış oldu. Farklı özellikler gösteren tükürük bezi tümörlerinin moleküler düzeyde farklılıklarının, FTIR sayesinde tanı düzeyinde saptanabileceği gösterilmiş ve literatüre yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. FTIR spektroskopisi tükürük bezi tümörlerinin tanı sürecinde hem patolojik incelemede tamamlayıcı bir rol üstlenir hem de gelecekte geniş kapsamlı bir tanı algoritması geliştirilmesine destek olabilir.

Sonuç olarak FTIR spektroskopisi ile yapılan bu tez çalışmasında tükürük bezi tümörlerinin histopatolojik alt tipleri arasında spektral analizler anlamlı düzeyde farklı görüldü. Bu bulgular gelecekte bu alanda yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; FTIR spektroskopisi kullanılarak pleomorfik adenom ve mukoepidermoid karsinom örneklerinin normal doku ile kıyası yapıldı ve biyokimyasal değişiklikler spektral düzeyde karşılaştırıldı. Elde edilen FTIR verilerinin, özellikle protein, lipid ve nükleik asitlere ait karakteristik özelliklerde iki lezyon tipi arasında anlamlı derecede farklı olduğu izlendi. Destek vektör makineleri ile yapılan sınıflandırma analizlerinde yüksek oranda doğruluk saptandı. Bu bulgulardan yola çıkılarak tükürük bezi lezyonlarının tanı prosedürlerinde FTIR spektroskopik yönteminin güçlü bir araç olabileceği vurgulanmıştır. FTIR sayesinde oluşturulan hücresel düzeydeki bilgiler sayesinde, klasik olarak kullanılan histopatolojik analizlerle elde edilemeyen bazı verilerin belirlenmesi sağlanmıştır. Spektral veriler özellikle malign olguların daha belirgin nükleik asit ve protein bantlarına sahip olduğunu ve bu durumun hücresel aktivite farklarıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

- FTIR spektroskopisi, tükürük bezi lezyonlarında non-invaziv, hızlı ve objektif olarak tanımlanmasına olanak sağlayan, gelecekte rutin tanı prosedürlerinde kullanılmasına imkan tanıyan bir yöntemdir. Bu yöntemin ileri aşamalarındaki klinik uygulamalarda preoperatif veya intraoperatif tanıda kullanılabilmesi için daha çok verilerin dahil edildiği, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.
- Çalışmanın sınırlı örneklem sayısı göz önüne alındığı zaman, benign ve malign tükürük bezi lezyonlarının tümünün dahil edildiği veya örneklem sayısının artırılarak daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması, FTIR spektroskopisinin tanısal yöndeki etkinliğini arttıracaktır.
- İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, immünohistokimyasal ve moleküler analizlerle korelasyonu yapılarak elde edilen spektral verilerin biyolojik açıdan karşılığı belirlenebilir ve doğrulama yapılabilir.

- Yapay zeka ve makine öğrenme ile FTIR spektrumlarının analiz edilmesi, insan hatasına bağlı oluşabilecek riskleri en aza indirerek tanısal düzeydeki doğruluğu yükseltebilir. Klinik düzeyde bu aşamalar kombine edilerek öncü modeller geliştirilebilir.
- Bu tez çalışmasına elde edilen sonuçlar spektroskopik yöntemlerin klasik olarak sıklıkla tercih edilen histopatoloje, yardımcı tanı yöntemi olarak entegre edilmesi fikrini ortaya çıkarır. Özellikle cerrahi sınır değerlendirmeleri gibi kritik öneme sahip anlık veri analizinin hızlı ve objektif yapılması gereken durumlarda, spektroskopik sistemlerin geliştirilmesi pozitif yönde katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abor Varga, G. (2012). *Physiology of the salivary glands*.
- Akutsu, A., Horikoshi, T., Yokota, H., Wada, T., Motoori, K., Nasu, K., Yamasaki, K., Hanazawa, T., Ikeda, J. I., & Uno, T. (2022). MR Imaging Findings of Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma Related to Extracapsular Invasion and Prognosis. *American Journal of Neuroradiology*, 43(11), 1639-1645. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7656>
- Almeslet, A. S. (2020). Pleomorphic adenoma: A systematic review. İçinde *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* (C. 13, Sayı 3, ss. 284-287). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1776>
- Alsanie, I., Rajab, S., Cottom, H., Adegun, O., Agarwal, R., Jay, A., Graham, L., James, J., Barrett, A. W., van Heerden, W., de Vito, M., Canesso, A., Adisa, A. O., Akinshipo, A. W. O., Ajayi, O. F., Nwoga, M. C., Okwuosa, C. U., Omitola, O. G., Orikpete, E. V., ... Khurram, S. A. (2022). Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. *Head and Neck Pathology*, 16(4), 1043-1054. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01459-0>
- Angang, D., Jia, L., Xia, G., Ping, X., & Jiang, L. (2018). Gray scale and doppler ultrasonography features of the carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Dentomaxillofacial Radiology*, 47(4). <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170268>
- Bansal, M., Goyal, A., & Choudhary, A. (2022). A comparative analysis of K-Nearest Neighbor, Genetic, Support Vector Machine, Decision Tree, and Long Short Term Memory algorithms in machine learning. *Decision Analytics Journal*, 3, 100071. <https://doi.org/10.1016/j.dajour.2022.100071>

- Barker, M., & Rayens, W. (2003). Partial least squares for discrimination. *Journal of Chemometrics*, 17(3), 166-173. <https://doi.org/10.1002/cem.785>
- Baron, S., Koka, V., El Chater, P., Cucherousset, J., & Paoli, C. (2014). Pleomorphic adenoma of the nasal septum. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 131(2), 139-141. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.03.007>
- Bokhari, M. R., & Greene, J. (2025). *Pleomorphic Adenoma*.
- Chibly, A., Aure, M., Patel, V., & Hoffman, M. P. (2022). SALIVARY GLAND FUNCTION, DEVELOPMENT, AND REGENERATION. *Physiological Reviews*, 102(3), 1495-1552. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2021>
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, 20(3), 273-297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- Costa, R. F., de Oliveira, C. A., Gomes, Á. N. de M., Lourenço, S. V., & Coutinho-Camillo, C. M. (2024). Molecular Aspects of Mucoepidermoid Carcinoma and Adenoid Cystic Carcinoma of the Salivary Gland. *Içinde Head and Neck Pathology* (C. 18, Sayı 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12105-024-01629-2>
- Cunha, J. L. S., Hernandez-Guerrero, J. C., de Almeida, O. P., Soares, C. D., & Mosqueda-Taylor, A. (2021). Salivary Gland Tumors: A Retrospective Study of 164 Cases from a Single Private Practice Service in Mexico and Literature Review. *Head and Neck Pathology*, 15(2), 523-531. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01231-2>
- Duda R. O., Hart P. E., & Stork D. G. (2000). *Pattern Classification*. Wiley.
- Egal, E. S. A., Scarini, J. F., de Lima-Souza, R. A., Lavareze, L., Fernandes, P. M., Emerick, C., Gonçalves, M. T., Helms, M. N., Altemani, A., & Mariano, F. V. (2022). Tumor microenvironment in salivary gland carcinomas: An orchestrated

- state of chaos. İçinde *Oral Oncology* (C. 127). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105777>
- Fadlelmoula, A., Pinho, D., Carvalho, V. H., Catarino, S. O., & Minas, G. (2022). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy to Analyse Human Blood over the Last 20 Years: A Review towards Lab-on-a-Chip Devices. İçinde *Micromachines* (C. 13, Sayı 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/mi13020187>
- Fahelbom, K. M., Saleh, A., Al-Tabakha, M. M. A., & Ashames, A. A. (2022). Recent applications of quantitative analytical FTIR spectroscopy in pharmaceutical, biomedical, and clinical fields: A brief review. İçinde *Reviews in Analytical Chemistry* (C. 41, Sayı 1, ss. 21-33). Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/revac-2022-0030>
- Faur, A. C., Buzaş, R., Lăzărescu, A. E., & Ghenciu, L. A. (2024). Current Developments in Diagnosis of Salivary Gland Tumors: From Structure to Artificial Intelligence. İçinde *Life* (C. 14, Sayı 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/life14060727>
- Galib, R., Ahmed, A., Ahmed, M., & Sharma, S. C. (2023). Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid Gland Mimicking Pleomorphic Adenoma on Cytology: A Case Report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 75(2), 1201-1203. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03441-2>
- Ganchoff, J. (1994). Reviews--Analytical Chemistry: An Introduction by Douglas A. Skoog, Donald M. West and F. James Holler. *Journal of Chemical Education*, 71(12), A310-A310.
- Gökçe, E., & Beyhan, M. (2022). Advanced magnetic resonance imaging findings in salivary gland tumors. *World Journal of Radiology*, 14(8), 256-271. <https://doi.org/10.4329/wjr.v14.i8.256>

- Güler, G., Güven, Ü., Açıkgöz, E., Öktem, G., Mühendisliği, B., Fakültesi, M., Üniversitesi, E., Hücre, K., Dalı, A., Sağlık, Ü., Enstitüsü, B., Yüzüncü, V., Üniversitesi, Y., Ve Embriyoloji, H., Üniversitesi, E., & Fakültesi, T. (2020). IR spektroskopi kullanılarak in vitro meme kanser kök hücrelerinin araştırılması Investigation of breast cancer stem cells in vitro by using IR spectroscopy. İçinde *Araştırma Makalesi / Research Article Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* (C. 59, Sayı 3).
- Gündüz, T. (2002). *Instrumental Analiz* (6.th). Gazi Kitap Evi Tic. Ltd. Şti.
- He, S.-N., Lu, R.-C., Zhou, J.-L., Wang, B., Bi, G.-L., & Wu, K.-H. (2023). Semiquantitative magnetic resonance imaging parameters for differentiating parotid pleomorphic adenoma from Warthin tumor. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 13(9), 6152-6163. <https://doi.org/10.21037/qims-22-1445>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162-169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- Joseph, T. P., Joseph, C. P., Jayalakshmy, P. S., & Poothiade, U. (2015). Diagnostic challenges in cytology of mucoepidermoid carcinoma: Report of 6 cases with histopathological correlation. *Journal of cytology*, 32(1), 21-24. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.155226>
- Kalogirou, E. M., Tosiou, A., Vrachnos, S., Zogopoulos, V. L., Michalopoulos, I., Tzanavari, T., & Tosios, K. I. (2025). The Immunoexpression and Prognostic Significance of Stem Cell Markers in Malignant Salivary Gland Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. İçinde *Genes* (C. 16, Sayı 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/genes16010037>

- Kalwaniya, D. S., Meena, R., Kumar, D., Tolat, A., & Arya, S. V. (2023). A Review of the Current Literature on Pleomorphic Adenoma. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.42311>
- Katabi, N. (2024). Oncocytoid Salivary Tumors: Differential Diagnosis and Utility of Newly Described Immunohistochemistry. *Head and Neck Pathology*, 18(1).
<https://doi.org/10.1007/s12105-024-01622-9>
- Kim, S. G., Tasoulas, J., Sheth, S., Yarbrough, W. G., Hackman, T., Amelio, A. L., & Sullivan, C. B. (2025). The Role of Immunotherapy in Salivary Gland Cancer: A Systematic Review. İçinde *Ear, Nose and Throat Journal*. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/01455613251324353>
- Li, Y., & Hu, C. (2020). Clinicopathological features and outcomes of major salivary gland mucoepidermoid carcinoma: do they vary in different age groups. *Translational Cancer Research*, 9(11), 6691-6699. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2197>
- Mehendiratta, M., Chaudhary, N., Gupta, V., Kohli, M., Arora, A., & Sharma, S. (2018). Squamous metaplasia in pleomorphic adenoma: A diagnostic and prognostic enigma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 52(6), 411-415.
<https://doi.org/10.4132/jptm.2018.07.15>
- Meyer, M. T., Watermann, C., Dreyer, T., Ergün, S., & Karnati, S. (2021). 2021 update on diagnostic markers and translocation in salivary gland tumors. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 22, Sayı 13). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136771>
- Miloglu, O., Torenek-Agirman, K., Dalci, H. L., Miloglu, F. D., & Yildizbas, Z. (2024). Diagnosis of common intraosseous lesions of the dentomaxillofacial region by chemometry-assisted FT-IR spectroscopy in dental tissue samples. *Journal of*

Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 125(3).

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101706>

Mueller, S. K., Haderlein, M., Lettmaier, S., Agaimy, A., Haller, F., Hecht, M., Fietkau, R., Iro, H., & Mantsopoulos, K. (2022). Targeted Therapy, Chemotherapy, Immunotherapy and Novel Treatment Options for Different Subtypes of Salivary Gland Cancer. İçinde *Journal of Clinical Medicine* (C. 11, Sayı 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11030720>

Pérez-de-Oliveira, M. E., Wagner, V. P., Araújo, A. L. D., Martins, M. D., Santos-Silva, A. R., Bingle, L., & Vargas, P. A. (2020). Prognostic value of CRTC1-MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinoma: Systematic review and meta-analysis. İçinde *Journal of Oral Pathology and Medicine* (C. 49, Sayı 5, ss. 386-394). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jop.12970>

Phan, T. V., Oo, Y., Ahmed, K., Rodboon, T., Rosa, V., Yodmuang, S., & Ferreira, J. N. (2023). Salivary gland regeneration: from salivary gland stem cells to three-dimensional bioprinting. *SLAS Technology*, 28(3), 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.slant.2023.03.004>

Piraino, L. R., Benoit, D. S. W., & Delouise, L. A. (2021). Salivary gland tissue engineering approaches: State of the art and future directions. İçinde *Cells* (C. 10, Sayı 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10071723>

Porcheri, C., Meisel, C. T., & Mitsiadis, T. A. (2020). Molecular and cellular modelling of salivary gland tumors open new landscapes in diagnosis and treatment. İçinde *Cancers* (C. 12, Sayı 11, ss. 1-24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12113107>

- Rose, S. C., Larsen, M., Xie, Y., & Sharfstein, S. T. (2024). Salivary Gland Bioengineering. İçinde *Bioengineering* (C. 11, Sayı 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/bioengineering11010028>
- Scarini, J. F., de Lima-Souza, R. A., Lavareze, L., Ribeiro de Assis, M. C. F., Damas, I. I., Altemani, A., Egal, E. S. A., dos Santos, J. N., Bello, I. O., & Mariano, F. V. (2023). Heterogeneity and versatility of the extracellular matrix during the transition from pleomorphic adenoma to carcinoma ex pleomorphic adenoma: cumulative findings from basic research and new insights. İçinde *Frontiers in Oral Health* (C. 4). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.942604>
- Shrestha, A., Reddy, N. S., & Ganguly, S. N. (2010). Pleomorphic adenoma of the upper lip A case report. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 6(1), 51-53. <https://doi.org/10.3126/jcmsn.v6i1.3603>
- Sisto, M., Ribatti, D., & Lisi, S. (2022). E-Cadherin Signaling in Salivary Gland Development and Autoimmunity. İçinde *Journal of Clinical Medicine* (C. 11, Sayı 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11082241>
- Skalova, A., & Hyrcza, M. D. (2023). Proceedings of the North American Society of Head and Neck Pathology Companion Meeting, New Orleans, LA, March 12, 2023: Classification of Salivary Gland Tumors: Remaining Controversial Issues? İçinde *Head and Neck Pathology* (C. 17, Sayı 2, ss. 285-291). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12105-023-01541-1>
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (1996). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Saunders College Publishing.
- Speight, P. M., & Barrett, W. (t.y.). *Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification*.

- Sreenivasan, S., Jiwani, R. A., White, R., Bakalov, V., Moll, R., Liput, J., & Greenberg, L. (2025). Advances in Targeted and Systemic Therapy for Salivary Gland Carcinomas: Current Options and Future Directions. İçinde *Current Oncology* (C. 32, Sayı 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/curroncol32040232>
- Stefanakis, M., Bassler, M. C., Walczuch, T. R., Gerhard-Hartmann, E., Youssef, A., Scherzad, A., Stöth, M. B., Ostertag, E., Hagen, R., Steinke, M. R., Hackenberg, S., Brecht, M., & Meyer, T. J. (2023). The Impact of Tissue Preparation on Salivary Gland Tumors Investigated by Fourier-Transform Infrared Microspectroscopy. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/jcm12020569>
- Stenman, G., Fehr, A., Skálová, A., Vander Poorten, V., Hellquist, H., Mikkelsen, L. H., Saba, N. F., Guntinas-Lichius, O., Chiesa-Estomba, C. M., Andersson, M. K., & Ferlito, A. (2022). Chromosome Translocations, Gene Fusions, and Their Molecular Consequences in Pleomorphic Salivary Gland Adenomas †. İçinde *Biomedicines* (C. 10, Sayı 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081970>
- Steuer, C. E., Hanna, G. J., Viswanathan, K., Bates, J. E., Kaka, A. S., Schmitt, N. C., Ho, A. L., & Saba, N. F. (2023). The evolving landscape of salivary gland tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(6), 597-619. <https://doi.org/10.3322/caac.21807>
- Suzuki, A., Ogata, K., & Iwata, J. (2021). Cell signaling regulation in salivary gland development. İçinde *Cellular and Molecular Life Sciences* (C. 78, Sayı 7, ss. 3299-3315). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03741-2>

- Swid, M. A., Li, L., Drahnak, E. M., Idom, H., & Quinones, W. (2023). Updated Salivary Gland Immunohistochemistry: A Review. İçinde *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (C. 147, Sayı 12, ss. 1383-1389). College of American Pathologists. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0461-RA>
- Tartaglione, T., Botto, A., Sciandra, M., Gaudino, S., Danieli, L., Parrilla, C., Paludetti, G., & Colosimo, C. (2015). Diagnosi differenziale dei tumori parotidei: Quali caratteristiche di risonanza magnetica considerare? *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 35(5), 314-320. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-693>
- Toan, N. K., & Ahn, S. G. (2021). Aging-related metabolic dysfunction in the salivary gland: A review of the literature. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 22, Sayı 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22115835>
- Trygg, J., & Wold, S. (2002). Orthogonal projections to latent structures (O-PLS). *Journal of Chemometrics*, 16(3), 119-128. <https://doi.org/10.1002/cem.695>
- Vasudevan, G., Bishnu, A., Singh, B. M. K., & Singh, V. K. (2017). Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland: Limitations and pitfalls on FNA. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(5), ER04-ER06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25341.9941>
- Verma, A., Seethala, R. R., & Wang, H. (2024). High-Grade Transformation and Carcinosarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0534-ra>
- Wang, R., & Wang, Y. (2021). Fourier transform infrared spectroscopy in oral cancer diagnosis. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 22, Sayı 3, ss. 1-21). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22031206>
- Wenzel, T. J., Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2013). *Fundamentals of Analytical Chemistry* (9th ed.). Cengage Learning.

- Xia, F., Guo, F., Liu, Z., Zeng, J., Ma, X., Yu, C., & Li, C. (2023). Enhanced CT combined with texture analysis for differential diagnosis of pleomorphic adenoma and adenolymphoma. *BMC Medical Imaging*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01129-9>
- Yazbeck, A., Iwanaga, J., Walocha, J. A., Olewnik, Ł., & Tubbs, R. S. (2023). The clinical anatomy of the accessory submandibular gland: a comprehensive review. İçinde *Anatomy and Cell Biology* (C. 56, Sayı 1, ss. 9-15). Korean Association of Anatomists. <https://doi.org/10.5115/acb.22.118>
- Zoccali, F., Cialente, F., Colizza, A., Ralli, M., Greco, A., & de Vincentiis, M. (2023). Clinico-histopathological review of 255 patients who underwent parotidectomy for pleomorphic adenoma: a 10-year retrospective study—a proposal for an optimal diagnostic and therapeutic algorithm for patients with recurrent pleomorphic adenoma. İçinde *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (C. 280, Sayı 7, ss. 3329-3335). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07897-y>
- Żurek, M., Fus, Ł., Niemczyk, K., & Rzepakowska, A. (2023). Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. İçinde *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (C. 280, Sayı 11, ss. 4739-4750). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08110-w>

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 502
Konu : Etik Kurul Kararı

12.07.2024

Sayın: Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Tükürük Bezi Lezyonlarının Spektroskopik Analizi" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Muştafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :

1. Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU

Yardımcı Araştırmacı :

1. Arş. Gör. Dt. Esra ÖNCÜ



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul25@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Özkan MİLOĞLU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Tükürük Bezi Lezyonlarının Spektroskopik Analizi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı:5 Karar No:25	Tarih:12.07.2024
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Muştafa GUL
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Nur AKSOY
Üye

Prof. Dr. K.Meltem COLAK
Üye

Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN
Üye

Doç. Dr. Esra LALOĞLU
Üye

Doç. Dr. M.Enes AYDIN
Üye

Doç. Dr. Sinan YILMAZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sumi SİNCAN
Üye

Uzm. Dr. Murat ÖZMEN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÖDEKLİ
Üye

Gamze ALBAYRAK
Üye