



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PELVİK VE ABDOMİNAL MALİGN TÜMÖRLERDE ÇEVRE
LENF NODLARINDA SAPTANAN HYALİN DEPOZİTLERİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ**

Dr. MUHAMMED CİHANGİR AKCAN

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA KÖSEM

2023 – SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PELVİK VE ABDOMİNAL MALİGN TÜMÖRLERDE ÇEVRE
LENF NODLARINDA SAPTANAN HYALİN DEPOZİTLERİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ**

Dr. MUHAMMED CİHANGİR AKCAN
UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA KÖSEM

2023 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi / Tıp Fakültesi
Program Türü : Uzmanlık Tezi
Ana Bilim Dalı : PATOLOJİ ANA BİLİM DALI
Tez Sahibi : MUHAMMED CİHANGİR AKCAN
Sınav Tarihi : Saat:
Tez Başlığı : Pelvik ve Abdominal Malign Tümörlerde Çevre Lenf Nodlarında Saptanan Hyalin Depozitlerin Klinikopatolojik Önemi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2023
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/07/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-81/AR-3 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

.../01/2023

Adı- Soyadı

MUHAMMED CİHANGİR AKCAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar olan süreçte yardım ve desteğinin sunan, ihtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Mustafa KÖSEM'e, eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bir patolog olarak yetişmeme katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Fahri YILMAZ'a, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız asistan ve laboratuvar arkadaşlarıma, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bu hayattaki en büyük şansım olan sevgili eşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. MUHAMMED CİHANGİR AKCAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
RESİMLER	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Batın ve Pelvisin Topografik Anatomisi	3
2.1.1. Abdominopelvik boşluğun genel yapısı ve işlevi	3
2.1.2. Karın ve pelvisin kas-iskelet sistemi.....	3
2.1.3. Torokoabdominal arayüz	4
2.1.4. Pelvis-alt ekstremite arayüzü	4
2.1.5. Abdominopelvik bölgenin lenfatik drenajı	4
2.1.5.1. Pre-aortik ve lateral aort veya lomber lenf nodları (para-aortik lenf nodları)	4
2.2. Lenf Nodu Anatomisi	6
2.2.1. Mikroyapı.....	6
2.2.2. Lenfatik ve vasküler dolaşım	6
2.3. Lenf Nodu Histolojisi ve Embriyolojisi	7
2.3.1. Lenfatik sistemin oluşumu	7

2.3.2. Lenf nodu histolojisi	8
2.4. Abdominal Organların Anatomisi	9
2.4.1. Mide	9
2.4.1.1. Normal anatomi	9
2.4.2. İnce barsak	10
2.4.2.1. Normal anatomi	10
2.4.3. Kolon.....	10
2.4.3.1. Normal anatomisi	10
2.5. Abdominal Organların Epitelyal Malign Tümörleri.....	11
2.5.1. Mide karsinomları	11
2.5.2. İnce barsak karsinomları	12
2.5.3. Kolon karsinomları.....	13
2.6. Pelvik Organların Anatomisi	13
2.6.1. Mesane	13
2.6.1.1. Normal anatomi	13
2.6.2. Prostat ve seminal veziküller	14
2.6.2.1. Normal anatomi	14
2.6.3. Kadın genital sistemi.....	14
2.6.3.1. Uterus.....	14
2.6.3.1.1. Serviks uteri	15
2.6.3.1.2. Korpus uteri.....	15
2.6.3.2. Over	15
2.7. Pelvik Organların Malign Tümörleri.....	16
2.7.1. Mesane karsinomları	16
2.7.1.1. İnvaziv ürotelyal karsinom	16
2.7.2. Prostat adenokarsinomları.....	17

2.7.2.1. Asiner tip adenokarsinom	17
2.7.3. Kadın genital sistemi.....	17
2.7.3.1. Uterus karsinomları	17
2.7.3.2. Over karsinomları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olgı Seçimi	23
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama	23
3.3. Değerlendirme	24
3.3.1. Lenf nodlarında hyalin depozit varlığı ve yoğunluğu	24
3.3.2. İntratümöral ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu	25
3.3.3. Tümörde ve lenf nodlarında plazma hücrelerince salgılanan immünglobulinlerin yoğunluğu.....	25
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	68
7. EKLER.....	77
7.1. EK-1: Etik Kurul Raporu.....	77
ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR

BBA: Büyük Büyütme Alanı

CCC: Berrak Hücreli Karsinom

D&C: Diletasyon ve Küretaj

EC: Endometrioid Karsinom

FDC: Foliküler Dentritik Hücre

H&E: Hematoksilen-Eozin

HGSC: Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

HPV: Human Papilloma Virus

IgA: İmmünoglobulin A

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

LGSC: Düşük Dereceli Seröz Karsinom

MC: Müsinöz Karsinom

MH+: Metastatik Hyalin Depozitli

MH-: Metastatik Hyalin Depozitsiz

NMH+: Non- Metastatik Hyalin Depozitli

NMH-: Non- Metastatik Hyalin Depozitsiz

POMMS: Prostat, Over, Mesane, Mide, Serviks

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Mide kanseri için Lauren ve WHO 2010 sınıflaması.....	11
Tablo 2.2. Overin epitelyal tümörleri	20
Tablo 4.1. Vakaların organlara göre dağılımı.....	27
Tablo 4.2. Vakaların evrelere göre dağılımı.....	27
Tablo 4.3. Vakaların intra ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre dağılımı	27
Tablo 4.4. Hyalin depozitli ve hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz dağılımı	30
Tablo 4.5. Organlara göre hyalin depozitli lenf nodu Dağılımı	31
Tablo 4.6. Evrelere göre hyalin depozitli lenf nodu dağılımı.....	31
Tablo 4.7. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, hyalin depozitli lenf nodu dağılımı	32
Tablo 4.8. Organlara göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı.....	32
Tablo 4.9. Evreye göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı	33
Tablo 4.10. İntra ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı	33
Tablo 4.11. Organlara göre, hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	34
Tablo 4.12. Evrelere göre hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.....	35
Tablo 4.13. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	35
Tablo 4.14. Organa göre, hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz dağılımı	36
Tablo 4.15. Evrelere göre, hyalin depozitsiz lenf nodlarının metastaza göre dağılımı	36
Tablo 4.16. İntra ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre hyalin depozitsiz lenf nodlarının metastaza göre dağılımı	37
Tablo 4.17. Organa göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	37
Tablo 4.18. Evreye göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.	38
Tablo 4.19. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	39
Tablo 4.20. Organa göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	40
Tablo 4.21. Evreye göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.	41
Tablo 4.22. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	41
Tablo 4.23. Organa göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	42
Tablo 4.24. Evreye göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.	43
Tablo 4.25. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı	43
Tablo 4.26. İntra ve peritümöral plazma hücrelerinde IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda dağılımı	44
Tablo 4.27. Farklı boyama yöntemlerine göre tümör dokularında tespit edilen plazma hücre skorlarının organ türlerine göre dağılımı	47

Tablo 4.28. İntra ve peritümöral plazma hücrelerinde IgG, IgM, IgA, Kappa ve Lambdanın tümör evrelerine göre dağılımı.....	47
Tablo 4.29. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı	48
Tablo 4.30. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.....	48
Tablo 4.31. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı	49
Tablo 4.32. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı	49
Tablo 4.33. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorlarının organlara göre dağılımı	50
Tablo 4.34. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.....	51
Tablo 4.35. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorlarının organlara göre dağılımı	51
Tablo 4.36. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında boyanma skorlarının organlara göre dağılımı	52
Tablo 4.37. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı	53
Tablo 4.38. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı.....	53
Tablo 4.39. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı	54
Tablo 4.40. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı	55
Tablo 4.41. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması	55
Tablo 4.42. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması	56
Tablo 4.43. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması	57
Tablo 4.44. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması	58

RESİMLER

Resim 2.1. : Abdominopelvik boşluğu oluşturan kemik ve kas yapıları	3
Resim 2.2. : Pelvis lenfatikleri	5
Resim 2.3. Korteks(C) ve medulla(M) ve lenfoid folikülleri(F) gösteren, bazıları germinal merkezlere(G) sahip bir lenf lenf nodu. Ayrıca subkapsüler sinüs(ok) ve medüller kan damarları(V) gösterilmektedir.....	7
Resim 4.1. İnvaziv üreteryal karsinomda intra ve peritümöral +/- skorlu, plazma hücre infiltrasyonu	28
Resim 4.2. Endometrial karsinomlu olguda, intra ve peritümöral küçük, kümeler oluşturmuş plazma hücreleri (okla işaretli); skor 1	28
Resim 4.3. Endometrial karsinomlu olguda intra ve peritümöral kümelenme eğilimi gösteren, plazma hücresi infiltrasyonu; skor 2.....	29
Resim 4.4. Endometrioid tip endometrial karsinomlu olguda yoğun, plazma hücresi infiltrasyonu; skor 3	29
Resim 4.5. Skor 1 hyalin depozitli bir lenf nodu	38
Resim 4.6. Skor 2 hyalin depozitli bir lenf nodu	40
Resim 4.7. Skor 3 hyalin depozitli lenf nodu	42
Resim 4.8. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde immünoglobulin A ile skor 1 boyanma.....	44
Resim 4.9. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde immünoglobulin G ile skor 2 boyanma.....	45
Resim 4.10. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde Kappa ile skor 3 boyanma	45
Resim 4.11. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde Kappa ile skor 4 boyanma	46
Resim 4.12. Metastatik, hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde immünoglobulin G ile skor 1 boyanma.....	58
Resim 4.13. Metastatik, hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Lambda ile immünohistokimyasal skor 2 boyanma.....	59
Resim 4.14. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Kappa ile immünohistokimyasal skor 3 boyanma.....	59
Resim 4.15. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Kappa ile immünohistokimyasal skor 4 boyanma	60

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Abdominopelvik lenf nodlarında tümör nedeniyle yapılan radikal diseksiyonlarda saptanan hyalin depozitler, daha önce bazı çalışmalara konu olsalar da, bu organ malignitelerinin lenfatik yayılımları ile ilişkileri araştırılmamıştır.

Bu çalışma ile hem lenf nodlarında hyalin depozitlerin varlığı ile lenf nodu metastazı arasında, hem de tümör dokusunda ve tümörü drene eden lenf bezlerinde plazma hücre infiltrasyonu ve plazma hücrelerinde üretilen immünoglobülinlerle hyalin depozitler ve metastaz arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM: Abdominopelvik organ karsinomlarından ve pelvik, obturator, paraaortik lenf nodlarından en az birini içeren radikal diseksiyon materyallerinden oluşan 45 vaka çalışmaya dahil edildi ve lenf nodlarında hyalin depozit varlığı değerlendirildi. H&E kesitlerde plazma hücre infiltrasyonu yoğunluğu, immünohistokimyasal boyama ile de, IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda salınım yoğunluğu değerlendirildi.

BULGULAR: Endometrial karsinomları drene eden lenf nodlarında, diğer abdominopelvik organ karsinomlarına göre, hyalin depozit birikimi daha belirgindi ($p<0,001$). Hyalin depozitli lenf nodlarında, depozitsiz lenf nodlarına göre, anlamlı şekilde daha az metastaz gözlemlendi ($p<0,001$). İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu arttıkça lenf nodu metastaz sıklığı artmaktaydı. Plazma hücrelerinden salınan immünglobülinlerin yoğunluk ve oranları ile metastaz arasında ilişki ve hyalin depozitlerde de bu antikorların herhangi birinin birikimine rastlanmadı.

SONUÇ: Abdominopelvik organ tümörlerinde tümörü drene eden lenf nodlarındaki hyalin depozitlerin varlığı ile tümörü infiltre eden plazma hücresi yoğunluğu ve lenfatik metastaz arasındaki korelasyonun, diğer organ tümörleri için de geçerli olup olmadığı ve hyalin depozitlerin oluşumuna yol açan metabolitlerin ortaya konması, bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Abdominopelvik lenf nodu, hyalin depozit, plazma hücresi infiltrasyonu.

ABSTRACT

CLINICOPATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF HYALIN DEPOSITS DETECTED IN PERIPHERAL LYMPH NODES IN PELVIC AND ABDOMINAL MALIGN TUMORS

OBJECTIVE: Although hyaline deposits detected in radical dissections of abdominopelvic lymph nodes due to tumor have been the subject of some previous studies, the relationship of these organ malignancies with lymphatic spread has not been investigated.

With this study, we aimed to determine whether there is a relationship between the presence of hyaline deposits in lymph nodes and lymph nodes metastasis, as well as plasma cell infiltration in tumor tissue and lymph nodes draining the tumor, and immunoglobulins produced in plasma cells and hyaline deposits and metastasis.

METHODS: Forty-five cases of abdominopelvic organ carcinomas and radical dissection materials involving at least one of the pelvic, obturator, and paraaortic lymph nodes were included in the study, and the presence of hyaline deposits in the lymph nodes was evaluated. Plasma cell infiltration density in H&E sections and immunohistochemical staining, IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda release intensity were evaluated.

RESULTS: In lymph nodes draining endometrial carcinomas, hyaline deposits were more prominent than in other abdominopelvic organ carcinomas($p<0,001$). Significantly fewer metastases were observed in lymph nodes with hyaline deposits than in lymph nodes without deposits($p<0,001$). As the intra and peritumoral plasma cell density increased, the frequency of lymph node metastases increased. There was no correlation between the density and ratio of immunoglobulins released from plasma cells and metastasis, and no accumulation of any of these antibodies in hyaline deposits.

CONCLUSION: Whether the correlation between the presence of hyaline deposits in the lymph nodes draining the tumor, plasma cell density infiltrating the tumor and lymphatic metastasis in abdominopelvic organ tumors is also valid for other organ tumors and to reveal the metabolites that lead to the formation of hyaline deposits requires further studies on this subject.

Key Words: Abdominopelvic lymph node, hyaline deposit, plasma cell infiltration.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal ve pelvik viseral organların epitelyal malign tümörleri dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en sık karşılanan tümörlerdendir. Birçok malign epitelyal tümörde olduğu gibi abdominal organlardan midede (Wang ve ark., 2021), pelvik organlardan, prostatta (Daneshmand ve ark., 2004), endometriumda (Mariaini ve ark., 2009; Pelikan ve ark., 2013), servikste (Du ve ark., 2018) lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerdendir. Bu organların lenfatik drenajı pelvik, obturator, paraaortik yoluyla sisterna şiliye olmaktadır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu prostatta (Parker ve ark., 1999), endometriumda, mesanede (Poulsen ve ark., 1998) sık uygulanan operasyon yöntemlerindendir. İleri evre mide kanserlerinde ise D2 rezeksiyonu (Schmidt ve Yoon., 2013) sıklıkla uygulanmaktadır. Bu lenf nodu odaklarında hyalin depozitlerin varlığı, günlük pratik uygulamamızda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu depozitlerin yaşla arttığı ve pelvik lenf nodlarında sık görüldüğü daha önce çalışılmıştır (Taniguchi ve ark., 2003). Hipergamaglobulinemi ve romatoid artrit (Al Rikabi ve ark., 1995; McCluggage ve Bharucha, 1994), tedavi sonrası kanser hastaları (Aktepe ve ark., 1996) ile birlikteliklerine dair yayınlar vardır. Hyalin depozitli lenf nodlarında günlük pratikte daha az metastaz olduğunu gözlemledik. Ancak literatürde lenf nodunda hyalin depozit mevcudiyeti ve metastaz arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir yayın bulamadık.

Tümör mikroçevresini oluşturan immün hücrelerin salgıladığı kemokin ve sitokinler tümör büyümesini hızlandırır ya da yavaşlatır. Bu sitokinlerin salınması ile tümör çevresinde T, B lenfositlerden ve plazma hücrelerinde oluşan tersiyer lenfoid yapılar oluşur. Bu lenfoid yapıların prognozu olumlu yönde etkilediğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Munoz-Erazu ve ark., 2020). Literatürde bulunan çalışmalar genellikle T hücre infiltrasyonu üzerine yoğunlaşmıştır (Schumacher ve ark., 2001). Tümörde plazma hücre infiltrasyonunun prognostik değeri hakkında birbiri ile uyuşmayan yayınlar mevcuttur.

Bir çalışmada over kanserlerinde tümörü çevreleyen stromada CD38 ve CD138 pozitif plazma hücre yoğun lenfoid foliküllerin pozitif prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (Kroeger ve ark., 2016). Başka bir çalışmada melanom vakalarından

plazma hücre infiltrasyonu kötü prognostik faktör olarak izlenmiştir (Bosisio ve ark., 2016; Çakırsoy Çakar, 2015).

Tümör infiltre plazma hücrelerinin klonalitesi (IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda) tümörde ve tümörden drene olan lenf nodlarında prognostik faktör olarak meme kanserli bir grup vakada çalışılmıştır. IgG pozitif plazma hücreleri ile yaygın tümör infiltrasyonu bulunan vakalarda tümör infiltre T hücre yoğunluğunda azalma görülmüştür, IgA pozitif plazma hücrelerinde bu durum izlenmemiştir (Garaud ve ark., 2018). Tümör ve bundan drene olan lenf nodlarında plazma hücre birikimi ve klonalitesi prognostik değer olarak daha önce çok fazla çalışmaya konu olmamıştır.

Bu çalışmada hem lenf nodlarında hyalin depozitlerin varlığı ile lenf nodu metastazı arasında bir ilişkinin var olup olmadığını, hem de tümör dokusunda ve tümör drene eden lenf bezlerinde plazma hücre infiltrasyonu ve plazma hücrelerinde üretilen immünooglobulinlerle hyalin depozitler ve metastaz arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

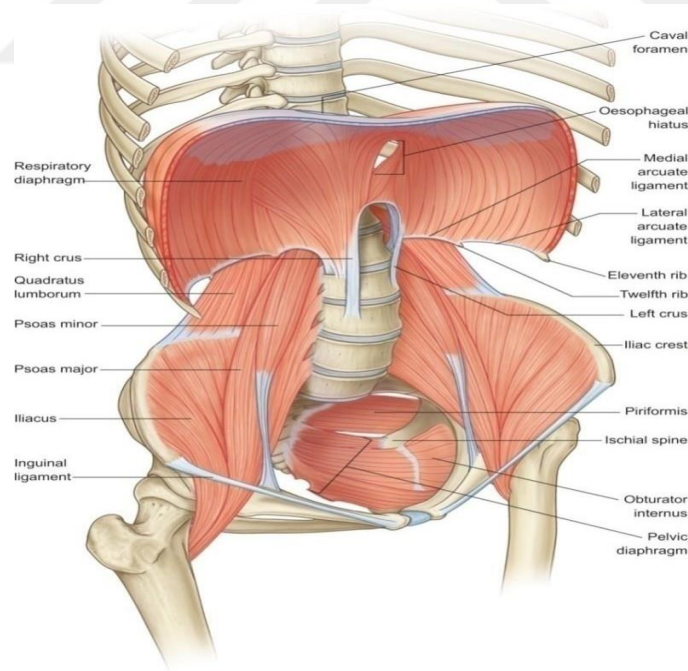
2.1. Batın ve Pelvisin Topografik Anatomisi

2.1.1. Abdominopelvik boşluğun genel yapısı ve işlevi

Karın ve pelvis vücuttaki en büyük iç organ boşluğunu oluşturur. Sindirim ve idrar yollarının ve iç üreme organlarının muhafazası ve korunması dahil birçok fizyolojik işleve sahiptir.

2.1.2. Karın ve pelvisin kas-iskelet sistemi

Abdominopelvik boşluğu duvarları arka yüzde beş lomber omurdan ve bunlarınarasına giren intervertebral disklerden, anteriorda ve anterolateral yüzde batın duvarı kasları ile çevrilidir (Resim 2.1).



Resim 2.1. Abdominopelvik boşluğu oluşturan kemik ve kas yapıları (Strandring ve ark., 2021’den kullanılmıştır).

2.1.3. Torokoabdominal arayüz

Diyafram, göğüs ve karın boşlukları arasındaki arayüzü oluşturur. Diyafram boyunca iki boşluk arasında üç ana yol vardır. Bunlar:

- Merkezi tendondaki kaval foramen alt vena kava ve sağ frenik siniri,
- Solunum diyaframının sağ crus tarafından çevrelenen özofagus boşluğu, özofagus, vagal gövdeleri ve damarları,
- Medyan arkuat ligamanın arkasındaki aortik hiatus, aortu, torasik kanalı ve genellikle azigos veni ileten yoldur (Strandring ve ark., 2021).

2.1.4. Pelvis-alt ekstremité arayüzü

Pelvis, hem abdominopelvik boşluğun hem de alt ekstremitelerin kemik yapısının ayrılmaz parçasını oluşturur. Vücudun ağırlığını iletir. Kalça eklemine hareketi ve iki ayaklı hareket için sabit bir platform sağlar. Pelvis ve alt ekstremité arasında dört ana yol vardır. Bunlar:

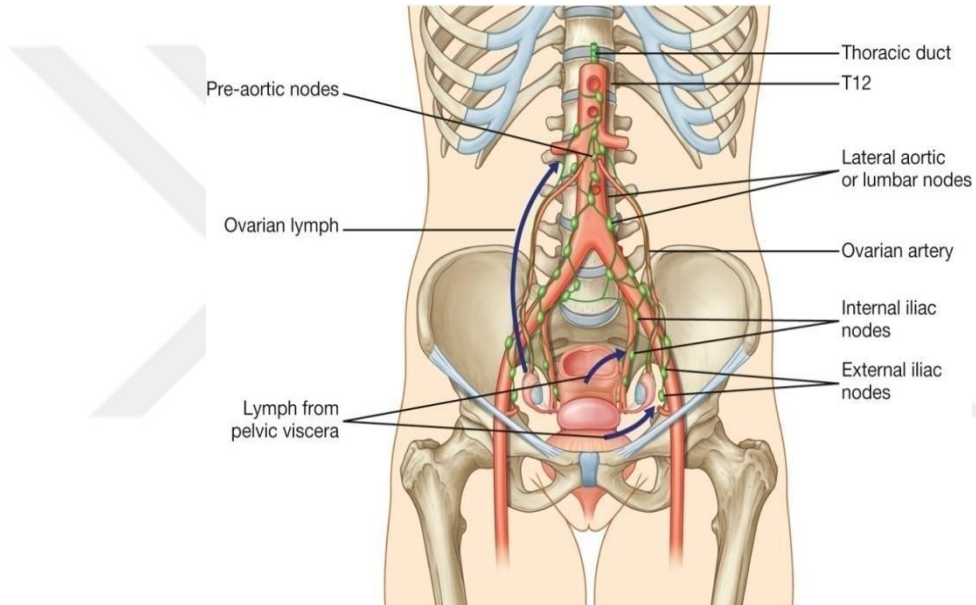
- Femoral nörovasküler yapıları ve lenfatikleri ileten pubis ve iliumun superior ramusunun önündeki inguinal ligamanın derin aralığı,
- Gluteal damarları ve sinirleri, siyatik siniri ve iç pudental damarları ve pudental siniri ileten büyük siyatik foramen
- Küçük siyatik foramen
- Obturator siniri, damarları ve lenfatikleri ileten obturator foramenidir (Strandring ve ark., 2021).

2.1.5. Abdominopelvik bölgenin lenfatik drenajı

2.1.5.1. Pre-aortik ve lateral aort veya lomber lenf nodları (para-aortik lenf nodları)

Aort bifurkasyonuna hizasında iki common iliak arter ve ven ile ilişkili lenfatik koleksiyonları birleşir. Abdominal aort ve vena kava üzeri bu yapılarla ilişkili çok sayıda lenf damarı ve nodu mevcuttur. Bu lenf nodu ve damarları, Aortun ön yüzü sağ ve solunda sıralanmıştır. Paraaortik lenf nodları olarak isimlendirilirler. Bu lenfatik yapılar karın arka bölgesinden geçerken çeşitli yapılardan lenf toplarlar. Lateral aort

veya lomber lenf nodları (para-aortik lenf nodları) vücut duvarından, böbreklerden, böbreküstü bezlerinden, testislerden veya overlerden lenfatikler alır. Pre-aortik lenf nodları, gastrointestinal sistemin abdominal kısmında, ayrıca dalak, pankreas, safra kesesi ve karaciğeri besleyen abdominal aortun üç ön dalı etrafında dizilir. Çölyak, üst mezenterik ve alt mezenterik lenf nodlarına ayrılır ve bahsi geçen arterler ile beslenen organ ve yapılardan lenf drene ederler. Preaortik lenf nodları intestinal ana lenfatikleri oluşturur. Paraaortik diğer lenfatiklerle Sisterna Şili'de birleşirler. Bu birleşim, abdominal aortun sağ tarafının arkasında ve vertebra LI ve LII gövdelerinin önündedir (Drake ve ark., 2020) (Resim 2.2).



Resim 2.2. Pelvis lenfatikleri (Drake ve ark., 2020'den kullanılmıştır).

Çoğu pelvik iç organdan gelen lenfatikler, esas olarak internal iliak ve external iliak arterler ve dalları boyunca dağılmış olan lenf nodlarına drene olur. Bunlar ana iliak arterlerle ilişkili lenf nodlarına ve ardından abdominal aortun lateral yüzeyleriyle ilişkili lateral aortik veya lomber lenf nodlarına drene olur.

Sırasıyla, bu lateral aort veya lomber lenf nodları, yaklaşık olarak vertebral seviyede TXII torasik kanalın orijinine devam eden lomber gövdelere drene olur. Overler, uterus bölümleri ve salivaryerlerden gelen lenfatikler, overyen arter boyunca devam eden lenfatığe drene olur. Bu lenfatik direkt olarak lateral aortik ya da lomber lenf nodlarına, bazı durumlarda anterior yüz pre-aortik nodlara, drene olurlar. Pelvik

organların drenajına ek olarak, internal iliak arter boyunca yer alan lenf nodları ayrıca alt ekstremitenin gluteal bölgesinden ve perinenin derin bölgelerinden drenaj alır (Drake ve ark., 2020).

2.2. Lenf Nodu Anatomisi

Lenf nodları, lenf damarları boyunca uzanan, 0.1-2.5 cm uzunluğunda, kapsüllü, oval veya böbrek şeklindeki küçük cisimlerdir.

Normal bir genç yetişkin vücudu, 60-70'i baş ve boyunda, 100'ü göğüste ve 250'si karın ve pelviste bulunan 450'ye kadar lenf lenf nodu içerir.

Lenf nodları özellikle boyun, mediasten, karın arka duvarı, karın mezenterleri, pelvis ve uzuvların proksimal bölgelerinde (aksiller ve inguinal lenf nodları) toplanmışlardır. En yoğun olarak visseral alanlarda, özellikle de mezenterde kümelenmişlerdir (Standring ve ark., 2021)

2.2.1. Mikroyapı

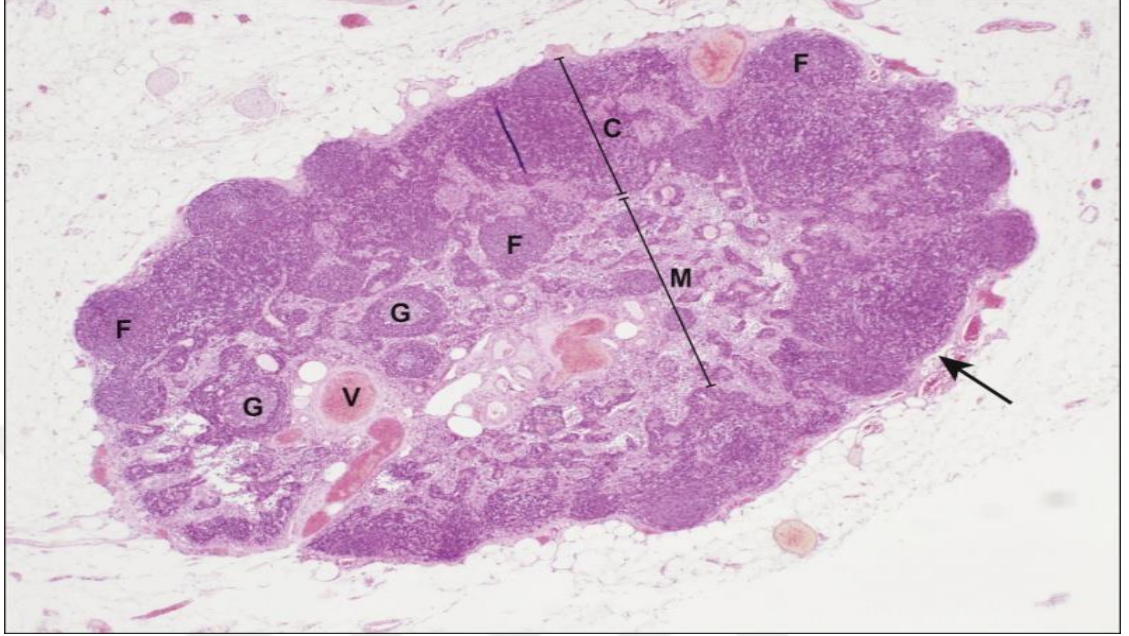
Kapsül, kollajen liflerinden, elastin liflerinden (özellikle daha derin katmanlarda) ve birkaç fibroblasttan oluşur. Lenf nodları korteks, parakorteks ve medulla olarak alt bölümlere ayrılabilir. Yoğun bağ dokusu trabekülleri, kapsülden bir lenf nodunun iç kısmına radyal olarak uzanır ve kortekste çok yoğun bir ağ oluşturmak üzere dallanan ve birbirine bağlanan ince bir tip III kollajen (retikülin) fibril ağı ile sürekliir.

Retikülin ve ilişkili proteoglikan matrisi, lifli ağ ile bağlantılı fibroblastlar tarafından üretilir. Foliküllerin germinal merkezlerinde daha az lif vardır. Medulla, afferent lenfatiklerden gelen lenflerin filtrelendiği çok küçük lenfatik kanallardan (sinüsler) oluşan bir ağ içerir (Standring ve ark., 2021).

2.2.2. Lenfatik ve vasküler dolaşım

Her lenf nodunun genellikle bir tarafında, kan damarlarının girdiği veya ayrıldığı hilus ve efferent lenfatik damarın ayrıldığı hafif bir girinti vardır. Birkaç afferent lenfatik damar, periferden kapsüle girer ve yoğun bir intrakapsüler plexus oluşturmak üzere dallanır. Daha sonra hilus hariç tüm korteksin periferinde olan bir boşluk olan

subkapsüler sinüse açılır. Tüm bu boşluklar kesintisiz bir endotel ile döşelidir ve ince retiküler lifler tarafından geçilir (Resim 2.3.).



Resim 2.3: Korteks (C) ve medulla (M) ve lenfoid folikülleri (F) gösteren, bazıları germinal merkezlere (G) sahip bir lenf lenf nodu. Ayrıca subkapsüler sinüs (ok) ve medüller kan damarları (V) gösterilmektedir (Standring ve ark., 2021'den kullanılmıştır).

Lenf nodlarını kanlandıran arter ve venler hilustan girerek medullada daha küçük dallara ayrılır. Kortekste, arterler, çok sayıda anastomoz halkasında yoğun arteriol ve kapilleri oluşturur ve sonunda yüksek oranda dallanmış venüllere ve damarlara döner. Venler lenf nodunu, trabekülünü ve kapsülünü geçerek bunları ve çevre bağ dokuyu drene ederek, lenf nodundan ayrılır (Standring ve ark., 2021).

2.3. Lenf Nodu Histolojisi ve Embriyolojisi

2.3.1. Lenfatik sistemin oluşumu

Lenfatik damar sistemi hem normal hem de patolojik durumlarda kilit rol oynar. Sıvı homeostazını ve doku sıvı seviyelerini korumak için gereklidir, bağışıklık hücreleri ve antijen sunan hücreler için lenfatik organlara bir yol sağlar ve sindirim sisteminden

yağları ve besinleri taşır. Lenfatik kanallar, venöz öncü hücrelerden vaskülogenez ve anjiyogenez ile ortaya çıkar. İnsanlarda, lenfanjiyogenez, gelişimin yaklaşık 42. gününde ön kardinal damarlardan iki taraflı filizlerin oluşumu ile başlar. Bu filizler sonunda, üst ekstremitelerin, üst gövdenin, başın ve boynun lenfatiklerini toplayan juguler lenfatik keseleri oluşturur. Altıncı haftada, gövdeden ve alt ekstremitelerden lenf toplamak için dört ek lenfatik kese gelişir: Retroperitoneal lenfatik kese, sisterna şili ve dış ve iç iliak damarlarının birleşim yerleriyle ilişkili çift arka lenfatik keseler. Sisterna şili başlangıçta, iç juguler ve subklavian venlerin birleşim yerlerinde venöz dolaşıma boşalan simetrik bir çift torasik lenfatik kanala akarken gelişim ile birlikte bu alan oblitere olur (Schoenwolf ve ark., 2014).

2.3.2. Lenf nodu histolojisi

Lenf nodlarının işlevi, lenfatiği filtrelemek, B hücrelerini korumak ve farklılaştırmak ve T hücrelerini barındırmaktır. Lenf nodları, lenf kaynaklı antijenleri algılar ve tepki verir. Lenf nodları kapsül ile çevrilidir ve parankimi korteks ve medullaya bölünmüştür. Kapsül, çok sayıda afferent lenfatik damar tarafından delinir. Afferent lenfatik damarlar, lenf noduna giren lenf geri akışını önlemek için valflere sahiptir. Stroma veya parankim fibroblastlardan ve retiküler hücrelerden oluşur ve lenf nodu B ve T hücreleri kompartmanlara ayıracak şekilde lenf nodu içi uzanır (Kierszenbaum ve ark., 2015).

Korteks iki zondan oluşur. Dış korteks, lenfoid folikülleri içerir. Derin veya iç korteks, CD4 T helper hücreleri ve high endotelial venülleri barındırır. Bu alanda CD4 T hücreleri B hücreleri ile etkileşerek farklılaşmasını sağlar. Bir lenfoid folikül mantle tabakasından ve germinal merkezden oluşur. Germinal merkez, çoğalan B hücreleri, foliküler dentritik hücreler, makrofajlardan ve aradaki Tip 3 kollajenden oluşur. Primer lenfoid foliküler, manto ve germinal merkezden yoksundur. Sekonder lenfoid folikülün bir mantosu ve germinal merkezi vardır. Manto ve germinal merkez antijen uyarısına yanıt olarak gelişir. FDC'ler, lenfoid folikül içinde ağ oluşturan dallanmış (dendritik) hücrelerdir. Kemik iliğinden türeyen ve T hücreleri ile etkileşime giren göç eden dendritik hücrelerin aksine, yerleşik FDC'ler kemik iliği hücresi öncüsünden türetilmez. FDC'ler, germinal merkezlerin kenarında gözlenir ve olgun B hücreleri ile etkileşime girer. Aktive B hücreleri, yüksek afiniteli yüzey Ig'leri ile medüller kordlara

göç eder ve medüller sinüslere ve efferent lenfatik damarlara IgM ve IgG salgılayan plazma hücrelerine farklılaşır. Olgun B hücrelerinin FDC'ler ile etkileşimi, B hücresini apoptozdan kurtarır. Sadece düşük afiniteli yüzey immünoglobulinli B hücreleri apoptoza gider. Lenfoid foliküldeki makrofajlar, fagositoz ile apoptotik B hücreleri artıklarını uzaklaştırır. Lenfatik sinüsler, endotel hücrelerle döşelidir (Kierszenbaum ve ark., 2015).

Kapsülün altında (subkapsüler sinüs) ve kapsülden türetilen ve kortekse (paratrabeküler sinüs) giren bağ dokusunun trabekülleri boyunca bulunurlar. Subkapsüler ve paratrabeküler alanda yüksek fagositik aktiviteye sahip makrofajlar mevcuttur. Subkapsüler ve paratrabeküler alan boyunca ilerleyen sinüsler medullada birleşerek tek bir lenfatik ile lenf nodundan ayrılır (Kierszenbaum ve ark., 2015).

Hilum, efferent lenfatik damarların ve bir venin ayrıldığı ve arterin lenf lenf noduüne girdiği lenf nodunun içbükey yüzeyidir. Medulla, medullar sinüzoidler ve medullar kordlar olmak üzere iki bölümden oluşur. Medüller sinüzoidler, retiküler hücreler ve makrofajlarla çevrili endotelial hücrelerle döşeli boşluklardır. Medullar kordlarda korteksten göç eden aktive B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür ve medullar sinüse direkt immünoglobulinleri salgılar (Kierszenbaum ve ark., 2015).

2.4. Abdominal Organların Anatomisi

2.4.1. Mide

2.4.1.1. Normal anatomi

Mide, kardial, fundus, korpus veya gövde, antrum ve pilor bölgelerine ayrılır. Süperomedial kenar küçük kurvatur olarak, inferolateral kenar büyük kurvatur olarak adlandırılır (Chang ve ark., 2010). Lümeninde, mukoza ruga adı verilen kaba kıvrımlardan oluşur. Gastrik mukoza kardial, fundik-korpus ve pilorik (antral) olmak üzere üç ana tipe ayrılır ve foveolalar ve glandlar şeklinde iki ana bileşenden oluşur. Bu üç bölümün histolojik ayrımı foveolaların derinliği ve glandların dizilimi ile belirlenir (Helander, 1981).

Midenin diğer katmanları, gastrointestinal sistemin geri kalanıyla, yani submukoza, muskularis propria ve seroza ile aynıdır. Submukoza, çok sayıda elastik lif içeren

gevşek bağ dokusundan oluşur. Bu tabaka kan damarlarını, lenfatikleri ve Meissner pleksusunu içerir. Muskularis propria üç katmandan oluşur; dışta uzunlamasına, içte dairesel ve en içte eğik. İçteki dairesel tabaka gastroduodenal bileşkedeki pilorik sfinkteri oluşturur. Auerbach (myenterik) pleksus, muskularis proprianın dairesel ve uzunlamasına katmanları arasında yer alır. Midenin kanlanması çölyak aksından, hepatik arterden ve splenik arterden sağlanır (Wilson ve Stevenson, 2019).

2.4.2. İnce barsak

2.4.2.1. Normal anatomi

İnce bağırsak pilordan ileoçekal kapağa kadar uzanır ve erişkinlerde yaklaşık 6-7 metre uzunluğundadır. Duedenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölümden oluşur. İnce bağırsağın lümeni, Kerckring kıvrımları olarak bilinen enine mukozal katlantıları içerir. Proksimal jejunumda belirgindir ve terminal ileumda çok azdır ya da yoktur. Bu bölgenin bir diğer karakteristik özelliği, terminal ileumun antimezenterik tarafında yer alan Peyer plaklarıdır. Lenfoid foliküle benzer ve genç bireylerde daha belirgindir (Goldblum ve ark., 2017).

2.4.3 Kolon

2.4.3.1 Normal anatomisi

Kalın bağırsak, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektumdan oluşur. Gastrointestinal sistemin son bölümüdür. Hepatik fleksura, çıkan kolon ve transver kolonu birleştirirken, splenik fleksura, tranvers kolon ve inen kolonu birleştirir. Rektumun distal sekiz-on beş santimi peritonsuzdur. Rektum yerleşimlidir ve anal kanal ile devam eder.

Kolon, süperior mezenterik arter dalları (çekumdan splenik fleksuraya kadar) ve inferior mezenterik arter dalları (splenik fleksürden rektum ortasına kadar) tarafından kanlandırılır. Rektumun orta ve alt kısmı internal iliak arterin dalı olan inferior rektal arter ile beslenir (Ellis ve ark., 2014). Kolonun lenfatik drenajı, mezenterde kolonun marjinal arteri boyunca dizilmiş parakolik lenf nodları yoluyla sağlanır. Buradan

eksternal ve internal iliak lenf nodlarına ve sisterna siliye devam eder (Ellis ve ark., 2014).

2.5. Abdominal Organların Epitelyal Malign Tümörleri

2.5.1. Mide karsinomları

Tüm mide karsinomları, foveolaların jeneratif (kök/bazal) hücrelerinden, çoğu durumda intestinal metaplazili kronik atrofik gastrit zemininde gelişir ve öncesinde çeşitli displazi evrelerinden geçer (Correa, 1992). Etiyolojide H. Pylori öne çıkar (Graham, 2015).

Mide karsinomunun gross görünümünde geniş bir çeşitlilik vardır. İki uç arasında, intraluminal mantar oluşturan tümör ve mide duvarından büyüyen düz, ülser ve derin invaziv tümör ile temsil edilen birçok ara aşama vardır. Histolojik olarak mide karsinomlarını sınıflamada en çok kullanılan Lauren ve WHO sınıflamasıdır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Mide kanserinde Lauren ve WHO sınıflaması (Yakirevich ve Resnick, 2013'den kullanılmıştır).

Lauren	Dünya Sağlık Örgütü 2010
İntestinal Tip	Papiller Adenokarsinom Tübüler Adenokarsinom Müsinöz Adenokarsinom
Diffüz tip	Kötü koheziv karsinom(Taşlı yüzük hücreli tip de dahil)
Mikst tip(intestinal ve difüz tipler)	Mikst tip, galndular (tübüler/papiller) ve kötü koheziv/taşlı yüzük
Belirsiz(indeterminate)	İndiferansiye karsinom
	Adenoskuamoz karsinom Lenfoid stromalı karsinom Hepatoid karsinom Skvamoz hücreli karsinom

2.5.2. İnce barsak karsinomları

İnce bağırsağın adenokarsinomu, kalın bağırsaktaki muadilinden 40-60'ta biri kadar daha az görülür. Herhangi bir segmentte gelişebilir, ancak vakaların yaklaşık yarısı duodenumda görülür (Chang ve ark., 2010). İnce bağırsak adenokarsinomları, sporadik ince bağırsak adenomları (Chang ve ark., 2010) ailesel adenomatöz polipoz (Ruys ve ark., 2010), kalıtsal nonpolipoz kolorektal karsinom (Lynch) sendromu (Rodriguez-Bigas ve ark., 1998), Peutz-Jeghers sendromu von Recklinghausen hastalığı (Benharroch ve ark., 1992), Crohn hastalığı, ileostomi bölgeleri (Baciewicz ve ark., 1983; Cuesta ve Donner, 1976), cerrahi olarak bypass edilmiş duodenum (Lipper, 1985), Roux-en. -Y özofagojejunostomi (Guadagni ve ark., 1993) ve ileosistoplasti (Takahashi ve ark., 1993) ile ilişkilidir.

Makroskobik olarak, tümörler nodüler, polipoid veya infiltratif olabilir, polipoid en yaygın büyüme modelidir; sporadik adenomdan gelişen malign tümörler polipoid büyüme paterni gösterir (Chang ve ark., 2010).

Tanı anında, tümörlerin çoğu duvarın derinliklerine uzanmıştır ve halihazırda bölgesel lenf lenf nodülerine metastaz yapmış veya retroperitonu intiltre etmiş olabilir (Chang ve ark., 2010).

2.5.3. Kolon karsinomları

Kolon karsinomları kuzey Amerika, Avrupa ve Anglosakson bölgelerde yüksek iken Afrika, Asya ve Güney Amerika'da daha nadir görülür (Boyle ve ark., 1985; Center ve ark.). Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Kadın ve erkek benzer oranlarda etkilenirken tanı sıklıkla hayatın altıncı ya da yedinci dekatında konur. Daha erken yaşlarda görülen tümörler (40 yaş ve altı) distal kolon ve rektum yerleşimli, daha agresif seyirli ve ailesel polipozis koli sendromları ile ilişkilidir (Yantiss ve ark., 2009). Makroskopik olarak kolon tümörleri ülseratif ya da polipoid görünümde olabilir. Polipoid tümör iyi sınırlı, normal kolon mukozasından keskin bir çizgi ile ayrılan kitle olarak prezente olur. Ülser tümörün merkezi çöktür, daha alçak bir yüzeye sahiptir. Kalın bağırsağın olağan malign tümörü, değişken miktarlarda müsin salgılayan iyi-orta derecede diferansiye adenokarsinomdur. Karsinom özellikle tümörün kenarında

belirgin, inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyona neden olur. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T lenfositlerdir (De Smedt ve ark., 2015), ancak B lenfositleri, plazma hücreleri, histiyositler ve S-100 protein pozitif dendritik hücreler de mevcut olabilir (Legitimo ve ark., 2014).

2.6. Pelvik Organların Anatomisi

2.6.1. Mesane

2.6.1.1. Normal anatomi

Mesane, boşken dört kenarlı ters piramit şeklinde ve doluyken yuvarlak, içi boş bir organdır. Süperior yüz (kubbe olarak da bilinir ve pelvik parietal periton tarafından kaplanır), posterior yüz (taban olarak da bilinir) ve inferolateral yüze sahiptir. Trigon mesanenin tabanında bulunur. Arka ve alt yan duvarların üretraya açılmak üzere birleştiği mesane boynu ile devam eder. Mesanenin katmanları mukoza, muskularis propria ve adventisyadır. Adventisya, kubbede seroza ile örtülüdür. Mukoza tabakası epitelyum ve lamina propriadan oluşur. Kasılmış mesanede genellikle altı-yedi hücre kalınlığındadır, ancak şişmiş mesanede sadece iki veya üç hücre kalınlığındadır. Matür yağ dokusu adaları, özellikle lamina proprianın derin kısmında olmak üzere, mesane duvarı boyunca yaygın olarak bulunur; Bu nedenle yağ dokusunda karsinomun varlığı ekstravezikal invazyon olarak adlandırmak için yeterli değildir (Goldblum ve ark., 2017; Philip ve ark., 2000).

2.6.2. Prostat ve seminal veziküller

2.6.2.1. Normal anatomi

Prostat, armut şeklinde, yetişkin dönemde yaklaşık 20 gram ağırlıkta, boyutu testiste üretilen androjenik hormonlar ile değişkenlik gösteren bir organdır. Önde fibromüsküler stroma ve McNeal tarafından tarif edildiği üzere, periferik zon, transizyonel zon, santral zon olmak üzere üç farklı glandüler bölgeye ayrılır (McNeal ve ark., 1988).

Benign prostatik hiperplazide genişleyen zon transizyonel zondur. Prostatın orta kısmında üretrayı sarar. Santral zon, prostatın tabanında ters çevrilmiş piramit şeklindedir ve arka kısım olan verumontanumda prostatik üretraya doğru ilerleyen ejakülatör duktusları içerir.

Periferik bölge, geçiş bölgesini çevreler ve tepenin çoğunu içerecek şekilde kaudal olarak uzanır. Prostat, genellikle ‘kapsül’ olarak adlandırılan fibromusküler bir tabaka ile sarılır.

2.6.3. Kadın genital sistemi

2.6.3.1. Uterus

Uterus, mesane ile rektum arasındaki pelviste yer alan kalın duvarlı, kaslı bir organdır. Mesane ve veziko-uterin poşun arkasında ve rektum ve rekto-uterin poşun önünde yer alır; Hareketlidir, yani pozisyonu mesane ve rektumun distansiyonuna göre değişir. Broad ligamentleri yanlarda yer alır.

Uterus, yapısal ve işlevsel olarak iki bölgeye ayrılmıştır: Korpus uteri üst üçte ikisini ve fibröz serviks alt üçte birini oluşturur. Uterusun gövdesi armut şeklindedir ve üstte fundustan altta istmusa kadar uzanır. Uterus tüpleri uterusu her iki taraftan birleşir. Bu bileşkenin inferoanteriorunda round ligament, inferoposteriorunda overian ligament (utero overian ligament) mevcuttur. Kubbe şeklindeki fundusun tamamı periton ile kaplıdır. Fundus, ince bağırsaklarla ve nadiren sigmoid kolon ile temaslıdır. Uterus gövdesinin yan kenarları konvektir. Her iki tarafta periton, broad ligamenti oluşturmak üzere pelvik duvara uzanır. Uterus gövdesinin ön yüzeyini ve mesanenin arka yüzeyini kaplayan periton, vezikouterin katlantıyı oluşturur. Bu anatomik olarak uterin korpusun en alt seviyesi olan internal os seviyesinde gerçekleşir. Uterusun arka yüzünü rektouterin keşeyi oluşturmak üzere periton, serviks ve proksimal vajinaya kadar kaplar ve arka yüzde rektumun ön yüzünü örtecek şekilde devam eder. Sigmoid kolon ve bazen terminal iliak uterusun arkasında yer alır (Goldblum ve ark., 2017). Uterusun arteriyel beslenmesi esas olarak internal iliak arterin anterior bölümünün bir dalı olarak ortaya çıkan uterin arterden gelir. Uterin arterin bir dalı broad ligamenti boyunca ilerler ve overyan hilusta overyan arter ile anastomoz yapar. Uterin arterin başka bir dalı aşağı kıvrılarak vajinal arter ile anastomoz yaparak serviks uterini besler

(Ellis, 2011). Vena uterina, broad ligamenti içerisinde arterlere bitişik seyreder ve internal iliak vene dökülür. Uterus, korpus ve serviks duvarından tam kat lenfatik drene eden damarlar temel olarak üç sisteme boşalırlar. Bunlar internal ve eksternal iliak ve obturator lenf nodlarıdır (Lécuru ve ark., 1997).

2.6.3.1.1. Serviks uteri

Ekzoserviksin çoğu, çocuk doğurma çağında üç katmandan oluşan nonkeratinize skuamöz epitel ile kaplıdır: Bazal hücre, orta bölge (stratum spongiosum) ve süperfisial. Orta bölgenin bazal tabakanın hemen üzerindeki kısmına suprabazal tabaka denir. Çeşitli katmanların morfolojik görünümü yaşa göre değişir; Menopoz sonrası dönemde hücreler atrofiktir ve yüksek bir nükleer/sitoplazmik oran sergiler. Kolumnar epitel ile skuamoz epitelin birleştiği nokta skuamokolumnar bileşkedir. Bu nokta anatomik olarak ekzoserviks yerleşimlidir ve kolposkopi ile kolayca ulaşılabilir. Serviks uterinin lenfatikleri eksternal iliak arter boyunca dizilmiş lenf nodlarının posterior kısmı ile drene edilir. Serviksin lenfatikleri ile paraaortik sistem arasında direkt bir bağlantı bulunamamıştır (Lécuru ve ark., 1997).

2.6.3.1.2. Korpus uteri

Endometrial mukoza bezler ve stromadan oluşur. Derin yerleşimli bazal tabaka ve yüzeysel fonksiyonel tabakadan oluşur. Bazal tabaka, zayıf proliferatif bezlerden ve içsi stromadan oluşur. Fonksiyonel tabaka, kompaktum (yüzeğe doğru) ve spongiosum (bazalise yakın) olmak üzere iki katmana ayrılır. Korpus uterinin lenfatikleri parametriumun lateralinde, eksternal iliak venin altındaki lenfatikleredrene olur (Lécuru ve ark., 1997).

2.6.3.2. Over

Overlerin lenfatik drenajı iki major bir minor yolak ile gerçekleşir. Major yolaklardan biri overin proper ligameni içi lenfatikler ile internal iliak lenf nodlarına, diğer major

yolak suspensör ligament içi paraaortik lenf nodlarıdır. Minör yolak round ligamanı içi lenfatikleri pelvik kenf nodlarına taşır (Kleppe ve ark., 2015).

Over tümörlerini oluşturan dört farklı tip doku, onlarca yıldır çok az değişikliğe uğrayarak aynı şekilde sınıflandırıldı. Bu dört tip doku; epitelyal, germ hücreli, seks kord ve ovaryan stromal dokulardır.

2.7. Pelvik Organların Malign Tümörleri

2.7.1. Mesane karsinomları

Ürotelyal karsinom mesanenin tüm primer tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonuna bağlıdır (Humphrey, 2004; Kroft ve Oyasu, 1994). Çevre faktörleri arasında kimyasallar en önemli yeri tutar. Mesane tümörleri endüstriyel alanlarda (özellikle petrokimya ile ilişkili olanlarda) daha sık görülür ve insidansı sigara dumanı ve arilaminlere maruz kalma ile artar (Friedell, 1977; Morrison ve ark., 1984).

Mesanenin ürotelyal karsinomu vakalarının çoğu elli yaşın üzerindeki hastalarda bulunur. Ancak nadiren daha genç erişkinlerde ve çocuklarda da ortaya çıkabilir (Benson ve ark., 1983; Kutarski, 1993).

Mesane tümörünün en sık klinik prezentasyonu hematüridir. Ürotelyal tümörler mesanenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Yaklaşık bin vakalık bir seride konum sıklık sırasına göre yan duvarlar %37, arka duvar %18, trigon %12, boyun %11, üreter delikleri %10, kubbe %8 ve ön duvar %4 şeklinde sıralanmıştır (Stephenson ve ark., 1990).

Mesanenin lenfatik drenajı eksternal iliak lenf nodlarıdır. Tutulan ilk odak eksternal iliak lenf nodlarının orta ve iç kısmını olarak değerlendirilmiştir (Ravery ve ark., 1993).

2.7.1.1. İnvaziv ürotelyal karsinom

Tipik ürotelyal karsinom, düzensiz dağılmış, yuvarlak ya da düzensiz sınırlı yuvalar yapan ürotelyal hücre kümelerinden oluşur. İnvaziv ürotelyal karsinom için stromal yanıt çok değişkendir ancak fibrozis, inflamatuvar reaksiyon, desmoplazi, miksoid değişiklik, stromal retraksiyon yarıklarını veya yanıt olmamasını içerir. Lamina

propriaya erken invazyonu, küçük solid adalardan ve/veya eozinofilik sitoplazmalı (paradoksik maturasyon) ürotelyal hücre kümelerinden oluşur (Jimenez ve ark., 2000). Eozinofilik sitoplazma, retraksiyon artefaktı bu adalarda gözlenebilir.

Muskularis propria invazyonu, malignitenin en belirgin göstergesidir ve agresif tedavi için kritik eşiktir (Dhar ve ark., 2008).

2.7.2. Prostat adenokarsinomları

Prostat karsinomu Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında en sık görülen malignitedir. Bu popülasyondaki kanser ölümlerinin %10'unu oluşturur (Nelson ve ark., 2003). Türkiye de ise erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir (Oztürk ve Uyar, 2021).

Prostatik adenokarsinomun androjen düzeyiyle yakından ilişkisi vardır. Prostat kanseri teşhisi konan erkeklerin yaklaşık %75'i 65 yaş ve üzerindedir (Shimada ve ark., 1980).

Prostatın lenfatik drenajını alan major yolak internal iliak lenf nodlarıdır. Bu lenfatikler sırasıyla eksternal iliak lenfatiklere, obturatora ve en sonunda da paraaortik lenfatiklere drene olur (Swanson ve Hubbard, 2013).

2.7.2.1. Asiner tip adenokarsinom

Prostat adenokarsinomlarının çoğu, prostatın ön bölgelerine uzanan periferik bölgede ortaya çıkar. Makroskopik olarak, tümörün görülmesi zor olabilir. Ancak genellikle gri veya sarımsı, belirsiz sınırlı, sert bir alan olarak tanımlanabilir. Mikroskopik olarak görünüm, neoplastik olmayan bezlerden güçlkle ayrılan, iyi diferansiye glandlardan, anaplastik karsinoma kadar geniş bir yelpazededir (Helpap, 1993; Mostofi ve ark., 1993).

2.7.3. Kadın genital sistemi

2.7.3.1. Uterus karsinomları

Serviksin invaziv skuamöz hücreli karsinomu hala Türkiye'de olduğu gibi çoğu ülkede kadın genital sisteminin en yaygın malign tümörüdür ve bunların çoğunda kadınlar

arasında en sık görülen neoplazmdır (Cannistra, 1996; Gültekin ve Boztaş, 2014; Piver, 1990).

Neredeyse tümü HPV ile ilişkilidir, ancak nadiren HPV'den bağımsız skuamöz hücreli karsinomlar meydana gelir (Casey ve ark., 2015).

İlk cinsel ilişki yaşı, erken evlilik, çoklu doğum ve düşük sosyoekonomik düzey (Devesa, 1984; Herrero ve ark., 1990) ve sigara içimi gibi HPV'ye maruz kalma olasılığını arttıran faktörler, servikal skuamöz hücreli karsinom riskini artırır.

Makroskopik olarak, servikal karsinom polipoid veya infiltratif olabilir. Endofitik tümörler daha agresif davranır. Mikroskopik olarak, servikal skuamöz hücreli karsinomun üç hücreli varyantı mevcuttur. Bunlar; non-keratinize büyük hücreli, keratinize ve küçük hücrelidir (Benda, 1994; Clement ve Scully, 1982).

Adenokarsinomlar, tüm servikal kanserlerin yaklaşık %20'sini oluşturur (Smith ve ark., 2000).

Servikal tarama programları ile skuamöz hücreli karsinom öncülerinin, adenokarsinom öncülerinden daha başarılı tespit edilmesinden dolayı tarama yapılan bölgelerde insidansı skuamöz hücreli karsinoma göre artmıştır (Kalir ve ark., 2005).

Geleneksel yaklaşıma göre endoservikal adenokarsinomlar hücre tiplerine göre sınıflandırılrsa da yavaş yavaş HPV ilişkili ve HPV'den bağımsız olmak üzere alt kategori benimsenmeye başlandı. Bu yaklaşımdaki değişimin sebebi, bu iki ana kategorideki tümörler için morfolojik özelliklerin ve prognozun önemli ölçüde farklı olmasıdır (Carleton ve ark., 2016; Karamurzin ve ark., 2015; Kojima ve ark., 2007; Negri ve ark., 2003; Yemelyanova ve ark., 2009).

HPV ile ilişkili tümörler, servikal adenokarsinomların büyük çoğunluğunu oluşturur. Bu tümörler, skuamöz hücreli karsinoma kıyasla makroskopik belirgin farklılık içermez. Mikroskopik olarak, en yaygın model, bazıları stromaya sızabilen müsin gölcükleri ile iyi diferansiye glandüler paternidir (Zaino, 2000). Bununla birlikte, diferansiyasyon derecesi değişkendir ve kötü diferansiye formları mevcuttur. HPV ile ilişkili servikal adenokarsinomların çoğu, 2014 WHO servikal adenokarsinom sınıflandırmasına göre "usual" tiptedir.

Servikal adenokarsinom, doğrudan endometrium ve vajinaya yayılır ve servikal skuamöz hücreli karsinomunkine benzer yayılım paterni ile bölgesel lenf nodüllerine metastaz yapar. Özellikle alt uterin segmente uzandığında overlere de metastaz

yapabilir (Elishaev ve ark.,2005, Ronnett ve ark., 2008). Daha önce bağımsız primer tümörler olarak kabul edilen kombine endoservikal adenokarsinom ve over müsinöz adenokarsinomu (ve hatta bazen tubal adenokarsinom) (Jackson-York ve Ramzy, 1992) vakaları, servikal tümörün bu organlara metastazlarıdır (Elishaev ve ark., 2005; Ronnett ve ark., 2008).

Servikal adenokarsinomların yalnızca yaklaşık %10'u (ve dolayısıyla tüm servikal karsinomların %2'si) HPV'den bağımsızdır (Andersson ve ark., 2001; Quint ve ark., 2009). Görünen ortak noktaları, sitoloji yaymalarında yakalanma olasılıklarının daha düşük olması, ileri aşamada ortaya çıkmalarının daha yüksek olması ve HPV ile ilişkili karsinoma kıyasla daha kötü prognozla ilişkili olmalarıdır (Karamurzin ve ark., 2015).

HPV ile ilişkili olanlardan daha ileri evrede yakalanma sebebi, sitoloji yaymalarında tekdüze görünüşleri ve HPV ilişkili adenokarsinoma göre endoservikal kanalın daha üst kısımlarını tutmasıdır.

Endometrium karsinomu gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (Voigt ve Weiss, 1989). Yaşlı bireylerde görülür, hastaların %80'i tanı anında postmenopozaldır (Rose PG., 1996). 40 yaş ve altındaki kadınlarda görülen endometrial karsinomlar, endometrioid tipte, iyi ila orta derecede diferansiye ve erken evre hastalıkta görülür. Tersine, yaşlı hastaların tümörlerinin 2. veya 3. derece olma ve tanı anında daha ileri hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir (Hafezi ve ark., 2009).

Makroskopik olarak, endometrium karsinomu geniş tabanlı polipoid kitleler oluşturabilir veya miyometriyuma diffüz olarak infiltrate olabilir. Genel olarak, yaygın miyometriyal invazyona klinik olarak saptanabilir uterus büyümesi eşlik eder. Endometrial karsinom, mukozanın herhangi bir anatomik bölgesinde gelişebilir. Genç kadınlardaki tümörlerin alt uterin segmenti (isthmus) tutma eğilimi daha fazladır (Hachisuga ve ark., 2001). Bir kornu ile sınırlı küçük karsinomlar, biyopsi veya D&C ile gözden kaçabilir. Mikroskopik olarak, endometriyal malign epitelyal tümörlerin yaklaşık %80'i, genellikle iyi (grade 1, %50), orta (grade 2, %35) ve kötü diferansiye (grade 3, %15) tümörlere ayrılan konvansiyonel adenokarsinomlardır.

Endometrial adenokarsinomun çok sayıda morfolojik formu tanımlanmıştır. Skuamöz diferansiye adenokarsinom, müsinöz karsinom ve sekretuar karsinom gibi 'sıradan'

endometrioid adenokarsinomun varyantı olarak değerlendirilir. Diğerleri, özellikle seröz karsinom, karsinosarkom ve berrak hücreli karsinom, endometrioid olmayan tip olarak kabul edilir, ancak bunların herhangi biri endometrioid adenokarsinom ile birlikte görülebilir.

2.7.3.2. Over karsinomları

Epitelyal over tümörleri hücre tipine göre seröz, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, seromüsinöz veya transizyonel (Brenner) olarak alt sınıflara ayrılır. (Kurman ve ark., 2014) Her bir histotipin farklı tür orijinleri olduğu, farklı mutasyonlar ile progrese olduğu, son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar ile daha çok göze çarpmaya başladı. Her bir tip benign borderline, malign olmak üzere daha alt gruplara sınıflandırılır. Benign tümörler, benign nükleer özelliklere sahip epitel ile karakterizedir. Örneğin, benign seröz tümörler, fallop tüpünün normal silialı hücreleriyle morfolojik olarak aynıdır.

Benign tümörler Borderline kategorisi sitolojik atipi ile karakterizedir, ancak invazyon kanıtı yoktur. Borderline ve malign tümör arasında ayrım, malign tümörde “invazyon”un varlığına dayanır; invazyon kriterleri histotipten histotipe farklılık gösterir. Malign epitelyal tümörler ‘karsinomlar’ histolojik tipleri arasında belirgin farklılıklar tabloda özetlenmiştir (Singh ve Gilks, 2017) (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Overin epitelyal tümörleri (Singh ve Gilks, 2017’den kullanılmıştır).

	HGSC	CCC	EC	LGSC	MC
Ortalama Yaş	63	55	58	53	45
5 Yıllık Survival (Yalnızca evre 3 hastalıkta)	40	23	66	71	-
Köken	Fallopian Tüpler	Endometrizis	Endometriozis	Kistadenom	Germ Hücreleri, Transizyonel Hücreler

Seröz tümörler, tüm over tümörlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve çoğu yetişkinlerde görülür. Önceki yıllarda yüksek dereceli seröz karsinomun düşük dereceli seröz neoplazmdan progrese olduğu düşünülse de şu an biliniyor ki çok yakın ilişkili değildirler (Malpica ve ark., 2004; Malpica ve ark., 2007; O'Neill ve ark., 2005) .

Bu kategori, benign, borderline seröz tümörleri ve düşük dereceli seröz karsinomu içerir. Makroskopik olarak, bu tümörler berrak, bazen viskoz sıvı içeren, genellikle uniloküler kistik kitlelerden oluşur. Papiller oluşumlar sıklıkla mevcuttur. Çoğu kaviteye protrüde olur. Ancak bazıları dış yüzeyde meydana gelir. Borderline seröz tümörde papillalar daha ince yapılıdır. Düşük dereceli seröz karsinomlar solid olma eğilimindedir, ancak belirgin nekroz ve kanama alanlarından yoksundur (Goldblum ve ark., 2017).

HGSC'lerin çoğu bilateral over tutulumu gösterir. Tubal fimbria tutulum sıktır. Primer odak tubalar da olabilir (Bergsten ve ark., 2020). Makroskopik kesilerde solid ve kistik alanlar içeren nekrotik ve hemorajik materyal izlenir. Mikroskopik olarak papiller, mikropapiller, yarık benzeri, glandüler, mikrokistik/mikroglandüler, solid ve transizyonel benzeri paternlerin karışımı sıklıkla bulunur (Goldblum ve ark., 2017).

Müsinöz neoplazmalar, seröz neoplazmlardan daha az yaygındır ve vakaların %10'undan azında bilateraldir (Yemelyanova ve ark., 2008). Over müsinöz tümörleri de benign (müsinöz kistadenom), borderline ve malign (müsinöz karsinom) olarak ayrılmıştır. Müsinöz tümörlerin çoğu benign ya da borderlinedir.

Makroskopik olarak, seröz tümörlerden daha büyük boyuta ulaşırlar. Kısmen veya tamamen kistiktirler, sıklıkla multiloküle olurlar ve pürüzsüz yüzeye sahiptirler. Lümen mukoid materyal ile doludur. Benign müsinöz kistadenomu atipi ve stratifikasyon içermezken, borderline tümörde ikisi de mevcuttur. Müsinöz borderline tümör ile karsinom arasındaki ayrım ise invazyon varlığına dayanır (Goldblum ve ark., 2017).

Endometrioid karsinom, tüm primer over karsinomlarının %10'unu oluşturur. Eş zamanlı endometriozis odağı sıklıkla bulunabilse de tanı için şart değildir. Makroskopik olarak, solid ve kistik alanlardan oluşur. Kistler, seröz ya da müsinöz materyaldense hemorajik içeriğe sahiptir. Mikroskopik olarak, klasik tip endometrioid karsinoma benzerler (Czernobilsky, 1982).

Berrak hücreli karsinom, overyan tümörlerin %10'unu oluşturur. Büyük ölçüde süngerimsi, sıklıkla kistik görünümde over tümörüdür. Mikroskopik olarak papiller, mikrokistik ya da solid paternde büyüyebilir (Matias-Guiu ve ark., 1998; Montag ve ark., 1989)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 2017-2022 yılları arasında gönderilen, pelvik, obturator ve paraaortik lenf nodu istasyonlarından diseksiyon yapılan mide, over, endometrium, mesane ve prostat karsinomu tanısı almış 45 adet vaka çalışmaya dahil edildi. Bu olgulardan 20'si en az bir lenf nodu metastazına sahip olup, 25'inde lenf nodu metastazı yoktu.

Olguların, tümöre ait Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitlerinin tümü ışık mikroskopunda yeniden incelendi. TNM evreleme sistemine göre tümör boyutu ve yayılımı doğrultusunda T skoru ve lenf nodu metastazları tekrar değerlendirildi. Her olgudan, intra ve peritümöral plazma hücre infiltrasyonunun en belirgin olduğu tümör dokusuna ait bir blok olmak üzere toplam 45 blok ile; metastazın mevcudiyeti, hyalin depoizit varlığı ve yoğunluğu göz önüne alınarak bazı olgularda bir bazılarında iki lenf noduna ait olmak üzere toplam 67 blok H&E ve immünohistokimyasal değerlendirmeler için seçildi. Nonmetastatik hyalin depoizitli 35, nonmetastatik hyalin depoizitsiz 10, metastatik hyalin depoizitli 12, metastatik hyalin depoizitsiz dokuz olmak üzere toplamda 66 lenf nodu değerlendirildi.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Her olguda bir tümör ve en az bir lenf noduna ait parafin bloklar çıkarıldı. Bahsi geçen vakalarda tümörlü dokuda ve aynı lama kesiti alınan lenf nodunda/nodlarında plazma hücre klonalitesini göstermek için; IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanmak üzere her parafin bloktan, 'Thermo Scientific'marka mikrotom cihazında, beşer adet iki mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinize edildikten sonra, Dako'nun, 1611007361 modelcihazı ile immünohistokimyasal boyama otomatikolarak yapıldı. Kesitlere plazma klonalitesini göstermek için kullanıma hazır İmmunoglobulin G poliklonal tavşan, Anti-insan, Dako OMNİS, İmmunoglobulin A poliklonal tavşan, Anti-insan, Dako OMNİS, İmmunoglobulin M poliklonal tavşan, Anti-insan, Dako OMNİS, Kappa poliklonal tavşan, Anti-insan, Dako OMNİS,

Lambda poliklonal tavşan, Anti-insan, Dako OMNİS antikorları uygulandı. Antikorlar ile inkübasyon, her antikor için 40 dakikaydı. Antikor inkübasyonu sonrası kesitler, sırasıyla %70'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %95'lik alkolde ve en son olarak %99'luk alkolde 2 dakika bekletildi. Havada kurumaya alınan kesitler, ksilolde 10 dakika bekletildikten sonra entellan vasıtasıyla lamel ile kapatıldı.

3.3. Değerlendirme

Çalışmada:

- 1-Diseke edilen lenf nodlarında H&E boyama ile değerlendirilen hyalin depozitlerin varlığı ve yoğunluğu,
- 2-Hyalin depozitlerde immünglobulin birikimi olup olmadığı,
- 3-Lenf nodu metastazı ile hyalin depozit mevcudiyeti arasındaki ilişki olup olmadığı,
- 4-İntra ve peritümöral plazma hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerin salgıladıkları immünglobulinlerin yoğunlukları,
- 5-Ekseze edilen lenf nodlarında plazma hücreleri ve salgıladıkları immünglobulinlerin yoğunlukları,
- 6-Gerek intra ve peritümöral, gerekse tümör drene eden lenf nodlarındaki plazma hücre infiltrasyonu ve immünglobulinlerin yoğunlukları ile hyalin depozitler ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki değerlendirmeye alındı.

3.3.1. Lenf nodlarında hyalin depozit varlığı ve yoğunluğu

Diseke edilen lenf nodlarında hyalin depozit varlığı ve varsa skoru, H&E kesitlerde değerlendirildi.

Hyalin depozit yok : 0

Hyalin depozit var :

Skor 1 : Lenf nodlarında saçılmış küçük hyalin depozitler

Skor 2 : İrili ufaklı hyalin depozitler

Skor 3 : Yaygın ve büyük hyalin depozitler

3.3.2. İntratümöral ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu

İntra ve peritümöral alanda, plazma hücre infiltrasyon yoğunlukları değerlendirildi. Tüm tümör alanlarında H&E ile yapılan değerlendirmede en yoğun plazma hücre infiltrasyonu olan alanlar saptanarak skorlandı.

Skor +/- : Saçılmış, küme yapmayan birkaç plazma hücresi.

Skor 1 : Küçük, birkaç küme oluşturmuş plazma hücreleri.

Skor 2 : Tümör içinde belirgin kümelenme eğilimi .

Skor 3 : Tümör stroması ve parenkiminde yoğun plazma hücre infiltrasyonu .

3.3.3. Tümörde ve lenf nodlarında plazma hücrelerince salgılanan immünglobulinlerin yoğunluğu

H&E ile plazma hücre infiltrasyonu saptanan tümör kesiti ve seçilen lenf nodlarında IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda salgılanmalarının yoğunluğu değerlendirildi. Nikon Eclipse 80'i ışık mikroskopu ile 1 BBA(büyük büyütme alanı)'da sayılan plazma hücre sayısına göre skorlandı.

Skor 0: Hücre yok

Skor 1: 1-25 hücre

Skor 2: 25-50 hücre

Skor 3: 50-100 hücre

Skor 4: Hücre > 100

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normallik testi sonuçlarına göre tüm sayısal değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı belirlendi. Plazma hücresi infiltrasyonunun yoğunluğu yönünden iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda önemli fark bulunması halinde ikili karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortanca değer (çeyreklikler arası genişlik) biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler

yönünden gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler hazır istatistiksel yazılım kullanılarak yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).



4. BULGULAR

Çalışmamızda seçilen 45 vakanın 30'u endometrium, üçü serviks, beşi prostat, üçü mesane, ikisi over, ikisi mide karsinomu idi. (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Vakaların Organlara Göre Dağılımı.

Organ	n (%)	
	Endometrium	30 (66,7)
	Mesane	3 (6,7)
	Mide	2 (4,4)
	Over	2 (4,4)
	Prostat	5 (11,1)
	Serviks	3 (6,7)

TNM sınıflamasına göre vakaların 26'sı PT1, yedisi PT2, 10'u PT3, ikisi PT4 olarak değerlendirildi. (Tablo 4.2.).

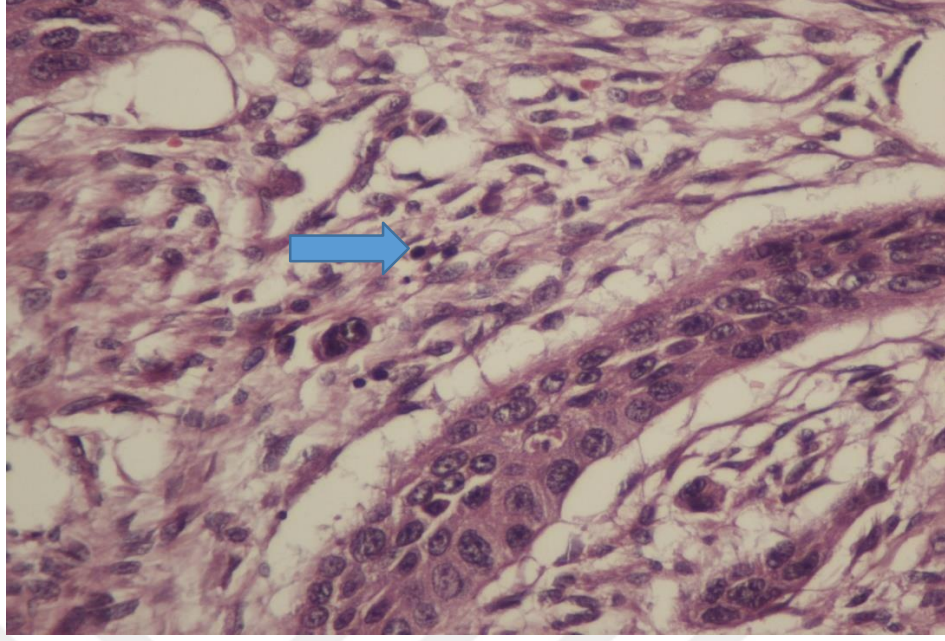
Tablo 4.2. Vakaların evrelere göre dağılımı.

Evre	n (%)	
	PT1	26 (57,8)
	PT2	7 (15,6)
	PT3	10 (22,2)
	PT4	2 (4,4)

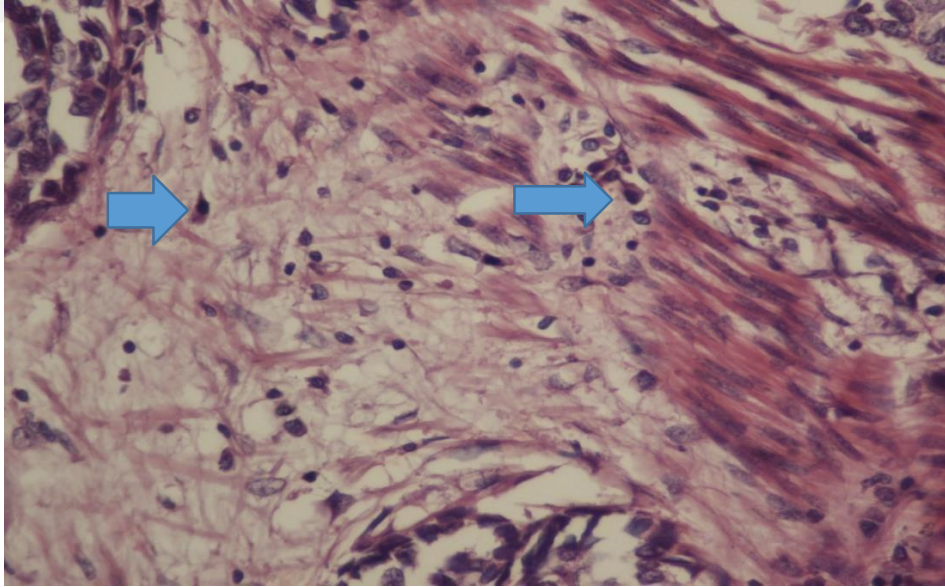
Tümör dokusuna ait H&E boyalı lamaları, intra ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre beşi +/-, 20'si skor 1, 15'i skor 2, beşi skor 3 olarak değerlendirildi (Tablo 4.3) (Resim 4.1., 4.2., 4.3., 4.4.).

Tablo 4.3. Vakaların intra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre dağılımı.

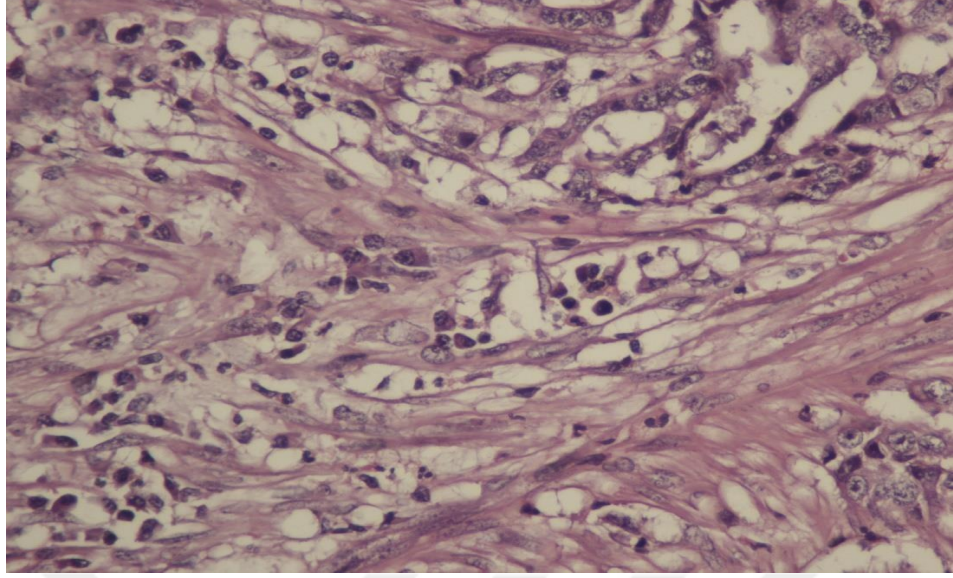
İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu	n (%)	
	Skor +/-	5 (11,1)
	Skor 1	20 (44,4)
	Skor 2	15 (33,3)
	Skor 3	5 (11,1)



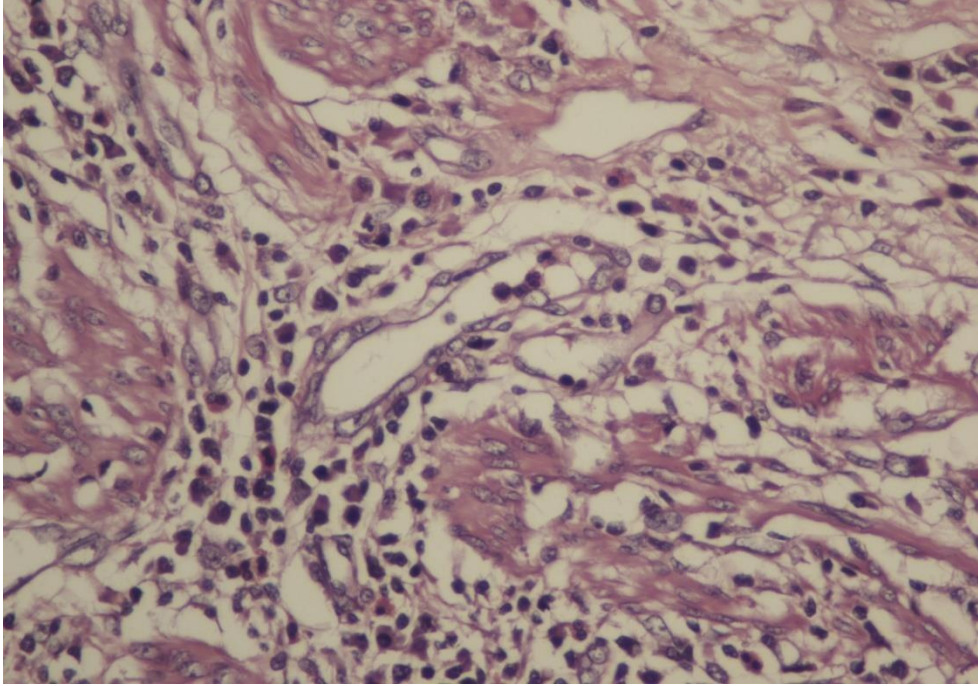
Resim 4.1. İnvaziv üretelyal karsinomda intra ve peritümöral +/- skorlu, plazma hücre infiltrasyonu (H&E, X400) (Ok, stromada saçılmış tek tük plazma hücrelerini göstermektedir).



Resim 4.2. Endometrial karsinomlu olguda, intra ve peritümöral küçük, kümeler oluşturmuş plazma hücreleri (okla işaretli); skor 1 (H&E, X400).



Resim 4.3. Endometrial karsinomlu olguda intra ve peritümöral kümelenme eğilimi gösteren, plazma hücresi infiltrasyonu; skor 2 (H&E,X400).



Resim 4.4. Endometrioid tip endometrial karsinomlu olguda yoğun, plazma hücresi infiltrasyonu; skor 3 (H&E, X400) (Ok, neoplastik glandı göstermektedir).

Her vaka pelvik, obturator ya da paraaortik lenf nodu istasyonlarından en az birini içermekteydi. Toplam 45 vakada eksize edilen 1216 lenf nodunun 1136'sı nonmetastatik iken 80'i metastatiktir. 1216 lenf nodunun 740'ında farklı yoğunlukta olmak üzere hyalin depozit mevcut iken (Resim 4.5., 4.6., 4.7.), 476 lenf nodu hyalin depozit içermiyordu. Hyalin depozit içeren 740 lenf nodunun 25(%3,4)'i metastatik iken, hyalin depozit içermeyen 421 lenf nodunun 55(%11,6)'i metastatiktir (Tablo 4.4.). Bu bulgular hyalen depozitli lenf nodlarında, hyalen depozitsiz lenf nodlarına oranla metastaz görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğunu ortaya koydu ($p<0,001$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hyalin depozitli ve hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz dağılımı.

Lenf nodu	Hyalin depozitli n(%)	Hyalin depozitsiz n(%)	Toplam	P
Nonmetastatik	715 (%96,6)	421 (%88,4)	1136	<0,001
Metastatik	25 (%3,4)	55 (%11,6)	80	
Toplam	740	476	1216	

Vakaların organlara göre dağılımı homojen olmadığından, istatistiki olarak daha sağlıklı sonuç alabilmek için 30 vaka ile büyük çoğunluğu oluşturan endometrium karsinomları ayrı grup oluşturularak, toplam 15 vakadan oluşan diğer organ tümörleri (prostat, over, mesane, mide, serviks /POMMS) ile karşılaştırıldı. Evre 4 vaka sayısı iki ile sınırlı olduğundan, evre 3 ve evre 4 vakalar, istatistiki değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için yüksek evreli grup olarak birlikte değerlendirildi. Endometrium karsinomu vakalarında eksize edilen 905 lenf nodunun 646(%71,4)'sı hyalen depozitli, 259(%28,6)'u hyalen depozitsizdi. POMMS tümörlerinden oluşan 15 vakalık grupta eksize edilen 311 lenf nodunun 94(%30,2)'ü hyalin depozitli, 217(%69,8)'si hyalin depozitsizdi. Endometrium kanserli olgularda çıkarılan lenf nodlarında hyalin depozit varlığı POMMS tümörlerine ait lenf nodlarına göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0,001$). Gerek endometrial, gerek POMMS tümörlerine ait lenf nodlarında hyalin depozitli grupta metastaz oranı, hyalin depozitsiz gruba göre, istatistiki olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Organlara göre hyalin depozitli lenf nodu dağılımı.

		Hyalin Depozit		p
		Hyalin depozitli n(%)	Hyalin depozitsiz n(%)	
Organ	Endometrium	646 (71,4)	259 (28,6)	<0,001
	POMMS	94 (30,2)	217 (69,8)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.

Vakalar evrelerine göre sınıflandırıldığında 26 adet evre 1 tümörden çıkarılan 724 lenf nodunun 487(%67,5)'si hyalin depozitli, 234(%32,5)'ü hyalin depozitsizdi. Yedi adet evre 2 tümörden çıkarılan 219 lenf nodunun 138(%63)'i hyalin depozitli, 81(%37)'i hyalin depozitsizdi. Evre 3, 10 adet, evre 4 iki vaka bulunduğundan bu iki grubun istatistiki olarak sağlıklı değerlendirilebilmesi için birlikte hesaplandı. Yüksek evreli bu gruptaki 12 vakadan çıkarılan 276 lenf nodunun 115(%41,7)'i hyalin depozitli, 161(%58,3)'i hyalin depozitsizdi. Bu verilere göre evre yükseldikçe pelvik, obturator ve paraaortik lenf nodlarında hyalin depozit görülme oranı istatistiki olarak anlamlı şekilde düşmektedir ($p<0,001$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Evrelere göre hyalin depozitli lenf nodu dağılımı.

		Hyalin Depozit		p
		Hyalin depozitli n(%)	Hyalin depozitsiz n(%)	
Evre	PT1	487 (%67,5)	234 (%32,5)	<0,001
	PT2	138 (%63)	81 (%37)	
	PT3+	115 (%41,7)	161 (%58,3)	

Olgular intra ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre değerlendirildiğinde, Skor +/- grupta (Resim 4.1.) 110 lenf nodunun 93(%84,5)'ü hyalin depozitli, 17(%15,5)'si hyalin depozitsiz, skor 1 vakalardaki (Resim 4.2.) toplam 513 lenf nodunun 337(%65,7)'si hyalin depozitli, 176(%34,3)'sı hyalin depozitsiz, skor 2 (Resim 4.3.) vakalarda çıkarılan 456 lenf nodunun 282(%61,8)'si, hyalin depozitli, 174(%38,2)'i hyalin depozitsiz, skor 3 (Resim 4.4.) grupta çıkarılan toplam 137 lenf

nodunun 28(%20,4)'i hyalin depozitli, 109(%79,6)'u hyalin depozitsizdi. Tümörü infiltrate plazma hücre skoru arttıkça çıkarılan lenf nodlarında hyalin depozit varlığında azalma dikkati çekti ($p<0,001$) (Tablo 4.7.) (Resim 4.1., 4.2., 4.3.).

Tablo 4.7. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, hyalin depozitli lenf nodu dağılımı.

		Hyalin Depozit		p
		Hyalin depozitli n(%)	Hyalin depozitsiz n(%)	
İntra ve Peritümöral Plazma Hücresi Yoğunluğu	Skor +/-	93 (%84,5)	17 (%15,5)	<0,001
	Skor 1	337 (%65,7)	176 (%34,3)	
	Skor 2	282 (%61,8)	174 (%38,2)	
	Skor 3	28 (%20,4)	109 (%79,6)	

Endometrium karsinomu vakalarında eksize edilen toplam 905 lenf nodunun 877(%96,9)'si nonmetastatik iken 28(%3,1)'i metastatiktir. POMMS tümörlerinde diseke edilen 311 lenf nodunun 259(%83,3)'u nonmetastatik, 52(%16,7)'si metastatiktir. POMMS tümörleri ile karşılaştırıldığında, endometrium karsinomlarında lenf nodu metastazı oranı istatistiki olarak belirgin düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Organlara göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı.

		Metastaz		p
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	877 (%96,9)	28 (%3,1)	<0,001
	POMMS	259 (%83,3)	52 (%16,7)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.

Metastatik lenf nodları tümör evrelerine göre sınıflandırıldığında evre 1 vakalardan çıkarılan 721 lenf nodundan 700(%97,1)'ü nonmetastatik, 21(%2,9)'i metastatiktir. Evre 2 vakalardan çıkarılan toplam 219 lenf nodunun 208(%95)'i nonmetastatik iken, 11(%5)'i metastatiktir. Evre 3 ve 4 vakalardan çıkarılan 276 lenf nodunun 228(%82,6)'i

nonmetastatikti, 48(%17,4)'i metastatikti. Bu veriler, tümör evresi (pT) yükseldikçe, lenf nodu metastazının arttığını istatistiki olarak ortaya koydu ($p<0,001$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Evreye göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı.

		Metastaz		p
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	700 (%97,1)	21 (%2,9)	<0,001
	PT2	208 (%95)	11 (%5)	
	PT3+4	228 (%82,6)	48 (%17,4)	

Tümörü infiltrate eden plazma hücresi yoğunluğu ile metastatik lenf nodu dağılımı karşılaştırıldığında skor +/- grupta 110 lenf nodunun 107(%97,3)'si nonmetastatik, üçü(%2,7) metastatikti. Skor 1 grupta 513 lenf nodunun 477(%93)'si nonmetastatik, 36(%7)'sı metastatikti. Skor 2 grupta 456 lenf nodunun 436(%95,6)'sı nonmetastatik, 20(%4,4)'si metastatik olarak izlendi. Skor 3 grupta ise 137 lenf nodunun 116(%84,7)'sı nonmetastatik, 21(%15,3)'i metastatik olarak değerlendirildi. Tümörü infiltrate eden plazma hücresi yoğunluğu skorunun 1 olduğu grupta, metastaz oranı, skor 2 gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, tümörde intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu arttıkça lenf nodu metastazında istatistiki olarak anlamlı artış dikkati çekti ($p<0,001$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı.

		Metastaz		p
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
İntra ve Peritümöral Plazma Hücresi Yoğunluğu	Skor +/-	107 (%97,3)	3 (%2,7)	<0,001
	Skor 1	477 (%93)	36 (%7)	

Tablo 4.10. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre metastatik lenf nodu sayısının dağılımı (devam).

İntra ve Peritümöral Plazma Hücresi Yoğunluğu	Skor 2	436 (95,6)	20 (4,4)	<0,001
	Skor 3	116 (84,7)	21 (15,3)	

Hyalin depozitli lenf nodlarında metastatik lenf nodlarının primer tümörün olduğu organlara göre dağılımı değerlendirildiğinde endometrium tümörlü olgulardan çıkarılan 646 hyalin depozit pozitif lenf nodlarının 627(%97,1)'si nonmetastatik iken, 19(%2,9)'u metastatiktir. POMMS'tan çıkarılan 94 hyalin depozitli lenf nodunun 88(%93,6)'i nonmetastatik, 6(%6,4)'sı metastatikti. Bu veriler endometrium karsinomu ve POMMS karsinomlarının hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadığını ortaya koydu (p=0,116) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Organlara göre, hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	627 (%97,1)	19 (%2,9)	0,116
	POMMS	88 (%93,6)	6 (%6,4)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.

Hyalin depozitli lenf nodlarında tümör evresine göre metastaz oranı değerlendirildiğinde, evre 1 vakalardan eksize edilen 487 lenf nodunun 470(%96,5)'i nonmetastatik, 17(%3,5)'si metastatik bulundu. Evre 2 vakalarda ise 138 lenf nodunun 134(%97,1)'ü nonmetastatik, dördü(%2,9) metastatik olarak izlendi. Evre 3 ve 4 grupta çıkarılan 115 lenf nodunun 111(%96,5)'i nonmetastatik, dördü(%3,5) metastatik olarak saptandı. Hyalin depozitli metastatik lenf nodlarının tümör evresine göre dağılımında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,942) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Evrelere göre, hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	470 (%96,5)	17 (%3,5)	0,942
	PT2	134 (%97,1)	4 (%2,9)	
	PT3+4	111(%96,5)	4 (%3,5)	

Hyalin depozitli lenf nodları intra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre sınıflandırıldığında, hyalin depozit skor +/- gruptaki 93 lenf nodunun 92(%98,9)'si nonmetastatik, biri(%1,1) metastatiktir. Hyalin depozit pozitif, skor 1 gruptaki 337 lenf nodunun 324(%96,1)'ü nonmetastatik, 13(%3,9)'ü metastatiktir. Skor 2 grupta 282 lenf nodunun 271(%96,1)'i nonmetastatik, 11(%3,9)'i metastatik izlendi. Skor 3 gruptaki 28(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatiktir. Bu veriler doğrultusunda hyalin depozitli lenf nodlarında metastazla intra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,397) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		p
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
İntra ve Peritümöral Plazma Hücresi Yoğunluğu	Skor +/-	92 (%98,9)	1 (%1,1)	0,397
	Skor 1	324 (%96,1)	13 (%3,9)	
	Skor 2	271 (%96,1)	11 (%3,9)	
	Skor 3	28 (%100)	0 (%)	

Hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastazın organa göre dağılımı incelendiğinde, endometrium kökenli vakalarda hyalin depozitsiz 259 lenf nodunun 250(%96,5)'si nonmetastatik, dokuzu(%3,5) metastatiktir.

POMMS grubunda hyalin depozitsiz 217 vakanın 171(%78,8)'i nonmetastatik, 46(%21,2)'si ise metastatiktir. Bu verilere göre, endometrium kansinomlarını drene eden hyalin depozitsiz lenf nodlarında POMMS kansinomlarına oranla, metastaz istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha azdır (p<0,001) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Organa göre, hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	250 (96,5)	9 (3,5)	<0,001
	POMMS	171 (78,8)	46 (21,2)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.

Hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastazın evreye göre dağılımı incelendiğinde, evre 1 vakalardan 234 adet hyalin depozitsiz lenf nodu çıkarıldı. Bu lenf nodlarının 230(%98,3)'u nonmetastatik, dördünün(%1,7) metastatik olduğu görüldü. Evre 2 tümörlerden çıkarılan 81 hyalin depozit negatif lenf nodunun 74(%91,4)'ü nonmetastatik, yedisi(%8,6) metastatiktir. Evre 3 ve 4 tümörlerden çıkarılan 161 lenf nodunun 117(%72,7)'sinin nonmetastatik, 44(27,3)'ünün metastatik olduğu görüldü. Bu verilere göre hyalin depozitsiz lenf nodlarında evre yükseldikçe metastatik lenf nodu artış oranı istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Evrelere göre, hyalin depozitsiz lenf nodlarının metastaza göre dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	230 (98,3)	4 (1,7)	<0,001
	PT2	74 (91,4)	7 (8,6)	
	PT3+4	117 (72,7)	44 (27,3)	

Hyalin depozitsiz lenf nodlarında tümörü infiltre eden plazma hücresi yoğunluğu ile metastaz ilişkisi karşılaştırıldığında, yoğunluğun +/- olarak değerlendirildiği vakalardan çıkarılan 17 lenf nodunun 15(%88,2)'i metastatik, ikisi(%11,8) nonmetastatiktir. Plazma hücresi yoğunluğu skoru 1 olan grupta çıkarılan 176 lenf nodunun 153(%86,9)'ü nonmetastatik, 23(%13,1)'ü metastatiktir. Plazma hücresi yoğunluğu skorunun 2 olduğu grupta 174 lenf nodunun 165(%94,8)'i nonmetastatiktir, dokuzu(%5,2) metastatiktir. Skorun 3 olduğu grupta ise 109 lenf nodunun 88(%80,7)'i nonmetastatik, 21(%19,3)'i metastatiktir. Yoğunluk skorunun 2 olduğu grup hariç tutulursa tümörü infiltre eden plazma hücresi yoğunluğu arttıkça hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz oranının istatistiki olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0,003$) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. İnter ve peritümöral plazma hücre yoğunluğuna göre hyalin depozitsiz lenf nodlarının metastaza göre dağılımı.

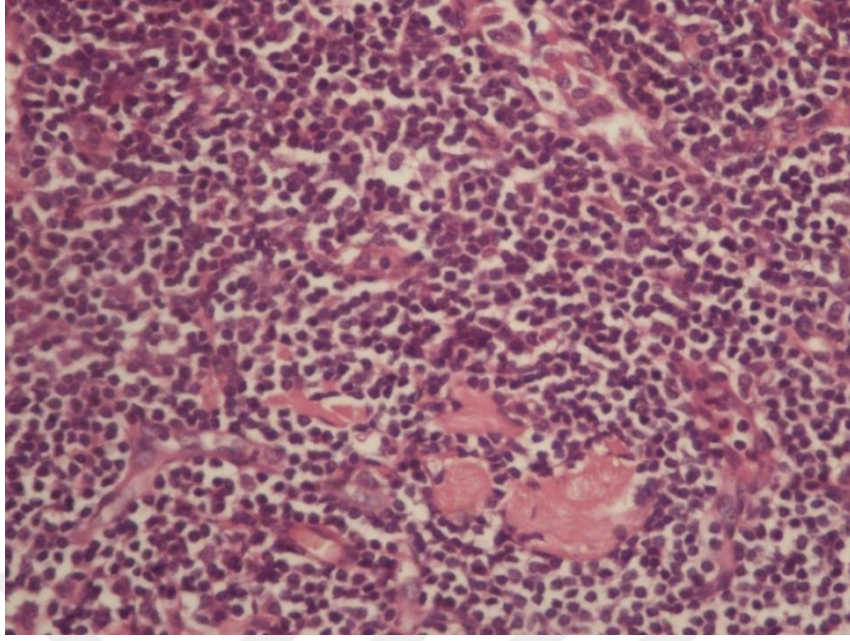
		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
İnter ve Peritümöral Plazma Hücre Yoğunluğu	Skor +/-	15 (88,2)	2 (11,8)	0,003
	Skor 1	153 (86,9)	23 (13,1)	
	Skor 2	165 (94,8)	9 (5,2)	
	Skor 3	88 (80,7)	21 (19,3)	

Endometrium karsinomu vakalarında skor 1 hyalin depozitli 68 lenf nodunun 67(%98,5)'si nonmetastatik, biri(%1,5) metastatiktir. POMMS'ta skor 1 olan 13 hyalin depozitli lenf nodunun, dokuzu(%64,3) nonmetastatik, beşi(%35,7) metastatiktir. Endometrium tümörlerinde çıkarılan skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında diğer organlara göre metastaz oranı istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.17.) (Resim 4.5.).

Tablo 4.17. Organa göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	67 (%98,5)	1 (%1,5)	<0,001
	POMMS	9 (%64,3)	5 (%35,7)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.



Resim 4.5. Skor 1 hyalin depozitli bir lenf nodu (H&E, X400).

Skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında evreye göre metastaz oranı değerlendirildiğinde, skor 1 hyalin depozitli 56 lenf nodundan 55(%98,2)'i nonmetastatik, biri(%1,8) metastatiktir. Evre 2 tümörlerden diseke edilen hyalin depozitli skor 1 on lenf nodunun sekizi(%80) nonmetastatik, ikisi(%20) metastatiktir. Evre 3 ve 4 tümörlerden diseke edilen skor 1 hyalin depozitli 16 lenf nodunun 13(%81,3)'ü nonmetastatik, üçü(%18,8) metastatiktir. Bu verilerde evre 2 ile evre 3 ve 4 vakalarda, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı açısından istatistiki olarak belirgin fark gözlenmezken, evre 1 tümörlerde metastaz diğer evrelere göre belirgin olarak düşüktü ($p=0,018$) (Tablo 4.18.) (Resim 4.5.).

Tablo 4.18. Evreye göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	55 (%98,2)	1 (%1,8)	0,018
	PT2	8 (%80)	2 (%20)	0,018
	PT3+4	13 (%81,3)	3 (%18,8)	0,018

Tümörü infiltrate eden plazma hücreleri yoğunluğu ile, skor 1 hyalin depozitli vakalar karşılaştırıldığında, plazma hücreleri yoğunluğu skor +/- olan grupta on lenf lenf nodunun dokuzu(%90) nonmetastatik, biri(%10) metastatik olarak izlendi. Plazma hücreleri yoğunluğu skor 1 olan grupta, skor 1 hyalin depozitli 41 lenf nodunun 39(%95,1)'u nonmetastatik, ikisi(%4,9) metastatiktir. Plazma hücreleri yoğunluğu skor 2 olan grupta ise skor 1 hyalin depozitli 23 lenf nodunun 20(%87)'si nonmetastatik, üçü(%13) ise metastatik değerlendirildi. Plazma hücre yoğunluğu skor 3 olan grupta ise, skor 1 hyalin depozitli 8(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatiktir. Bu veriler doğrultusunda, skor 1 hyalin depozitli lenf nodları intra ve peritümöral plazma hücreleri yoğunluğu arasında metastaz açısından istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,530) (Tablo 4.19.) (Resim 4.5.).

Tablo 4.19. İntra ve peritümöral plazma hücreleri yoğunluğuna göre, skor 1 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

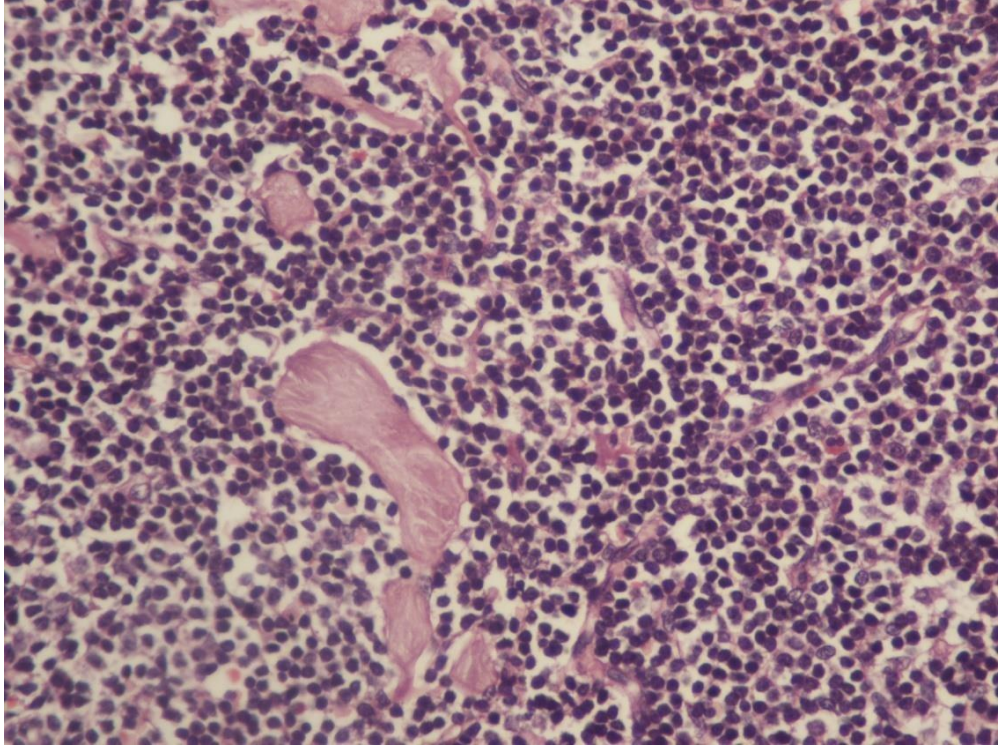
		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
İntra ve Peritümöral Plazma Hücreleri Yoğunluğu	Skor +/-	9 (%90)	1 (%10)	0,530
	Skor 1	39 (%95,1)	2 (%4,9)	
	Skor 2	20 (%87)	3 (%13)	
	Skor 3	8 (%100)	0 (%0)	

Endometrium karsinomu vakalarında skor 2 hyalin depozitli 212 lenf nodunun 204(%96,2)'ü nonmetastatik olup, sekizi(%3,8) metastatiktir. POMMS'ta skor 2 hyalin depozitli 39 lenf nodunun 38(%97,4)'i nonmetastatik, biri(%2,6) metastatiktir. Endometrium tümörlerinde çıkarılan skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında diğer organlara göre metastaz oranı istatistiki olarak anlamlı değildir (p=1,000) (Tablo 4.20.) (Resim 4.6.).

Tablo 4.20. Organa göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	204 (%96,2)	8 (%3,8)	1,000
	POMMS	38 (%97,4)	1 (%2,6)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.



Resim 4.6. Skor 2 hyalin depozitli bir lenf nodu (H&E X100).

Skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında evreye göre metastaz oranı değerlendirildiğinde, evre 1 tümörlerde 157 lenf nodunun 150(%95,5)’si nonmetastatik, yedisi(%4,5) metastatiktir. Evre 2 tümörlerde 46 lenf nodunun 45(%97,8)’i nonmetastatik, biri(%2,2) metastatiktir. Evre 3 ve 4 vakalardan çıkarılan hyalin 48 lenf nodunun 47(%97,9)’si nonmetastatik, biri (%2,1) metastatik idi. Bu verilere doğrultusunda yapılan istatistiksel değerlendirmede skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz oranı ile primer tümörün evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,630$) (Tablo 4.21.) (Resim 4.6.).

Tablo 4.21. Evreyeye göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	150 (%95,5)	7 (%4,5)	0,630
	PT2	45 (%97,8)	1 (%2,2)	
	PT3+4	47 (%97,9)	1 (%2,1)	

Tümörü infiltrate eden plazma hücresi yoğunluğu ile, skor 2 hyalin depozitli lenf nodları karşılaştırıldığında, plazma hücresi yoğunluğu Skor +/- olan grupta 63(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatikti. Plazma hücresi yoğunluğu skor 1 olan grupta, çıkarılan 123 lenf nodunun 120(%97,6)'si nonmetastatik, üçü(%2,4) metastatikti. Plazma hücresi yoğunluğu skor 2 olan vakalarda çıkarılan 49 lenf nodunun 43(%87,8)'ü nonmetastatik, altısı(%12,2) metastatikti. Plazma hücresi yoğunluğu skor 3 olan vakalarda, çıkarılan 16(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatikti. Skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında, primer tümörde plazma hücresi yoğunluğu ile metastaz oranı arasında, skor 3 yoğunluk hariç tutulduğunda, istatistiki olarak fark anlamlı idi (p=0,003) (Tablo 4.22.) (Resim 4.6.).

Tablo 4.22. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, skor 2 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

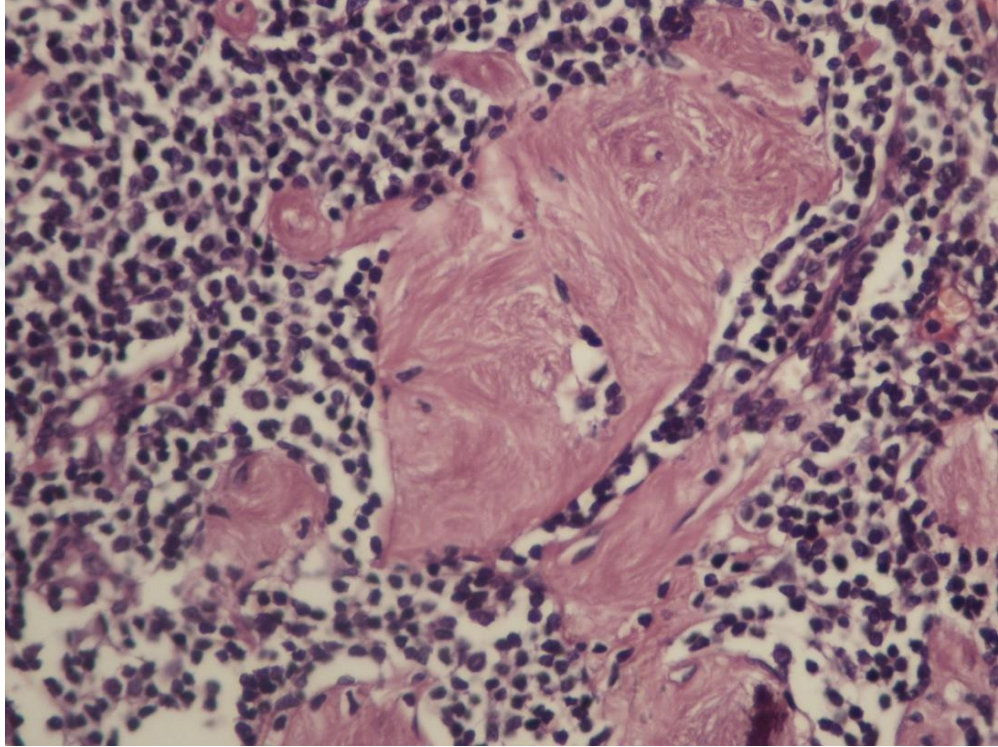
		Metastaz		p
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
İntra ve Peritümöral Plazma Hücresi Yoğunluğu	Skor +/-	63 (%100)	0 (%0)	0,003
	Skor 1	120 (%97,6)	3 (%2,4)	
	Skor 2	43 (%87,8)	6 (%12,2)	
	Skor 3	16 (%100)	0 (%0)	0,003

Endometrium karsinomu vakalarında, skor 3 hyalin depozitli 359 lenf nodunun 349(%97,2)'u nonmetastatik, 10(%2,8)'u metastatikti. POMMS'tan çıkarılan skor 3 hyalin depozitli 42(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatikti. Endometrium tümörlerinde çıkarılan skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında diğer organlardan çıkarılanlara göre metastaz oranı açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p=0,608) (Tablo 4.23.) (Resim 4.7.).

Tablo 4.23. Organa göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Organ	Endometrium	349 (%97,2)	10 (%2,8)	0,608
	POMMS	42 (%100)	0 (%0)	

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.



Resim 4.7. Skor 3 hyalin depozitli lenf nodu (X100, H&E).

Skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında evreye göre metastaz oranı değerlendirildiğinde, evre 1 tümörlerde çıkarılan 272 lenf nodunun 263(%96,7)'ü nonmetastatik, dokuzu(%3,3) metastatikti. Evre 2 vakalardan çıkarılan 78 lenf nodunun 77(%98,7)'si nonmetastatik, biri(%1,3) metastatikti. Evre 3 vakalardan çıkarılan 51(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatikti. Bu veriler değerlendirildiğinde skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı evre ile ilişkili değildi ($p=0,284$) (Tablo 4.24.) (Resim 4.7.).

Tablo 4.24. Evreyeye göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

		Metastaz		P
		Nonmetastatik n(%)	Metastatik n(%)	
Evre	PT1	263 (%96,7)	9 (%3,3)	0,284
	PT2	77 (%98,7)	1 (%1,3)	
	PT3+4	51 (%100)	0 (%0)	

Tümörü infiltrate eden plazma hücre yoğunluğu ile hyalin depozit skor 3 hyalin depozitli lenf nodları karşılaştırıldığında, plazma hücre yoğunluğu +/- olan grupta diseke edilen 20(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatik olarak izlendi. Primer tümörde plazma hücresi yoğunluğu skor 1 olan vakalardan çıkarılan 175 lenf nodunun 167(%95,4)'si nonmetastatik, sekizi(%4,6) metastatiktir. Plazma hücresi yoğunluğu skor 2 vakalardan çıkarılan 202 lenf nodunun 200(%99)'ü nonmetastatik, ikisi(%1) metastatiktir. Plazma hücresi yoğunluğu skor 3 olan vakalardan çıkarılan dört(%100) lenf nodunun tamamı nonmetastatiktir. Skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında, primer tümördeki plazma hücresi yoğunluğu ile metastaz oranı arasında, bu veriler ışığında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0,133) (Tablo 4.25.) (Resim 4.7.).

Tablo 4.25. İntra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğuna göre, skor 3 hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz dağılımı.

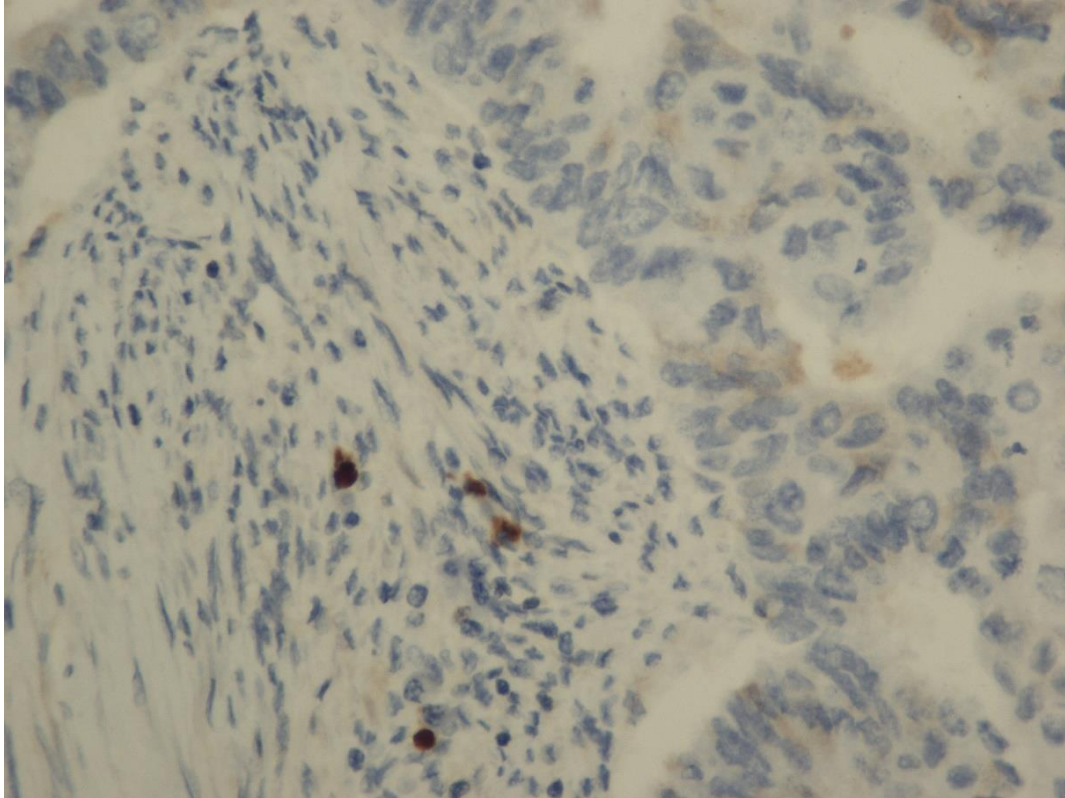
Tümör İnfiltrate Plazma	Skor +/-	20 (100)	0 (0)	0,133
	Skor 1	167 (95,4)	8 (4,6)	
	Skor 2	200 (99)	2 (1)	
	Skor 3	4 (100)	0 (0)	

Plazma hücresi infiltrasyonunun en belirgin olduğu birer tümör bloğuna yapılan immünohistokimyasal boyamada, IgG ile 1-4 arası değişen yoğunluk skoru saptanmış olup, medyan değer 2 idi (Resim 4.9.). Aynı bloklara yapılan IgA boyasında medyan boyanma skoru 1 olup, en düşük skor sıfır en yüksek skor 3'tü (Resim 4.8 - 4.11.). IgM ile medyan skor 1 iken, en düşük skor 1, en yüksek skor 4 olarak gözlemlendi. Kappa ile immünohistokimyasal boyamada ortalama skor 1'dir. Bu boya için en düşük skor sıfır, en yüksek skor 4'tü. Lambda ile yapılan immünohistokimyasal boyamada medyan

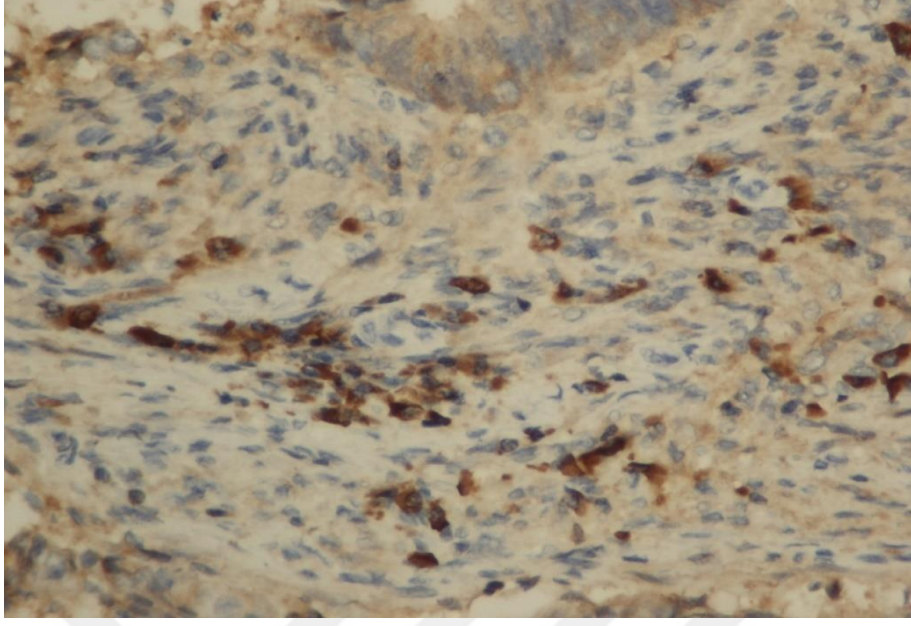
skor birdir. Bu boya için en düşük skor sıfır, en yüksek skor dörttü (Tablo 4.26.)(Resim 4.8., 4.9., 4.10., 4.11.).

Tablo 4.26. İntra ve peritümöral plazma hücrelerinde IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda dağılımı.

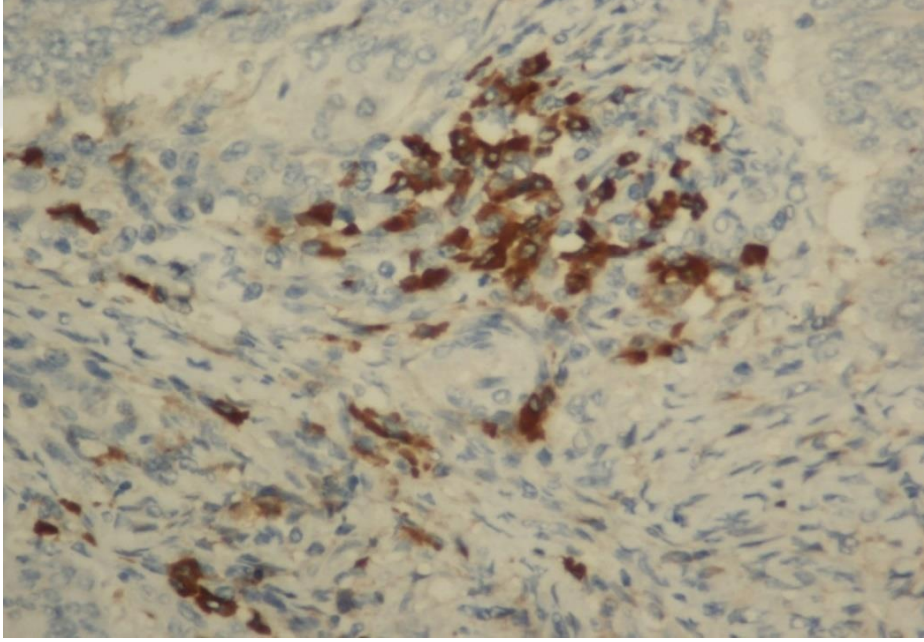
	n	Medyan [ÇAĞ]	Min- Max
IgG Boyanma Yoğunluğu	45	2 [1-3]	1-4
IgA Boyanma Yoğunluğu	45	1 [1-1]	0-3
IgM Boyanma Yoğunluğu	45	1 [1-2]	1-4
Kappa Boyanma Yoğunluğu	45	2 [1-3]	0-4
Lambda Boyanma Yoğunluğu	45	1 [1-2]	0-4



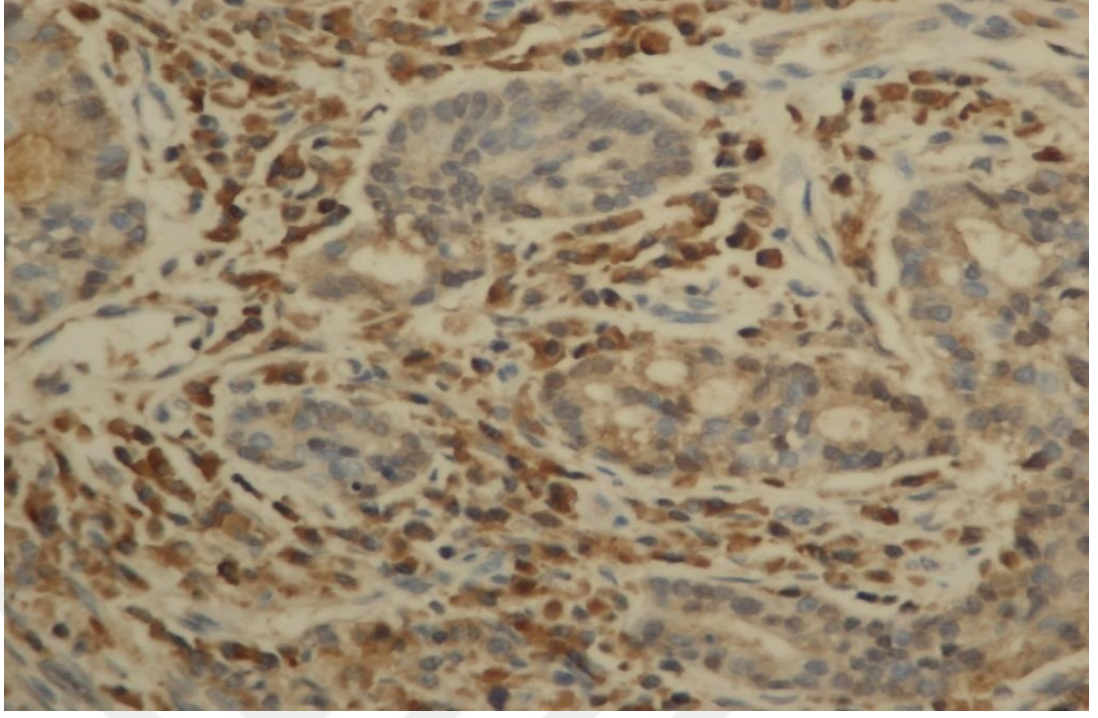
Resim 4.8. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde immünoglobulin A ile skor 1 boyanma (İmmünperoksidazX400).



Resim 4.9. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde immünoglobulin G ile skor 2 boyanma (İmmünperoksidazX400).



Resim 4.10. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde Kappa ile skor 3 boyanma (İmmünperoksidazX400).



Resim 4.11. Endometrial adenokarsinomlu vakada plazma hücrelerinde Kappa ile skor 4 boyanma (İmmünperoksidazX400).

Endometrium karsinomlarında IgG ile medyan skor 1,5, POMMS'ta medain boyanma skoru 1 olarak izlendi. IgA ile gerek endometrium gerekse POMMS'ta medyan değer 1 idi. IgM için de endometrium ve POMMS'ta medyan skor 1 olarak tespit edildi. Kappa ile ise, endometriumda medyan boyanma skoru 1 iken, POMMS'ta Kappa ile medyan boyanma skoru 3'tü. Lambda ile yapılan immünohistokimyasal boyamada endometriumda medyan skor 1 iken, POMMS'ta medyan boyanma skoru 2'di. Bu veriler eşliğinde endometriumda ve POMMS'ta anlamlı istatistiki fark yoktu (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Farklı boyama yöntemlerine göre tümör dokularında tespit edilen plazma hücresi skorlarının organ türlerine göre dağılımı.

	ENDOMETRİUM		POMMS		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
IgG Boyanma Yoğunluğu	30	1,5 [2]	15	2 [2]	0,847
IgA Boyanma Yoğunluğu	30	1 [0]	15	1 [1]	0,417
IgM Boyanma Yoğunluğu	30	1 [1]	15	1 [2]	0,648
Kappa Boyanma Yoğunluğu	30	1 [2]	15	3 [2]	0,060
Lambda Boyanma Yoğunluğu	30	1 [1]	15	2 [1]	0,370

POMMS: Prostat, over, mesane, mide, serviks.

Primer tümör dokusunun evresine göre intra ve peritümöral plazma hücrelerinde IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda'nın boyanma yoğunluğu değerlendirildiğinde, evre 1 26 vakada IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda için medyan skor 1 olarak saptandı. Evre 2 yedi vakada IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda medyan skor sırasıyla 3, 1, 1, 3, 2 olarak değerlendirildi. pT3 ve pT4 grubu oluşturan 14 vakada IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda ile medyan skor sırasıyla 2, 1, 1, 1,5, 1,5 olarak tespit edildi. Tümör dokusunda evre ile plazma hücrelerinde immünglobulin salınım yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (sırasıyla p=0,165, p=0,827, p=0,859, p=0,085, p=0,585) (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. İntra ve peritümöral plazma hücrelerinde IgG, IgM, IgA, Kappa ve Lambdanın tümör evrelerine göre dağılımı.

	PT1		PT2		PT3+4		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
IgG Boyanma Yoğunluğu	26	1 [2,25]	7	3 [2]	12	2 [2]	0,165
IgA Boyanma Yoğunluğu	26	1 [0]	7	1 [0]	12	1 [0,75]	0,827
IgM Boyanma Yoğunluğu	26	1 [1,25]	7	1 [3]	12	1 [0,75]	0,859
Kappa Boyanma Yoğunluğu	26	1 [2]	7	3 [2]	12	1,5 [2]	0,085
Lambda Boyanma Yoğunluğu	26	1 [1]	7	2 [2]	12	1,5 [1]	0,585

Çalışmada 45 vakaya ait, 48'i hyalin depozitli, 19'u hyalin depozitsiz olmak üzere, toplam 67 lenf noduna, hem hyalin depozitlerde immün boyanma varlığını araştırmak ve dolayısı ile depozitlerin oluşumunda immünoglobulin birikimin rolünün olup

olmadığını açığa çıkarmak, hem de primer tümörde olduğu gibi, lenf nodlarındaki plazma hücrelerinden salgılan IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda yoğunluklarını saptayıp, diğer parametreler ile ilişkilerini ortaya koymak amacı ile, immünohistokimyasal boyama uygulandı. İmmüno globulinlerin hiçbirisi ile hyalin depozitlerde boyanma görülmedi. Toplam 67 lenf noduna uygulanan immünohistokimyasal boyama ile elde edilen değerler tablo 31’de belirtti.

67 lenf nodunun 36’sı nonmetastatik hyalin depozitli idi ve medyan skorları IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda için 1 ile 3 arasında değişiyordu (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.

	n	Medyan [ÇAG]	Min- Max
NMH+ Lenf Nodlarında IgG Boyanma Yoğunluğu	36	3 [3-4]	2-4
NMH+ Lenf Nodlarında IgA Boyanma Yoğunluğu	36	2 [1-2]	0-3
NMH+ Lenf Nodlarında IgM Boyanma Yoğunluğu	36	1 [1-1]	1-4
NMH+ Lenf Nodlarında Kappa Boyanma Yoğunluğu	36	3 [3-4]	1-4
NMH+ Lenf Nodlarında Lambda Boyanma Yoğunluğu	36	3 [2-3]	1-4

NMH+ : Non- metastatik hyalin depozitli

On lenf nodu nonmetastatik hyalin depozitsiz idi ve medyan skorları aynı antikolar için sırasıyla 4, 2, 1, 3 ve 2 olarak saptandı (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.

	n	Medyan [ÇAG]	Min- Max
NMH- Lenf Nodlarında IgG Boyanma Yoğunluğu	10	4 [3-4]	3-4
NMH- Lenf Nodlarında IgA Boyanma Yoğunluğu	10	2 [1,75-2]	1-2
NMH- Lenf Nodlarında IgM Boyanma Yoğunluğu	10	1 [1-2]	1-2
NMH- Lenf Nodlarında Kappa Boyanma Yoğunluğu	10	3 [3-4]	3-4
NMH- Lenf Nodlarında Lambda Boyanma Yoğunluğu	10	2 [2-3]	2-3

NMH- : Nonmetastatik, hyalin depozitsiz.

Metastatik, hyalin depozitli 12 lenf nodunun skorları ise aynı sıralama ile 4, 2, 1, 3 ve 3 şeklinde idi (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.

	n	Medyan [ÇAG]	Min- Max
MH+ Lenf Nodlarında IgG Boyanma Yoğunluğu	12	4 [3-4]	1-4
MH+ Lenf Nodlarında IgA Boyanma Yoğunluğu	12	2 [1-2]	0-3
MH+ Lenf Nodlarında IgM Boyanma Yoğunluğu	12	1 [1-2]	1-2
MH+ Lenf Nodlarında Kappa Boyanma Yoğunluğu	12	3 [2-3]	0-4
MH+ Lenf Nodlarında Lambda Boyanma Yoğunluğu	12	3 [2-3,75]	0-4

MH+: Metastatik hyalin depozitli.

Metastatik hyalin depozitsiz 9 lenf nodu ise boyanma yoğunluğu medyan değerleri de yine aynı sıra ile 4, 2, 1, 4 ve 3 olarak saptandı (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.

	n	Medyan [ÇAG]	Min- Max
MH- Lenf Nodlarında IgG Boyanma Yoğunluğu	9	4 [3-4]	3-4
MH- Lenf Nodlarında IgA Boyanma Yoğunluğu	9	2 [1-3]	1-3
MH- Lenf Nodlarında IgM Boyanma Yoğunluğu	9	1 [1-2]	1-2
MH- Lenf Nodlarında Kappa Boyanma Yoğunluğu	9	4 [3-4]	3-4
MH- Lenf Nodlarında Lambda Boyanma Yoğunluğu	9	3 [2-3]	1-4

MH-: Metastatik, hyalin depozitsiz.

İmmün boyama yapılan 36 nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodunun 27'si endometrium karsinomlarına, dokuzu POMMS'a aitti. Endometrium karsinomlarına ait lenf nodlarında medyan IgG boyanma skoru 3, IgA boyanma skoru 2, IgM boyanma

skoru 1, Kappa için boyanma skoru 4, Lambda için boyanma skoru 3 olarak değerlendirildi. POMMS'a ait nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorları arasında IgG hariç $p=0,016$ istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,541$, $p=0,830$, $p=0,109$, $p=0,407$) (Tablo 4.33.).

Tablo 4.33. Nonmetastatik Hyalin Depozitli Lenf Nodlarında Boyanma Skorlarının Organlara Göre Dağılımı.

	Endometrium		POMMS		p
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH+ Lenf Nodlarında IgG Ortalama Boyanma Yoğunluğu	27	3 [1]	9	3 [1]	0,016
NMH+ Lenf Nodlarında IgA Ortalama Boyanma Yoğunluğu	27	2 [1]	9	2 [1]	0,541
NMH+ Lenf Nodlarında IgM Ortalama Boyanma Yoğunluğu	27	1 [0]	9	1 [0]	0,830
NMH+ Lenf Nodlarında Kappa Ortalama Boyanma Yoğunluğu	27	4 [1]	9	3 [2]	0,109
NMH+ Lenf Nodlarında Lambda Ortalama Boyanma Yoğunluğu	27	3 [1]	9	2 [1]	0,407

NMH+: Nonmetastatik hyalin depozitli.

Nonmetastatik hyalin depozitsiz 10 lenf nodunun altısı endometriuma, dördü POMMS'a aitti. 6 Endometrium karsinomlarına ait lenf nodlarında ortalama IgG boyanma skoru 4, IgA boyanma skoru 2, IgM boyanma skoru 1, Kappa boyanma skoru 4, Lambda için boyanma skoru 2.5 olarak değerlendirildi. POMMS'a ait lenf nodlarında IgG için ortalama boyanma skoru 3, IgA için 2, IgM için 2, Kappa için 3, Lambda için 2 idi. Endometrium ve POMMS'a ait nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,171$, $p=0,914$, $p=0,171$, $p=0,114$, $p=0,610$) (Tablo 4.34.).

Tablo 4.34. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma yoğunluğu dağılımı.

	Endometrium		POMMS		p
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH- Lenf Nodlarında IgG Ortalama Boyanma Yoğunluğu	6	4 [0,25]	4	3 [0,75]	0,171
NMH- Lenf Nodlarında IgA Ortalama Boyanma Yoğunluğu	6	2 [0,25]	4	2 [0,75]	0,914
NMH- Lenf Nodlarında IgM Ortalama Boyanma Yoğunluğu	6	1 [0,25]	4	2 [0,75]	0,171
NMH- Lenf Nodlarında Kappa Ortalama Boyanma Yoğunluğu	6	4 [1]	4	3 [0]	0,114
NMH- Lenf Nodlarında Lambda Ortalama Boyanma Yoğunluğu	6	2,5 [1]	4	2 [0,75]	0,610

NMH-: Nonmetastatik hyalin depozitsiz.

Metastatik hyalin depozitli 12 lenf nodunun sekizi endometrium, dördü POMMS'a aitti. Endometrium karsinomlarına ait lenf nodlarında medyan IgG boyanma skoru 4, IgA boyanma skoru 2, IgM boyanma skoru 1,5, Kappa için boyanma skoru 3, Lambda için 3 olarak değerlendirildi. POMMS'a ait lenf nodlarında IgG için medyan boyanma skoru 2,5, IgA için 1,5, IgM için 1, Kappa için 2,5, Lambda için 2,5 idi. Endometrium ve POMMS'a ait metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,073$, $p=0,808$, $p=0,570$, $p=0,368$, $p=0,933$) (Tablo 4.35.).

Tablo 4.35. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorlarının organlara göre dağılımı.

	Endometrium		POMMS		p
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH+ Lenf Nodlarında IgG Ortalama Boyanma Yoğunluğu	8	4 [0]	4	2,5 [2,5]	0,073
MH+ Lenf Nodlarında IgA Ortalama Boyanma Yoğunluğu	8	2 [1]	4	1,5 [1]	0,808
MH+ Lenf Nodlarında IgM Ortalama Boyanma Yoğunluğu	8	1,5 [1]	4	1 [0,75]	0,570
MH+ Lenf Nodlarında Kappa Ortalama Boyanma Yoğunluğu	8	3 [1,5]	4	2,5 [1,75]	0,368
MH+ Lenf Nodlarında Lambda Ortalama Boyanma Yoğunluğu	8	3 [1,75]	4	2,5 [1,75]	0,933

MH+: Metastatik hyalin depozitli.

Metastatik hyalin depozitsiz dokuz lenf nodunun dördü endometrium, beşi POMMS'a aitti. Endometrium karsinomlarına ait lenf nodlarında ortalama IgG boyanma skoru 3,5, IgA boyanma skoru 1,5, IgM boyanma skoru 1, Kappa için boyanma skoru 3,5, Lambda için boyanma skoru 2,5 olarak değerlendirildi. POMMS'a ait lenf nodlarında ortalama boyanma skoru IgG için 4, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 4, Lambda için 3 olarak değerlendirildi. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında endometrium ve diğer organlar arasında immünoglobulinlerin boyanma yoğunluğu açısından anlamlı bir istatistiki fark bulunamadı ($p=0,556$, $p=0,556$, $p=0,730$, $p=1,000$, $p=0,556$) (Tablo 4.36.) (Resim 4.12., 4.13., 4.15.).

Tablo 4.36. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında boyanma skorlarının organlara göre dağılımı.

	Endometrium		POMMS		p
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH- Lenf Nodlarında IgG Ortalama Boyanma Yoğunluğu	4	3,5 [1]	5	4 [0,5]	0,556
MH- ğLenf Nodlarında IgA Ortalama Boyanma Yoğunluğu	4	1,5 [1,75]	5	2 [1,5]	0,556
MH- Lenf Nodlarında IgM Ortalama Boyanma Yoğunluğu	4	1 [0,75]	5	1 [1]	0,730
MH- Lenf Nodlarında Kappa Ortalama Boyanma Yoğunluğu	4	3,5 [1]	5	4 [1]	1,000
MH- Lenf Nodlarında Lambda Ortalama Boyanma Yoğunluğu	4	2,5 [1]	5	3 [1,5]	0,556

MH-: Metastatik hyalin depozitsiz.

Nonmetastatik hyalin depozitli 36 lenf nodunun 24'ü evre 1, dördü evre 2, sekizi evre 3 tümörlü vakalara aitti. Evre 1 tümörlü 24 lenf nodunun immünohistokimyasal boyanma medyan skorları IgG için 3,5, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 4, Lambda için 3 olarak saptandı. Evre 2 tümörlü 4 lenf nodunun ortalama boyanma skoru IgG için 3,5, IgA için 1,5, IgM için 1, Kappa için 2,5, Lambda için 3'tü. Evre 3 ve 4 tümörlü sekiz lenf nodunun ortalama boyanma skoru IgG için 3, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 2 olarak değerlendirildi ($p=0,026$, $p=0,559$, $p=0,600$, $p=0,250$, $p=0,413$) (Tablo 4.37.).

Tablo 4.37. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı.

	PT1		PT2		PT3+4		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH+ Lenf Nodu IgG Ortalama Boyanma Skoru	24	3,5 [1]	4	3,5 [1,75]	8	3 [1]	0,026
NMH+ Lenf Nodu IgA Ortalama Boyanma Skoru	24	2 [1]	4	1,5 [1,75]	8	2 [1,75]	0,559
NMH+ Lenf Nodu IgM Ortalama Boyanma Skoru	24	1 [0]	4	1 [0]	8	1 [0]	0,600
NMH+ Lenf Nodu Kappa Ortalama Boyanma Skoru	24	4 [1]	4	2,5 [2,5]	8	3 [0,75]	0,250
NMH+ Lenf Nodu Lambda Ortalama Boyanma Skoru	24	3 [1]	4	3 [0,75]	8	2 [0,75]	0,413

NMH+: Nonmetastatik hyalin depozitli.

Nonmetastatik hyalin depozitsiz 10 lenf nodunun altısı evre 1, ikisi evre 2, üçü evre 3 tümörlü vakalara aitti. Evre 1 tümörlü altı lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 4, Lambda için 2 idi. Evre 2 tümörlü iki lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 1,5, IgM için 1,5, Kappa için 3, Lambda için 3 olarak saptandı. Evre 3 ve 4 tümörlü sekiz lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 3, IgA için 2, IgM için 1,5, Kappa için 3, Lambda için 2 idi (p=0,135, p=0,472, p=0,882, p=0,135, p=0,135) (Tablo 4.38.) (Resim 4.14.).

Tablo 4.38. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı.

	PT1		PT2		PT3+4		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH- Lenf Nodu IgG Ortalama Boyanma Skoru	6	4 [1]	2	4 [0]	2	3 [0]	0,135
NMH- Lenf Nodu IgA Ortalama Boyanma Skoru	6	2 [0,25]	2	1,5 [-1]	2	2 [0]	0,472
NMH- Lenf Nodu IgM Ortalama Boyanma Skoru	6	1 [1]	2	1,5 [-1]	2	1,5 [-1]	0,882
NMH- Lenf Nodu Kappa Ortalama Boyanma Skoru	6	4 [1]	2	3 [0]	2	3 [0]	0,135
NMH- Lenf Nodu Lambda Ortalama Boyanma Skoru	6	2 [1]	2	3 [0]	2	2 [0]	0,135

NMH-: Nonmetastatik hyalin depozitsiz.

Metastatik hyalin depozitli 12 lenf nodunun beşi evre 1, üçü evre 2, dördü evre 3 ve 4 vakalardan oluşmakta idi. Evre 1 tümörlü beş lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 2, IgM için 2, Kappa için 3, Lambda için 3'tü. Evre 2 tümörlü üç lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 1, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 3'tü. Evre 3 ve 4 dört tümörlü lenf nodunda ortalama boyanma skorları IgG için 3, IgA için 2, IgM için 4, Kappa için 3, Lambda için 3 olarak değerlendirildi (p=0,0456, p=0,701, p=0,568, p=0,626, p=0,868) (Tablo 4.39.).

Tablo 4.39. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı.

	PT1		PT2		PT3+4		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH+ Lenf Nodu IgG Ortalama Boyanma Skoru	5	4 [0,5]	3	4 [-3]	4	3 [2,75]	0,456
MH+ Lenf Nodu IgA Ortalama Boyanma Skoru	5	2 [2]	3	1 [-1]	4	2 [0,75]	0,701
MH+ Lenf Nodu IgM Ortalama Boyanma Skoru	5	2 [1]	3	1 [-1]	4	1 [0,75]	0,568
MH+ Lenf Nodu Kappa Ortalama Boyanma Skoru	5	3 [2]	3	3 [-2]	4	3 [2,25]	0,626
MH+ Lenf Nodu Lambda Ortalama Boyanma Skoru	5	3 [2,5]	3	3 [-2]	4	3 [2]	0,868

MH+: Metastatik hyalin depozitli.

Metastatik hyalin depozitsiz dokuz lenf nodunun dördü evre 1, ikisi evre 2, üçü evre 3 ve 4'tü. Evre 1 tümörlü dört lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 3, IgA için 1.5, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 2 idi. Evre 2 tümörlü iki lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 1.5, IgM için 1, Kappa için 4, Lambda için 3.5'ti. Evre 3 ve 4 tümörlü üç lenf nodunun ortalama boyanma skorları IgG için 4, IgA için 3, IgM için 2, Kappa için 4, Lambda için 3'tü (p= 0,082, p=0,249 , p=0,311, p=0,235, p=0,078) (Tablo 4.40.).

Bu veriler doğrultusunda, tümörlü organın lenfatik drenajını sağlayan lenf nodlarında, plazma hücrelerinin salgıladığı immünoglobulinlerin yoğunluğu ile tümör evresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tablo 4.40. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda boyanma skorlarının evrelere göre dağılımı.

	PT1		PT2		PT3+4		P
	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH- Lenf Nodu IgG Ortalama Boyanma Skoru	4	3 [0,75]	2	4 [0]	3	4 [0]	0,082
MH- Lenf Nodu IgA Ortalama Boyanma Skoru	4	1,5 [1,75]	2	1,5 [-1]	3	3 [-2]	0,249
MH- Lenf Nodu IgM Ortalama Boyanma Skoru	4	1 [0,75]	2	1 [0]	3	2 [-1]	0,311
MH- Lenf Nodu Kappa Ortalama Boyanma Skoru	4	3 [0,75]	2	4 [0]	3	4 [-3]	0,235
MH- Lenf Nodu Lambda Ortalama Boyanma Skoru	4	2 [1,5]	2	3,5 [-3]	3	3 [0]	0,078

MH-: Metastatik hyalin depozitsiz.

İntra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonunun metastatik ya da nonmetastatik, hyalin depozitli ve hyalin depozitsiz lenf nodlarında, plazma hücrelerinde salınan IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda yoğunlukları ile ilişkisini değerlendirdiğimizde; plazma hücresi infiltrasyonu skorunun +/- olduğu nonmetastatik hyalin depozitli beş lenf nodunda ortalama immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu skoru IgG için 2, IgA için 1, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 2, skor 1 olduğu 18 lenf nodunda IgG için 3, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 4, Lambda için 3, skor 2 olduğu dokuz lenf nodunda IgG için 4, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 3, skor 3 olduğu dört lenf nodunda IgG için 3,5, IgA için 1, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 2 idi (p= 0,257, p= 0,234, p= 0,304, p=0,582, p=0,563) (Tablo 4.41.).

Tablo 4.41. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması.

	+/-		Skor 1		Skor 2		Skor 3		P
	N	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH+ Lenf Nodu IgG Boyanma Skoru	5	2 [1,5]	18	3 [1]	9	4 [1]	4	3,5 [1,75]	0,257
NMH+ Lenf Nodu IgA Boyanma Skoru	5	1 [1,5]	18	2 [1,25]	9	2 [1,5]	4	1 [1,5]	0,234
NMH+ Lenf Nodu IgM Boyanma Ortalaması	5	1 [2]	18	1 [0]	9	1 [0,5]	4	1 [0]	0,304

Tablo 4.41. Nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması (devam).

NMH+ Lenf Nodu Kappa Boyanma Ortalaması	5	3 [2]	18	4 [1]	9	3 [2]	4	3 [1,5]	0,582
NMH+ Lenf Nodu Lambda Boyanma Ortalaması	5	2 [2]	18	3 [1]	9	3 [1,5]	4	2 [1,5]	0,563

NMH+: Nonmetastatik hyalin depozitli, **NMH-:** Nonmetastatik hyalin depozitsiz,

MH+: Metastatik hyalin depozitli, **MH-:** Metastatik hyalin depozitsiz.

Plazma hücresi infiltrasyon skorunun +/- olduğu nonmetastatik hyalin depozitsiz iki lenf nodunda; IgG için 3,5, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 3,5, Lambda için 2, plazma hücresi infiltrasyon skorunun 1 olduğu nonmetastatik hyalin depozitsiz 2 lenf nodunda medyan immünohistokimyasal boyanma skoru IgG için 4, IgA için 2, IgM için 1,5, Kappa için 4, Lambda için 2,5, plazma hücresi infiltrasyon skorunun 2 olduğu nonmetastatik hyalin depozitsiz iki lenf nodunda; IgG için 3, IgA için 1,5, IgM için 1,5, Kappa için 3, Lambda için 2,5; plazma hücresi infiltrasyon skorunun 3 olduğu nonmetastatik hyalin depozitsiz dört lenf nodunda; IgG için 4, IgA için 2, IgM için 1,5, Kappa için 3, Lambda için 2,5'tu (p= 0,230, p=0,579, p=0,682, p=0,230, p=0,682, p=0,230, p=0,682) (Tablo 4.42.).

Tablo 4.42. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması.

	+/-		Skor 1		Skor 2		Skor 3		P
	N	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
NMH- Lenf Nodu IgG Boyanma Ortalaması	2	3,5 [-3]	2	4 [0]	2	3 [0]	4	4 [0,75]	0,230
NMH- Lenf Nodu IgA Boyanma Ortalaması	2	2 [0]	2	2 [0]	2	1,5 [-1]	4	2 [0,75]	0,579
NMH- Lenf Nodu IgM Boyanma Ortalaması	2	1 [0]	2	1,5 [-1]	2	1,5 [-1]	4	1,5 [1]	0,682
NMH- Lenf Nodu Kappa Boyanma Ortalaması	2	3,5 [-3]	2	4 [0]	2	3 [0]	4	3 [0,75]	0,230
NMH- Lenf Nodu Lambda Boyanma Ortalaması	2	2 [0]	2	2,5 [-2]	2	2,5 [-2]	4	2,5 [1]	0,682

NMH-: Nonmetastatik hyalin depozitsiz.

Plazma hücresi infiltrasyonu skorunun 1 olduğu metastatik hyalin depozitli beş lenf nodunda IgG için 3, IgA için 2, IgM için 1, Kappa için 3, Lambda için 3, plazma hücresi infiltrasyonu skorunun 2 olduğu metastatik hyalin depozitli yedi lenf nodunda; medyan immünohistokimyasal boyanma skoru IgG için 4, IgA için 1, IgM için 2, Kappa için 3, Lambda için 3'tü. Bu grupta plazma infiltrasyonu skoru +/- ve skor 3 olduğu grupta lenf nodu mevcut değildi (p=0,081, p=0,376, p=0,218, p=0,384, p= 0,932) (Tablo 4.43.).

Tablo 4.43. Metastatik hyalin depozitli lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması.

	+/-		Skor 1		Skor 2		Skor 3		p
	N	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH+ Lenf Nodu IgG Boyanma Ortalaması			5	3 [2,5]	7	4 [0]			0,081
MH+ Lenf Nodu IgA Boyanma Ortalaması			5	2 [0,5]	7	1 [1]			0,376
MH+ Lenf Nodu IgM Boyanma Ortalaması			5	1 [0,5]	7	2 [1]			0,218
MH+ Lenf Nodu Kappa Boyanma Ortalaması			5	3 [1]	7	3 [2]			0,384
MH+ Lenf Nodu Lambda Boyanma Ortalaması			5	3 [1,5]	7	3 [2]			0,932

MH+: Metastatik hyalin depozitli.

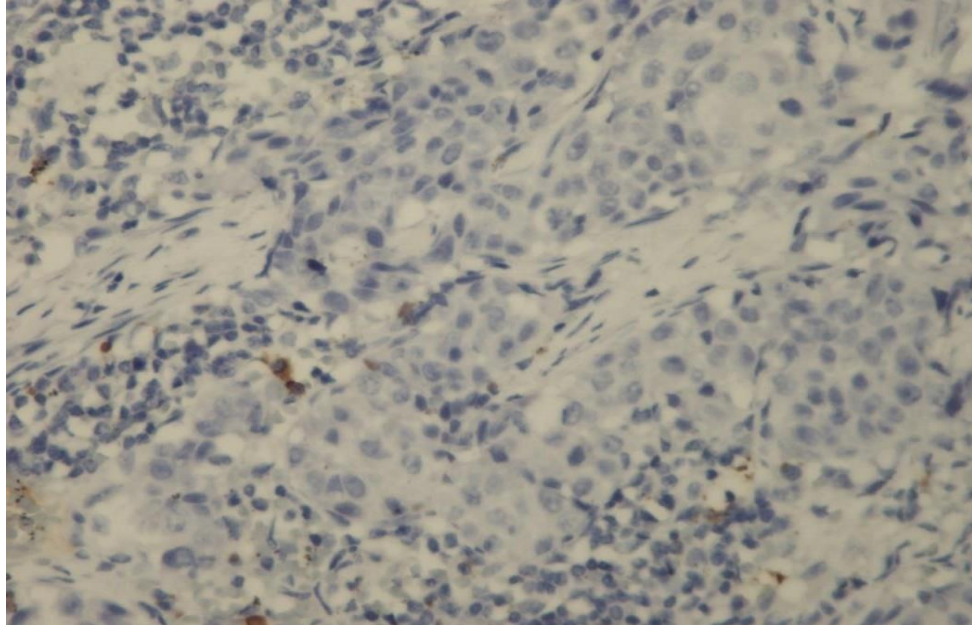
Plazma hücre infiltrasyon skorunun +/- olduğu metastatik hyalin depozitsiz bir lenf nodunda IgG için 3, IgA için 3, IgM için 2, Kappa için 3, Lambda için 2, plazma hücre infiltrasyon skoru 1 olduğu metastatik hyalin depozitsiz iki lenf nodunda; IgG için 4, IgA için 2,5, IgM için 1, Kappa için 3,5, Lambda için 3, plazma hücre infiltrasyon skoru 2 olduğu metastatik hyalin depozitsiz dört lenf nodunda IgG için 3,5, IgA için 1, IgM için 1, Kappa için 3,5, Lambda için 2,5, plazma hücre infiltrasyon skoru 3 olduğu metastatik hyalin depozitsiz iki lenf nodunda; medyan immünohistokimyasal boyanma skoru IgG için 4, IgA için 2,5, IgM için 2, Kappa için 4, Lambda için 3'tü (p=0,261, p=0,129, p= 0,046, p= 0,457, p=0,626) (Tablo 4.44.).

Tablo 4.44. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu ile plazma hücresi ürünlerinin salınım yoğunluğunun karşılaştırılması.

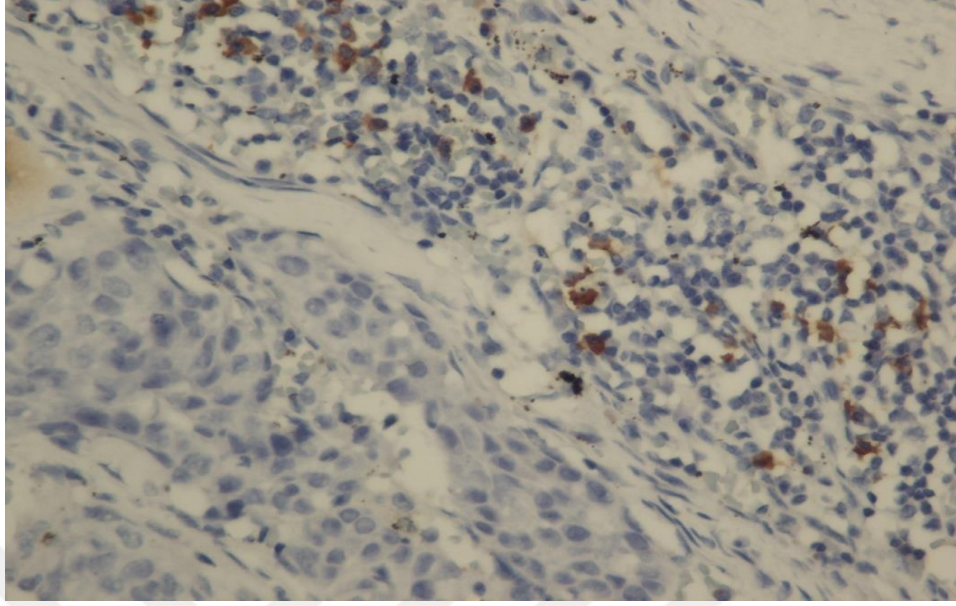
	+/-		Skor 1		Skor 2		Skor 3		P
	N	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	n	Medyan [ÇAG]	
MH- Lenf Nodu IgG Boyanma Ortalaması	1	3 [0]	2	4 [0]	4	3,5 [1]	2	4 [0]	0,261
MH- Lenf Nodu IgA Boyanma Ortalaması	1	3 [0]	2	2,5 [-2]	4	1 [0,75]	2	2,5 [-2]	0,129
MH- Lenf Nodu IgM Boyanma Ortalaması	1	2 [0]	2	1 [0]	4	1 [0]	2	2 [0]	0,046
MH- Lenf Nodu Kappa Boyanma Ortalaması	1	3 [0]	2	3,5 [-3]	4	3,5 [1]	2	4 [0]	0,457
MH- Lenf Nodu Lambda Boyanma Ortalaması	1	2 [0]	2	3 [0]	4	2,5 [2,5]	2	3 [0]	0,626

MH-: Metastatik hyalin depozitsiz.

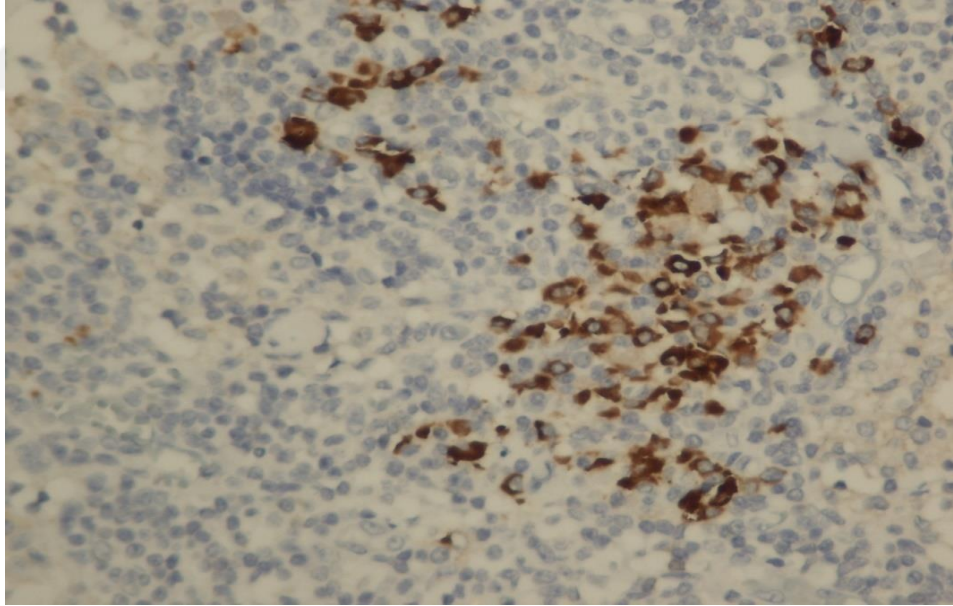
Veriler birlikte değerlendirildiğinde intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonun yoğunluğu ile tümör drene eden lenf nodlarında, immünohistokimyasal boyama ile saptadığımız plazma hücrelerinden salınan IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda yoğunlukları arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



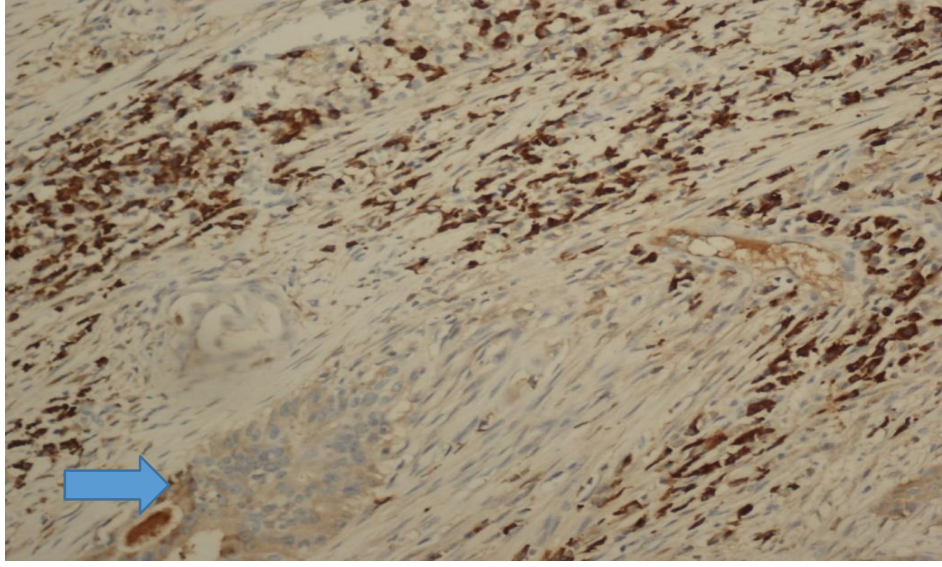
Resim 4.12. Metastatik, hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde immünoglobulin G ile skor 1 boyanma (İmmünoperoksidaz X400).



Resim 4.13. Metastatik, hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Lambda ile immünohistokimyasal skor 2 boyanma (İmmünperoksidazX400).



Resim 4.14. Nonmetastatik hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Kappa ile immünohistakimyasal skor 3 boyanma (İmmünperoksidazX400).



Resim 4.15. Metastatik hyalin depozitsiz lenf nodunda plazma hücrelerinde Kappa ile immünohistokimyasal skor 4 boyanma (İmmünperoksidazX400) (Ok metastatik odağı göstermektedir).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Abdominal ve pelvik visseral organ maligniteleri tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de insidansı en yüksek kanserlerdendir (Sung ve Hyuna, 2021). Midede (Wang ve ark., 2021), prostatta (Daneshmand ve ark., 2004), endometriumda (Mariani ve ark., 2009; Pelikan ve ark., 2013), servikste (Huang ve ark., 2018) lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerdendir. Prostatta pelvik lenf nodu diseksiyonu (Parker ve ark., 1999), erken evre endometrial karsinomları hariç endometrial karsinomlarda pelvik lenf nodu diseksiyonu, mesane duvar invazyonu olan mesane kanseri vakalarında (pT3a ve altı) genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (Poulsen ve ark., 1998), ileri evre mide kanserlerinde ise D2 rezeksiyonu (Schmidt ve ark., 2013) yayginkullanılan operasyon yöntemleridir. Tümör drene eden lenf nodlarında lenfatik sinüzoidlerin genişlemesi ve yeni lenfatik dallanmanın olması (lenfanjiogenezis), yüksek endotelli venüllerin yoğunluğunda artış ve dilatasyon, fibroblastik retiküler hücrelerde artış daha önceden tanımlanmış morfolojik değişikliklerdir ve bu değişikliklerin tümörden salınan antijenlere karşı geliştiği düşünülmektedir (Bois ve ark., 2021).

Pelvik ve batin içi tümörlerin radikal diseksiyonlarında, pelvik, obturator ve paraaortik lenf nodu istasyonlarında, oldukça sık görülen hyalin depozitlerin de lenfatik, metastaz ile negatif bir korelasyon gösterebileceği hipotezi ile bu çalışma planlandı. Hyalin depozitler ya da diğer ismi ile proteinöz lenfadenopati, yaşla artış gösterir ve nodal fonksiyonlarda azalma gösterebilir (Tsakraklides ve ark., 1975, Taniguchi ve ark., 2003). Bir çalışmada soğan kabuğu görünümünde, ağsı şekilde oluşan, B lenfositlerin bulunduğu alanlarda gözlenen hyalin depozitler ise, pelvik lenf nodlarında gösterilmiştir (Taniguchi ve ark., 2003). Yaşla birlikte hyalinasyonun arttığı ve lenf nodunu doldurduğu gözlenir (Taniguchi ve ark., 2003). İnsidental olarak rastlanılsa da hyalin depozitlerin, literatürde romatoid artrit ve hipergamaglobulinemi ile birlikteliği rapor edilmiştir (Al Rikabi ve ark., 1995; McCluggage ve Bharucha, 1994). Ayrıca hyalin depozitler, HIV pozitif hastalarda ve Kikuchi hastalığında da bildirilmiştir (Cossu ve ark., 1998). Tedavi sonrası kanser hastalarında da bu değişikliklere rastlanabilir (Aktepe ve ark., 1996). Hyalin depozitler, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ve çok sık görülmeyen bir tablodur. Bazı çalışmalarda bu antite,

patolojik bir olgu olarak tanımlanmış olup, klinik prezentasyon ve tedaviye yanıtı tam olarak anlaşılamamıştır. Kimi yazarlar bu tabloyu olağan dışı bir plazma hücre diskrazisi veya hafif zincir birikim hastalığı formu olarak tanımlar (Michaeli ve ark., 1995).

Çalışmamızda hyalin depozitlerin pelvik, obturator ve paraaortik lenf nodlarında daha belirgin olduğunu gözlemledik. Hyalin depozitler erken dönemlerde lenf nodu medüller bölgede küçük fibrotik odaklar olarak dikkati çekerken, progrese oldukça kortekste saçılmış birkaç folikül yapısının korunduğu geniş alanlarda hyalinize lenf nodu oluşumu ile sonlanmaktadır. Yoğun hyalin depozit birikimi gösteren lenf nodlarında dahi korteksten medullaya uzanan sinozoid yapıları açık izlendi. Bu haliyle hyalin depozitler yağ involüsyonu gibi yaş ile birlikte artış gösteren lenf nodlarında fonksiyon kaybına neden olan bir dejenerasyon olarak da düşünülmüştür (Tsakraklides ve ark., 1975).

Çalışmamızda, literatürde daha önce çalışılmamış olan, hyalin depozit varlığının doğrudan lenf nodu metastazı ile ilişkisine, dolaylı olarak da, plazma hücrelerinden salınan immünoglobulinlerle ilişkisine odaklandığımız için, literatürde etyopatogenez ile ilgili öne sürülen hipotezleri kanıtlamaya yönelik bir çalışma yapmadık. Aynı histolojik tipteki karsinomların farklı organlarda, hatta aynı organın farklı lokalizasyonlarında ortaya çıktığında metastaza eğiliminin farklı olduğu, çok sayıda yayınlarda ortaya konmuş iyi bilinen bir durumdur (Bhosale ve ark., 2013; Kotwall ve ark., 1987; Zini ve ark., 2010). Bu davranış farklılığında organın lenfatik ve venöz drenajının az ya da çok olmasının da önemli bir rol oynadığı da iyi bilinmektedir. Ancak ana sebepler olan, histolojik tip ve grade ile lenfatik (Audet ve ark., 2005) ya da venöz drenaj dışındaki başka faktörler de metastaz hızını olumlu ya da olumsuz etkileyebilir.

Çalışmamızda, olgularımızın $\frac{2}{3}$ 'ünü oluşturan endometrium karsinomlarında, POMMS (prostat, over, mesane, mide, serviks) tümörleri ile topluca karşılaştırıldığında, lenf nodu metastazı oranı, istatistiki olarak belirgin bir şekilde düşüktü ($p<0,001$). Bunda, çalışmamızdaki, endometrium dışında kalan diğer organ karsinomlarının farklı histolojik tipe ve lenfovasküler drenaja sahip olmalarının ve farklı prognostik davranış gösterme potansiyelleri olmasının muhtemel etkisinin yanı sıra, hyalin depozit varlığının işaret ettiği ve hyalin depozit oluşumunu tetikleyen,

farklı etyopatogenetik faktörlerin de etkisinin olduğunu ortaya koyan bulgular elde ettik. Bunlardan ilki, metastatik lenf nodu oranının POMMS karsinomlarına göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu, endometrium kanserli olguların lenf nodlarındaki hyalin depozit varlığı, POMMS karsinomlarına ait lenf nodlarına göre, istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksekti (%71,4) (%30,2) ($p>0,001$). İkincianlamlı veri, endometrium karsinomlarını drene eden hyalin depozitsiz lenf nodlarında, POMMS karsinomlarına oranla, metastaz istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha az iken (%3,5/%21,2) ($p<0,001$), hyalin depozitli lenf nodlarında metastaz oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (%2,9/%6,4) ($p=0,116$). Bu da organlara göre, muhtemelen farklı lenfovasküler drenaja ve histolojik tipe sahip olmalarından kaynaklanan istatistiki olarak anlamlı farkın, hyalin depozitler olduğunda anlamlı olmaktan çıktığını, yani açıkça hyalin depozitlerin varlığının aradaki prognostik farkı kapattığını göstermektedir. Üçüncü olarak, metastatik lenf nodu oranlarını aynı organlar için hyalin depozitli ve depozitsiz olmalarına göre karşılaştırdığımızda, endometrium karsinomlarında hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz oranı %3,5 iken, hyalin depozitli olanlarda %2,9'a, POMMS'da hyalin depozitsiz lenf nodlarında metastaz oranı %21,2 iken, hyalin depozitli olanlarda %6,4.2'ye düşmektedir. Kısaca gerek endometrial, gerek POMMS tümörlerini drene eden lenf nodlarında, hyalin depozitli grupta metastaz oranı, hyalin depozitsiz gruba göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$).

Tümör evresi (pT) metastaz ilişkisini gösteren referans yayın/yayınlar primer tümörün evresi (pT) göz önüne alınarak yapılan değerlendirme, literatüre uygun bir şekilde, evre yükseldikçe, metastatik lenf nodu oranının, istatiki olarak anlamlı şekilde arttığını ortaya koydu ($p<0,001$). Aynı zamanda, primer tümör evresi yükseldikçe, lenf nodlarında hyalin depozit görülme oranı istatistiki olarak anlamlı şekilde düşmektedir ($p>0,001$). Bu veri, tersinden okunduğunda, lenf nodlarında hyalin depozit oluşumuna yol açan faktörlerin, primer tümörün büyümesini de yavaşlattığı sonucunu akla getirmektedir. Hyalin depozitlerin metastaza etkisini, primer tümör evresine etkileri üzerinden açıklayan bir durum da, hyalin depozitsiz lenf nodlarında evre yükseldikçe, metastatik lenf nodu oranı istatistiki olarak anlamlı şekilde artarken ($p<0,001$), hyalin depozitli metastatik lenf nodlarının tümör evresine göre dağılımında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulamamış olmamızdır ($p>0,942$).

Tümör mikroçevresini oluşturan immün hücrelerin salgıladığı kemokinler vesitokinler tümör büyümesini hızlandırabilir ya da yavaşlatabilir. Bu sitokinlerin salınması ile tümör çevresi sekonder bir lenfoid folikül yapısına benzeyen T ve B lenfositlerden ve plazma hücrelerinden meydana gelen tersiyer lenfoid yapıların oluşumu tetiklenir. Bu tersiyer lenfoid yapıların, prognozu pozitif yönde etkilediğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Munoz-Erazo ve ark., 2020).

Tümörü infiltre eden hücrelerin prognozda, survivalde ve tedaviye yanıtta etkileri kolorektal karsinomda (Galon ve ark., 2006), meme kanserinde (Brown ve ark., 2014; Çakırsoy Çakar, 2015; Dieci ve ark., 2018), akciğer kanserinde (Donnem ve ark., 2016), mesane kanserinde (Krpina ve ark., 2015) ve ösefagusta (Yao ve ark., 2021) olduğu gibi çeşitli organlarda çalışılmıştır.

Literatürde bulunan çalışmalar genellikle T hücre infiltrasyonu üzerine yoğunlaşmıştır (Schumacher ve ark., 2001). Humoral bağışıklık da, tümör mikroçevresini oluşturmada büyük rol oynar. Plazma hücreleri bol miktarda immünoglobulin salgılayan ve spesifik antijen tanıyan aktif B hücreleridir. Spesifik antijenleri taşıyan patolojik hücrelerin yok edilmesinde ana etkilendirler (Allman ve ark., 2019). Bir çalışmada plazma hücre infiltrasyonu ve kappa klonunun, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, humoral immünitede önemli rol oynadıkları öne sürülmüştür (Lohr ve ark., 2013).

Ancak birçok organ tümöründe yapılan çalışmalarda, tümörü infiltre eden T lenfositlerin yoğunluğu ile tümörün iyi prognozlu olması arasında açık bir korelasyon rapor edilmişken (Clemente ve ark., 1996), T lenfosit infiltrasyonunun tersine, plazma hücre infiltrasyonu ile metastaz ve prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkilidir.

Bir çalışmada over kanserinde lenfoid agregatların, T ve B içeriği ve bu zeminde tümörü çevreleyen stromada gelişen CD38 ve CD138 pozitif plazma hücresi yoğun lenfoid foliküllerin daha uzun hayatta kalım ile birliktelik gösterdiği öne sürülmüşken (Kroeger ve ark., 2016), başka bir çalışmada, kolorektal karsinomlarda tümör evresi, lenf nodu tutulumu, tümör nekrozu, venöz invazyon, tümörü infiltre eden plazma hücreleri ve lenfositlerin ilişkisi ayrı ayrı çalışılmış ve aynı şekilde daha uzun hayatta kalımla ilişkisi gösterilmiştir (Richards ve ark., 2012).

Çakırsoy Çakar ve arkadaşlarının çalışmasında, meme kanserinde tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücre popülasyonunun birbirlerine oranlarının lenfatik yayılma etkisi araştırılmış; T helper hücrelerinin ve mast hücrelerinin diğer hücelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını kolaylaştırdığı, sitotoksik T hücrelerinin, B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin diğer hücelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını zorlaştırdığı öne sürülmüştür (Çakırsoy Çakar, 2015).

Çalışmamız ise meme kanserindeki çalışmadan farklı olarak, primer odakta intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğu arttıkça, hyalin depozitleri değerlendirmeye katmaksızın, lenf nodu metastazında istatistiki olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koydu ($p<0,001$). Ancak bu artış hyalin depozitsiz lenf nodlarında anlamlı iken ($p>0,003$), hyalin depozitli lenf nodları ile metastaz arasında anlamlı değildi. Bu da hyalin depozit oluşumuna yol açan şu an için içeriğini bilmediğimiz faktör ya da faktörlerin, plazma hücre infiltrasyonu ile korele olan olumsuz prognostik etkileri, bir anlamda hafiflettiğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda intra ve peritümöral plazma hücresi yoğunluğu artışı, lenf nodlarında hyalin depozit miktarında istatistiki olarak anlamlı bir azalış ile birlikte idi ($p<0,001$). Bu veriler, yukarıda tartışılan; lenf nodlarında hyalin depozitsiz gruptaki metastaz oranının, hyalin depozitli gruba göre istatistiki olarak anlamlı şekilde fazla olduğu bulgusu ile korelasyon göstermektedir. Literatürde tümör drene eden lenf nodlarında IgG ve IgA pozitif subkapsüler alanda ve sinozoidlerde plazma hücre birikimi ile ilgili çalışmalar rapor edilmiş olup; IgM, Kappa, Lambda ile ilgili çalışma bulamadık. Kroeger ve arkadaşları çalışmalarında IgG ekspresyonunun CD8 pozitif immün yanıtla ilişkili olduğu öne sürmüşlerdir. Bosisio ve arkadaşları, malign melanomda, tümörde ve tümörden drene olan, metastatik veya nonmetastatik lenf nodlarında tümörde plazma hücre infiltrasyonu yoğun olan tümörlerin daha kalın, mitotik olarak aktif ve ülserle olduklarını gözlemlemiş, bu vakalarda tümörü drene eden lenf nodlarında poliklonal, IgG ile birlikte sıklıkla IgA da ekspresyonu saptamışlardır. IgA pozitif plazma hücreleri subkapsüler alanda ve sinozoidlerde birikme eğilimi göstermekte idi (Bosisio ve ark., 2016). Meme kanserli bir grup hastayı kapsayan çalışmada, IgG pozitif bol plazma hücresi bulunan vakalarda, tümör infiltre T hücre düzeylerinde düşüş saptanırken, IgA pozitif plazma hücreleri için bu durum ispatlanamamıştır (Graud ve ark., 2018).

Çalışmamızda, hyalin depozit birikimi ile plazma hücrelerinden salgılanan immünglobulinler arasında bir ilişki bulamadık. Çalışılan hiçbir lenf nodunda hyalin depozitlerde, immünohistokimyasal olarak, immünglobulinlerle boyanma izlenmedi. Kappa ve Lambda ile hyalin depozitlerde boyanma görülmediği gibi, intra ve peritümöral plazma hücre infiltrasyonu odakları ve tümör drene eden lenf nodlarında, Michaeli ve arkadaşlarının öne sürdüğünün (Michaeli ve ark., 1995) aksine hafif zincir birikimi ile uyumlu istatistiki olarak anlamlı immünohistokimyasal bir bulgu da saptanmadı. Tümör davranışı ile immünglobulinlerin salınım yoğunluğu arasındaki ilişkiye yönelik yaptığımız değerlendirmede tümör dokusunda, evre ile plazma hücrelerinden, immünglobulin salınım yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Endometrium ve POMMS tümörlerini drene eden nonmetastatik hyalin depozitli lenf nodlarında boyanma skorları arasında IgG hariç ($p=0,016$), istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Aynı şekilde nonmetastatik hyalin depozitsiz, metastatik hyalin depozitli ve metastatik hyalin depozitsiz lenf nodlarında da immünohistokimyasal olarak immünglobulinlerin boyanma yoğunluğu açısından anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde, tümörlü organın lenfatik drenajını sağlayan lenf nodlarında, immünglobulinlerin boyanma yoğunluğu ile tümör evresi arasında ve intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonunun yoğunluğu ile IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda yoğunlukları arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak;

Abdominal ve pelvik karsinomları drene eden bölgesel lenf nodlarının hyalin depozit birikimi içerenlerinde, hyalin depozit birikimi olmayan lenf nodlarına göre, metastaz oranı belirgin olarak düşüktür.

Farklı organ, histoloji ve gradelerdeki karsinomlar arasında istatistiki olarak belirgin lenf nodu metastazı farkı, hyalin depozitlerin varlığında, istatistiki olarak anlamsız hale getirecek kadar azalmaktadır.

Tümörün pT evresi yükseldikçe, klasik bilgilere uygun şekilde, lenf nodlarında metastaz oranı ve dolayısı ile N evresi artarken, tümörü drene eden lenf nodlarında hyalin depozit birikimi de azalmakta ya da hyalin depozit birikimine yol açan faktör veya metabolin azalması, tümörün büyüme, invazyon ve metastaz kapasitesini artırmaktadır.

Tümörü infiltrate eden plazma hücrelerinin yoğunluğu arttıkça, hem tümörü drene eden lenf nodlarında hyalin depozit görülme oranı düşmekte, hem de metastaz oranı artmaktadır. Dolayısı ile intra ve peritümöral plazma hücresi infiltrasyonu yoğunluğunda artış, kötü prognoz lehine bir bulgudur.

Tümörü drene eden lenf nodlarında saptanan hyalin depozit birikimlerinin, plazma hücrelerinden salgılanan IgG, IgA, IgM, Kappa ve Lambda ile ilişkisi yoktur.

Tümörü drene eden lenf nodlarında saptanan hyalin depozit birikimleri, istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşük lenf nodu metastazı ve daha iyi bir prognoza işaret etmekle birlikte, oluşum mekanizmalarının etyopatogenezi açık değildir.

Tümörden salınan bir kısım metabolitlerin ya da sitokinlerin hyalin depozitlerin oluşumunda rolleri olduğunu kuvvetle düşünmekteyiz. Ancak bunu kanıtlamak için, plazma hücresi dışındaki diğer hemopoetik hücreleri ve bazı nonhemopoetik hücreleri içine alan başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ig'lerin birbirleri ile ilişkilerinin yanı sıra, tümör ve tümörü drene eden lenf nodlarındaki oranlarının tümör prognozuna etkilerini belirleyecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Aktepe, F., Kapucuoğlu, N., & Pak, I. (1996). The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathology*, 29(1), 63-67.
- Al Rikabi, A. C., Naddaf, H. O., Al Balla, S. R., & Al Sohaibani, M. O. (1995). Proteinaceous Lymphadenopathy in a Patient With Known Rheumatoid arthritis -Case Report and review of Literature. *Rheumatology*, 34(11), 1087-1089.
- Allman, D., Wilmore, J. R., & Gaudette, B. T. (2019). The continuing story of T-cell independent antibodies. *Immunological Reviews*, 288(1), 128-135.
- Andersson, S., Rylander, E., Larsson, B., Strand, A., Silfversvärd, C., & Wilander, E. (2001). The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *European Journal of Cancer*, 37(2), 246-250.
- Audet N, Beasley NJ, MacMillan C, Jackson DG, Gullane PJ, Kamel-Reid S. Lymphatic Vessel Density, Nodal Metastases, and Prognosis in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:1065–1070.
- Baciewicz, F., Sparberg, M., Lawrence, J. B., & Poticha, S. M. (1983). Adenocarcinoma of an ileostomy site with skin invasion: a case report. *Gastroenterology*, 84(1), 168-170.
- Benda, J. A. (1994). Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. In *Seminars in oncology* (Vol. 21, No. 1, pp. 3-11).
- Benharroch, D., Sion-Vardi, N., & Goldstein, J. (1992). Neurofibromatosis involving the small bowel associated with adenocarcinoma of the ileum with a neuroendocrine component. *Pathology-Research and Practice*, 188(8), 959-963.
- Benson Jr, R. C., Tomera, K. M., & Kelalis, P. P. (1983). Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents. *The Journal of urology*, 130(1), 54-55.
- Bergsten, T. M., Burdette, J. E., & Dean, M. (2020). Fallopian tube initiation of high grade serous ovarian cancer and ovarian metastasis: mechanisms and therapeutic implications. *Cancer letters*, 476, 152-160.
- Bhosale, P., Shah, A., Wei, W., Varadhachary, G., Johnson, V., Shah, V., & Kundra, V. (2013). Carcinoid tumours: predicting the location of the primary neoplasm based on the sites of metastases. *European radiology*, 23(2), 400-407.
- Bois, H., Heim, T. A., & Lund, A. W. (2021). Tumor-draining lymph nodes: at the crossroads of metastasis and immunity. *Science immunology*, 6(63), eabg3551.
- Bosisio, F. M., Wilmott, J. S., Volders, N., Mercier, M., Wouters, J., Stas, M., ... & van den Oord, J. J. (2016). Plasma cells in primary melanoma. Prognostic significance and possible role of IgA. *Modern Pathology*, 29(4), 347-358.
- Boyle, P., Zaiudze, D. G., & Smans, M. (1985). Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 36(1), 9-18.

- Brown, J. R., Wimberly, H., Lannin, D. R., Nixon, C., Rimm, D. L., & Bossuyt, V. (2014). Multiplexed quantitative analysis of CD3, CD8, and CD20 predicts response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(23), 5995-6005.
- Cannistra, S. A., & Niloff, J. M. (1996). Cancer of the uterine cervix. *New England Journal of Medicine*, 334(16), 1030-1037.
- Carleton, C., Hoang, L., Sah, S., Kiyokawa, T., Karamurzin, Y. S., Talia, K. L., ... & McCluggage, W. G. (2016). A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 40(5), 636.
- Casey, S., Harley, I., Jamison, J., Molijn, A., van den Munckhof, H., & McCluggage, W. G. (2015). A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, 34(2), 208-212.
- Center, M. M., Jemal, A., & Ward, E. (2009). International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(6), 1688-1694.
- Chang, H. K., Yu, E., Kim, J., Bae, Y. K., Jang, K. T., Jung, E. S., ... & Korean Small Intestinal Cancer Study Group. (2010). Adenocarcinoma of the small intestine: a multi-institutional study of 197 surgically resected cases. *Human pathology*, 41(8), 1087-1096.
- Clement, P. B., & Scully, R. E. (1982, September). Carcinoma of the cervix: histologic types. In *Seminars in oncology* (Vol. 9, No. 3, pp. 251-264).
- Clemente, C. G., Mihm Jr, M. C., Bufalino, R., Zurrida, S., Collini, P., & Cascinelli, N. (1996). Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77(7), 1303-1310.
- Correa, P. (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research*, 52(24), 6735-6740.
- Cuesta, M. A., & Donner, R. (1976). Adenocarcinoma arising at an ileostomy site. Report of a case. *Cancer*, 37(2), 949-952.
- Czernobilsky, B. (1982). Endometrioid neoplasia of the ovary: a reappraisal. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1(2), 203-210.
- Çakırsoy Çakar, G. (2015). Tümör dokusundaki inflamatuvar hücrelerin oransal dağılımının, invaziv duktal karsinomun lenfatik yayılımına etkisi ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi.
- D. Sgan-Cohen. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of oral pathology & medicine*. 2010: 299-305.
- Daneshmand, S., Quek, M. L., Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cai, J. I. E., Pinski, J., ... & Skinner, D. G. (2004). Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *The Journal of urology*, 172(6 Part 1), 2252-2255.

- De Smedt, L., Lemahieu, J., Palmans, S., Govaere, O., Tousseyn, T., Van Cutsem, E., ... & Sagaert, X. (2015). Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *British journal of cancer*, 113(3), 500-509.
- Devesa, S. S. (1984). Descriptive epidemiology of cancer of the uterine cervix. *Obstetrics and gynecology*, 63(5), 605-612.
- Dhar, N. B., Klein, E. A., Reuther, A. M., Thalmann, G. N., Madersbacher, S., & Studer, U. E. (2008). Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *The Journal of urology*, 179(3), 873-878.
- Dieci, M. V., Radosevic-Robin, N., Fineberg, S., Van den Eynden, G., Ternes, N., Penault-Llorca, F., ... & Salgado, R. (2018, October). Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 52, pp. 16-25). Academic Press.
- Donnem, T., Kilvaer, T. K., Andersen, S., Richardsen, E., Paulsen, E. E., Hald, S. M., ... & Bremnes, R. M. (2016). Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 27(2), 225-232.
- Drake, R., Vogl, A. W., Mitchell, A. W., Tibbitts, R., & Richardson, P. (2020). *Gray's Atlas of Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Du, R., Li, L., Ma, S., Tan, X., Zhong, S., & Wu, M. (2018). Lymph nodes metastasis in cervical cancer: incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 14(5), e380-e385.
- Elishaev, E., Gilks, C. B., Miller, D., Srodon, M., Kurman, R. J., & Ronnett, B. M. (2005). Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 29(3), 281-294.
- Ellis, H. (2011). Anatomy of the uterus. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(3), 99-101.
- Ellis, H., & Mahadevan, V. (2014). Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)*, 32(4), 155-158.
- Friedell, G. H. (1977). National bladder cancer conference, Miami Beach, Florida, 28 November-1 December 1976. In *National bladder cancer conference, Miami Beach, Florida, 28 November-1 December 1976*. (Vol. 37, No. 8, Pt 2, pp. 2733-2973).
- Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., ... & Pagès, F. (2006). Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313(5795), 1960-1964.
- Garaud, S., Zayakin, P., Buisseret, L., Rulle, U., Silina, K., De Wind, A., ... & Linē, A. (2018). Antigen specificity and clinical significance of IgG and IgA autoantibodies

produced in situ by tumor-infiltrating B cells in breast cancer. *Frontiers in immunology*, 9, 2660.

Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J., & Myers, J. L. (2017). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Graham, D. Y. (2015). *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*, 148(4), 719-731.

Guadagni, S., Catarci, M., Ventura, T., Leocata, P., & Carboni, M. (1993). Primary adenocarcinoma arising in the jejunal limb of a Roux-en-Y esophago-jejunostomy: a case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 23(1), 59-63.

Gültekin, M., & Boztaş, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 43, 12-32.

Hachisuga, T., Fukuda, K., Iwasaka, T., Hirakawa, T., Kawarabayashi, T., & Tsuneyoshi, M. (2001). Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 92(10), 2578-2584.

Hafezi, S., Nofech-Mozes, S., Ismiil, N., Dube, V., Saad, R. S., Ghorab, Z., & Khalifa, M. A. (2009, January). Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma (EEA) in Elderly Women: A Clinico-Pathologic Study. In *Laboratory Investigation* (Vol. 89, pp. 216A-216A). 75 Varick ST, 9TH FLR, New York, NY 10013-1917 USA: Nature Publishing Group.

Helander, H. F. (1981). The cells of the gastric mucosa. *International review of cytology*, 70, 217-289.

Helpap, B. (1993). Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis on subgrading and prognosis. *J. Urol. Pathol.*, 1, 3-19.

Herrero, R., Brinton, L. A., Reeves, W. C., Brenes, M. M., Tenorio, F., de Britton, R. C., ... & Rawls, W. E. (1990). Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer*, 65(2), 380-386.

Huang, B. X., & Fang, F. (2018). Progress in the study of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. *Current medical science*, 38(4), 567-574.

Humphrey, P. A. (2004). Urinary bladder pathology 2004: an update. *Annals of Diagnostic Pathology*, 8(6), 380-389.

Jackson-York, G. L., & Ramzy, I. (1992). Synchronous papillary mucinous adenocarcinoma of the endocervix and fallopian tubes. *International journal of gynecological pathology*, 11(1), 63-67.

Jimenez, R. E., Keane, T. E., Hardy, H. T., & Amin, M. B. (2000). pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. *Advances in anatomic pathology*, 7(1), 13-25.

Kalir, T., Simsir, A., Demopoulos, H. B., & Demopoulos, R. I. (2005). Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*, 24(4), 399-403.

Karamurzin, Y. S., Kiyokawa, T., Parkash, V., Jotwani, A. R., Patel, P., Pike, M. C., ... & Park, K. J. (2015). Gastric type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *The American journal of surgical pathology*, 39(11), 1449.

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology* E-Book. Elsevier Health Sciences.

Kleppe, M., Kraima, A. C., Kruitwagen, R. F., Van Gorp, T., Smit, N. N., van Munsteren, J. C., & DeRuiter, M. C. (2015). Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 25(8).

Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., Yamaguchi, S., Kusanagi, Y., Ito, M., & Nishimura, R. (2007). Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *The American journal of surgical pathology*, 31(5), 664-672.

Kotwall, C., Sako, K., Razack, M. S., Rao, U., Bakamjian, V., & Shedd, D. P. (1987). Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *The American Journal of Surgery*, 154(4), 439-442.

Kroeger, D. R., Milne, K., & Nelson, B. H. (2016). Tumor-Infiltrating Plasma Cells Are Associated with Tertiary Lymphoid Structures, Cytolytic T-Cell Responses, and Superior Prognosis in Ovarian Cancer Plasma Cells, CD8 T Cells, and Survival in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(12), 3005-3015.

Kroft, S. H., & Oyasu, R. (1994). Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Laboratory investigation*, 71(2), 158-174.

Krpina, K., Babarović, E., & Jonjić, N. (2015). Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes with bladder cancer recurrence in patients with solitary low-grade urothelial carcinoma. *Virchows Archiv*, 467(4), 443-448.

Kutarski, P. W., & Padwell, A. (1993). Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *British journal of urology*, 72(5), 749-755.

Lécuru, F., Neji, K., Robin, F., Darles, C., De Bièvre, P., & Taurelle, R. (1997). Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 26(4), 418- 423.

Legitimo, A., Consolini, R., Failli, A., Orsini, G., & Spisni, R. (2014). Dendritic cell defects in the colorectal cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(11), 3224-3235.

Lipper, S., & Graves, G. V. (1985). Villous Adenocarcinoma Arising in the Bypassed Duodenum 18 Years after a Billroth II Subtotal Gastrectomy: Report of a Case and

Review of the Literature. *American Journal of Gastroenterology* (Springer Nature), 80(3).

Lohr, M., Edlund, K., Botling, J., Hammad, S., Hellwig, B., Othman, A., ... & Micke, P. (2013). The prognostic relevance of tumour-infiltrating plasma cells and immunoglobulin kappa C indicates an important role of the humoral immune response in non-small cell lung cancer. *Cancer letters*, 333(2), 222-228.

Malpica, A., Deavers, M. T., Lu, K., Bodurka, D. C., Atkinson, E. N., Gershenson, D. M., & Silva, E. G. (2004). Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *The American journal of surgical pathology*, 28(4), 496-504.

Malpica, A., Deavers, M. T., Tornos, C., Kurman, R. J., Soslow, R., Seidman, J. D., ... & Silva, E. G. (2007). Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 31(8), 1168-1174.

Mariani, A., Dowdy, S. C., & Podratz, K. C. (2009). New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *International journal of gynaecology and obstetrics*, 105(2), 110-111.

Matias-Guiu, X., Lerma, E., & Prat, J. (1998). Current topics in pathology of gynecologic tumors: a selective review. *International Journal of Surgical Pathology*, 6(3), 121-134.

McCluggage, W. G., & Bharucha, H. (1994). Lymph node hyalinisation in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Journal of clinical pathology*, 47(2), 138-142.

McNeal, J. E. (1988). The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr. Urol.*, 9, 36-54.

Michaeli, J., Niesvizky, R., Siegel, D., Ladanyi, M., Lieberman, P. H., & Filippa, D. A. (1995). Proteinaceous (angiocentric sclerosing) lymphadenopathy: a polyclonal systemic, nonamyloid deposition disorder.

Montag, A. G., Jenison, E. L., Griffiths, C. T., Welch, W. R., Lavin, P. T., & Knapp, R. C. (1989). Ovarian clear cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *International journal of gynecological pathology*, 8(2), 85-96.

Morrison, A. S., Buring, J. E., Verhoek, W. G., Aoki, K., Leck, I., Ohno, Y., & Obata, K. (1984). An international study of smoking and bladder cancer. *The Journal of urology*, 131(4), 650-654.

Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., & Davis Jr, C. J. (1993). A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*, 71(S3), 906-932.

Munoz-Erazo, L., Rhodes, J. L., Marion, V. C., & Kemp, R. A. (2020). Tertiary lymphoid structures in cancer—considerations for patient prognosis. *Cellular & molecular immunology*, 17(6), 570-575.

Negri, G., Egarter-Vigl, E., Kasal, A., Romano, F., Haitel, A., & Mian, C. (2003). p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *The American journal of surgical pathology*, 27(2), 187-193.

Nelsom, W. G., De Marzo, A. M., & Isaacs, W. B. (2003). Mechanisms of disease: prostate cancer. *N. Engl. J. Med*, 349, 366-381.

O'Neill, C. J., Deavers, M. T., Malpica, A., Foster, H., & McCluggage, W. G. (2005). An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 29(8), 1034-1041.

ÖZTÜRK, E. N. Y., & Mehmet, U. Y. A. R. (2021). Globocan 2012 ve 2018 verileri üzerinden dünya'da, avrupa'da ve türkiye'de en sık görülen beş kanser türünün değerlendirilmesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 4(1), 17-27.

Parker, C. C., Husband, J., & Dearnaley, D. P. (1999). Lymph node staging in clinically localized prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 2(4), 191-199.

Pelikan, H. M., Trum, J. W., Bakers, F. C. H., Beets-Tan, R. G. H., Smits, L. J. M., & Kruitwagen, R. F. P. M. (2013). Diagnostic accuracy of preoperative tests for lymph node status in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Imaging*, 13(3), 314.

Philip, A. T., Amin, M. B., Tamboli, P., Lee, T. J., Hill, C. E., & Ro, J. Y. (2000). Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *The American journal of surgical pathology*, 24(9), 1286-1290.

Poulsen, A. L., Horn, T., & Steven, K. (1998). Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *The Journal of urology*, 160(6 Part 1), 2015-2020.

Quint, K. D., de Koning, M. N., Geraets, D. T., Quint, W. G., & Pirog, E. C. (2009). Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 114(3), 390-394.

Ravery, V., Chopin, D. K., & Abbou, C. C. (1993, January). Surgical anatomy of the lymphatic drainage of the bladder. In *Annales d'urologie* (Vol. 27, No. 1, pp. 9-11).

Richards, C. H., Flegg, K. M., SD Roxburgh, C., Going, J. J., Mohammed, Z., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2012). The relationships between cellular components of the peritumoural inflammatory response, clinicopathological characteristics and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *British journal of cancer*, 106(12), 2010-2015.

Rodriguez-Bigas, M. A., Vasen, H. F., Lynch, H. T., Watson, P., Myrhøj, T., Järvinen, H. J., ... & Rozen, P. (1998). Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(2), 240-244.

Ronnett, B. M., Yemelyanova, A. V., Vang, R., Gilks, C. B., Miller, D., Gravitt, P. E., & Kurman, R. J. (2008). Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 32(12), 1835-1853.

Rose, P. G. (1996). Endometrial carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 335(9), 640-649.

Ruys, A. T., Alderlieste, Y. A., Gouma, D. J., Dekker, E., & Mathus-Vliegen, E. M. (2010). Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(8), 731-733.

Schmidt, B., & Yoon, S. S. (2013). D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *Journal of surgical oncology*, 107(3), 259-264.

Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2014). *Larsen's human embryology*. Elsevier Health Sciences.

Schumacher, K., Haensch, W., Röefzaad, C., & Schlag, P. M. (2001). Prognostic significance of activated CD8+ T cell infiltrations within esophageal carcinomas. *Cancer research*, 61(10), 3932-3936.

Shimada, H., Misugi, K., Sasaki, Y., Iizuka, A., & Nishihira, H. (1980). Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. *Cancer*, 46(11), 2534-2542.

Singh, N., & Gilks, C. B. (2017). The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology*, 70(1), 56-69.

Smith, H. O., Tiffany, M. F., Qualls, C. R., & Key, C. R. (2000). The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecologic oncology*, 78(2), 97-105.

Standring, S. (Ed.). (2021). *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences.

Stephens, M., Williams, G. T., Jasani, B., & Williams, E. D. (1987). Synchronous duodenal neuroendocrine tumours in von Recklinghausen's disease—a case report of co-existing gangliocytic paraganglioma and somatostatin-rich glandular carcinoid. *Histopathology*, 11(12), 1331-1340.

Stephenson, W. T., Holmes, F. F., Noble, M. J., & Gerald, K. B. (1990). Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer*, 66(7), 1630-1635.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

Swanson, G. P., & Hubbard, J. K. (2013). A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clinical genitourinary cancer*, 11(4), 431-440.

Takahashi, A., Tsukamoto, T., Kumamoto, Y., Sato, Y., Shibuya, A., & Sato, M. (1993). Adenocarcinoma arising in the ileal segment of a defunctionalized ileocectostomy. *Cancer*, 39(8), 753-755.

- Taniguchi, I., Murakami, G., Sato, A., Fujiwara, D., Ichikawa, H., Yajima, T., & Kohama, G. (2003). Lymph node hyalinization in elderly Japanese. *Histology and histopathology*.
- Tsakraklides, V., Tsakraklides, E., & Good, R. A. (1975). An autopsy study of human axillary lymph node histology. *The American Journal of Pathology*, 78(1), 7.
- Voigt, L. F., & Weiss, N. S. (1989). Epidemiology of endometrial cancer. *Endometrial cancer*, 1-21.
- Wang, J., Wang, L., Li, S., Bai, F., Xie, H., Shan, H., ... & Zuo, C. (2021). Risk factors of lymph node metastasis and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter study. *Frontiers in oncology*, 4164.
- Wilson, R. L., & Stevenson, C. E. (2019). Anatomy and Physiology of the Stomach. In *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 2 Volume Set (pp. 634-646). Elsevier.
- Yakirevich, E., & Resnick, M. B. (2013). Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterology Clinics*, 42(2), 261-284.
- Yantiss, R. K., Goodarzi, M., Zhou, X. K., Rennert, H., Pirog, E. C., Banner, B. F., & Chen, Y. T. (2009). Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 33(4), 572-582.
- Yao, C., Yu, H., Zhou, G., Xu, J., Gu, D., Yin, L., ... & Xia, H. (2021). Tumor-infiltrating plasma cells are the promising prognosis marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*, 18(3), 574-584.
- Yemelyanova, A. V., Vang, R., Judson, K., & Ronnett, B. M. (2008). Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *The American journal of surgical pathology*, 32(1), 128-138.
- Yemelyanova, A., Ji, H., Shih, I. M., Wang, T. L., & Ronnett, B. M. (2009). Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *The American journal of surgical pathology*, 33(10), 1504-1514.
- Young, R. H. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. Kurman RJ Carcangiu ML Herrington CS Young RH Monodermal teratomas and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst, 63-66.
- Zaino, R. J. (2000). Glandular lesions of the uterine cervix. *Modern Pathology*, 13(3), 261-274.
- Zini, A., Czerninski, R., & Sgan-Cohen, H. D. (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of oral pathology & medicine*, 39(4), 299-305.

7. EKLER

7.1. EK- 1: Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.07.2021-45412



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-45412-**397**
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

14.07.2021

Sayın Prof. Dr. Mustafa KÖSEM

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Anabilim Dalı

İlgi : 10.07.2021 tarihli 397 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Pelvik ve Abdominal Malign Tümörlerde Çevre Lenf Nodlarında Saptanan Hyalen Depozitlerin Klinikopatolojik Önemi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Etik Kurulu Başkanı V.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.

14.07.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSL55KV990 Pın Kodu: 65142

Belge Takip Adresi: <https://turkiye.gov.tr/ebd7eK=5783&eD=BSL55KV990&eS=45412>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129