



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAPOSİ SARKOMLARINDA KONVANSİYONEL  
ENDOTEL BELİRLEYİCİLERİ VE PROX, FLİ 1 VE  
D2-40'IN FARKLI EVRELERDEKİ İFADESİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fırat TATLIDİL**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2018**





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAPOSİ SARKOMLARINDA KONVANSİYONEL  
ENDOTEL BELİRLEYİCİLERİ VE PROX, FLİ 1 VE  
D2-40'IN FARKLI EVRELERDEKİ İFADESİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fırat TATLIDİL**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman**  
**Dr. Öğretim Üyesi Seda GÜN**

**SAMSUN-2018**

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Seda GÜN'e,

Tezimin değerlendirme aşamasında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Levent YILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini, bilgilerini ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarıma,

Bu uzun ve zorlu süreçte ekip olmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Hayatımın her aşamasında, seçtiğim yollarda ve düşüncelerimde, tüm varlıklarıyla yanımda olan annem ve babama,

Ve son olarak uzmanlık eğitim sürecimizin iyi ve kötü anlarında desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Filiz KARAGÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fırat TATLIDİL

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Fırat Tatlıdil

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 07.01.1988 - Samsun

**Görev Yeri:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

### Akademik Eğitim

<b>1994-1996</b>	Vezirköprü Fazıl Ahmet Paşa İlkokulu
<b>1996-2000</b>	Vezirköprü Atatürk İlköğretim Okulu
<b>2000-2002</b>	Samsun Gülsüm Sami Kefeli İlköğretim Okulu
<b>2002-2006</b>	Samsun Atatürk Anadolu Lisesi ( Yabancı dil ağırlıklı lise )
<b>2006-2012</b>	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>Kasım 2012- Haziran 2013</b>	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
<b>Kasım 2013- Halen</b>	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
<b>İş Tecrübesi</b>	
<b>Kasım 2012- Haziran 2013</b>	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
<b>Kasım 2013- Halen</b>	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

## BEYAN

‘Kaposi sarkomlarında konvansiyonel endotel belirleyicileri ve Prox, FLI-1 ve D2-40’ın farklı evrelerdeki ifadesinin araştırılması’ başlıklı tez çalışması kendi çalışmam olduğunu, Samsun Ondokuz Mayıs Üniveristesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında destek aldığımı, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



## ÖZET

### KAPOSI SARKOMLARINDA KONVANSİYONEL ENDOTEL BELİRLEYİCİLERİ VE PROX, FLİ 1 VE D2-40'IN FARKLI EVRELERDEKİ İFADESİNİN ARAŞTIRILMASI

**Giriş ve Amaç:** Kaposi sarkomu nadir görülen ve HHV8 virüsü ile ilişkili bir vasküler tümördür. Kaposi sarkomunun ayırıcı tanısında benign ve malign vasküler tümörler yer almaktadır. İmmunohistokimyasal belirteçler neoplazmın vasküler kökenini belirlemede ve HHV8 virüsü ile patogenezi belirlemede yardımcıdır. HHV8'in Kaposi sarkomu evreleri ile klinik suptiplendirmede spesifitesi ve sensitivitesi yapılan çalışmalar ile belirtilmiştir. Son yıllarda patogenezi HHV8 enfeksiyonundan sonra kazanılmış lenfatik damar differansiyasyonunun rol oynadığı rapor edilmektedir. Endotelial belirleyicilerin farklı evrelerdeki tümörlerde boyanma paternleri farklıdır. CD31, CD34 sensitif ve spesifik endotel belirleyicilerdir. D2-40 lenfatik endotelial belirleyicidir. FLI-1, Ewing sarkom/primitif nöroektodermal tümör ve lenfoblastik lenfomada eksprese olan nükleer transkripsiyon faktörüdür ve normal endotel ile vasküler tümörlerde de boyanma gösterir. Prox-1 nükleer transkripsiyon faktörüdür ve embriyonik lenfangiyogenezde rol oynar. Duyarlı ve özgül lenfatik endotelial belirleyicidir. Retrospektif çalışmamızda geleneksel endotelial belirleyici olan CD31 ve CD34'e ek olarak D2-40, FLI-1 ve Prox-1'in Kaposi sarkomunun farklı evrelerindeki ifadelerini tespit edip ve tanısal belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma için Ocak 2006 – Haziran 2018 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalında Kaposi Sarkom tanısı almış 80 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara ait patoloji bölümü arşivindeki preparatlar tekrar değerlendirildi. Uygun bloklar seçilerek CD31, CD34, D2-40, FLI-1 ve Prox-1 ile immunhistokimyasal çalışma yapıldı.

**Bulgular:** 80 hastanın 32'si kadın, 48'i erkektir. Seçilen hastaların KS histolojik progresyon evrelerine göre 45'i nodüler evre, 25'i plak evresi, 10'u yama evresi aşamasındadır. HIV serolojisi bakılan hastaların hepsi negatiftir. Prox1, CD34, CD31, FLI-1 ve HHV8'in boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). D2-40 boyanma yaygınlıklarında

KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). D2-40'ın boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Nodüler evredeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1'in HHV8, CD31, D2-40, FLI-1 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Prox1'in HHV8 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Prox1'in CD31, D2-40, FLI-1 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). FLI-1'in HHV-8 ve CD31 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). FLI-1'in D2-40 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). D2-40'ın HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). D2-40'ın CD31 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Plak evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1'in HHV8 ve FLI-1 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Prox1'in CD31, D2-40 ve CD34 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). FLI-1'in HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). D2-40'ın HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yama evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1'in D2-40, FLI-1 ve HHV8 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Prox1, D2-40 ve FLI-1'in, KS tanısında kullanılan CD34, CD31 ve HHV8 ile arasında karşılaştırıldığında boyanma paternlerinde en az konvansiyonel belirleyiciler (CD34, CD31 ve HHV8) kadar iyi bir belirleyici olduğunu bulduk. Prox1'in nodüler ve plak aşamasındaki olgularda boyanma yaygınlığı ve şiddeti diğer immunhistokimyasal belirteçlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark içermesi KS karsinogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Kaposi sarkomu, Prox1, HHV8, CD34, CD31, D2-40, FLI-1, immunhistokimya



**ABSTRACT**  
**INVESTIGATION OF CONVENTIONAL ENDOTHELIAL DETERMINANTS  
AND PROX, FLI 1 AND D2-40 EXPRESSION IN DIFFERENT EVALUATIONS  
IN KAPOSI SARCOMA**

**Introduction and Objective:** Kaposi sarcoma is a rare vascular tumor associated with the HHV8 virus. The differential diagnosis of Kaposi sarcoma includes benign and malignant vascular tumors. Immunohistochemical markers help determine the vascular origin of the neoplasm and determine its pathogenesis with the HHV8 virus. The specificity and sensitivity of the HHV8 to clinical suspicion with Kaposi sarcoma staging have been reported. In recent years, it has been reported that acquired lymphatic vessel differentiation plays a role in pathogenesis after HHV8 infection. Endothelial markers have different patterns of staining in tumors in different stages. CD31, CD34 are sensitive and specific endothelial markers. D2-40 is a lymphatic endothelial marker. FLI-1 is a nuclear transcription factor that is expressed in Ewing's sarcoma / primitive neuroectodermal tumor and lymphoblastic lymphoma and also stains in normal endothelium and vascular tumors. Prox-1 is a nuclear transcription factor and plays a role in embryonic lymphangiogenesis. It is a specific and sensitive lymphatic endothelial marker. In our retrospective study, in addition to the traditional endothelial markers CD31 and CD34, D2-40, FLI-1 and Prox-1 were used to detect expression at different stages of Kaposi sarcoma. This is to determine the usefulness of immunohistochemical stains as diagnostic marker.

**Materials and Methods:** All the patients who were diagnosed with Kaposi sarcoma in Pathology department of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between January 2006 and June 2018 were selected for the research. The preparations in the pathology department of this disease were reevaluated. The appropriate preparations for immunohistochemical study were determined and 80 patients were randomly selected. Immunohistochemical studies with CD31, CD34, D2-40, FLI-1 and Prox-1 were performed on these preparations. Immunohistochemical markers with the aim of evaluation among the preparations have not been studied again.

**Findings:** Of the 80 patients, 32 were female and 48 were male. According to the histologic progression stages of the selected patients, 45 are in the nodular phase, 25 are

in the plaque phase, and 10 are in the patch phase. All of the HIV serologies of the patients examined are negative. There was no statistically significant difference in the prevalence and severity of Prox1, CD34, CD31, FLI-1 and HHV8 according to the KS stages ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in D2-40 staining prevalence compared to KS stage ( $p > 0.05$ ). Staining intensity of D2-40 was statistically significant compared to the KS stages ( $p < 0.05$ ). When the cases in the nodular stage are evaluated comparatively; there was a statistically significant difference in the prevalence of Prox1 with HHV8, CD31, D2-40, FLI-1 ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between Prox1 and HHV8 staining intensity ( $p > 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the intensity of Prox1 between CD31, D2-40 and FLI-1 ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the prevalence and severity of FLI-1 between HHV-8 and CD31 ( $p > 0.05$ ). There was statistically significant difference in staining prevalence between FLI-1 and D2-40 ( $p < 0.05$ ). There was statistically significant difference in the prevalence of D2-40 with HHV8 ( $p < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the intensity of staining between D2-40 and CD31 ( $p < 0.05$ ). When the cases in the plaque stage are evaluated comparatively, there was a statistically significant difference in the prevalence and severity of Prox1 between HHV8 and FLI-1 ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the prevalence and severity of Prox1 between CD31, D2-40 and CD34 ( $p > 0.05$ ). There was statistically significant difference in staining prevalence between FLI-1 and HHV8 ( $p < 0.05$ ). There was statistically significant difference in the prevalence and severity of D2-40 with HHV8 ( $p < 0.05$ ). When the cases in patch stage are evaluated comparatively; there was no statistically significant difference in the intensity of Prox1 between D2-40, FLI-1 and HHV8 ( $p > 0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** We found that Prox1, D2-40 and FLI-1 were as good as the least conventional determinants (CD34, CD31 and HHV8) in staining patterns when compared to CD34, CD31 and HHV8 used in the KS. Prox1 has been shown to play a role in CS carcinogenesis when compared with other immunohistochemical markers in the prevalence and severity of staining in nodular and plaque stage cases.

**Key words:** Kaposi sarcoma, Prox1, HHV8, CD34, CD31, D2-40, FLI-1, immunohistochemistry

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZGEÇMİŞ .....	iv
BEYAN.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER .....	x
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
FOTOĞRAFLAR LİSTESİ.....	xv
1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE .....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ .....	4
2.3.1 Kaposi Sarkom İlişkili Herpes Virüs.....	5
2.4. KAPOSİ SARKOMUNUN KLİNİK/EPİDEMİYOLOJİK ALT TİPLERİ .....	7
2.4.1 Klasik (Avrupa) Tip Kaposi Sarkomu.....	7
2.4.2 Afrikan (Endemik) Tip Kaposi Sarkomu .....	7
2.4.3 AIDS İlişkili (Epidemik) Kaposi Sarkomu .....	7
2.4.4 İatrojenik Kaposi Sarkomu.....	8
2.5 KAPOSİ SARKOMUNUN HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ .....	8
2.5.1 Tipik Kaposi Sarkomlarındaki Progresyon .....	9
2.5.2 Daha Eski Literatürde Bildirilen Varyantlar .....	11
2.5.3 Güncel Varyantlar .....	12
2.6 KAPOSİ SARKOMUNDA AYIRICI TANI.....	15
2.7. KAPOSİ SARKOMUNDA İMMUNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	16
2.7.1 HHV-8 LANA-1 (latency- associated nükleer antijen 1).....	16
2.7.2 CD31.....	16
2.7.3 CD34.....	17
2.7.4 D2-40.....	17
2.7.5 FLI-1 ( friend leukemia virus integration-1 ) .....	17

2.7.6 PROX-1 ( prospero homeobox protein 1 ) .....	18
2.8. KAPOŞİ SARKOMLARINDA TEDAVİ .....	18
3- GEREÇ ve YÖNTEM .....	20
3.1. Olgu Seçimi.....	20
3.2. İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirilmesi .....	20
3.3. İstatiksel Yöntemler .....	27
4- BULGULAR .....	29
5- TARTIŞMA.....	74
6- SONUÇLAR.....	78
7- KAYNAKLAR.....	80



## KISALTMALAR

- AIDS:** Acquired immune deficiency syndrome
- bZIP:** protein of the basic domain-leucine zipper
- CD:** Cluster of differentiation
- FLI-1:** Friend leukemia virüs integration-1
- HAART:** High Active Antiretroviral Treatment
- HHV8:** Human Herpes Virus 8
- HIV:** Human Immundeficiency Virus
- IARC:** International Agency For Research On Cancer
- IL:** Interleukin
- KS:** Kaposi sarkomu
- KSHV:** Kaposi Sarkom Herpes Virus
- LANA:** Latency- associated nükleer antijen
- LBKS:** Lenfanjiyom benzeri Kaposi sarkom
- MMP:** Matrix metalloproteinase
- ORF:** Open reading frame
- Prox-1:** Prospero homeobox protein 1
- Rb:** Retinoblastoma protein
- TNF:** Tumor necrosis factor
- VEGF:** Vascular endothelial growth factor
- vCCL:** viral chemokines
- vFLIP:** viral Flice İnhibitory Protein
- vGPCR:** viral G Protein Coupled Receptor
- WHO:** World Health Organization

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Kaposi sarkomunun klinik/epidemiyolojik alt tipleri .....	8
<b>Tablo 2.</b> Kaposi sarkomunun histolojik alt tipleri.....	14
<b>Tablo 3.</b> Seçilen hastaların KS histolojik progresyon evrelerine göre dağılımı .....	29
<b>Tablo 4.</b> Çalışmamızda kullanılan immunhistokimyasal boyaların duyarlılıkları .....	29
<b>Tablo 5.</b> HHV8 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 6.</b> HHV8 ile boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 7.</b> Prox1 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 8.</b> Prox1 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 9.</b> CD34 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 10.</b> CD34 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 11.</b> CD31 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 12.</b> CD31 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 13.</b> D2-40 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 14.</b> D2-40 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 15.</b> FLI-1 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 16.</b> FLI-1 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 17.</b> KS evrelerine göre Prox1'in HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 18.</b> KS evrelerine göre Prox1'in HHV8 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 19.</b> KS evrelerine göre Prox1'in CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 20.</b> KS evrelerine göre Prox1'in CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 21.</b> KS evrelerine göre Prox1'in CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 22.</b> KS evrelerine göre Prox1'in CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 23.</b> KS evrelerine göre Prox1'in D2-40 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması .....	50

<b>Tablo 24.</b> KS evrelerine göre Prox1'in D2-40 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	52
<b>Tablo 25.</b> KS evrelerine göre Prox1'in FLI-1 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	53
<b>Tablo 26.</b> KS evrelerine göre Prox1'in FLI-1 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	55
<b>Tablo 27.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	56
<b>Tablo 28.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	57
<b>Tablo 29.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	58
<b>Tablo 30.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in D2-40 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	60
<b>Tablo 31.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	61
<b>Tablo 32.</b> KS evrelerine göre FLI-1'in CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	62
<b>Tablo 33.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	64
<b>Tablo 34.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın HHV8 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	66
<b>Tablo 35.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	67
<b>Tablo 36.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	68
<b>Tablo 37.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması	70
<b>Tablo 38.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	71
<b>Tablo 39.</b> KS evrelerine göre D2-40'ın FLI-1 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	73

## FOTOĞRAFLAR LİSTESİ

<b>Fotoğraf 1.</b> KS olgularımızdan Yama Evresi (H&E, x200) .....	9
<b>Fotoğraf 2.</b> KS olgularımızdan Plak Evresi (H&E, x200).....	10
<b>Fotoğraf 3.</b> KS olgularımızdan Nodüler Evre (H&E, x100) .....	11
<b>Fotoğraf 4.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) Prox1 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x100) .....	21
<b>Fotoğraf 5.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200) .....	22
<b>Fotoğraf 6.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x400) .....	22
<b>Fotoğraf 7.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile fokal ve zayıf boyanma (DAB, x200) .....	23
<b>Fotoğraf 8.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) CD34 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200) .....	23
<b>Fotoğraf 9.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) CD31 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200) .....	24
<b>Fotoğraf 10.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) CD31 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200) .....	24
<b>Fotoğraf 11.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200) .....	25
<b>Fotoğraf 12.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200) .....	25
<b>Fotoğraf 13.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile fokal ve zayıf boyanma (DAB, x200) .....	26
<b>Fotoğraf 14.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) FLI-1 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200) .....	26
<b>Fotoğraf 15.</b> KS olgularımızda (nodüler evre) FLI-1 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200) .....	27



## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kaposi sarkomu (KS), Kaposi sarkom herpes virüsü / insan herpes virüsü 8 (KSHV / HHV8) enfeksiyonu ile ilişkili düşük dereceli bir vasküler tümördür. Kaposi sarkomu lezyonları baskın olarak mukokutanöz bölgelerde bulunur, ancak tüm organları ve anatomik yerleri içerebilir. KS'nin bilinen epidemiyolojik-klinik formları arasında klasik (Avrupa), Afrika (endemik), AIDS ile ilişkili (epidemik) ve iatrojenik KS vardır. Antiretroviral tedavi ile ilişkili KS regresyonu gibi yeni klinik formlar tarif edilmiştir. KS lezyonları erken (yama evresi) maküllerden daha büyük nodüllere (nodüler evre) dönüşen plaklara (plak evresi) progrese olur. Histolojik varyantlar anaplastik, hiperkeratotik, lenfanjiyom benzeri, lenfanjiektatik, büllöz, telanjiektatik, ekimotik, keloidal, piyojenik granülom benzeri, mikronodüler, intravasküler, glomeruloid, pigmentli ve gerileyen KS'dur [1].

KS patogeneğinde, HHV-8 ile enfeksiyonu rol oynar [2]. KSHV, viral genomun replike olarak yeni virionların üretildiği litik faz ve replikasyonun sadece kısıtlı proteinlerde olduğu, virion üretiminin olmadığı latent faz olmak üzere iki farklı genetik program ile enfeksiyon oluşturur. Latent ve litik viral proteinlerin bir kısmı karsinogenez sürecinde etkilidir [3],[4].

HHV8'in Kaposi sarkomunun tümör evrelerinde ve klinik saptırlendirmede spesifitesi ve sensitivitesi yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir. Benzer şekilde endotelial belirleyicilerinde de farklı evrelerdeki tümörlerde boyanma paternleri ve sensitivitelemi ilgili çalışmalar vardır. Son yıllarda patogeneğinde HHV8 enfeksiyonundan sonra kazanılmış lenfatik damar differansiyasyonunun rol oynadığı rapor edilmiştir. CD31, CD34 vasküler tümörlerde eksprese olan spesitifitesi ve sensitivitesi bilinen endotel belirleyicilerdir. Birçok yeni endotelial belirleyici tanı amaçlı kullanılmaktadır. D2-40 lenfatik endotelial belirleyicidir. FLI-1 Ewing sarkom/primitif nöroektodermal tümör ve lenfoblastik lenfomada eksprese olan nükleer transkripsiyon faktörüdür ve normal endotel ile vasküler tümörlerde boyanma gösterir. Prox-1 nükleer transkripsiyon faktörüdür. Lenfatik vasküler yapıların differansiyasyonunu sağlayarak embriyonik lenfangiogenezde rol oynar. Spesifik ve sensitif lenfatik endotelial belirleyicidir [5],[6]. Vasküler tümörogenezdeki rolü literatürde kesin açıklanamamıştır. Retrospektif çalışmamızda geleneksel endotelial belirleyiciler olan CD31 ve CD34'e ek olarak D2-

40, FLI-1 ve Prox-1'in Kaposi sarkomunun farklı evrelerindeki ifadelerini tespit edip ve tanısal belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.



## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Kaposi Sarkomu, Macar dermatolog Moritz Kaposi tarafından ilk olarak 1872 yılında “derinin idiyopatik multipl pigment sarkomu” olarak tanımlanmıştır [7]. Orta ve Doğu Afrika ülkelerinde görülen, tüm malign hastalıkların %10’unu oluşturan endemik (Afrika) Kaposi sarkomu 1950’li senelerde tanımlanmıştır [8, 9]. 1960 ve 1970’li yıllarda organ transplantasyonu çağının başlamasının ardından immünsüprese hastalarda, transplantasyon veya iyatrojenik immünsüpresyon ile birlikte izlenen Kaposi sarkomu tanımlanmıştır [10-12]. Batı ülkelerinde 1980’den önce çok nadir bir tümördü [13]. 1980’li yıllarda HIV ve Kaposi sarkomu insidansının artışı izleyen epidemiyolojik çalışmalarda, batı ülkelerinde en çok homoseksüel erkeklerde, seksüel yolla yayılan bir ajan ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır [14]. KS’nin, Klasik (Avrupa) tip KS, endemik (Afrika) tip KS, AIDS ilişkili (epidemik) KS ve iyatrojenik (transplant sonrası immünsüprese hastalar) KS olmak üzere dört farklı klinik alt tipi mevcuttur [15]. 1994 yılında Chang ve ark., AIDS ilişkili KS hastalarının lezyonlarından, herpesvirüs ailesinin üyesi olduğu düşünülen, fakat DNA’sı bilinen herpes virüs türlerinden farklı olan KS ilişkili Herpes virüsünü (KSHV), diğer adıyla Human Herpes virüs-8 (HHV-8)’i keşfetmişlerdir [16-20]. Takip eden yıllarda, KSHV’nin KS, primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castleman hastalığında nedensel rolünü kanıtlamak için epidemiyolojik bir temel ve deneysel kanıt hızla birikmiştir [13]. Sonuç olarak, 2009’da IARC / WHO tarafından KSHV klas 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır [13, 21].

### 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

KSHV prevalansı kuzey Avrupa, ABD ve Asya’da genelde düşük (< %10) olup, akdeniz bölgesinde yükselmekte (%10-30), en yüksek Sahra Çölü altı Afrika bölgesindedir (>%50) [22]. Büyük bir uluslararası çalışmada yakın zamanda Kore Cumhuriyeti için % 5, Tayland için % 8-10 ve Vietnam için % 11–15 prevalans bildirmiştir [23]. Transplantasyonla ilişkili KS; Türkiye, Sudi-Arabistan gibi gelişmekte olan ülkelerde KSHV seroprevalansı % 8-18 civarında olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir [24]. Epidemik KS insidansı HIV ile ilişkilidir ve batı yarımkürede HIV-seropozitif erkek eşcinsellerde KS riski, yüksek riskli diğer gruplara göre 5 ila 10

kat daha fazladır [25]. Bu, epidemik KS'nin genç yaş gruplarını ve her iki cinsiyeti de eşitsiz olarak etkilediği Afrika ile tam bir tezat oluşturuyor [26]. Endemik KS, Sahraaltı Afrikadaki HIV seronegatif çocuk ve genç yetişkinleri etkilemektedir. Klasik KS öncelikle Doğu Avrupa ve Akdeniz havzasında tespit edilmesine rağmen, diğer coğrafi bölgelerdeki lokalizasyonları da rapor edilmiştir [2].

### **2.3. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ**

KS patogeneğinde, HHV-8 enfeksiyonu rol oynar. HHV-8 AIDS ilişkili KS hastalarının dokularında tespit edilmiş ve 1994 yılında KS ilişkili herpes virus (KSHV) olarak adlandırılmıştır [2]. HHV-8'in replikasyonu sağlayan ve yapısal proteinleri kodlayan bazı genleri insan hücrelerinde bulunan sitokin, kemokin ve kompleman genleri ile yapısal benzerlikler göstermektedir. HHV-8'in insan hücrelerindeki onkojenik etkisinin büyük ölçüde bu genomik benzerlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir [27]. KSHV, KS'nin başlangıcı ve ilerlemesi için yeterli olmayabilir. Bu durum, endemik bölgelerde ve yüksek riskli popülasyonlarda KSHV prevalansının yüksek olmasına rağmen, KSHV enfeksiyonunun sıklıkla asemptomatik olduğunu ve KS'ye neden olmadığını nedenini açıklayabilir. İyatrojenik KS'nin immünsüpresif tedavinin kesilmesi ile regresyonu da KSHV'nin KS patogeneğinde önemli fakat yetersiz bir kofaktör olabileceğini göstermektedir. Hem HIV hem de KSHV ile birlikte enfekte olan erkeklerde, KS tehlikeleri her yıl için% 60 oranında artmaktadır. HIV aracılı immün baskılama / disregülasyonun TNF-alfa, interlökin-1b (IL-1b) ve IL-6 gibi T-yardımcı tip-1 sitokinleri desteklediği kabul edilmektedir. HIV ile enfekte olmuş hücrelerden HIV-Tat protein üretimi ve salınması, endotel hücrelerini çoğalmasını ve KS'nin gelişimini kolaylaştırıcı proinflamatuvar sitokinlerin, vasküler endotelyal büyüme faktörlerinin (VEGF'ler) ve matriks metalloproteinazların (MMP'ler) salınmasına katkıda bulunur. HIV-Tat proteini ve enflamasyonun kronik hali de anjiyogenezde rol oynayan viral gen ürünlerinin ekspresyonunu teşvik eden latent KSHV'nin reaktivasyonuna ve replikasyonuna aracılık eder. Kronik bir enflamatuvar durumun varlığında HIV ve KSHV ile birlikte enfeksiyonu, KS'nin başlaması ve ilerlemesi için elverişlidir. Bununla birlikte, HIV gen ürünlerinin katkısının KS'nin tüm varyantlarında kritik olmadığını gösteren HIV seronegatif hastalarda KS geliştiği için bu model eksiktir. [2]

### 2.3.1 Kaposi Sarkom İlişkili Herpes Virüs

KSHV gammaherpesvirüs ailesinin bir üyesi olup santral ikozahedral kapsit yapısı içeren çift zincirli bir DNA virüsüdür [28, 29]. Virüsün kapsomerleri büyük kapsid ( open reading frame [ORF] 25 ile kodlanmakta ) ve küçük kapsid proteinlerinin ( ORF 65 ile kodlanmakta) heksamer ve pentamerleridir. KSHV genomu, 140,5 kb LUR'dan (long unique region) oluşmaktadır. Bu genom, G+C'den zengin 801 bp (baz çifti) uzunluğunda birçok TRs (terminal repeat sequences [tekrarlayıcı sekanslar]) içermektedir [30]. HHV-8 genomu yaklaşık 165 kb büyüklüğünde 80 “*Open Reading Frame (ORF)*” bölgesi içeren tek bir segmentten oluşmaktadır [27].

Birkaç latent veya litik viral proteinler KSHV'nin karsinogenez sürecine dahildir. Beş KSHV proteini (K1 / VIP, vGPCR, vIRF-1, Kaposin A, LANA) klasik dönüşümde dönüşüm özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir, diğerleri (vCYC, LANA, K-bZIP) hücre döngüsü regülasyonunu veya tümör hücrelerinin canlılığını in vivo veya in vitro (vFLIP, vIL6, vIRF-3) etkilediği gösterilmiştir [4].

KSHV'nin birincil hedef hücresi B hücresidir ve sağlıklı seropozitif konakçılarda viral DNA esas olarak bu bölgede bulundu [31]. Esas olarak KSHV'nin in vivo olarak endoteli de enfekte ettiğini gösteren kanıtlar, KS işsi hücrelerinde viral DNA'nın varlığından kaynaklanır. İn vitro insan hücre kültürlerinde çok çeşitli hücreleri (epitelyal hücreler, fibroblastlar ve keratinositler gibi) endotelyal hücreler kadar enfekte ettiği izlenmiştir [3].

KSHV, viral genomun replike olarak yeni virionların üretildiği *litik* faz ve replikasyonun sadece kısıtlı proteinlerde olduğu, virion üretiminin olmadığı *latent* faz olmak üzere iki farklı genetik program ile enfeksiyon oluşturur. Gelişmiş bir KS tümöründeki çoğu işsi hücreler latent enfekte olur, ancak hücrelerin küçük bir azınlığı litik belirteçleri ifade eder [3].

*Latent faz*, viral gen ekspresyonunun keskin bir şekilde kısıtlandığı, sadece birkaç viral genin kararlı bir şekilde ifade edildiği bir durumdur. Viral genlerin çoğu eksprese edilmez. Sitotoksite ve virüs salınımı yoktur. En iyi karakterize edilmiş latent genler, tüm latent enfekte olmuş hücrelerde transkribe edilen majör bir latent lokusunu oluşturur. Bu bölge, latent nükleer antijen (LANA), viral siklin (v-siklin), v-Flice

inhibitör proteinini (v-FLIP) ve kaposin A, B ve C'yi kodlayan birkaç ORF içerir. En iyi anlaşılan latent faz proteini LANA'dır. LANA'nın viral genomun terminal tekrar birimine spesifik olarak bağlanması latent viral epizomun replikasyonunun başlamasında önemli bir aşamadır. LANA, tümör hücresi baskılayıcı genleri p53 ve Rb'yi bağladığı ve (kısmen) engellediği de gösterildiğinden tümörogenizde daha doğrudan biyokimyasal katkılar yapar. Aynı zamanda, c-myc, c-jun ve siklin D protoonkojenlerini içeren bir proliferatif gen ekspresyon programını aktive eden konak hücre  $\beta$ -katenin ekspresyonunu arttırabilir. Bu aktiviteler enfekte hücrenin apoptozunu engelleyerek daha uzun ömürlü olmasını ve proliferasyonunu sağlar. Bir diğer protein, V-siklin hücre siklusunda düzenleyici protein olan siklin D'nin homologudur. v-siklin, siklin bağımlı kinaz 6'yı (cdk6) cdk inhibitörlerine karşı dirençli hale getirir. Bununla birlikte, hücrelerdeki v-siklinin, çoğalma stresine ve DNA hasarlarında büyüme durmasına ve bazı durumlarda apoptoza yol açtığından KS'deki patojenik rolünü kesin olarak tanımlamak son derece zordur. v-FLIP, hücreSEL FLIP homologu olarak bilinir. HücreSEL FLIP'lerin Fas aracılı kaspaz aktivasyonunu inhibe ettiği ve Fas aracılı apoptosise direncin arttırdığı bilinmektedir. Kaposin lokusu, en kompleks ve anlaşılması en zor latent proteinler olan Kaposin A, Kaposin B ve Kaposin C olmak üzere bilinen üç farklı protein kodlar. Kaposin A ufak bir transmembran proteindir ve büyüme regülasyonunda sinyal yollarında yer almaktadır. Kaposin B proinflamatuvar mikroçevreyi oluşturmaktadır. Kaposin transkripsiyon birimi ayrıca 12 pre-miRNA'yı kodlar. Bu pre-miRNA'lar 18 olgun miRNA'ya neden olabilir. Bu miRNA'lardan bazıları, negatif bir şekilde etkileyebilecekleri latent-litik anahtarın modülatörleri olarak işlev görmektedir. Birkaç KSHV miRNA'sının anjiyogenezin bilinen bir antagonisti olan trombospondini düşürdüğü bulunmuştur ve bu nedenle KS patogenezinde önemli olan yeni damar oluşumuna katkı sağlar [3].

*Litik fazda*, hemen hemen tüm viral genlerin ifadesi, geçici olarak düzenlenmiş bir kaskatta aktive edilir; enfeksiyöz viral soyu üretilir ve enfekte olmuş hücre öldürülür. Latent faz irreversibl değildir. Viral DNA'nın tam komplemanı çekirdekte tutulduğu için, uygun koşullar altında viral gen ekspresyonunun ikinci programı, litik replikasyon, aktive edilebilir. Litik döngüsündeki birçok gen, parakrin sinyallemesine katkıda bulunmak için aday olarak önerilmiştir. Birincisi, virüsün kendisi, bazıları açıkça pro-inflamatuar olan aktif sinyalleme molekülleri olan birkaç salgılanmış proteini kodlar.

Bunların başında, yüksek afiniteli IL-6 reseptörü ile etkileşime girmeden doğrudan sinyal verebilen hücresel IL-6'nın bir homologu olan v-IL-6'dır. v-IL-6 sinyal yolağı, özellikle de vasküler yeniden biçimlendirmeyi ve vasküler geçirgenliği arttırdığı bilinen bir protein olan anjiyopietin 2'nin üretimi ile anjiyogenik programı düzenler. Lenfositlere önemli etkiler yapan üç CC kemokin homologu (vCCL1, vCCL2 ve vCCL3) KSHV tarafından kodlanmıştır. Viral kemokinler, endotel hücre göçünü teşvik ederek, VEGF üretimini artırarak, angigenezisi uyararak mikrovasküler yapıyı etkileyebilir. ORF-74 bölgesiyle kodlanan “*viral G-protein-coupled-receptor*” (v-GPCR), VEGF, anjiogenin ve anjiopietin 2 gibi vasküler permeabiliteyi artıran, yeni damar oluşumu ve şekillenmesinde görev alan anjiyogenik faktörleri indükler [3].

## **2.4. KAPOSİ SARKOMUNUN KLİNİK/EPİDEMİYOLOJİK ALT TİPLERİ**

### **2.4.1 Klasik (Avrupa) Tip Kaposi Sarkomu**

Daha çok 50 yaş üzerindeki erkeklerde gözükür. Yahudilerde ve Akdeniz ülkelerinde insidansı yüksektir. Tipik olarak distal alt ekstremitelerde unilaterale veya bilateral olarak başlar. Zaman geçtikçe lezyonların sayısı artar ve proksimale doğru ilerler. Hastada yama, plak ve noduler olmak üzere farklı evrelerde lezyonlar izlenebilir. Klasik tip KS'de klinik seyir görece indolenttir. Lezyonlardan bir kısmı gerilerken, diğer bir kısmı progrese olabilir. Bununla birlikte, klasik KS formu olan hastaların üçte birinden fazlasının, genellikle hematopoietik kökenli olmak üzere ikinci bir primer neoplazm geliştirdiğini bilmeliyiz [32].

### **2.4.2 Afrikan (Endemik) Tip Kaposi Sarkomu**

Yine erkeklerde daha fazla görülür ama klasik tip KS'ye göre daha genç popülasyonu etkiler. Çocuklar da buna dahildir. Noduler, florid, infiltratif ve lenfadenopatik olmak üzere 4 klinik alt gruba ayrılmıştır. Noduler grup, sınırlı sayıda kutanöz nodüllerle açığa çıkar ve klinik seyri indolenttir. Florid ve infiltratif gruplar, bir ve ya daha fazla ekstremitede geniş deri lezyonları ile daha agresiftir ve genellikle kemik tutulumu ile ilişkilidir. Lenfadenopatik tip, çocuklarda lenf nodu tutulumu genellikle tek bulgusu olup ve eşlik eden cilt tutulumu olan genç erişkinlerde ortaya çıkar [32].

### **2.4.3 AIDS İlişkili (Epidemik) Kaposi Sarkomu**

KS'nin yaygın ve daha agresif formudur. Homoseksüel erkekler vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bunun dışında kalan kısmı, intravenöz ilaç kullanlar ve AIDS için risk

faktörü taşıyan bireyler oluşturmaktadır. Çok nadir görülen ancak hepsi, HIV Tip 1'e serolojik antikor titrelerine sahiptir. Erken lezyonları, küçük, pembe veya açık mor renklidir. Genellikle vücudun üst yarısını tutar [32]. Olguların yarısından fazlasında iç organ tutulumu vardır [25].

#### 2.4.4 İatrojenik Kaposi Sarkomu

Bu grup, transplantasyon sonrası kullanılan ilaçlar sonucunda gelişen immunsupresyonla ilişkilidir. Kaposi sarkomu çoğunlukla renal transplant alıcılarında ve nadiren diğer solid organ veya kemik iliği transplantlarından sonra ortaya çıkar. Posttransplant KS, alıcılarda latent HHV8 enfeksiyonunun veya organ vericilerinden elde edilen tümör hücrelerinin reaktivasyonundan kaynaklanabilir. Transplantasyonla ilişkili KS'nin uzun ama agresif bir seyir izlemesi vardır. KS lezyonları immünsüpresif tedavinin kesilmesinden sonra gerileyebilir [1].

**Tablo 1.** Kaposi sarkomunun klinik/epidemiyolojik alt tipleri

<b>Kaposi Sarkomu Tipleri</b>	<b>Klinik Özellikler</b>
Klasik (Avrupa)	Ağırlıklı erkekler, 50 yaş ve üzeri; Yahudi ve Akdeniz kökenliler; distal alt ekstremiteler; nispeten indolent klinik seyir
African (Endemik)	Erkekler; genç yaş dağılımı; noduler, florid, infiltratif, lenfadenopatik subgruplar;
AIDS ilişkili (Epidemik)	Diğer risk gruplarından daha fazla olarak homoseksüel erkekler; vücut üst yarısı; erken lezyonlar, küçük, pembe, açık mor renkli; yaygın
İatrojenik	Organ transplantı alıcıları; yaygın
Nadir varyantlar	Stewart- Treves benzeri sendrom, ipsilateral radikal mastektomiden yıllar sonra gelişir. Lenfanjiyoma benzeri varyant, bül benzeri klinik görünüş

#### 2.5 KAPOSİ SARKOMUNUN HİSTOLOJİK ALT TIPLERİ

Birçok histopatolojist tipik kutanöz KS'leri yama evresinden, plak evresine ve son olarak noduler evreye geliştiğini bilmektedir. Tipik kutanöz KS'ler denildiği zaman



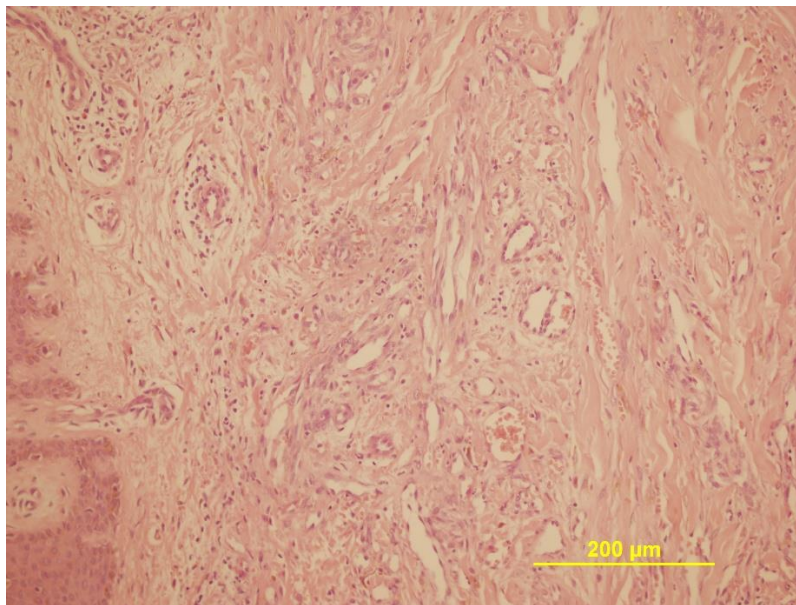
klasik, endemik, AIDS ilişkili ve iatrojenik KS'ler akla gelmektedir. Son yıllarda, KS'nin artan sayıda rapor edilen klinik ve / veya histolojik varyantı ile sonuçlanan bir farkındalık oluşmuştur. Anaplastik KS ve lenfanjiyoma benzeri KS gibi bazı varyantların prognostik önemi olabileceği de önerilmiştir [18].

## 2.5.1 Tipik Kaposi Sarkomlarındaki Progresyon

### 2.5.1.2 Yama Evresi

Kutanöz KS'nin evrimindeki en erken fazı temsil eden yama evresi KS, en büyük tanı zorluklarına neden olan histolojik varyanttır. Erken dönemde, retiküler dermiste değişken lenfosit baskın plazma hücresi içeren perivasküler enflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Daha yakından incelendiğinde, yeni oluşan yarıklar benzeri ya da biraz pürüzlü vasküler boşluklardan oluşan, doğal dermal damarların ve kutanöz eklerin yakın çevresinde daha göze çarpan vasoformatif sürecin işaretleri vardır. Doğal mikroskopik vasküler yapıların daha fazla ektatik neoplastik kanalların lümenlerine açılması, karakteristik 'promontor işareti' ile sonuçlanır. Dermisin lezyondan etkilenen kısmında, ince kollajen lifler ile ayrılmış, tek sıralı yassılaştırmış endotel ile döşeli yarıklar şeklinde vasküler yapılar, farklı yoğunluklarda ekstravaze eritrositler, lenfoplazmositer inflamatuvar hücreler ve hemosiderin yüklü makrofajlar gözlemlenebilir. Enflamatuvar hücreler, doğal damarlar ve cilt adneksiyal yapıları etrafında yoğunlaşma eğilimindedir [18].

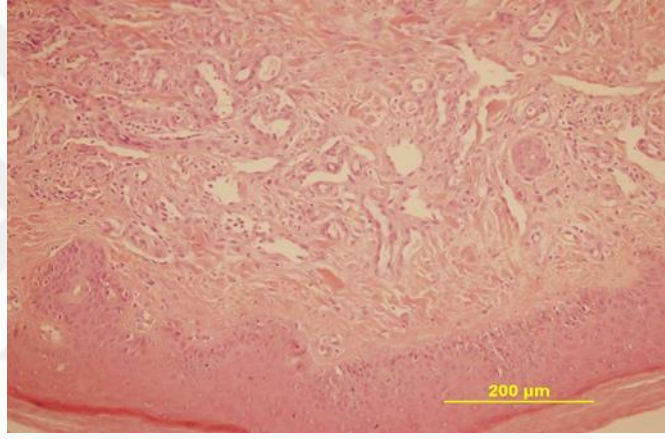
**Fotoğraf 1.** KS olgularımızdan Yama Evresi (H&E, x200)



### 2.5.1.2 Plak Evresi

KS'nin plak aşamasındaki lezyonlarında, histolojik resim daha geniş bir dermal vasküler infiltrat ile karakterize olup, daha büyük bir hüresellik ve bu sürece subkütanöz yağ dokusunun eklenmesi görülür. Lezyonel hücreler daha iğsi olup, gelişigüzel fasiküller halinde düzenlenir. Fasiküller enine kesitte elek benzeri görünüm oluşturur. Mitotik figürler seyrekdir ve önemli bir nükleer veya sitolojik pleomorfizm yoktur. Muhtemelen dejenere eritrositleri temsil eden intra ve ekstrasellüler hyalin globullar sıklıkla görülür. Arka planda plazma hücrelerinden zengin, hemosiderin yüklü makrofajların eşlik ettiği kronik enflamtuar süreç mevcuttur. Serbest hemosiderin pigmenti gözükabilir [18].

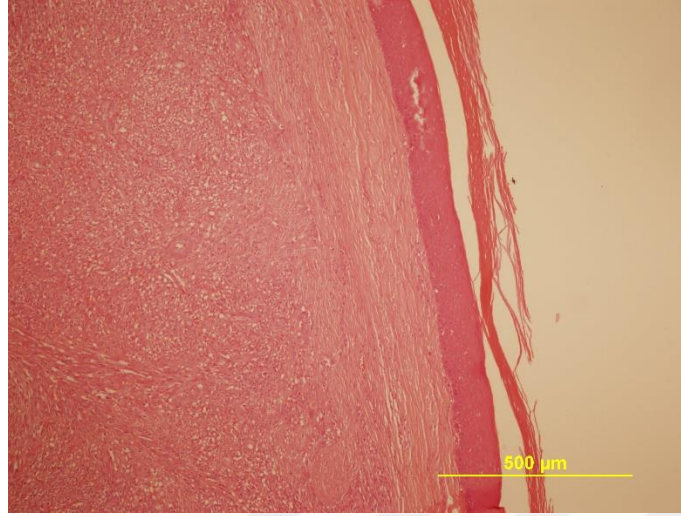
**Fotoğraf 2.** KS olgularımızdan Plak Evresi (H&E, x200)



### 2.5.1.3 Nodüler Evre

KS'nin nodüler formu genellikle tanı güçlüğü çekmez. Bazen, küçük bir ülserde nodüler KS lezyonu, bir piyojenik granüloma ile karıştırılabilir. Fasiküller içinde düzenlenmiş neoplastik iğsi hücrelerin nispeten sınırlı, değişken bir hüresel proliferasyonu ile dermal genişleme gösterir. Eritrositler, iğsi hücreler arasında yarık benzeri kanallar içinde bulunurlar. Dikkatli değerlendirme ara sıra mitoz ortaya çıkarsa da, lezyon hücreleri nispeten monomorfiktir. Hyalin globüller daha belirgindir. Bazı lezyonların çevresinde kavernöz hemanjiomu akla getiren dilate vasküler boşluklar gözlenebilir. Büyük kütanöz nodüller sıklıkla ülserasyona uğrayabilir [18].

**Fotoğraf 3.** KS olgularımızdan Nodüler Evre (H&E, x100)



## **2.5.2 Daha Eski Literatürde Bildirilen Varyantlar**

### **2.5.2.1 Anaplastik Kaposi Sarkom**

Bazen pleomorfik KS olarak adlandırılmaktadır. Anaplastik KS, yüksek lokal agresifliği, derin invazyon eğilimi ve artmış metastatik kapasitesi nedeniyle klinik olarak dikkat çekicidir. Anaplastik KS'de, solid ve sık fasiküler iç hücre proliferasyonunun vasoformatif yapısı kolayca bulunmadığından yanlış tanı için potansiyel vardır. Bu varyant, konvansiyonel nodüler KS'den anlamlı derecede daha yüksek derecede nükleer ve hücresel pleomorfizm gösterir. Nekroz bazen görülür [18].

### **2.5.2.2 Lenfanjiyom Benzeri Kaposi Sarkom**

KS'li dört ana klinikopatolojik grupta rastlanabilen nadir bir varyanttır. Ayrıca, yama, plak veya nodüler evre lezyonlarında lenfanjiyoma benzeri morfoloji oluşabilir. LBKS'nin lenfödematöz KS, büllöz KS ve hiperkeratotik (veya verrüköz) KS ile ilişkili olması muhtemeldir, çünkü KS'nin bu klinik varyantlarına sahip bildirilen hastaların birçoğu deri biyopsisinde LBKS'nin histopatolojik özelliklerini göstermiştir. Bazı vakalarda, LBKS'li hastalar, yaygın ve belirgin lenfödem yanı sıra efüzyonla kendini gösterir. LBKS mikroskobik iki formda görünmektedir. Birincisi, düzensiz, ektatik, anastomoz yapan vasküler kanalların dermal kollajen demetlerini disseke ettiği, benign lenfanjiyosendotelyoma / edinilmiş ilerleyici lenfanjiyom gibi bir lenfatik tümöre histolojik benzerlik ile sonuçlanan bir yama veya plak aşaması lezyonunu içerir. İnce papillalar damarların içinde çıkıntı yapabilir. İkinci formunda, çok daha büyük, iyi

oluşan endotel kaplı boşluklar papiller dermisi ve üst retiküler dermisi işgal eder. Bu lezyon epidermise çok yakın olabilir. Klinik olarak büllöz kütenez lezyonlar olarak gözükebilir [18].

#### **2.5.2.3 Lenfanjektatik Kaposi Sarkom**

Geniş intratümöral ve peritümöral dilate ince duvarlı lenf damarları vardır. Bu ektatik lenfatikler LBKS'de görülenlerden çok daha büyüktür ve daha az düzensiz ve anastomozlaşır. Yüzeysel dermiste bulunan belirgin lenfanjektazi, büllöz bir lezyon ile sonuçlanabilir [18].

#### **2.5.2.4 Büllöz Kaposi Sarkom**

Psödo kabarcıklar ayrıca bu hastalarda yüzeysel dermisi içeren lenfanjektazi ve / veya LBKS'in bir sonucu olarak ortaya çıktığı için daha çok klinik bir terimdir [18].

#### **2.5.2.5 Telenjektatik Kaposi Sarkom**

Uzun süreli immünsüpresif tedavi alan timoma ve myastenia gravisli tek bir erkek olguda ortaya çıkan bir varyanttır. Bu vakadaki histopatoloji, belirgin arka plan vasküler ektazisi olmayan nodüler KS'nin genel özelliklerini gösterdi [18].

### **2.5.3 Güncel Varyantlar**

#### **2.5.3.1 Hiperkeratotik (Verrüköz) Kaposi Sarkom**

KS'nin nadir klinikopatolojik bir varyanttır. AIDS hastalarındaki KS ile ilişkili lenfödemle bağlantılıdır. Sıklıkla fibrotik epidermisin üzerine yerleşen verrüköz epidermal akantoz ve hiperkeratoz vardır. Zaman zaman, LBKS'de verrüköz epidermal değişiklikler meydana gelebilir. Kronik lenfödem, dermis boyunca kalın duvarlı lenf damarları, kan damarları ve fibroblastik aktivite artışı ile birlikte verrükiform epidermal hiperplazi ve hiperkeratoza yol açabilir [18].

#### **2.5.3.2 Keloidal Kaposi Sarkom**

Bu tanımlama 1994'te bildirilen üç vakadan oluşmaktadır. Keloid ile belirgin bir benzerlik gösteren yoğun, hyalinize kollajen ile belirgin dermal genişleme vardır. Bu olağandışı varyasyonda sitokinlerin keloidal stromal değişikliklerin gelişiminde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Dermal skar ile çok karışması açısından önem taşımaktadır [18].

### **2.5.3.3 Mikronodüler Kaposi Sarkom**

Mikronodüler KS, retiküler dermiste küçük, kapsüllenmemiş, sınırlı bir iğsi hücre proliferasyonu karakterize, son zamanlarda tarif edilen bir nodüler KS varyantıdır [18].

### **2.5.3.4 Pyojenik Granülom Benzeri Kaposi Sarkom**

Küçük, yüzeysel olarak yerleşmiş nodüler veya mikronodüler KS lezyonları kabarık olabilir ve böylece periferik epidermal yakanın gelişmesini sağlayabilir. Travma sonrası gelişen ülserasyon, enflamasyon klinik olarak lezyonu pyojenik granülom ile karıştırtabilir [18].

### **2.5.3.5 Ekimotik Kaposi Sarkom**

İntradermal KS proliferasyonuna geniş eritrosit ekstrasvazasyonu eşlik eder. Belirgin purpura genellikle KS'nin altta yatan histolojik özelliklerini gizler. Biyopsi örneklemsinde intralezyonel hemaoraji ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır. Klinik olarak, AIDS ile ilişkili KS'nin bu varyantı, ekimotik veya pityriazis benzeri yamalar ile kendini gösterir [18].

### **2.5.3.6 İnvasküler Kaposi Sarkom**

Yalnızca altı vaka bildirilmiş olup bunların dördü klasik tip KS diğer ikisi AIDS ilişkili KS'dir. Bu küçük seride histolojik inceleme, sadece invasküler solid, KS iğsi hücre proliferasyonunu gösterdi. İmmunhistokimyasal boyalar SMA (smooth muscle aktin) ve desmin ile iğsi hücre proliferasyonun damar içinde olduğu gösterilmelidir. Ayırıcı tanıda invasküler papiller endotelyal hiperplazi, intravenöz piyojenik granülom, invasküler fasiit, papiller intralenfatik angioendotelyoma (Dabska tümör) ve invasküler myoperisitoma olmalıdır [18].

### **2.5.3.7 Glomerüloid Kaposi Sarkom**

Glomerüloid KS, KS lezyonlarında veya KS lezyonları içindeki alanlarda, nispeten sınırlı, konjuge glomeruloid vasküler yapıları tanımlamak için kullanılır [1].

### **2.5.3.8 Pigmente Kaposi Sarkom**

Nadir gözlenen başka bir varyanttır. Genellikle anaplastik KS'de KS iğsi hücreleriyle karışık artmış sayıda melanin yüklü dentritik hücrelerden oluşmaktadır [1].

### 2.5.3.9 Gerileyen Kaposi Sarkom

AIDS ilişkili KS olgularında yüksek aktif antiretroviral tedavi (HAART) sonrası veya tüm KS olgularında kemoterapi sonrası lezyonun gerilemesiyle karakterizedir. Klinikte kırmızı-mor renkte görünen lezyonlar tedavi sonrası turuncu-kahverengi maküler lezyon görünümünü alır. Histopatolojik olarak işsi hücrelerin sayısının oldukça azalması ve/veya işsi hücrelerin yok olması en önemli bulgudur. KS ile ilişkili olmayan damarlarda proliferasyon ve bu damarların çevresinde lenfoplazmositer inflamatuvar hücre infiltrasyonu gerilemekte olan KS’de gözlenen diğer histopatolojik bulgulardır. Ayrıca hemosiderin yüklü makrofajlar ve dermal fibrozis gözlenebilir [18].

**Tablo 2.** Kaposi sarkomunun histolojik alt tipleri

<b>Kaposi Sarkomu Histolojik Alt Tipleri</b>	
<i>Tipik Kaposi Sarkomlarındaki Progresyon</i>	<i>Diğer Histolojik Varyantlar</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yama evresi</li><li>• Plak evresi</li><li>• Nodüler evre</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anaplastik</li><li>• Lenfanjiyom benzeri</li><li>• Lenfanjiektatik</li><li>• Büllöz</li><li>• Telanjiektatik</li><li>• Hiperkeratotik (verruköz)</li><li>• Keloidal</li><li>• Mikronodüler</li><li>• Pyojenik granülom benzeri</li><li>• Ekimotik</li><li>• İntravasküler</li><li>• Glomerüloid</li><li>• Pigmente</li><li>• Gerileyen</li></ul>

## 2.6 KAPOSİ SARKOMUNDA AYIRICI TANI

HIV enfeksiyonu ve transplantasyon gibi klinik öyküler KS tanısı için önemlidir. Klinik öykü yanısıra kutanöz KS lezyonlarının histolojik alt tipleri ve histolojik evrelerine göre ayırıcı tanıda alınması gereken lezyonlar değişkendir.

Yama evresi kutanöz KS'de targetoid hemosiderotik hemanjiom, fibröz histiositom ve interstisyel granüloma annulare ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır.

Plak evresi kutanöz KS'nin histolojik ayırıcı tanısı kümelenmiş anjiyomu, targetoid hemosiderotik hemanjiyomu, mikrovenüler hemanjiyomu ve akroanjiodermatiti içerir.

Nodüler evre KS ile potansiyel olarak karıştırılabilen lezyonlar arasında, basiller anjiomatozis, diğer vasküler tümörler (örneğin, iğsi hücreli hemanjiyom ve Kaposiform hemanjioendotelyoma), fibrohistiyositik tümörler (örneğin, hücreli, anjiyomatoid ve fibröz histiositomun atipik varyantları ve dermatofibrosarkom protuberanslar), gerileyen dermal fasiit, iğsi hücreli melanom ve diğer birkaç iğsi hücreli mezenkimal neoplazmlar (örneğin, kutanöz leiomyosarkom) sayılabilir.

Anaplastik KS'nin diğer yüksek dereceli sarkomlardan (örneğin, leiomyosarkom, iğsi hücreli rabdomiyosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, fibrosarkom), amelanotik iğ hücreli melanomdan ve iğsi hücreli karsinomdan ayırt edilmesi gerekmektedir. Pigmente anaplastik KS, özellikle akrall alanlarda mevcut olduğunda melanomu taklit edebilir.

Lenfanjiyoma benzeri KS, lenfanjiyoma sirkumskriptum ya da lenfanjiyoendotelyoma / edinsel progresif lenfanjiyoma gibi başka benign lenfatik tümörlere benzemektedir.

Telanjiektazik KS mimari düzenlemesi, kavernöz hemanjiomun nadir görülen varyantı sinüzoidal hemanjiyomu taklit edebilir.

Keloidal KS, gerçek bir keloid skarı ile karıştırılabilir.

Pyojenik granülom benzeri KS, üzeri özellikle travmatize ve ülserle ise gerçek pyojenik granülom ile karışabilir.

İntravasküler KS'nin ayırıcı tanısı intravasküler papiller endotelial hiperplazi, intravenöz piyojenik granülom, intravasküler fasiit, papiller intralenfatik anjiyoendotelyoma (Dabska tümörü) ve intravasküler miyoperistoma'yı içerir.

Son olarak, tedaviye yanıt verdiği (önceki herhangi bir klinik bilgi olmaksızın) ve gerileyen KS lezyonları klinik olarak ve histolojik olarak pigmente purpurik dermatit olarak yanlış tanı alabilir.

## **2.7. KAPOSİ SARKOMUNDA İMMUNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER**

İmmunhistokimyasal çalışma, KS tanısının netleştirilmesi için kolay bir yoldur ve zaman açısından yarar sağlamaktadır.

### **2.7.1 HHV-8 LANA-1 (latency- associated nükleer antijen 1)**

LANA-1, viral kromozomun konakçı hücreye tutunmasını sağlar. İmmunreaktivitesi noktalı nükleer boyanma tarzındadır. Morfolojik görünümün piyojenik granülom ve anjiyosarkom gibi diğer vasofomatif lezyonları taklit ettiği durumlarda HHV8 LANA-1 immunhistokimya uygulanması gerekebilir. HHV8 LANA-1 ayrıca değerlendirmesi zor yama-aşaması KS'de ve KS olağandışı topografik bölgelerde ortaya çıktığında da tanısız olarak yararlıdır. Bu antikörün KS'de sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. İlginç bir şekilde, HHV8 LANA-1 immünoreaktivite paterni, yoğunluk ve dağılımda değişken olabilir [33]. İmmünohistokimyasal vasküler belirteçlerin (CD31 veya CD34) ve lenfatik işaretlerin (D2-40) kullanılması, KS'nin teşhis edilmesinde LANA-1 kadar spesifik değildir [1].

### **2.7.2 CD31**

Geniş spektruma sahip bir endotelial markerdir. Endotelial hücreler tarafından transmembran glikoprotein olarak üretilir. Vasküler neoplazmların tanısında kullanılmaktadır. Malign ve benign vasküler tümörlerde %90'ını aşan tanısız sensitivitesiyle endotelial farklılaşmada yüksek etkili bir belirteçtir. Endotel hücrelerine ek olarak makrofajlar tarafından üretilir. Çeşitli tümörlerde neoplastik hücrelere makrofajlar eşlik edebilir. Bu yüzden CD31 pozitifliğinde neoplastik hücre ve makrofaj ayrımı yapılmasında dikkatli olunmalıdır [34].



### **2.7.3 CD34**

CD34 antijeni başlangıçta transmembran hücre yüzeyi glikoproteini olarak hematopoetik kök hücrelerinde tanımlanmıştır. CD34, kemik iliği hematopoetik öncül hücrelerde, endotelial hücrelerde ve interstisyel dentritik hücreler tarafından ifade edilir. CD34 ekspresyonu, endotelial farklılaşma belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Vasküler tümörlerin tanımlanmasında kullanışlıdır. CD34, CD31'e göre vasküler tümörlerde daha az spesifiktir. CD34, çeşitli mezenkimal tümörlerde ( soliter fibröz tümör, dermatofibrosarkom protuberans, gastrointestinal stromal tümör, sinir kılıfı tümörleri, lipomatöz tümörler) immunreaktiftir. CD34, endotelial farklılaşmayı göstermek amacıyla CD31 ve FLI-1 gibi daha spesifik vasküler belirteçlerle birlikte kullanılır [34].

### **2.7.4 D2-40**

D2-40, podoplanin olarak bilinen transmembran glikoproteini ile reaksiyon veren bir monoklonal antikordur. Podoplanin glomerüler epitelyal hücrelerde (podositler), fetal testis germ hücrelerinde, Tip 1 alveolar hücrelerde, koroid pleksus epitel hücrelerinde ve mezotelial hücrelerde bulunur. Podoplanin, seçici olarak lenfatik endotelial hücrelerde ifade edilir ve lenfatik damarların gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Arter, ven ve kapilleri içeren kan damarlarındaki endotel hücrelerinde podoplanin üretilmediği için D2-40 ile reaksiyon vermezler. Vasküler tümörler arasında lenfatik endotelial farklılaşmanın izlendiği ve podoplanin eksprese edilen lenfanjiyoma, hemanjiyotelyoma, Kaposi sarkomu ve anjiyosarkomların alt tiplerinde D2-40 reaksiyonu gözlenmiştir. Hemanjiyomlar, lenfatik endotelial soydan olmadığı için D2-40 negatiftir. D2-40'ın schwannom, epitelyal malign periferik sinir kılıfı tümörü, folliküler dentritik hücre tümörleri gibi iğsi hücreli yumuşak doku tümörlerinde pozitifliği rapor edilmiştir [34].

### **2.7.5 FLI-1 ( friend leukemia virus integration-1 )**

Ewing sarkomunun/ primitif nöroektodermal tümör (PNET) patogenezinde yer alan transkripsiyon faktörlerinin ETS(eksternal transkribe edilen aralık) ailesinin bir üyesidir. Ewing sarkomunun ayırıcı tanısında yaygın olarak bulunan küçük yuvarlak hücreli neoplazmların önemli bir alt kümesinin, lenfoblastik lenfoma, Merkel hücreli karsinom, az differansiye sinovial sarkom, olfaktor nöroblastom ve desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör dahil olmak üzere değişen derecelerde FLI-1 ifade ettiği gözlenmiştir.

Normal dokular içerisinde arterial, ven ve lenfatik damarlarda endotelde boyandığı gösterilmiştir. FLI-1 ayrıca endotelial farklılaşma için bir belirteç olarak ve benign ve malign vasküler tümörlerin tanımlanması için kullanılmıştır. Bu bağlamda FLI-1'in tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü diğer endotelial işaretleyicilerinkinden daha fazladır [34].

### **2.7.6 PROX-1 ( prospero homeobox protein 1 )**

Prox-1, lenfatik vasküler farklılaşmada, embriyonik gelişim sırasında önemli bir rol oynayan bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Lenfatik endotelial hücreler için ilk tanımlanmış nükleer işaretler ve spesifik ve duyarlı lenfatik bir işaret olarak kabul edilir. Lenfatik farklılaşmada "ana kontrol geni" olarak adlandırılrsa da, kan vasküler endotelini lenfatik endotelial hücre fenotipine yeniden programladığı için, Prox-1'in vasküler tümör oluşumunda rolü açık değildir [6].

## **2.8. KAPOSİ SARKOMLARINDA TEDAVİ**

Her ne kadar antiretroviral tedavinin (cART) başarısı HIV ile enfekte hastalarda AIDS-KS insidansını önemli ölçüde azaltmış olsa da; bu tümör, düşük veya saptanamayan HIV yükü ve 300 CD4 T-hücresi / mm<sup>3</sup>'ten büyük CD4 sayımları olan cART hastalarında ortaya çıkabilir. KSHV ile ilişkili hastalıklara yönelik tedavilerin çoğu, KSHV'nin anahtar etiyolojik ajan olarak bulunmasından önce geliştirilmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda patogenezdeki rolüne dair artan bilgiler, KSHV biyolojisinde önemli olduğu gösterilen KSHV'nin kendisini, özel enfekte olmuş hücreleri veya önemli hücresel yolları hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin tasarlanmasını sağlamıştır. Uzun süredir uygulanan tedavi seçenekleri kanser kemoterapisine dayanmaktadır ve doksorubisin veya daunorubisin, vinkristin, bleomisin ve etoposidin lipozomal formülasyonlarının tek bir ajan olarak veya kombinasyon halinde, ikinci bir tedavi seçeneği olarak da taksol ile kullanılmasını içerir. Radyoterapi veya cerrahi de bazen izole lezyonlar için kullanılır. Transplantasyon alıcılarında immün baskılanmanın azaltılması, transplantasyon sonrası KS'yi sıklıkla iyileştirir ve cART yukarıda belirtilen istisnalar dışında AIDS-KS insidansı üzerinde büyük bir etki yaratmıştır. KSHV'ye karşı şu anda mevcut olan "doğrudan etkili antiviraller" tek başına, diğer herpesvirüslere karşı geliştirilmiş olan KSHV DNA polimeraz inhibitörleridir ve KSHV'ye karşı aktivitesi olanlar gansiklovir, cidofovir ve foscarnettir. CMV (cytomegalovirus) hastalığı için

gansiklovir ile profilaktik tedavi, AIDS hastalarında KS insidansının azalması ile ilişkilidir. KSHV patogenezinin daha iyi anlaşılmasına dayanan yeni bir tedavi seçeneğinin bir örneği, transplantasyon sonrası KS hastalarını rapamisin içeren bir immün baskılayıcı rejime çevirmenin KS lezyonlarını kontrol edebileceğidir [13].



### 3- GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Olgu Seçimi

Araştırma için Ocak 2006 – Haziran 2018 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalında Kaposi Sarkom tanısı almış hastaların tamamı seçildi.

Bu hastalara ait patoloji bölümü arşivindeki preparatlar tekrar değerlendirildi ve immunhistokimyasal çalışma için uygun preparatlar tespit edildi. Seçilen preparatların blokları, blok arşivimizden çıkarılıp mikrotom cihazları kullanılarak 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitlere immunhistokimyasal boyama cihazı kullanılarak CD34, CD31, FLI-1, Prox-1, HHV8 ve D2-40 ile immunhistokimyasal çalışma yapıldı.

Boyama sonuçları iki patolog tarafından ışık mikroskopunda çift kör olarak boyanma varlığı/ yokluğu, şiddeti ve yüzdesi göz önüne alınarak semikantitatif olarak değerlendirildi. Kaposi sarkom evrelerine göre boyanma varlığı ve boyanma dereceleri karşılaştırarak istatistiksel çalışma yapıldı.

#### 3.2. İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirilmesi

Seçilen toplam 80 olguya ait dokuların tümü tamponlanmış %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklanmıştı. Seçilen olguların en iyi histomorfolojiyi temsil etmesine ve seçilen blokların kesit alındığında dokunun bitmeyecek şekilde yeterli olmasına dikkat edilmiştir.

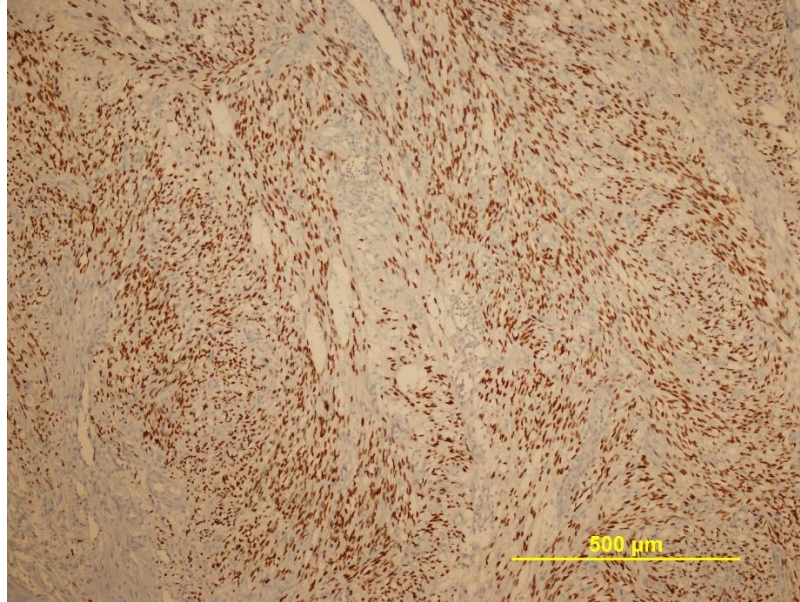
Seçilen bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak CD31 ( JC70, mouse monoclonal antibody, Ref: 760-4378, 0,66 mikrogram / ml, Cell Marque), CD34 (QBend/10, primary antibody, Ref: 790-2927, 5ml ( ~ 0,8 mikrogram / ml), Ventana Medical System), FLI-1 ( mouse antibody, clone: G146-2222, Ref: BSB5520, 7ml, BioSB), HHV8 ( 13B10, mouse monoclonal antibody, Ref: 760-4260, 0,05 mikrogram / ml, Cell Marque), D2-40 ( Podoplanin, monoclonal antibody, Ref: 760- 4395, 0,05 mikrogram / ml, Cell Marque), Prox1 ( ab199359, 100 mikrolitre, 0,473 mg/ml, abcam) antikorları ile laboratuvarımızda bulunan otomatik immunhistokimya cihazında ( Ventana, BenchMark, Ultra) boyama yapıldı.

Sonuçlar Olympus BX51 ( Olympus, USA, 1999) ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

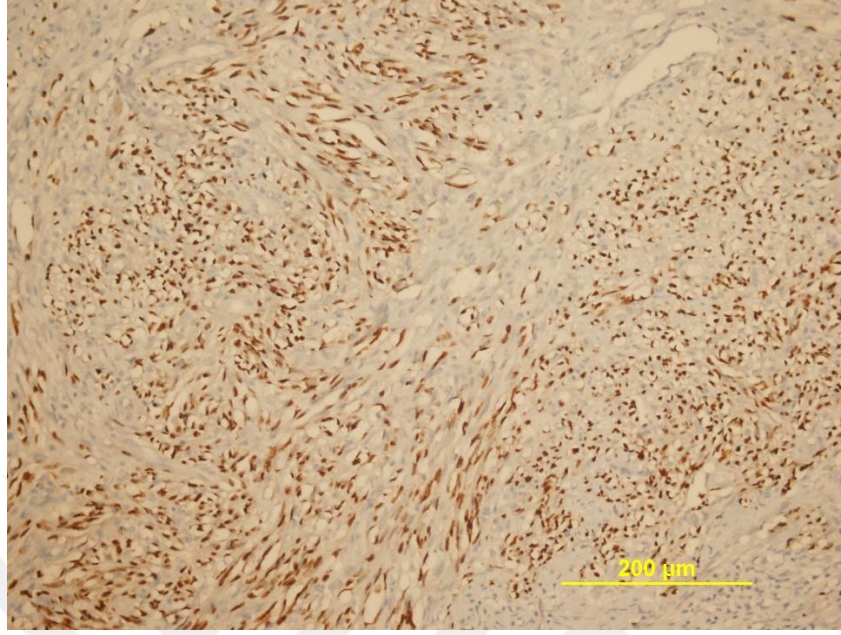
İmmunhistokimya çalışma yapılan tüm kesitler iki gözlemci tarafından değerlendirildi. CD31, CD34 ve D2-40 ( podoplanin) için tonsil dokusu, Prox1 için fetal kalp kası dokusu, FLI-1 için hemanjiyom tanısı almış doku, HHV8 için KS tanısı almış doku pozitif kontrol kabul edildi. Negatif kontrol çalışmasında primer antikor yerine non-immun serum kullanıldı.

Seçilen her bir bloktaki tümörlü alanlarda boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi semikantitatif olarak yapıldı. CD31, CD34, D2-40, FLI-1, Prox1 ve HHV8 immunhistokimyasal değerlendirmesi pozitif hücre yüzdesine göre ölçeklendirilmiştir: Negatif ( boyanma yoksa), Fokal Pozitif ( < %10 boyanma), Diffüz Pozitif ( > %10 boyanma). FLI-1, HHV8, Prox1 ile ilgili sadece nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. CD31, CD34 ve D2-40 için sitoplazmik boyanma kabul edilmiştir. FLI-1, HHV8 ve Prox1 'de nükleer boyanma; noktalanma tarzında ise zayıf, homojen ise kuvvetli kabul edildi. CD31, CD34 ve D2-40'da boyanma şiddeti (zayıf – kuvvetli), sitoplazmik boyanma yoğunluğuna bağlı olarak semikantitatif yapılmıştır.

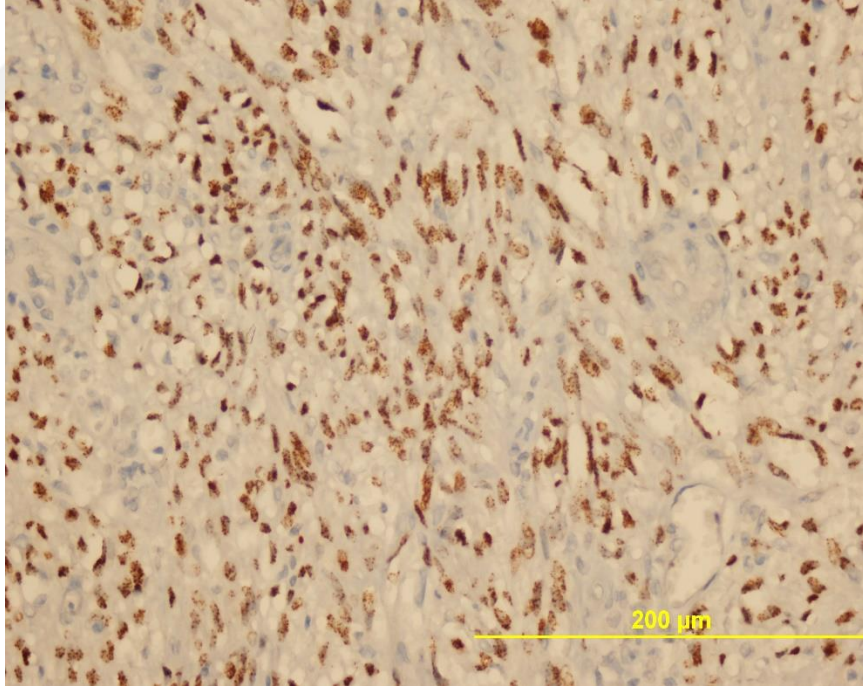
**Fotoğraf 4.** KS olgularımızda (nodüler evre) Prox1 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x100)



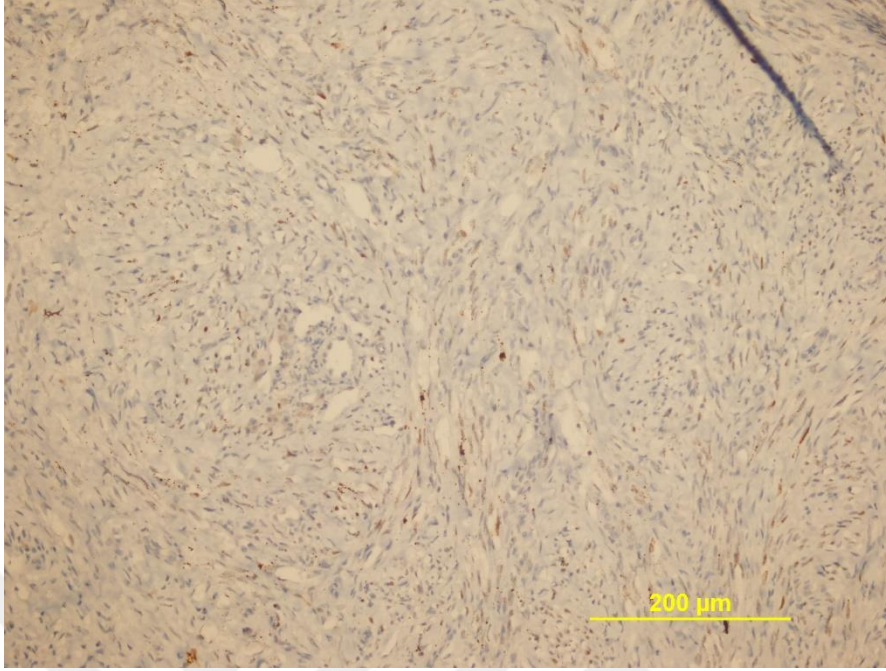
**Fotoğraf 5.** KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200)



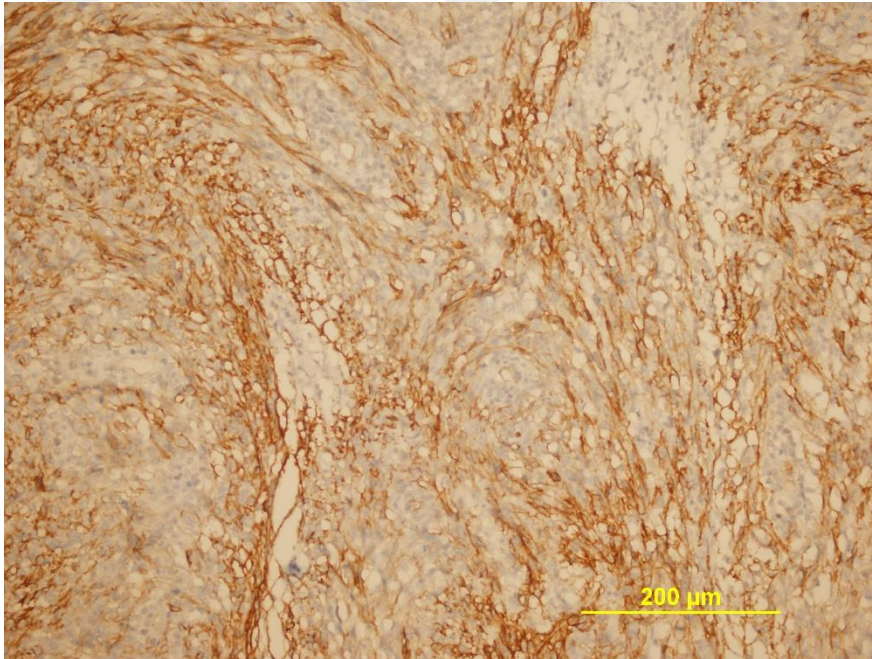
**Fotoğraf 6.** KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x400)



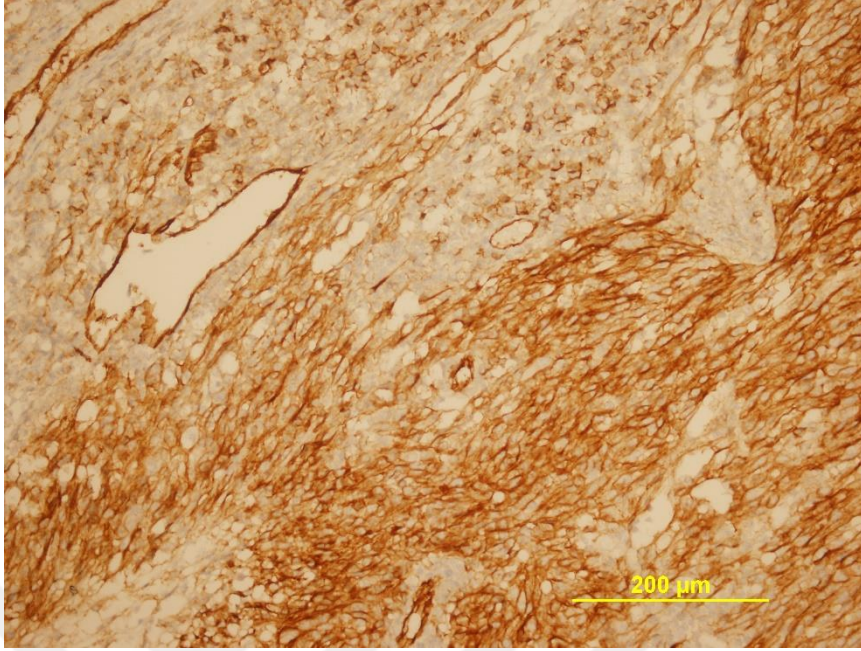
**Fotoğraf 7.** KS olgularımızda (nodüler evre) HHV8 ile fokal ve zayıf boyanma (DAB, x200)



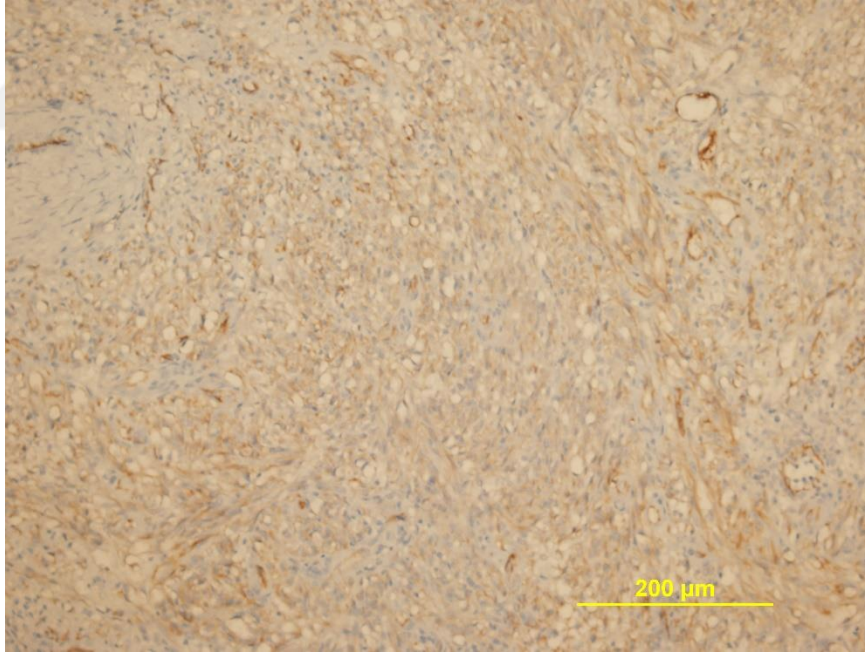
**Fotoğraf 8.** KS olgularımızda (nodüler evre) CD34 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200)



**Fotoğraf 9.** KS olgularımızda (nodüler evre) CD31 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200)

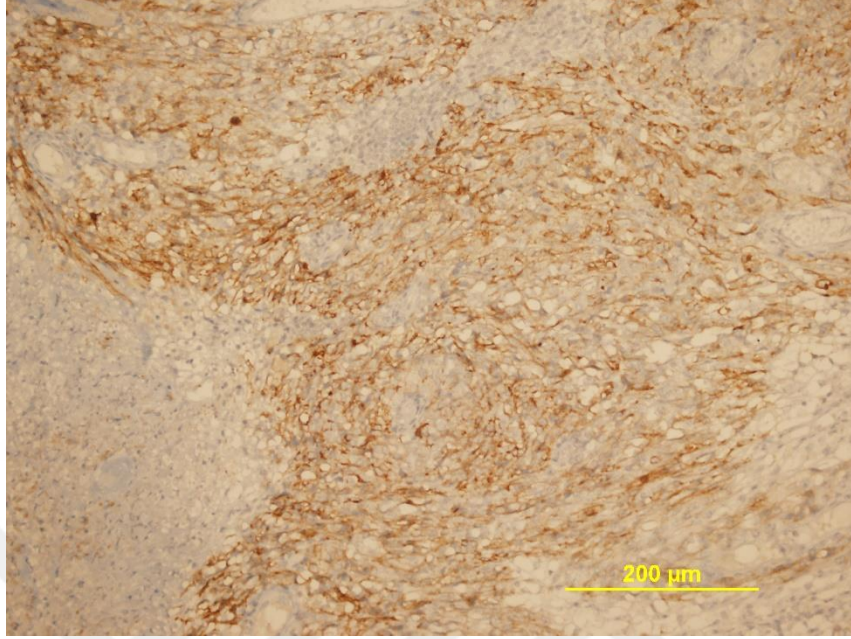


**Fotoğraf 10.** KS olgularımızda (nodüler evre) CD31 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200)

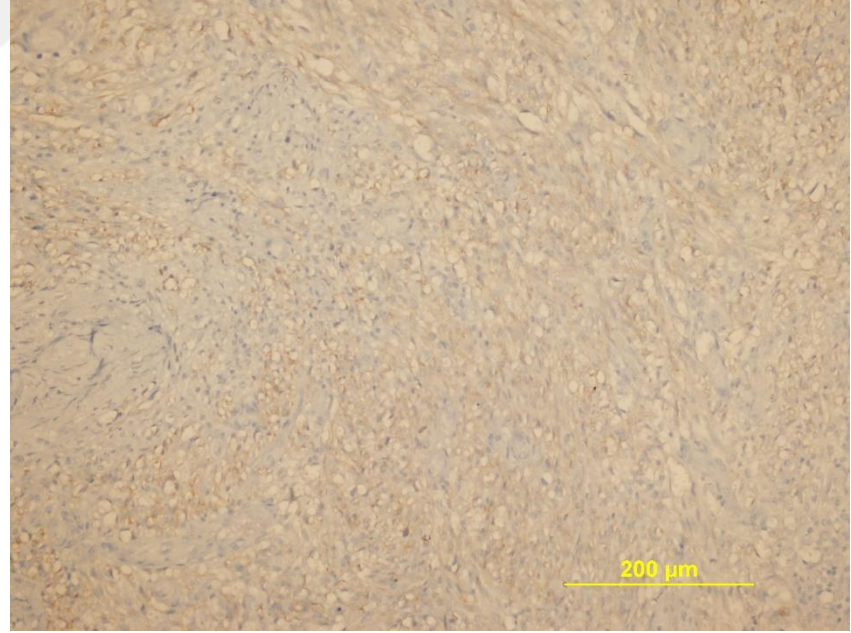




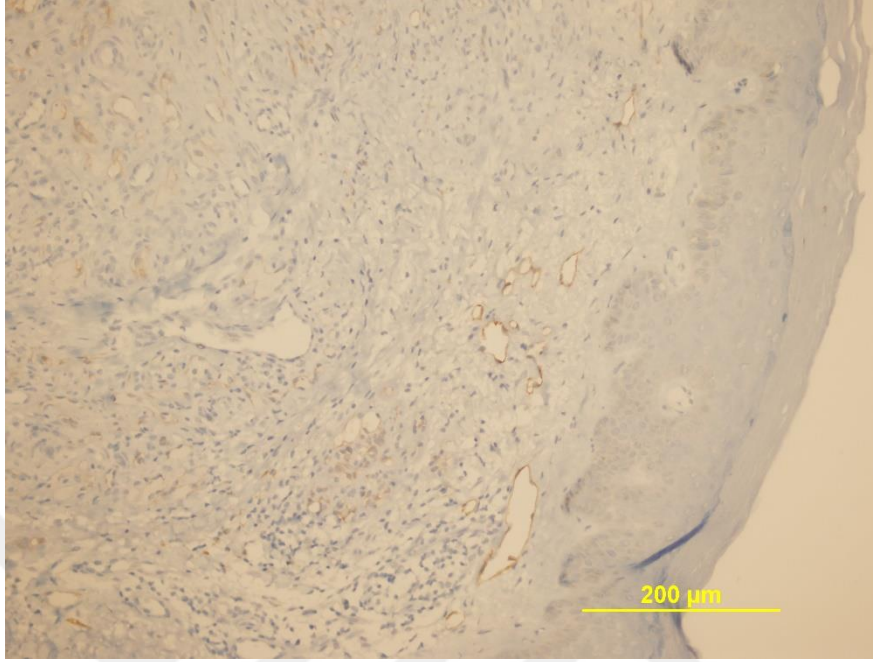
**Fotoğraf 11.** KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200)



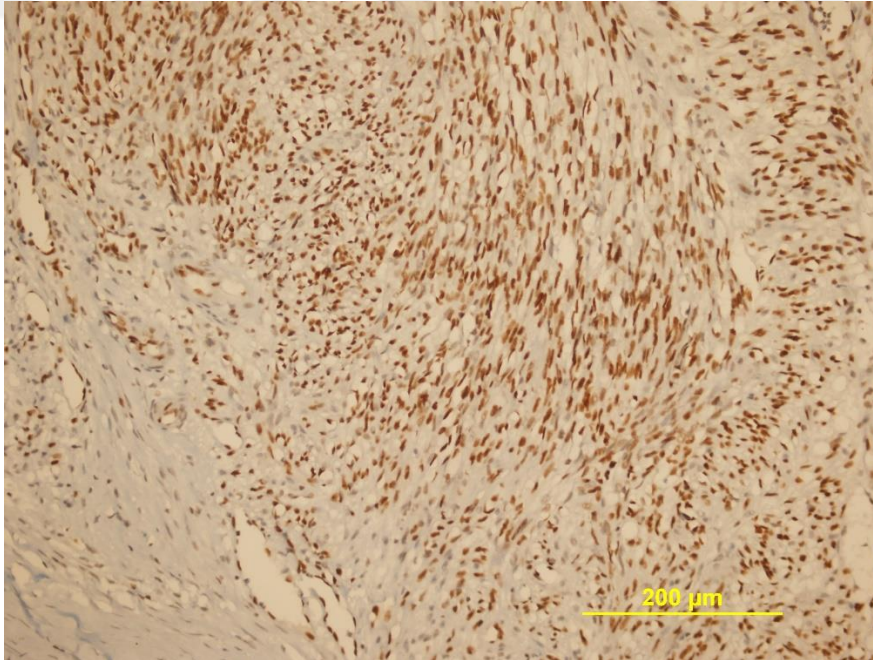
**Fotoğraf 12.** KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200)



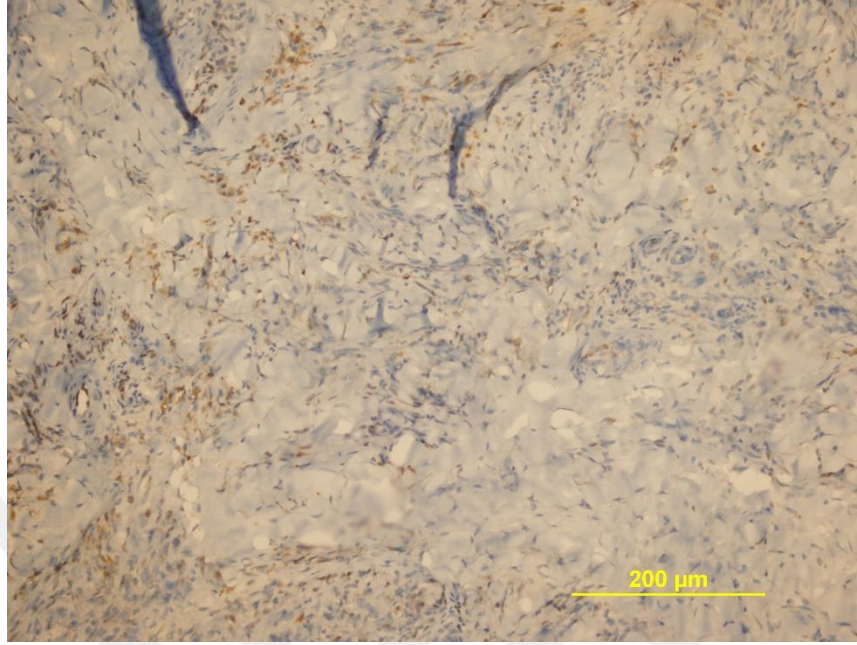
**Fotoğraf 13.** KS olgularımızda (nodüler evre) D2-40 ile fokal ve zayıf boyanma (DAB, x200)



**Fotoğraf 14.** KS olgularımızda (nodüler evre) FLI-1 ile diffüz ve kuvvetli boyanma (DAB, x200)



**Fotoğraf 15.** KS olgularımızda (nodüler evre) FLI-1 ile diffüz ve zayıf boyanma (DAB, x200)



### 3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında ‘ SPSS for Windows’ programı ile yapıldı. KS evrelerine, çalışılan immünohistokimyasal boyaların ( CD31, CD34, D2-40, FLI-1, Prox1, HHV8) diffüz-fokal ile kuvvetli- zayıf boyanma paternlerine ve lezyonların lokalizasyonlarına göre hasta sayısı dağılımlarında tanımlayıcı istatistik yöntemi kullanılmıştır. CD31, CD34, D2-40, FLI-1, Prox1 ve HHV8’ in KS evrelerine göre boyanma şiddetleri ( zayıf – kuvvetli), boyanma yaygınlığı (fokal - diffüz) Ki-kare testinden yararlandırıldı. Ayrıca bu immünohistokimyasal boyaların KS evrelerine göre boyanma paternleri ( şiddetleri ve yaygınlıkları) karşılaştırılırken yine Ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma ve ortanca olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı. Ki-kare testinde satır yüzdeleri üzerinden karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili boyama karşılaştırmalarında, boyalardan birinin veya her ikisinin de tek değişkeni olduğu durumlarda boyalar arasında anlamlılık düzeyi hesaplanmamıştır. Tablolarda hesaplanmayan p değerleri “-” işareti belirtilmiştir.

Kullanılan immünohistokimyasal boyaların duyarlılığı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{(\%)\text{Duyarlılık}} = \frac{\text{Yeni testin saptadığı hasta sayısı}}{\text{Toplam hasta sayısı}} \times 100$$



#### 4- BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hasta 36-89 yaşları arasında olup, yaş ortalaması 70,85 (standart sapması 11,37) idi. Hastaların 32'si (%40) kadın, 48'i (%60) erkektir. 80 hastanın 55'inde (%68,8) HIV negatif, 25'inde (%31,3) ise HIV serolojisi bakılmamıştır.

Seçilen hastaların Kaposi Sarkomu histolojik progresyon evrelendirilmesine göre dağılımı **Tablo 3**'de özetlenmektedir.

**Tablo 3.** Seçilen hastaların KS histolojik progresyon evrelerine göre dağılımı

KS evreleri	Hasta sayısı	%
Nodüler Evre	45	56,3
Plak Evresi	25	31,3
Yama Evresi	10	12,5
Toplam	80	100

Çalışmamızda kullanılan immunhistokimyasal boyaların duyarlılıkları **Tablo4**'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Çalışmamızda kullanılan immunhistokimyasal boyaların duyarlılıkları

	HHV8	Prox1	D2-40	CD34	CD31	FLI-1
Duyarlılık (%)	98,75	98,75	95	100	100	100

HHV8 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 72 hastadan 42'si (%58,3) nodüler evre, 21'i (%29,2) plak evresi, 9'u (%12,5) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 7 hastadan 3'ü (%42,9) nodüler evre, 3'ü (%42,9) plak evresi, 1'i (%14,3) yama evresi aşamasındadır. Plak evresi aşamasındaki bir hastada negatiftir. HHV8'in boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p>0,05$ ). (**Tablo 5**'te özetlenmiştir.)

HHV8'in duyarlılığı %98,75 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 5.** HHV8 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

HHV-8	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DİFFÜZ POZİTİF	42	21	9	72
%	58,3%	29,2%	12,5%	100,0%
FOKAL POZİTİF	3	3	1	7
%	42,9%	42,9%	14,3%	100,0%
NEGATİF	0	1	0	1
%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

HHV8 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 47 hastadan 22'si (%46,8) nodüler evre, 18'i (%38,3) plak evresi, 7'si (%14,9) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 32 hastadan 23'ü (%71,8) nodüler evre, 6'sı (%18,7) plak evresi, 3'ü (%8,5) yama evresi aşamasındadır. HHV8'in boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,126$ ). (Tablo 6'da özetlenmiştir.)

**Tablo 6.** HHV8 ile boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

HHV8	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ POZİTİF	22	18	7	47
%	46,8%	38,3%	14,9%	100,0%
ZAYIF POZİTİF	23	6	3	32
%	71,8%	18,7%	8,5%	100,0%
NEGATİF	0	1	0	1
%	0%	100%	0%	100%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

Prox1 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 74 hastadan 42'si (%56,8) nodüler evre, 22'si (%29,7) plak evresi, 10'u (%13,5) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 5 hastadan 2'si (%40) nodüler evre, 3'ü (%60) plak evresi aşamasındadır. Nodüler evre aşamasındaki bir hastada negatiftir. Prox1'in boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p= 0,545$ ). (**Tablo7'**de özetlenmiştir.)

Prox1'in duyarlılığı %98,75 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 7.** Prox1 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

Prox1	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DİFFÜZ POZİTİF %	42 56,8%	22 29,7%	10 13,5%	74 100,0%
FOKAL POZİTİF %	2 40,0%	3 60,0%	0 0,0%	5 100,0%
NEGATİF %	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
Toplam %	45 56,3%	25 31,3%	10 12,5%	80 100,0%

Prox1 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 72 hastadan 42'si (%58,3) nodüler evre, 21'i (%29,2) plak evresi, 9'u (%12,5) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 7 hastadan 2'si (%28,5) nodüler evre, 4'ü (%57,1) plak evresi, 1'i (%14,4) yama evresi aşamasındadır. Prox1'in boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,459$ ). (**Tablo 8**'de özetlenmiştir.)



**Tablo 8.** Prox1 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

Prox1	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ	42	21	9	72
POZİTİF %	58,3%	29,2%	12,5%	100,0%
ZAYIF	2	4	1	7
POZİTİF %	28,5%	57,1%	14,4%	100,0%
NEGATİF %	1	0	0	1
	100%	0,0%	0,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

CD34 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 79 hastadan 45'i (%57) nodüler evre, 24'ü (%30,4) plak evresi, 10'u (%12,7) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 1 hasta plak evresi aşamasındadır. CD34'de negatif sonuç olmamıştır. CD34 boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p= 0,328$ ). (**Tablo 9**'da özetlenmiştir.)

CD34'ün duyarlılığı %100 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 9.** CD34 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

CD34	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DİFFÜZ POZİTİF %	45 57,0%	24 30,4%	10 12,7%	79 100,0%
FOKAL POZİTİF %	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Toplam %	45 56,3%	25 31,3%	10 12,5%	80 100,0%

CD34 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 79 hastadan 45'i (%57) nodüler evre, 24'ü (%30,4) plak evresi, 10'u (%12,7) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 1 hasta plak evresi aşamasındadır. CD34'ün boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,328$ ). (**Tablo 10'**da özetlenmiştir.)

**Tablo 10.** CD34 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

CD34	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ	45	24	10	79
POZİTİF %	57,0%	30,4%	12,7%	100,0%
ZAYIF	0	1	0	1
POZİTİF %	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

CD31 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 76 hastadan 43'ü (%56,6) nodüler evre, 23'ü (%30,4) plak evresi, 10'u (%13,2) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 4 hastadan 2'si (%50) nodüler evre, 2'si (%50) plak evresi aşamasındadır. CD31'de negatif sonuç olmamıştır. CD31 boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p=0,598$ ). (**Tablo 11**'de özetlenmiştir.)

CD31'in duyarlılığı %100 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 11.** CD31 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

CD31	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DİFFÜZ POZİTİF %	43 56,6%	23 30,3%	10 13,2%	76 100,0%
FOKAL POZİTİF %	2 50,0%	2 50,0%	0 0,0%	4 100,0%
Toplam %	45 56,3%	25 31,3%	10 12,5%	80 100,0%

CD31 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 73 hastadan 42'si (%57,5) nodüler evre, 21'i (%28,8) plak evresi, 10'u (%13,7) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 7 hastadan 3'ü (%42,9) nodüler evre, 4'ü (%57,1) plak evresi aşamasındadır. CD31'in boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,241$ ). (**Tablo 12'**de özetlenmiştir.)

**Tablo 12.** CD31 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

CD31	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ	42	21	10	73
%	57,5%	28,8%	13,7%	100,0%
ZAYIF	3	4	0	7
%	42,9%	57,1%	0,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

D2-40 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 69 hastadan 41'i (%59,4) nodüler evre, 19'u (%27,5) plak evresi, 9'u (%13) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 7 hastadan 2'si (%28,6) nodüler evre, 4'ü (%50) plak evresi, 1'i (%14,3) yama evresi aşamasındadır. Negatif sonuçlanan 4 hastadan 2'si (%50) nodüler evre, 2'si (%50) plak evresi aşamasındadır. D2-40 boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p=0,420$ ). (**Tablo 13**'te özetlenmiştir.)

D2-40'ın duyarlılığı %95 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 13.** D2-40 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

D2-40	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DIFFÜZ POZİTİF %	41 59,4%	19 27,5%	9 13,0%	69 100,0%
FOKAL POZİTİF %	2 28,6%	4 57,1%	1 14,3%	7 100,0%
NEGATİF %	2 50,0%	2 50,0%	0 0,0%	4 100,0%
Toplam %	45 56,3%	25 31,3%	10 12,5%	80 100,0%

D2-40 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 43 hastadan 31'i (%72,1) nodüler evre, 9'u (%20) plak evresi, 3'ü (%7) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 33 hastadan 12'si (%37,8) nodüler evre, 14'ü (%43,2) plak evresi, 7'si (%21,4) yama evresi aşamasındadır. D2-40'ın boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= 0,008$ ). (Tablo 14'te özetlenmiştir.)

**Tablo 14.** D2-40 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

D2-40	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ POZİTİF %	31 72,1%	9 20,9%	3 7,0%	43 100,0%
ZAYIF POZİTİF %	12 36,3%	14 42,4%	7 21,3%	33 100,0%
NEGATİF %	2 50%	2 50%	0 0,0%	4 100,0%
Toplam %	45 56,3%	25 31,3%	10 12,5%	80 100,0%

FLI-1 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, diffüz pozitif boyanan 76 hastadan 43'ü (%56,6) nodüler evre, 24'ü (%31,6) plak evresi, 9'u (%11,8) yama evresi aşamasındadır. Fokal pozitif boyanan 4 hastadan 2'si (%50) nodüler evre, 1'i (%25) plak evresi, 1'i (%25) yama evresi aşamasındadır. FLI-1'de negatif sonuç olmamıştır. FLI-1 boyanma yaygınlıklarında KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p= 0,738$ ). (**Tablo 15**'te özetlenmiştir.)

FLI-1'in duyarlılığı %100 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 15.** FLI-1 ile boyanma yaygınlığının KS evreleri ile karşılaştırılması

FLI-1	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
DİFFÜZ POZİTİF	43	24	9	76
%	56,6%	31,6%	11,8%	100,0%
FOKAL POZİTİF	2	1	1	4
%	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

FLI-1 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada, kuvvetli pozitif boyanan 68 hastadan 40'si (%58,8) nodüler evre, 21'i (%30,9) plak evresi, 7'si (%10,3) yama evresi aşamasındadır. Zayıf pozitif boyanan 12 hastadan 5'i (%41,7) nodüler evre, 4'ü (%33,3) plak evresi, 3'ü (%25) yama evresi aşamasındadır. FLI-1'in boyanma şiddetlerinde, KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,314$ ). (Tablo 16'da özetlenmiştir.)



**Tablo 16.** FLI-1 boyanma şiddetinin KS evreleri ile karşılaştırılması

FLI-1	KS evreleri			Toplam
	NODÜLER EVRE	PLAK EVRESİ	YAMA EVRESİ	
KUVVETLİ	40	21	7	68
%	58,8%	30,9%	10,3%	100,0%
ZAYIF	5	4	3	12
%	41,7%	33,3%	25,0%	100,0%
Toplam	45	25	10	80
%	56,3%	31,3%	12,5%	100,0%

Nodüler evredeki olgulardan 42'si Prox1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Prox1 ile diffüz pozitif boyanan olguların 41'i (%97,6) HHV8 ile diffüz, 1'i (%2,4) HHV8 ile fokal boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) HHV8 ile diffüz, 1'i (%50) HHV8 ile fokal boyanmıştır. Negatif olan olguda HHV8 fokal pozitif boyanmıştır. Nodüler evrede, her iki boya çoğunlukla diffüz pozitif boyanmasına rağmen boyanma dağılımlarında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 22'si Prox1 ile diffüz pozitif, 3'ü fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 20'si (%90,9) HHV8 ile diffüz, 2'si (%9,1) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%33,3) HHV8 ile diffüz pozitif, 1'i (%33,3) HHV8 ile fokal pozitif, 1'i (%33,3) HHV8 ile negatif boyanmıştır. Plak evresinde, her iki boya çoğunlukla diffüz pozitif boyanmasına rağmen boyanma yaygınlıklarında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olguların tamamı Prox1 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Bu olguların 9'u (%90) HHV8 ile diffüz, 1'i (%10) HHV8 ile fokal boyanmıştır. (**Tablo 17**'de özetlenmiştir).

**Tablo 17.** KS evrelerine göre Prox1'in HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri	HHV-8			Toplam	p		
	DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF	NEGATİF				
NODÜLER EVRE	Prox1	DİFFÜZ POZİTİF	41	1	0	42	<0,05
		%	97,6%	2,4%	0%	100,0%	
		FOKAL POZİTİF	1	1	0	2	
		%	50,0%	50,0%	0%	100,0%	
		NEGATİF	0	1	0	1	
		%	0,0%	100,0%	0%	100,0%	
		Toplam	42	3	0	45	
PLAK EVRESİ	Prox1	DİFFÜZ POZİTİF	20	2	0	22	0,008
		%	90,9%	9,1%	0,0%	100,0%	
		FOKAL POZİTİF	1	1	1	3	
		%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
		Toplam	21	3	1	25	
YAMA EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF	9	1	0	10	-
		%	90,0%	10,0%	0%	100,0%	
		Toplam	9	1	0	10	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 21'i (%51,2) HHV8 ile kuvvetli, 19'u (%46,3) HHV8 ile zayıf pozitif, 1'i (%2,4) negatif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 1'i (%50) HHV8 ile kuvvetli, 1'i (%50) HHV8 ile zayıf boyanmıştır. Negatif boyanan olguların 1'i (%50) HHV8 ile negatif, 1'i (%50) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 20'si Prox1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 16'sı (%80) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 4'ü (%20) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 1'i (%33,3) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 2'si (%66,7) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif olguların ikisi de HHV8 ile negatif boyanmıştır. Plak evresinde Prox1 ve HHV8'in boyama şiddetlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların 7'si (%77,8) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 2'si (%22,2) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olgu HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve yama evresinde, Prox1 ve HHV8'in boyama şiddetlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (**Tablo 18**'de özetlenmiştir.)

**Tablo 18.** KS evrelerine göre Prox1'in HHV8 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			HHV-8			p
			KUVVETLİ POZİTİF	NEGATİF	ZAYIF POZİTİF	
NODÜLER EVRE	Prox-1	KUVVETLİ	21	1	19	0,29
		POZİTİF %	51,2%	2,4%	46,3%	
		NEGATİF	0	1	1	
		%	0,0%	50,0%	50,0%	
		ZAYIF	1	0	1	
POZİTİF %	50,0%	0,0%	50,0%			
Toplam			22	2	21	
		%	48,9%	4,4%	46,7%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	16	0	4	<0,05
		POZİTİF %	80,0%	0,0%	20,0%	
		NEGATİF	0	2	0	
		%	0,0%	100,0%	0,0%	
		ZAYIF	1	0	2	
POZİTİF %	33,3%	0,0%	66,7%			
Toplam			17	2	6	
		%	68,0%	8,0%	24,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	7	0	2	0,645
		POZİTİF %	77,8%	0%	22,2%	
		ZAYIF	0	0	1	
		POZİTİF %	0,0%	0%	100,0%	
Toplam			7	0	3	
		%	70,0%	0%	30,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 42'si Prox1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Nodüler evredeki tüm vakalar CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 22'si Prox1 ile diffüz pozitif, 3'ü fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların tamamı CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 2'si (%66,7) CD34 ile diffüz pozitif, 1'i (%33,3) CD34 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresindeki Prox1 ve CD34'ün boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olguların tamamı Prox1 ve CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (**Tablo 19**'da özetlenmiştir.)

**Tablo 19.** KS evrelerine göre Prox1'in CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri			CD34		Toplam	p
			DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF	42	0	42	-
		%	100,0%	0%	100,0%	
		FOKAL POZİTİF	2	0	2	
		%	100,0%	0%	100,0%	
	NEGATİF	1	0	1		
%	100,0%	0%	100,0%			
Toplam			45	0	45	
		%	100,0%	0%	100,0%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF	22	0	22	0,23
		%	100,0%	0%	100,0%	
		FOKAL POZİTİF	2	1	3	
	%	66,7%	33,3%	100,0%		
Toplam			24	1	25	
		%	96,0%	4,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF	10	0	10	-
		%	100,0%	0%	100,0%	
	Toplam			10	0	
		%	100,0%	0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 20'si Prox1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif ve negatif boyanan olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 2'si (%66,7) CD34 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%33,3) CD34 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve CD34 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u Prox1 ile kuvvetli pozitif, 1'i zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 20**'de özetlenmiştir.)

**Tablo 20.** KS evrelerine göre Prox1'in CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri	CD34		Toplam	p		
	KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF				
NODÜLER EVRE	Prox-1	KUVVETLİ	41	0	-	
		POZİTİF %	100,0%	0%		41
		NEGATİF	2	0		2
		%	100,0%	0%		100,0%
		ZAYIF	2	0		2
	POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
	Toplam	45	0	45		
	%	100,0%	0,0%	100,0%		
PLAK EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	20	0	0,22	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%		20
		NEGATİF	2	0		2
		%	100,0%	0,0%		100,0%
		ZAYIF	2	1		3
	POZİTİF %	66,7%	33,3%	100,0%		
	Toplam	24	1	25		
	%	96,0%	4,0%	100,0%		
YAMA EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	9	0	-	
		POZİTİF %	100,0%	0%		9
		ZAYIF	1	0		1
		POZİTİF %	100,0%	0%		100,0%
	Toplam	10	0	10		
	%	100,0%	0%	100,0%		

Nodüler evredeki olgulardan 42'si Prox1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 41'i (%97,6) CD31 ile diffüz, 1'i (%2,4) CD31 ile fokal boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların tamamı CD31 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Negatif olan olguda CD31 fokal pozitif boyanmıştır. Nodüler

evrede olguların çoğunluğu her iki boya için diffüz pozitif boyanmasına rağmen istatistiksel olarak boyanma yaygınlıkları arasında anlamlı fark saptandı (  $p < 0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 22'si Prox1 ile diffüz pozitif, 3'ü fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 21'i (%95,5) CD31 ile diffüz, 1'i (%4,5) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 2'si (%66,7) CD31 ile diffüz pozitif, 1'i (%33,3) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve CD31 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$ ).

Yama evresindeki olguların tamamı Prox1 ve CD31 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (Tablo 21'de özetlenmiştir.)

**Tablo 21.** KS evrelerine göre Prox1'in CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri			CD31		Toplam	p
			DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	Prox-1	DİFFÜZ	41	1	42	<0,05
		POZİTİF %	97,6%	2,4%	100,0%	
		FOKAL	2	0	2	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	0	1	1	
		%	0,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam		43	2	45	
		%	95,6%	4,4%	100,0%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ	21	1	22	0,85
		POZİTİF %	95,5%	4,5%	100,0%	
		FOKAL	2	1	3	
		POZİTİF %	66,7%	33,3%	100,0%	
	Toplam		23	2	25	
		%	92,0%	8,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ	10	0	10	-
		POZİTİF %	100,0%	0%	100,0%	
		Toplam	10	0	10	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 39'u (%95,1) CD31 ile kuvvetli, 2'si (%4,9) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Negatif vakaların 1'i (%50) CD31 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%50) CD31 ile negatif boyanmıştır. Nodüler evrede, Prox1 ve CD31 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 20'si Prox1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 17'si (%85) CD31 ile kuvvetli, 3'ü (%15) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif boyanan olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 2'si (%66,7) CD31 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%33,3) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve CD31 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u Prox1 ile kuvvetli pozitif, 1'i zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 22**'de özetlenmiştir.)



**Tablo 22.** KS evrelerine göre Prox1'in CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			CD31		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	Prox-1	KUVVETLİ	39	2	41	0,041
		POZİTİF %	95,1%	4,9%	100,0%	
		NEGATİF	1	1	2	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF	2	0	2	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			42	3	45	
		%	93,3%	6,7%	100,0%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	17	3	20	0,587
		POZİTİF %	85,0%	15,0%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	2	1	3	
		POZİTİF %	66,7%	33,3%	100,0%	
Toplam			21	4	25	
		%	84,0%	16,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	9	0	9	-
		POZİTİF %	100,0%	0%	100,0%	
		ZAYIF	1	0	1	
		POZİTİF %	100,0%	0%	100,0%	
Toplam			10	0	10	
		%	100,0%	0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 42'si Prox1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 40'ı (%95,2) D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i (%2,4) D2-40 ile fokal pozitif, 1'i (%2,4) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) D2-40 ile diffüz, 1'i (%50) D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Negatif olan olguda D2-40 negatiftir. . Nodüler evrede olguların çoğunluğu her iki boya için diffüz pozitif boyanmasına rağmen istatistiksel olarak boyanma yaygınlıkları arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 22'si Prox1 ile diffüz pozitif, 3'ü fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 18'i (%81,8) D2-40 ile diffüz, 3'ü (%13,6) D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%33,3) D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i (%33,3) D2-40 ile fokal pozitif, 1'i (%33,3) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olguların tamamı Prox1 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Bu olguların 9'u (%90) D2-40 ile diffüz, 1'i (%10) D2-40 ile fokal boyanmıştır. (**Tablo 23**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 23.** KS evrelerine göre Prox1'in D2-40 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri	D2-40			Toplam	p		
	DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF	NEGATİF				
NODÜLER EVRE	Prox-1	DİFFÜZ	40	1	1	42	<0,05
		POZİTİF %	95,2%	2,4%	2,4%	100,0%	
		FOKAL	1	1	0	2	
		POZİTİF %	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	0	0	1	1	
	%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%		
	Toplam		41	2	2	45	
		%	91,1%	4,4%	4,4%	100,0%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ	18	3	1	22	0,123
		POZİTİF %	81,8%	13,6%	4,5%	100,0%	
		FOKAL	1	1	1	3	
		POZİTİF %	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	Toplam		19	4	2	25	
		%	76,0%	16,0%	8,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ	9	1	0	10	-
		POZİTİF %	90,0%	10,0%	0%	100,0%	
		Toplam		9	1	0	
		%	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 30'u (%73,2) D2-40 ile kuvvetli, 10'u (%24,4) D2-40 ile zayıf pozitif, 1'i (%2,4) negatif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların tamamı D2-40 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif vakaların 1'i (%50) D2-40 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%50) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Nodüler evrede, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 20'si Prox1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü zayıf pozitif, 2'si boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 8'i (%40) D2-40 ile kuvvetli, 11'i (%55) D2-40 ile zayıf pozitif, 1'i (%5) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların tamamı D2-40 ile zayıf boyanmıştır. Negatif olguların 1'i (%50) D2-40 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%50) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u Prox1 ile kuvvetli pozitif, 1'i zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların 3'ü (%33,3) D2-40 ile kuvvetli, 6'sı (%66,7) D2-40 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olgu D2-40 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Yama evresinde, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 24**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 24.** KS evrelerine göre Prox1'in D2-40 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			D2-40			p
			KUVVETLİ	NEGATİF	ZAYIF	
NODÜLER EVRE	Prox-1	KUVVETLİ	30	1	10	0,03
		%	73,2%	2,4%	24,4%	
	NEGATİF	1	1	0		
		%	50,0%	50,0%	0,0%	
	ZAYIF	0	0	2		
		%	0,0%	0,0%	100,0%	
Toplam		31	2	12		
	%	68,9%	4,4%	26,7%		
PLAK EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	8	1	11	0,081
		%	40,0%	5,0%	55,0%	
	NEGATİF	1	1	0		
		%	50,0%	50,0%	0,0%	
	ZAYIF	0	0	3		
		%	0,0%	0,0%	100,0%	
Toplam		9	2	14		
	%	36,0%	8,0%	56,0%		
YAMA EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	3	0	6	1
		%	33,3%	0%	66,7%	
	ZAYIF	0	0	1		
		%	0,0%	0%	100,0%	
Toplam		3	0	7		
	%	30,0%	0%	70,0%		

Nodüler evredeki olgulardan 42'si Prox1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Prox1 ile diffüz pozitif boyanan olguların hepsi FLI-1 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) FLI-1 ile diffüz, 1'i (%50) FLI-1 ile fokal pozitif boyanmıştır. Negatif olan olguda FLI-1 ile fokal pozitif boyanmıştır. Nodüler evrede olguların çoğunluğu her iki boya için diffüz pozitif boyanmasına rağmen istatistiksel olarak boyanma yaygınlıkları arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 22'si Prox1 ile diffüz pozitif, 3'ü fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların hepsi FLI-1 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 2'si (%66,7) FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i (%33,3) FLI-1 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olguların tamamı Prox1 ve FLI-1 ile diffüz pozitif boyanmıştır.(**Tablo 25**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 25.** KS evrelerine göre Prox1'in FLI-1 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri			FLI-1		Toplam	p
			DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF %	42 100,0%	0 0,0%	42 100,0%	0
		FOKAL POZİTİF %	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%	
		NEGATİF %	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%	
	Total	43 95,6%	2 4,4%	45 100,0%		
PLAK EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF %	22 100,0%	0 0,0%	22 100,0%	0,006
		FOKAL POZİTİF %	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%	
	Total	24 96,0%	1 4,0%	25 100,0%		
YAMA EVRESİ	Prox-1	DİFFÜZ POZİTİF %	9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%	-
		Total	9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i Prox1 ile kuvvetli pozitif, 2'si zayıf pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 39'u (%95,1) FLI-1 ile kuvvetli, 2'si (%4,9) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların tamamı FLI-

1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Nodüler evrede, Prox1 ve FLI-1 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 20'si Prox1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü zayıf pozitif, 1'i negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 19'u (%95) FLI-1 ile kuvvetli, 1'i (%5) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların tamamı FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif boyanan olguların tamamı FLI-1 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve D2-40 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u Prox1 ile kuvvetli pozitif, 1'i zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların 7'si (%77,8) FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 2'si (%22,2) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olgu FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. (**Tablo 26**'da özetlenmiştir.)

**Tablo 26.** KS evrelerine göre Prox1'in FLI-1 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			FLI-1		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	Prox-1	KUVVETLİ	39	2	41	<0,05
		POZİTİF %	95,1%	4,9%	100,0%	
		NEGATİF	1	1	2	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF	0	2	2	
POZİTİF %	0,0%	100,0%	100,0%			
Toplam			40	5	45	
		%	88,9%	11,1%	100,0%	
PLAK EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	19	1	20	<0,05
		POZİTİF %	95,0%	5,0%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	0	3	3	
POZİTİF %	0,0%	100,0%	100,0%			
Toplam			21	4	25	
		%	84,0%	16,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	Prox-1	KUVVETLİ	7	2	9	0,64
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
		ZAYIF	0	1	1	
		%	0,0%	100,0%	100,0%	
Toplam			7	3	10	
		%	70,0%	30,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 43'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif boyanmıştır. FLI-1 ile diffüz pozitif boyanan olguların 41'i (%95,3) HHV8 ile diffüz pozitif, 2'si (%4,7) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) HHV8 ile diffüz, 1'i (%50) HHV8 ile fokal boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 24'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 21'i (%87,5) HHV8 ile diffüz pozitif, 2'si (%8,3) HHV8 ile fokal pozitif, 1'i HHV8 (%4,2) ile negatif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan

olguları HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, her iki boya çoğunlukla diffüz pozitif boyanmasına rağmen boyanma yaygınlıklarında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 8'i (%88,9) HHV8 ile diffüz, 1'i (%11,1) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu HHV8 ile diffüz pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve yama evresinde, FLI-1 ve HHV8 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 27'de özetlenmiştir.)

**Tablo 27.** KS evrelerine göre FLI-1'in HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri	HHV-8			Toplam	p		
	DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF	NEGATİF				
NODÜLER EVRE	FLI-1	DİFFÜZ	41	2	0	0,28	
		POZİTİF %	95,3%	4,7%	0,0%		100,0%
	FOKAL	POZİTİF	1	1	0		2
		POZİTİF %	50,0%	50,0%	0,0%		100,0%
	Toplam		42	3	0		45
		%	93,3%	6,7%	0,0%	100,0%	
PLAK EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	21	2	1	0,022	
		POZİTİF %	87,5%	8,3%	4,2%		100,0%
	FOKAL	POZİTİF	0	1	0		1
		POZİTİF %	0,0%	100,0%	0,0%		100,0%
	Toplam		21	3	1		25
		%	84,0%	12,0%	4,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	8	1	0	1	
		POZİTİF %	88,9%	11,1%	0,0%		100,0%
	FOKAL	POZİTİF	1	0	0		1
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	0,0%		100,0%
	Toplam		9	1	0		10
		%	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%	



Nodüler evredeki olgulardan 43'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif boyanmıştır. Nodüler evredeki tüm vakalar CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 24'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların tamamı CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu CD34 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresindeki Prox1 ve CD34'ün boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Yama evresindeki olgulardan 9'u FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır.

Yama evresindeki tüm vakalar CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (**Tablo 28'** de özetlenmiştir.)

**Tablo 28.** KS evrelerine göre FLI-1'in CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri				CD34		Toplam	P
				DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	FLİ-1	DİFFÜZ	43	0	43	-	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
	FOKAL	POZİTİF	2	0	2		
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
Toplam			45	0	45		
		%	100,0%	0,0%	100,0%		
PLAK EVRESİ	FLİ-1	DİFFÜZ	24	0	24	1	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
	FOKAL	POZİTİF	0	1	1		
		POZİTİF %	0,0%	100,0%	100,0%		
Toplam			24	1	25		
		%	96,0%	4,0%	100,0%		
YAMA EVRESİ	FLİ-1	DİFFÜZ	9	0	9	-	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
	FOKAL	POZİTİF	1	0	1		
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
Toplam			10	0	10		
		%	100,0%	0,0%	100,0%		

Nodüler evredeki olgulardan 40'ı FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 5'i zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 21'i FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 4'ü FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 3'ü (%75) CD34 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%25) CD34 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, Prox1 ve CD34 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 7'si FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 29**'da özetlenmiştir.)

**Tablo 29.** KS evrelerine göre FLI-1'in CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			CD34		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	40	0	40	-
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	5	0	5		
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			45	0	45	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
PLAK EVRESİ	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	21	0	21	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	3	1	4		
		%	75,0%	25,0%	100,0%	
Toplam			24	1	25	
		%	96,0%	4,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	7	0	7	-
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	3	0	3		
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			10	0	10	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 43'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 41'i (%95,3) D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i (%2,3) D2-40 ile fokal pozitif, 1'i (%2,3) D2-40 ile negatif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) D2-40 ile negatif, 1'i (%50) D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Nodüler evrede olguların çoğunluğu her iki boya için diffüz pozitif boyanmasına rağmen istatikselsel olarak boyanma yaygınlıkları arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 24'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i FLI-1 ile fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 19'u (%79,2) D2-40 ile diffüz pozitif, 3'ü (%12,5) D2-40 ile fokal pozitif, 2'si (%8,3) negatif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır.

Yama evresindeki olgulardan 9'u FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 8'i (%88,9) D2-40 ile diffüz, 1'i (%11,1) D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu D2-40 ile diffüz pozitif boyanmıştır.

Plak ve yama evresinde, FLI-1 ve D2-40 arasında boyanma yaygınlıklarında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). (**Tablo 30**'da özetlenmiştir.)

**Tablo 30.** KS evrelerine göre FLI-1'in D2-40 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri	D2-40			Toplam	p		
	DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF	NEGATİF				
NODÜLER EVRE	FLI-1	DİFFÜZ	41	1	1	43	<0,05
		POZİTİF %	95,3%	2,3%	2,3%	100,0%	
		FOKAL	0	1	1	2	
		POZİTİF %	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	
		Toplam	41	2	2	45	
		%	91,1%	4,4%	4,4%	100,0%	
PLAK EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	19	3	2	24	0,065
		POZİTİF %	79,2%	12,5%	8,3%	100,0%	
		FOKAL	0	1	0	1	
		POZİTİF %	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
		Toplam	19	4	2	25	
		%	76,0%	16,0%	8,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	8	1	0	9	0,725
		POZİTİF %	88,9%	11,1%	0,0%	100,0%	
		FOKAL	1	0	0	1	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		Toplam	9	1	0	10	
		%	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 43'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 42'si (%97,7) CD31 ile diffüz, 1'i (%2,3) CD31 ile fokal boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 1'i (%50) CD31 ile diffüz pozitif, 1'i (%50) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 24'ü FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i FLI-1 ile fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 23'ü (%95,8) CD31 ile diffüz, 1'i (%4,2) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve plak evresinde, FLI-1 ve CD31 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 9'u FLI-1 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz ve fokal pozitif boyanan olguların tamamı CD31 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (Tablo 31'de özetlenmiştir.)

**Tablo 31.** KS evrelerine göre FLI-1'in CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri			CD31		Toplam	p
			DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	FLI-1	DİFFÜZ	42	1	43	0,149
		POZİTİF %	97,7%	2,3%	100,0%	
		FOKAL	1	1	2	
		POZİTİF %	50,0%	50,0%	100,0%	
Toplam			43	2	45	
		%	95,6%	4,4%	100,0%	
PLAK EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	23	1	24	0,114
		POZİTİF %	95,8%	4,2%	100,0%	
		FOKAL	0	1	1	
		POZİTİF %	0,0%	100,0%	100,0%	
Toplam			23	2	25	
		%	92,0%	8,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	FLI-1	DİFFÜZ	9	0	9	-
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		FOKAL	1	0	1	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			10	0	10	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 40'ı FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 5'i zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 38'i (%95) CD31 ile kuvvetli, 2'si (%5) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olgulardan 4'ü (%80) CD31 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%20) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 21'i FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 4'ü FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 18'i (%85,7) CD31 ile kuvvetli, 3'ü

(%14,3) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 3'ü (%75) CD31 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%25) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve plak evresinde, FLI-1 ve CD31 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 7'si FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 32**'de özetlenmiştir.)

**Tablo 32.** KS evrelerine göre FLI-1'in CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			CD31		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	38	2	40	0,75
		%	95,0%	5,0%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	4	1	5		
		%	80,0%	20,0%	100,0%	
Toplam			42	3	45	
		%	93,3%	6,7%	100,0%	
PLAK EVRESİ	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	18	3	21	1
		%	85,7%	14,3%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	3	1	4		
		%	75,0%	25,0%	100,0%	
Toplam			21	4	25	
		%	84,0%	16,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	FLI-1	KUVVETLİ POZİTİF	7	0	7	-
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	ZAYIF POZİTİF	3	0	3		
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			10	0	10	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i D2-40 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. D2-40 ile diffüz pozitif boyanan olguların 39'u (%95,1) HHV8 ile diffüz,

2'si (%4,9) HHV8 ile fokal boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların tamamı HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Negatif olan olgulardan 1'i (%50) HHV8 ile diffüz, 1'i (%50) HHV8 fokal pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 19'u D2-40 ile diffüz pozitif, 4'ü fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 18'i (%94,7) HHV8 ile diffüz, 1'i (%5,3) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 3'ü (%75) HHV8 ile diffüz pozitif, 1'i (%25) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Negatif olgulardan 1'i (%50) HHV8 ile fokal pozitif, 1'i (%50) HHV8 ile negatif boyanmıştır.

Nodüler evre ve plak evresinde, D2-40 ve HHV8 çoğunlukla diffüz pozitif boyanmasına rağmen boyanma dağılımlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Yama evresindeki olguların 9'u D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i fokal pozitif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 8'i (%88,9) HHV8 ile diffüz, 1'i (%11,1) HHV8 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olgu HHV8 ile difüz pozitif boyanmıştır. Yama evresinde D2-40 ve HHV8 arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). (**Tablo 33**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 33.** KS evrelerine göre D2-40'ın HHV8 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri	HHV-8			Toplam	p		
	DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF	NEGATİF				
NODÜLER EVRE	D2-40	DİFFÜZ	39	2	0	41	0,041
		POZİTİF %	95,1%	4,9%	0,0%	100,0%	
	FOKAL	POZİTİF	2	0	0	2	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	NEGATİF	POZİTİF	1	1	0	2	
		POZİTİF %	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
Toplam	Toplam	42	3	0	45		
	Toplam %	93,3%	6,7%	0,0%	100,0%		
PLAK EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ	18	1	0	19	0,002
		POZİTİF %	94,7%	5,3%	0,0%	100,0%	
	FOKAL	POZİTİF	3	1	0	4	
		POZİTİF %	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%	
	NEGATİF	POZİTİF	0	1	1	2	
		POZİTİF %	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	
Toplam	Toplam	21	3	1	25		
	Toplam %	84,0%	12,0%	4,0%	100,0%		
YAMA EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ	8	1	0	9	0,725
		POZİTİF %	88,9%	11,1%	0,0%	100,0%	
	FOKAL	POZİTİF	1	0	0	1	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Toplam	Toplam	9	1	0	10		
Toplam %	Toplam %	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%		

Nodüler evredeki olgulardan 31'i D2-40 ile kuvvetli pozitif, 12'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların 18'i (%58,1) HHV8 ile kuvvetli, 13'ü (%41,9) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 3'ü (%25) HHV8 ile kuvvetli, 9'u (%75) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. D2-40 ile negatif olguların 1'i (%50) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%50) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 9'u D2-40 ile kuvvetli pozitif, 14'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların tamamı HHV8 ile kuvvetli



pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 9'u (%64,3) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 5'i (%35,7) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif olguların 1'i (%50) HHV8 ile zayıf pozitif, 1'i (%50) HHV8 ile negatif boyanmıştır. Plak evresinde, D2-40 ve HHV8'in boyama şiddetlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 3'ü D2-40 ile kuvvetli pozitif, 7'si zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların tamamı HHV8 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olgulardan 4'ü (%57,1) HHV8 ile kuvvetli pozitif, 3'ü (%42,9) HHV8 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve yama evresinde, D2-40 ve HHV8'in boyama şiddetlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). (**Tablo 34**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 34.** KS evrelerine göre D2-40'ın HHV8 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			HHV-8			Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	NEGATİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	KUVVETLİ POZİTİF	18	0	13	31	0,151
		%	58,1%	0,0%	41,9%	100,0%	
		NEGATİF	1	0	1	2	
		%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF POZİTİF	3	0	9	12	
		%	25,0%	0,0%	75,0%	100,0%	
		Toplam	22	0	23	45	
		%	48,9%	0,0%	51,1%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ POZİTİF	9	0	0	9	0,002
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	0	1	1	2	
		%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF POZİTİF	9	0	5	14	
		%	64,3%	0,0%	35,7%	100,0%	
		Toplam	18	1	6	25	
		%	72,0%	4,0%	24,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ POZİTİF	3	0	0	3	0,175
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF POZİTİF	4	0	3	7	
		%	57,1%	0,0%	42,9%	100,0%	
		Toplam	7	0	3	10	
		%	70,0%	0,0%	30,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i D2-40 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Nodüler evredeki tüm vakalar CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 19'u D2-40 ile diffüz pozitif, 4'ü fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların tamamı CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 3'ü (%75) CD34 ile diffüz pozitif, 1'i (%25) CD34 ile fokal pozitif boyanmıştır. Plak evresindeki Prox1 ve CD34'ün boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Yama evresindeki olguların 9'u D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (**Tablo 35**'te özetlenmiştir.)

**Tablo 35.** KS evrelerine göre D2-40'ın CD34 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri				CD34		Toplam	p
				DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	DİFFÜZ		41	0	41	-
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		FOKAL		2	0	2	
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF		2	0	2	
			%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam				45	0	45	
				100,0%	0,0%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ		19	0	19	0,065
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		FOKAL		3	1	4	
		POZİTİF	%	75,0%	25,0%	100,0%	
		NEGATİF		2	0	2	
			%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam				24	1	25	
				96,0%	4,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ		9	0	9	
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		FOKAL		1	0	1	

	POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam			10	0	10	-
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 31'i D2-40 ile kuvvetli pozitif, 12'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 9'u D2-40 ile kuvvetli pozitif, 14'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif ve negatif boyanan olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 13'ü (%92,9) CD34 ile kuvvetli pozitif, 1'i (%7,1) CD34 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, D2-40 ve CD34 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 3'ü D2-40 ile kuvvetli pozitif, 7'si zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD34 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 36**'da özetlenmiştir.)

**Tablo 36.** KS evrelerine göre D2-40'ın CD34 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			CD34		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	KUVVETLİ	31	0	31	-
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	12	0	12	
	POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%		
Toplam			45	0	45	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	9	0	9	0,664
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	13	1	14	
	POZİTİF %	92,9%	7,1%	100,0%		

	Toplam		24	1	25	
		%	96,0%	4,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	3	0	3	-
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	7	0	7	
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
	Toplam		10	0	10	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 41'i D2-40 ile diffüz pozitif, 2'si fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 40'ı (%97,6) CD31 ile diffüz, 1'i (%2,4) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların tamamı CD31 ile diffüz pozitif boyanmıştır. Negatif olan olgulardan 1'i (%50) CD31 diffüz pozitif, 1'i (%50) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 19'u D2-40 ile diffüz pozitif, 4'ü fokal pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Diffüz pozitif boyanan olguların 18'i (%94,7) CD31 ile diffüz, 1'i (%5,3) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır. Fokal pozitif boyanan olguların 3'ü (%75) CD31 ile diffüz pozitif, 1'i (%25) CD31 ile fokal pozitif boyanmıştır.

Nodüler evre ve plak evresinde, D2-40 ve CD31 arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yama evresindeki olguların 9'u D2-40 ile diffüz pozitif, 1'i D2-40 ile fokal pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD31 ile diffüz pozitif boyanmıştır. (**Tablo 37**'de özetlenmiştir.)

**Tablo 37.** KS evrelerine göre D2-40'ın CD31 ile boyanma yaygınlıklarının karşılaştırılması

KS evreleri				CD31		Toplam	p
				DİFFÜZ POZİTİF	FOKAL POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	DİFFÜZ		40	1	41	2
		POZİTİF	%	97,6%	2,4%	100,0%	
		FOKAL		2	0	2	
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF		1	1	2	
			%	50,0%	50,0%	100,0%	
Toplam				43	2	45	
				95,6%	4,4%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ		18	1	19	2
		POZİTİF	%	94,7%	5,3%	100,0%	
		FOKAL		3	1	4	
		POZİTİF	%	75,0%	25,0%	100,0%	
		NEGATİF		2	0	2	
			%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam				23	2	25	
				92,0%	8,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	DİFFÜZ		9	0	9	-
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
		FOKAL		1	0	1	
		POZİTİF	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam				10	0	10	
				100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 31'i D2-40 ile kuvvetli pozitif, 12'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif olguların 10'u (%83,3) CD31 ile kuvvetli, 2'si (%16,7) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif olgulardan 1'i (%50) CD31 ile kuvvetli, 1'i (%50) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Nodüler evrede, D2-40 ve CD31 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ).

Plak evresindeki olgulardan 9'u D2-40 ile kuvvetli pozitif, 14'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olgulardan 8'i (%88,9) CD31 ile kuvvetli, 1'i (%11,1) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif boyanan olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 11'i (%78,6) CD31 ile kuvvetli pozitif, 3'ü (%21,4) CD31 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Plak evresinde, D2-40 ve CD31 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Yama evresindeki olgulardan 3'ü D2-40 ile kuvvetli pozitif, 7'si zayıf pozitif boyanmıştır. Olguların tamamı CD31 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. (**Tablo 38**'de özetlenmiştir.)

**Tablo 38.** KS evrelerine göre D2-40'ın CD31 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			CD31		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	KUVVETLİ	31	0	31	0,006
		POZİTİF	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	1	1	2	
			50,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF	10	2	12	
	POZİTİF	83,3%	16,7%	100,0%		
	Toplam		42	3	45	
			93,3%	6,7%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	8	1	9	
		POZİTİF	88,9%	11,1%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
			100,0%	0,0%	100,0%	

	ZAYIF		11	3	14	0,654
	POZİTİF	%	78,6%	21,4%	100,0%	
	Toplam		21	4	25	
		%	84,0%	16,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	3	0	3	
		POZİTİF	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	7	0	7	-
		POZİTİF	100,0%	0,0%	100,0%	

Nodüler evredeki olgulardan 31'i D2-40 ile kuvvetli pozitif, 12'si zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların tamamı 29'u (%93,5) FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 2'si (%6,5) FLI-1 zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif olguların 10'u (%83,3) FLI-1 ile kuvvetli, 2'si (%16,7) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır. Negatif olgulardan 1'i (%50) FLI-1 ile kuvvetli, 1'i (%50) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Plak evresindeki olgulardan 9'u D2-40 ile kuvvetli pozitif, 14'ü zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif boyanan olguların ve negatif olguların tamamı FLI-1 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif boyanan olguların 10'u (%70,4) FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 4'ü (%28,6) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Yama evresindeki olgulardan 3'ü D2-40 ile kuvvetli pozitif, 7'si zayıf pozitif boyanmıştır. Kuvvetli pozitif olguların tamamı FLI-1 ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Zayıf pozitif olguların 4'ü (%57,1) FLI-1 ile kuvvetli pozitif, 3'ü (%42,9) FLI-1 ile zayıf pozitif boyanmıştır.

Tüm evrelerde, D2-40 ve FLI-1 arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (**Tablo 39**'da özetlenmiştir.)



**Tablo 39.** KS evrelerine göre D2-40'ın FLI-1 ile boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

KS evreleri			FLI-1		Toplam	p
			KUVVETLİ POZİTİF	ZAYIF POZİTİF		
NODÜLER EVRE	D2-40	KUVVETLİ	29	2	31	0,128
		POZİTİF %	93,5%	6,5%	100,0%	
		NEGATİF	1	1	2	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
		ZAYIF	10	2	12	
		POZİTİF %	83,3%	16,7%	100,0%	
Toplam			40	5	45	
		%	88,9%	11,1%	100,0%	
PLAK EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	9	0	9	0,154
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		NEGATİF	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	10	4	14	
		POZİTİF %	71,4%	28,6%	100,0%	
Toplam			21	4	25	
		%	84,0%	16,0%	100,0%	
YAMA EVRESİ	D2-40	KUVVETLİ	3	0	3	0,175
		POZİTİF %	100,0%	0,0%	100,0%	
		ZAYIF	4	3	7	
		POZİTİF %	57,1%	42,9%	100,0%	
Toplam			7	3	10	
		%	70,0%	30,0%	100,0%	

Plak ve yama evresindeki vakalar birleştirilerek HHV8, CD31, CD34, D2-40, Prox1 ve FLI-1 arasında boyanma yaygınlığı ve şiddetini değerlendirdiğimiz istatistiksel sonuçlarla, KS evrelerini ayrı ayrı değerlendirdiğimizdeki sonuçlar benzer çıkmıştır.

## 5- TARTIŞMA

KS, deri lezyonları ile en sık görülen, düşük dereceli malignite potansiyeli olan vasküler bir lezyondur. Tipik kutanöz KS'lerin progresyonu yama, plak ve nodüler evrelerden oluşur. Tipik KS'nin bilinen epidemiyolojik-klinik formları arasında klasik (Avrupa), Afrika (endemik), AIDS ile ilişkili (epidemik) ve iatrojenik KS vardır [18]. KS patogenezinde, HHV8 enfeksiyonu rol oynar [2]. HHV8'in insan hücrelerindeki onkojenik etkisinin büyük ölçüde genomik benzerlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir [27]. HHV8'in varlığı, KS'nin başlangıcı ve ilerlemesi için yeterli olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. İyatrojenik KS'nin immünsüpresif tedavinin kesilmesi ile regresyonu da HHV8'in KS patogenezinde önemli fakat yetersiz bir kofaktör olabileceği düşünülmüştür [2]. Ambroziak JA ve ark. HHV8'in birincil hedef hücresi B hücresi olduğunu ve sağlıklı seropozitif konakçılarda viral DNA esas olarak bu bölgede bulunduğunu söylemişlerdir [31].

HHV8 enfeksiyonu latent faz ve litik faz olmak üzere iki fazla açıklanmıştır. *Latent faz*, viral gen ekspresyonunun keskin bir şekilde kısıtlandığı, sadece birkaç viral genin kararlı bir şekilde ifade edildiği bir durumdur. En iyi anlaşılan latent faz proteini LANA'dır. LANA'nın viral genomun terminal tekrar birimine spesifik olarak bağlanması latent viral epizomun replikasyonunun başlamasında önemli bir aşamadır. *Litik fazda*, hemen hemen tüm viral genlerin ifadesi, geçici olarak düzenlenmiş bir kaskatta aktive edilir; enfeksiyöz viral soyu üretilir ve enfekte olmuş hücre öldürülür [3]. Klasik (Avrupa) tipi KS daha çok 50 yaş üzerindeki erkeklerde gözükür. Afrikan (endemik) tip KS yine erkeklerde daha fazla görülür ama klasik tip KS'ye göre daha genç popülasyonu etkiler. AIDS ilişkili (epidemik) tip KS'de, homoseksüel erkekler vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. AIDS ilişkili (epidemik) tip KS daha yaygın

ve agresif formdur. İatrojenik KS, transplantasyon sonrası kullanılan ilaçlar sonucunda gelişen immunsupresyonla ilişkilidir [32]. Bizim seçtiğimiz hastalarda da etkilenen bireylerin çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır.(48'i (%60) erkek hasta, 32'si (%40) kadın hasta). Çalışmamızdaki tüm hastaların yaş ortalaması 70,85'tir. AIDS ile ilişkisine bakıldığında serolojisi bakılan hastaların tamamı HIV negatiftir.

Kutanöz KS'nin evrimindeki en erken fazı temsil eden yama evresi KS, en büyük tanı zorluklarına neden olan histolojik varyanttır. KS'nin nodüler formu genellikle tanı güçlüğü yaratmaz [18]. Grayson W. ve ark. yama evresini oluşturan hastaların daha fazla olduğunu söylemesine rağmen çalışmamızdaki hasta grubunda 45 hasta (%56,3) nodüler evre, 25 hasta (%31,3) plak evresi, 10 hasta (%12,5) yama evresinde izlenmiştir. Bunun nedeni, hastaların genellikle nodüler evrede başvurmaları ya da nodüler evre lezyonlarının klinik ve patolojiler tarafından daha kolay tanı aldığını düşündürmüştür.

Anjiyogenez ve lenfanjiyogenez, tümör biyolojisinin anlaşılmasında, potansiyel kanser önleyici ve tedavinin tasarlanmasında önemlidir. Kaposi sarkomlarının histogenez ve progresyonunda neoplastik endotel hücrelerinin varlığı hala tartışmalı bir konudur [35]. Bizde bu nedenle çalışmamızda CD31 CD34 gibi geleneksel endotelial belirleyiciler yanı sıra D240, Fli-1 ve Prox1 in KS un tanısında ve progresyon evrelerindeki rolünü tespit etmek istedik.

HHV8'in nükleer boyanma paternine sahip olduğu ve immünoreaktivite paterni, yoğunluk ve dağılımda değişken olabileceği söylenmiştir [33]. 2004 yılında Cheuk ve ark. , 50 adet KS olgusunda HHV-8 ile immunhistokimyasal boyama çalışmış ve lezyonların yama, plak ve nodül gelişim evrelerine paralel olarak artan şiddette nükleer reaksiyon gözlemişlerdir [36]. Bizim çalışmamızda HHV8 ile 79 hastada pozitif boyanan vakaların 46'sı kuvvetli 33'ü zayıf boyanmıştır. Boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen HHV8'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

CD31, malign ve benign vasküler tümörlerde %90'ını aşan tanısal sensitivitesiyle endotelial farklılaşmada yüksek etkili bir belirteçtir. CD34 ekspresyonu, endotelial farklılaşma belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Vasküler tümörlerin tanımlanmasında

kullanılırdır. CD34, çeşitli mezenkimal tümörlerde pozitif boyandığı için CD34, diğer bir vasküler belirteç CD31'e göre vasküler tümörlerde daha az spesifiktir [34]. Çalışmamızda seçilen hastaların tamamı CD34 ve CD31 ile pozitif boyanmıştır. KS'nin vasküler tümör olduğu bu bulguyla desteklenmiştir.

D2-40, vasküler tümörler arasında lenfatik endotelyal farklılaşmanın izlendiği tümörlerde pozitifdir [34]. Çalışmamızda D2-40 76 hastamızda pozitif boyanmış olup CD34 ve CD31'e destek olmuştur ve KS'de lenfatik endotelyal farklılaşma olduğunu desteklemiştir.

FLI-1 ayrıca endotelyal farklılaşma için bir belirteç olarak ve benign ve malign vasküler tümörlerin tanımlanması için kullanılmıştır. Bu bağlamda FLI-1'in tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü diğer endotelyal işaretleyicilerinkinden daha fazladır [34]. FLI-1 tüm vakalarda pozitif boyanarak CD34, CD31, D2-40 ile elde edilen bulgulara destek olmuştur.

Rosado, F.G ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, CD34, CD31, D2-40 ve FLI-1 immunhistokimyasal boyalarının KS klinik ve progresyon evreleri farketmeksizin yüksek sensitivite ile boyadığı ve boyama dağılımının değişmediği belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda CD34, CD31, D2-40, FLI-1 ve Prox1 ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Prox-1, lenfatik vasküler farklılaşmada embriyonik gelişim sırasında önemli bir rol oynayan bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Lenfatik endotelyal hücreler için ilk tanımlanmış nükleer işarettir. Spesifik ve duyarlı lenfatik bir işaret olarak kabul edilir [6]. Bruno ve ark. yaptıkları çalışmada 30 oral KS vakasından 28'sinde Prox1 pozitif boyanmıştır. KS'lerin progresyon evrelerine göre karşılaştırdıklarında, evrelere paralel olarak HHV8 ve Prox1 ile boyanan hücre sayısında artış izlenmiştir. Bu karşılaştırma yapılırken KS progresyon evrelerinden plak ve yama evreleri birleştirilmiştir. Çalışmamızdaki boyaları karşılaştırmalı değerlendirirken plak ve yama evreleri hem ayrı hem de birleştirerek değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmamızda Prox1'in boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak nodüler evrede daha yüksek oranda boyanmıştır.

Bizim sonuçlarımız da KS un lenfatik kökeni ile ilgili literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Nodüler ve plak evrelerinde, HHV8'e göre D2-40 ve Prox1'in boyanma yaygınlığının ve şiddetinin farklı olması KS'nin lenfatik damar farklılaşması olan tümörler olarak algılanması gerektiğini ve tümör progresyonunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca nodüler evredeki hücre yoğunluğunun fazla olması boyanma yüzdesinin daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Daha geniş vaka serileriyle Prox1'in KS progresyonunda tümör patogenezindeki rolü hakkında ayrıntılı bilgiye ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki Prox1'in yüksek duyarlılığı HHV8 ile benzerdir. Bu nedenle kaposi sarkomun her evresinde tanısal amaçlı kullanılabilir.

Sonuç olarak, KS ayırıcı tanısında kullanılan HHV8, CD34, CD31'e ek olarak yeni endotelial belirteçler D2-40, FLI-1 ve lenfatik differansiasyonda etkili olan Prox1 tanısal amaçlı kullanılabilir. Prox1 en az diğer belirteçler kadar etkilidir. CD34, CD31, D2-40, FLI-1 ve Prox1 immunhistokimyasal boyalarının KS klinik ve progresyon evreleri farketmeksizin yüksek sensitivite ile boyadığı ve boyama dağılımının değişmediği gözlenmiştir.

## 6- SONUÇLAR

- 1- HHV8 immunhistokimyasal boyanın, boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen HHV8'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- 2- Prox1 immunhistokimyasal boyanın, boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen Prox1'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- 3- D2-40 immunhistokimyasal boyanın, boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen D2-40'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- 4- FLI-1 immunhistokimyasal boyanın, boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen FLI-1'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- 5- CD34 ve CD31 immunhistokimyasal boyalarının, boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen CD34 ve CD31 boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- 6- HHV8'in duyarlılığı %98,75 olarak, Prox1'in duyarlılığı %98,75 olarak, CD34'ün duyarlılığı %100 olarak, CD31'in duyarlılığı %100 olarak, D2-40'in duyarlılığı %95 olarak, FLI-1'in duyarlılığı %100 olarak hesaplanmıştır.
- 7- Nodüler evredeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1'in HHV8, CD31, D2-40, FLI-1 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p < 0,05$ ). Prox1'in HHV8 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (  $p > 0,05$ ). Prox1'in CD31, D2-40, FLI-1 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p < 0,05$ ).
- 8- Plak evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1'in HHV8 ve FLI-1 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p < 0,05$ ). Prox1'in CD31, D2-40 ve CD34 ile arasında

boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ).

- 9-** Yama evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde Prox1, D2-40 ve FLI-1'in HHV8 ile arasında boyanma şiddetlerinde ve yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (  $p>0,05$ ).
- 10-** Nodüler evredeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde FLI-1'in HHV-8 ve CD31 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ). FLI-1'in D2-40 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p<0,05$ ).
- 11-** Plak evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde FLI-1'in HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p<0,05$ ). FLI-1'in CD31, CD34 ve D2-40 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ).
- 12-** Nodüler evredeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde D2-40'ın HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p<0,05$ ). D2-40'ın CD31 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p<0,05$ ). D2-40'ın HHV8 ile arasında boyanma şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ). D2-40'ın CD31 ile arasında boyanma yaygınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ).
- 13-** Plak evresindeki olgular karşılaştırmalı değerlendirildiğinde D2-40'ın HHV8 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (  $p<0,05$ ). D2-40'ın CD34 ve CD31 ile arasında boyanma yaygınlıklarında ve şiddetlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (  $p>0,05$ ).

## 7- KAYNAKLAR

1. Radu, O. and L. Pantanowitz, *Kaposi sarcoma*. Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(2): p. 289-94.
2. Fatahzadeh, M., *Kaposi sarcoma: review and medical management update*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **113**(1): p. 2-16.
3. Ganem, D., *KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine*. The Journal of clinical investigation, 2010. **120**(4): p. 939-949.
4. Wolz, M.M., G.F. Sciallis, and M.R. Pittelkow. *Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2012. Elsevier.
5. Rosado, F.G., et al., *Utility of immunohistochemical staining with FLI1, D2-40, CD31, and CD34 in the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related and non-acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma*. Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(3): p. 301-4.
6. Benevenuto de Andrade, B.A., et al., *Expression of PROX-1 in oral Kaposi's sarcoma spindle cells*. J Oral Pathol Med, 2014. **43**(2): p. 132-6.
7. Kaposi, M., *Idiopathisches multiples pigmentsarkom der haut*. Arch Dermatol Syph., 1872. **4**: p. 265-273.
8. Brooks, L.A., A.J. Wilson, and T. Crook, *Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV8)—a new human tumour virus*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 1997. **182**(3): p. 262-265.
9. Kempf, W. and V. Adams, *Viruses in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma—a review*. Biochemical and molecular medicine, 1996. **58**(1): p. 1-12.
10. Boshoff, C. and Y. Chang, *Kaposi's Sarcoma—Associated Herpesvirus: A New DNA Tumor Virus*. Annual review of medicine, 2001. **52**(1): p. 453-470.
11. Buonaguro, F., et al., *Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2003. **17**(2): p. 138-154.
12. Iscovich, J., et al., *Classic Kaposi sarcoma*. Cancer, 2000. **88**(3): p. 500-517.
13. Mariggio, G., S. Koch, and T.F. Schulz, *Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017. **372**(1732).
14. Schulz, T.F., *The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus*. The Journal of pathology, 2006. **208**(2): p. 187-198.
15. Rao, S., et al., *Diagnostic dilemma in <i>Kaposi's sarcoma</i>*. Indian Journal of Plastic Surgery, 2006. **39**(2): p. 179-181.
16. Chang, Y., et al., *Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma*. science, 1994. **266**(5192): p. 1865-1869.
17. Geraminejad, P., et al., *Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2002. **47**(5): p. 641-655.
18. Grayson, W. and L. Pantanowitz, *Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma*. Diagnostic pathology, 2008. **3**(1): p. 31.
19. Mesri, E.A., E. Cesarman, and C. Boshoff, *Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus*. Nature Reviews Cancer, 2010. **10**(10): p. 707.
20. Weiss, S., *Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis, MO: Mosby. 2001, Inc.



21. Bouvard, V., et al., *A review of human carcinogens—Part B: biological agents*. 2009, Elsevier.
22. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., *Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens*. Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012. **100**(PT B): p. 1-441.
23. de Sanjose, S., et al., *Geographic variation in the prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission*. J Infect Dis, 2009. **199**(10): p. 1449-56.
24. Dittmer, D.P., K.L. Richards, and B. Damania, *Treatment of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus-Associated Cancers*. Frontiers in Microbiology, 2012. **3**: p. 141.
25. Martellotta, F., et al., *AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies*. Current HIV research, 2009. **7**(6): p. 634-638.
26. Mwanda, O., et al., *Kaposi's sarcoma in patients with and without human immunodeficiency virus infection, in a tertiary referral centre in Kenya*. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 2005. **99**(1): p. 81-91.
27. Laor, Y. and R.A. Schwartz, *Epidemiologic aspects of American Kaposi's sarcoma*. Journal of surgical oncology, 1979. **12**(4): p. 299-303.
28. Knowlton, E.R., et al., *Professional antigen presenting cells in human herpesvirus 8 infection*. Frontiers in immunology, 2013. **3**: p. 427.
29. Safai, B., et al., *Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies possible etiopathogenic implications*. Cancer, 1980. **45**(6): p. 1472-1479.
30. Russo, J.J., et al., *Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8)*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(25): p. 14862-14867.
31. Ambroziak, J.A., et al., *Herpes-like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients*. Science, 1995. **268**(5210): p. 582.
32. Hunt, S.J., D.J.S. Cruz, and R.L. Barnhill, *Vascular Tumors*, in *Textbook of Dermatopathology*, R.L. Barnhill and A.N. Crowson, Editors. 2004, The McGraw-Hill Companies: United States of America. p. 854-857.
33. Mohanlal, R.D. and S. Pather, *Variability of HHV8 LNA-1 Immunohistochemical Staining Across the 3 Histologic Stages of HIV-Associated Mucocutaneous Kaposi Sarcoma: Is There a Relationship to Patients' CD4 Counts?* The American Journal of Dermatopathology, 2015. **37**(7): p. 530-534.
34. Peiguo Chu, L.W., *Tumors of soft tissue and bone*, in *Modern Immunohistochemistry*, L. Weiss, Editor. 2014, Cambridge University Press: United States of America, New York. p. 396-397.
35. Reis, R.M., et al., *Differential Prox-1 and CD 31 expression in mucosae, cutaneous and soft tissue vascular lesions and tumors*. Pathology-Research and Practice, 2005. **201**(12): p. 771-776.
36. Cheuk, W., et al., *Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers*. American journal of clinical pathology, 2004. **121**(3): p. 335-342.

