

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLASİK TIP KAPOSİ SARKOMU OLGULARINDA
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Dr. Gül ERTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR**

ZONGULDAK

2015

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLASİK TIP KAPOSİ SARKOMU OLGULARINDA
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Dr. Gül ERTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR**

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

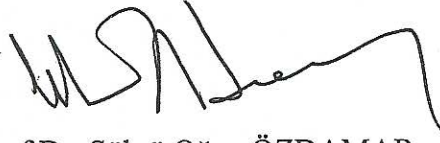
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : “Klasik Tip Kaposi Sarkomu Olgularında Klinikopatolojik Özellikler”

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Gül ERTEN

Tez Savunma Tarihi: 19/01/2015

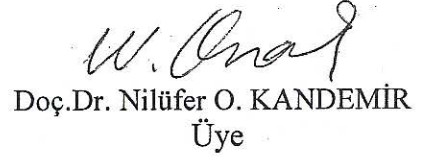
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR



Prof.Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR
Jüri Başkanı

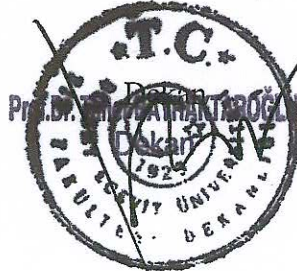


Prof. Dr. Gökhan GEDİKOĞLU
Üye



Doç. Dr. Nilüfer O. KANDEMİR
Üye

15 Nisan 2015
UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdiği emekten ve bana karşı olan güveninden dolayı tez danışmanım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a, bana zaman ayırarak değerli tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR'e, tezimin istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Öğr. Gör. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve tıp eğitiminin temellerini aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Mesleki hayatımda destek ve anlayışlarını hissetmekten mutluluk duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN, Doç. Dr. Burak BAHADIR, Doç. Dr. Figen BARUT ve Doç. Dr. Gamze YURDAKAN'a teşekkür ederim.

Dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Kıvanç YILMAZ, Dr. İlke NARLI, Dr. Perihan UDUL, Dr. Zeynep DOĞANGÜZEL ve Dr. Deniz BAYÇELEBİ başta olmak üzere tüm anabilim dalımız laboratuvarları teknisyenlerine ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Son olarak üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve ablalarım yanı sıra tanıdığım günden itibaren iyi ve kötü günümde hep yanımda olan en iyi dostum, biricik eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gül ERTEN
ZONGULDAK, 2015

ÖZET

Gül ERTEN, Klasik Tip Kaposi Sarkomu Olgularında Klinikopatolojik Özellikler, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi. Zonguldak, 2015.

Kaposi sarkomu, Kaposi sarkomu herpes virüs/insan herpes virüs-8 infeksiyonu ile ilişkili olan düşük dereceli bir vasküler tümördür. Klasik, endemik, iyatrojenik ve AIDS-ilişkili Kaposi sarkomu olmak üzere dört farklı epidemiyolojik formdan oluşmaktadır. Kaposi sarkomunda tümörün progresyonu yama, plak ve nodül evrelerini oluşturur. Olağan, lenfanjiektatik, lenfanjiom benzeri, büllöz, kavernoöz hemanjiom benzeri, anaplastik, telenjiektatik, hiperkeratotik, mikronodüler, keloidal, intravasküler, pyojenik granülom benzeri Kaposi sarkomu gibi çok sayıda histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. Bu çalışmada 2001-2013 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 78 hastaya ait 148 Klasik Kaposi sarkomu lezyonu, retrospektif olarak klinik ve histopatolojik özellikleri açısından incelenmiştir. Değerlendirilen parametreler ile tümörün evresi ve histolojik alt tipler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Olgulara ait klinik bilgiler hasta dosyalarından, histopatolojik parametreler ise patolojik arşiv materyallerinin tek gözlemci patolog tarafından incelenmesi sonucunda elde edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda olağan tip Kaposi sarkomunun en sık görülen histopatolojik alt tip olduğu belirlenmiştir. Eritrosit ekstrasvazasyonu, hücresel atipi ve promontuvar belirti ile tümörün histolojik evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hücresel atipi ve mitotik aktivitenin anaplastik tip Kaposi sarkomu olgularında, epidermiste vezikül/bül oluşumu ile dermal ödemin ise lenfödematöz alt tiplerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak Kaposi sarkomunda histopatolojik alt tipler oldukça farklı morfolojik özellikler sergileyebilir ve ayırıcı tanı açısından zorluklara neden olabilir. Tümör ve çevre doku ile ilişkili bazı özelliklerin belirli histopatolojik alt tiplerde yoğunlaşması, Kaposi sarkomunda histopatolojik alt tiplerin gelişiminde farklı patogenetik mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu, klasik Kaposi sarkomu, klinikopatolojik özellikler

ABSTRACT

Gül ERTEN, Clinicopathologic Characteristics of Classic Type Kaposi's Sarcoma Cases, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Medical Pathology Thesis, Zonguldak, 2015.

Kaposi sarcoma is a low-grade vascular tumor associated with Kaposi sarcoma herpes virus/human herpes virus 8 (KSHV/HHV8) infection. Kaposi sarcoma is composed of four different epidemiological forms: classic, endemic, iatrogenic and epidemic (AIDS-associated). Kaposi sarcoma lesions evolve from patch stage, plaque stage and nodule stage. Many histological variants have been defined such as, usual, lymphangiectatic, lymphangioma-like, bullous, cavernous hemangioma-like, anaplastic, telangiectatic, hyperkeratotic, micronodular, cheloidal, intravascular, pyogenic granuloma-like. 148 cutaneous classic Kaposi sarcoma lesions in 78 patients diagnosed at Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2001-2013 were retrospectively evaluated for clinic and histopathologic characteristics of Kaposi's sarcoma lesions. The relationship of evaluation parameters with histological stage and histological variant was investigated. Clinical data of the cases were collected from patient files. The histopathological parameters were obtained from pathological examination of the archival materials by a single observer pathologist. Descriptive statistics for numeric variables were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical structure of data were expressed as the number and percentage in statistical evaluation. In our study, the usual type of Kaposi's sarcoma was identified as the most common histologic subtype. There was a significant relationship between erythrocyte extravasation, cellular atypia, promontory sign and histological stage. Cellular atypia and mitotic activity were observed more commonly in anaplastic type of Kaposi's sarcoma whereas epidermal vesicles/bullae formation and dermal edema were noted more frequently in lymphedematous subtypes. In conclusion, Kaposi's sarcoma subtypes may exhibit quite different morphological characteristics and may cause difficulty in differential diagnosis. The common occurrence of some features associated with the tumor and surrounding tissue in certain subtypes suggested that different pathogenetic mechanisms may be effective in the development of Kaposi's sarcoma subtypes.

Key words: Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma, clinicopathologic characteristics

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji.....	4
2.3.1. Human herpes virüs-8.....	4
2.3.2. İmmün supresyon.....	11
2.4. Kaposi Sarkomu Patogenezi.....	12
2.5. Kaposi Sarkomunun Klinik/Epidemiyolojik Alt Tipleri.....	13
2.5.1 Klasik (Avrupa) Tip Kaposi Sarkomu.....	13
2.5.2. Endemik (Afrika) Tip Kaposi Sarkomu.....	14
2.5.3. AIDS İlişkili (Epidemik) Kaposi Sarkomu.....	14
2.5.4. İyatrojenik Kaposi Sarkomu.....	14
2.6. Kaposi Sarkomunun Histolojik Alt Tipleri.....	15
2.6.1. Olağan tip Kaposi sarkomu.....	15
2.6.2. Kaposi sarkomunun diğer histolojik alt tipleri.....	17
2.7. Kaposi Sarkomunda İmmünohistokimyasal Belirleyiciler.....	21
2.8. Kaposi Sarkomunda Ayırıcı Tanı.....	23
2.9. Kaposi Sarkomunda Prognoz ve Tedavi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	26
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme.....	26
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	27

4. BULGULAR	29
4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	29
4.2. Resimler	47
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	78
Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi	78
Ek 2. Etik Kurul Kararı	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
CDK	<i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
DNA	<i>Deoksiribonükleik Asit</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HHV-8	<i>Human Herpes Virus-8</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interlökin</i>
KS	<i>Kaposi Sarkomu</i>
KSHV	<i>Kaposi Sarkomu ilişkili Herpes Virüs</i>
LANA	<i>Latent Nükleer Antijen</i>
LYVE-1	<i>Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor -1</i>
PECAM	<i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule</i>
Rb	<i>Retinoblastom</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Herpes virüs ailesi	5
Şekil 2. HHV-8 genomunun şematik gösterimi.....	6
Şekil 3. KSHV genomunun latent bölgesi	8
Şekil 4. HHV-8 litik ve latent infeksiyon döngüsü	10
Şekil 5. Kaposi Sarkomu iğsi hücrelerin kökenine ait hipotezler.....	13
Şekil 6. Klasik Kaposi sarkomu olgularında cinsiyet dağılımı	29
Şekil 7. Klasik Kaposi sarkomu olgularında lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı	30
Şekil 8. Klasik Kaposi sarkomu olgularında lezyon lokalizasyonlarının cinsiyete göre dağılımı	30
Şekil 9. Klasik Kaposi sarkomu olgularının histolojik evrelere göre dağılımı	31
Şekil 10. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör yüzeyindeki epidermiste gözlenen histopatolojik değişiklikler	35
Şekil 11. Klasik Kaposi sarkomu olgularında peritümöral dermise ait histopatolojik değişikliklerin dağılımı	38
Şekil 12. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümöre ait histopatolojik özelliklerin dağılımı	41

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Kaposi sarkomu histolojik alt tipleri	17
Tablo 2. Kaposi sarkomunda sık kullanılan immünohistokimyasal belirleyiciler	21
Tablo 3. Klasik tip KS olgularında histopatolojik parametrelerin skorlaması.....	28
Tablo 4. Klasik Kaposi sarkomu olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı	32
Tablo 5. Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	33
Tablo 6. Lenfanjiom benzeri tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	33
Tablo 7. Büllöz tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	33
Tablo 8. Pyojenik granülom benzeri tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	34
Tablo 9. Kavernöz hemanjiom benzeri tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	34
Tablo 10. Anaplastik tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	34
Tablo 11. Mikronodüler tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri	34
Tablo 12. Ekimotik tip Kaposi sarkomu olgusunun klinik ve patolojik özellikleri	34
Tablo 13. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör yüzeyindeki epidermis değişikliklerinin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı	36
Tablo 14. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör çevresi dermal dokuda görülen histopatolojik özelliklerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı	39

Tablo 15.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümöre ait histopatolojik özelliklerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı	42
Tablo 16.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında cinsiyet ile histolojik evre arasındaki ilişki	43
Tablo 17.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve promontuvar belirti arasındaki ilişki	44
Tablo 18.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve eritrosit ekstravazasyonu arasındaki ilişki	45
Tablo 19.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve hücrel atipi arasındaki ilişki	45
Tablo 20.	Klasik Kaposi sarkomu olgularında hemosiderin birikimi, hyalin globül varlığı, tümör içi inflamasyon, mitotik aktivite ve histopatolojik evre arasındaki ilişki	46

1. GİRİŞ

Kaposi sarkomu (KS), genellikle deri ve mukoza yerleşimli lezyonlar ile karakterize düşük dereceli bir vasküler tümördür (1-3). Klasik (Avrupa) tip KS, endemik (Afrika) tip KS, AIDS ilişkili (epidemik) KS ve iyatrojenik KS olmak üzere dört farklı klinik/epidemiolojik alt tipi tanımlanmıştır. KS'de lezyonların histopatolojik progresyonu, yama evresi, plak evresi ve nodül evresi olarak adlandırılan ve klinik olarak da saptanabilen üç farklı aşamadan oluşmaktadır. Olağan tip KS yanı sıra anaplastik, lenfanjiektatik, lenfanjiom benzeri, büllöz, telenjiektatik, ekimotik, keloidal, pyojenik granülom benzeri, mikronodüler, intravasküler, glomerüloid, pigmente ve myoid nodül ile birlikte olmak üzere literatürde tanımlanan çok sayıda histopatolojik alt tip mevcuttur (1,2).

KS'nin klinik özellikleri mevcut klinik/epidemiolojik alt tipine göre değişse de genellikle ileri yaştaki erkeklerde, ekstremitelerin distal bölgelerinde, yavaş büyüyen, mor renkli makül ve/veya nodül şeklinde ve genellikle multisentrik yerleşimli olarak izlenir. İç organ tutulumu nadir görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1-5).

KS etiopatogenezinde Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüs (KSHV), diğer adıyla human herpes virüs tip-8 (HHV-8) rol oynar. KS'nin histomorfolojik görünümü vasküler proliferasyon, değişken derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir. HHV-8 gen ürünlerinden biri olan latent nükleer antijen 1 (LANA-1), KS'nin histopatolojik tanısında kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek immünohistokimyasal bir belirleyicidir (6-12).

KS, inflamasyon ve karsinogenez süreçlerinin karmaşık etkileşimine dayanan, kendine özgü etiopatogenezini nedeniyle önemle üzerinde durulan bir tümör modelidir. Aynı zamanda KS'de lezyonların morfolojik çeşitliliği, son yıllarda tanımlanan histolojik alt tipler nedeniyle giderek genişlemektedir. Ancak tanımlanan bu histopatolojik alt tiplerin ve/veya olağan tip KS'nin geniş serilerde klinik ve patolojik özellikleri açısından incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2001-2013 yılları arasında, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı verilen 78 hastaya ait 148 adet klasik tip KS lezyonunu

kapsayan bu retrospektif araştırmada olguların klinik özellikleri, tümör özellikleri ve tümör vresi dokulardaki histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. İncelenen parametreler açısından KS'nin histolojik alt tipleri ve KS lezyonlarının histolojik evresi arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kaposi sarkomu (KS), ilk olarak 1872 yılında Macar bir dermatolog olan Moritz Kaposi tarafından alt ekstremite derisinde multifokal ve simetrik yerleşim gösteren beş olguluk bir seride “derinin idiyopatik multipl pigmente sarkomu” başlığı altında tanımlanan, kutanöz ve ekstrakutanöz tutulumuna sahip, anjioproliferatif bir tümördür (1,3). KS prevalansı, 1980’li yılların başlarında özellikle homoseksüel erkeklerde AIDS (“*Acquired Immune Deficiency Syndrome*”)’in yaygınlaşmasıyla birlikte, hızlı bir artış göstermiştir. Klasik (Avrupa) tip KS, endemik (Afrika) tip KS, AIDS ilişkili (epidemik) KS ve iyatrojenik KS olmak üzere dört farklı klinik/epidemiolojik alt tipi mevcuttur. 1994 yılında Chang ve ark., AIDS ilişkili KS hastalarının lezyonlarından, herpesvirüs ailesinin üyesi olduğu düşünülen, ancak DNA’sı bilinen diğer herpes virüs türlerinden farklı olan KS ilişkili Herpes virüsünü (KSHV), diğer adıyla Human Herpes virüs-8 (HHV-8)’i keşfetmişlerdir (2-5,13).

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada HHV-8 görülme sıklığı *yüksek derecede endemik, orta derecede endemik ve endemik olmayan* olmak üzere üç ayrı patern göstermektedir. Enlemler açısından Sahra çölünün altında kalan Afrika ülkelerinde erişkin bireylerin %30-70’inde HHV-8 saptanması nedeniyle, bu bölge yüksek derecede endemik bölge olarak kabul edilir. Bu yüksek derecede endemi, HIV (“*Human Immunodeficiency Virus*”) pozitifitesiyle ilişkilendirilmektedir (6). Akdeniz ülkeleri orta derecede endemik; Amerika, Asya ve Kuzey Avrupa ise non-endemik olarak kabul edilen bölgelerdir. KS görülme sıklığının HHV-8 prevalansı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (7).

Klasik KS ağırlıklı olarak orta derecede endemik bölgelerde, Yahudilerde, Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerindeki ileri yaştaki erkeklerde görülmektedir (14,15). AIDS ilişkili KS genellikle 20-50 yaş arası homoseksüel ve biseksüel erkeklerde, sıklıkla da Amerika’da yaygındır (11,14). Endemik KS, Uganda, Brundi, Rwanda ve Zambia’yı kapsayan alanlarda, çocuklarda ve gençlerde görülür ve agresif seyirlidir.

İyatrojenik KS ise son yıllarda solid organ transplantasyonu ve/veya immünosupresif tedavinin yaygınlık kazanmasıyla ortaya çıkan bir klinik alt tiptir (11-16).

2.3. Etiyoloji

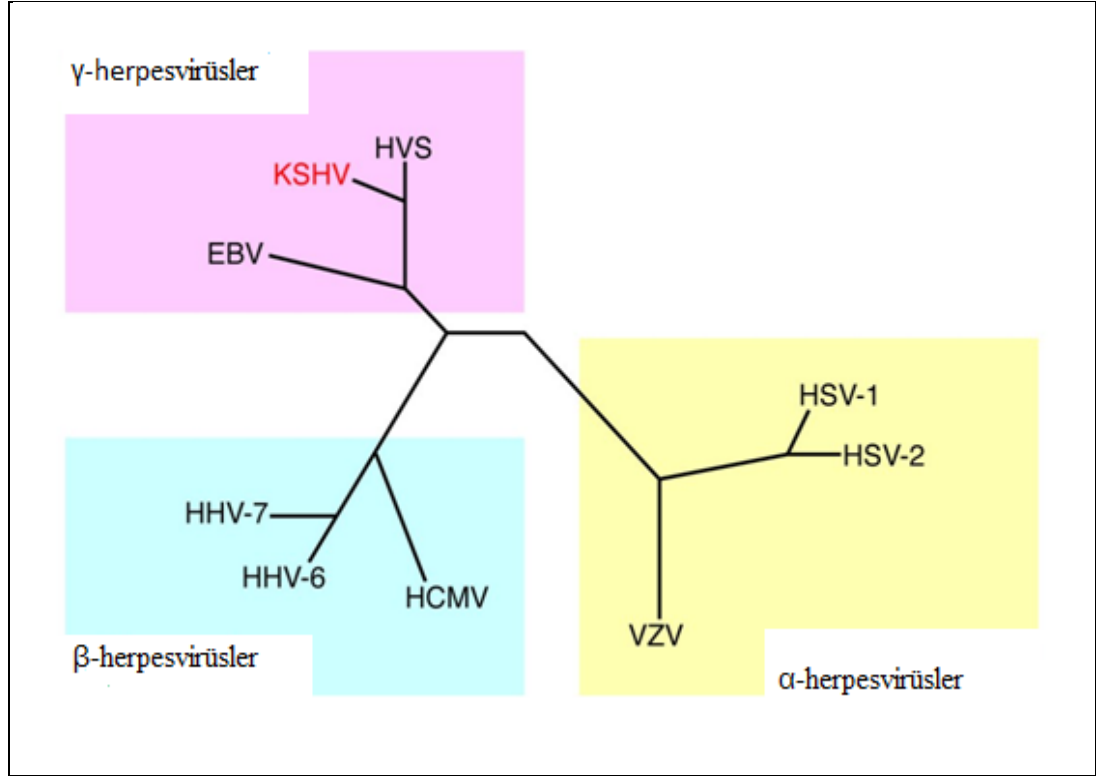
2.3.1. Human Herpes Virüs-8

HHV-8 ilk kez AIDS ilişkili KS hastalarının dokularında tespit edilmiş ve 1994 yılında KS ilişkili herpes virus (KSHV) olarak adlandırılmıştır. HHV-8 gammaherpesvirüs ailesinin bir üyesi olup santral ikozahedral kapsit yapısı içeren çift zincirli bir DNA virüsüdür (Şekil 1) (17-19). HHV-8 genomu yaklaşık 165 kb büyüklüğünde 80 “*Open Reading Frame (ORF)*” bölgesi içeren tek bir segmentten oluşmaktadır (Şekil 2). HHV-8’in replikasyonu sağlayan ve yapısal proteinleri kodlayan bazı genleri insan hücrelerinde bulunan sitokin, kemokin ve kompleman genleri ile yapısal benzerlikler içermektedir. HHV-8’in insan hücrelerindeki onkojenik etkisinin önemli ölçüde bu genomik benzerlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (8). HHV-8’in beş ana moleküler alt tipi bilinmektedir: A ve C alt tipleri Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde, B alt tipi Afrika ülkelerinde ve D alt tipi ise Japonya ve Okyanusya’da sık görülmektedir. E alt tipi ise Amerikan yerlilerinde görülen ve en nadir bulunan moleküler alt tiptir (20-25).

HHV-8’in büyük oranda oral mukoza sekresyonları yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Ancak homoseksüel erkeklerde sık görülmesi seksüel yayılımın da olabileceğini akla getirmektedir. Kan transfüzyonu, solid organ transplantasyonu ve uzun süreli intravenöz ilaç kullanımının da HHV-8’in bulaşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (7).

HHV-8’in laboratuvar tanısında, serolojik olarak virusun litik ya da latent antijenlerine karşı gelişen antikorların saptandığı, sensitivitesi ve spesifitesi değişken olan çeşitli testler geliştirilmiştir. Bunlar arasında; “*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*” (ELISA), indirekt floresan antikor testi (IFA), immünoblot ve nötralizasyon testleri sayılabilir. HHV-8 DNA’sının saptanması ve kantitatif olarak değerlendirilmesinde ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır (19).

HHV-8, KS dışında nadir görülen tümörler olan primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castleman hastalığının etiolojisinde de yer almaktadır (26,27).



Şekil 1. Herpes virüs ailesi (HVS: Herpes virüs saimiri (bir simian virüsü), EBV: Epstein-Barr virüs, HHV: Human herpes virüs, HCMV: Human sitomegalovirüs, VZV: Varisella-zoster virüs, HSV: Herpes simpleks virüs) (39).

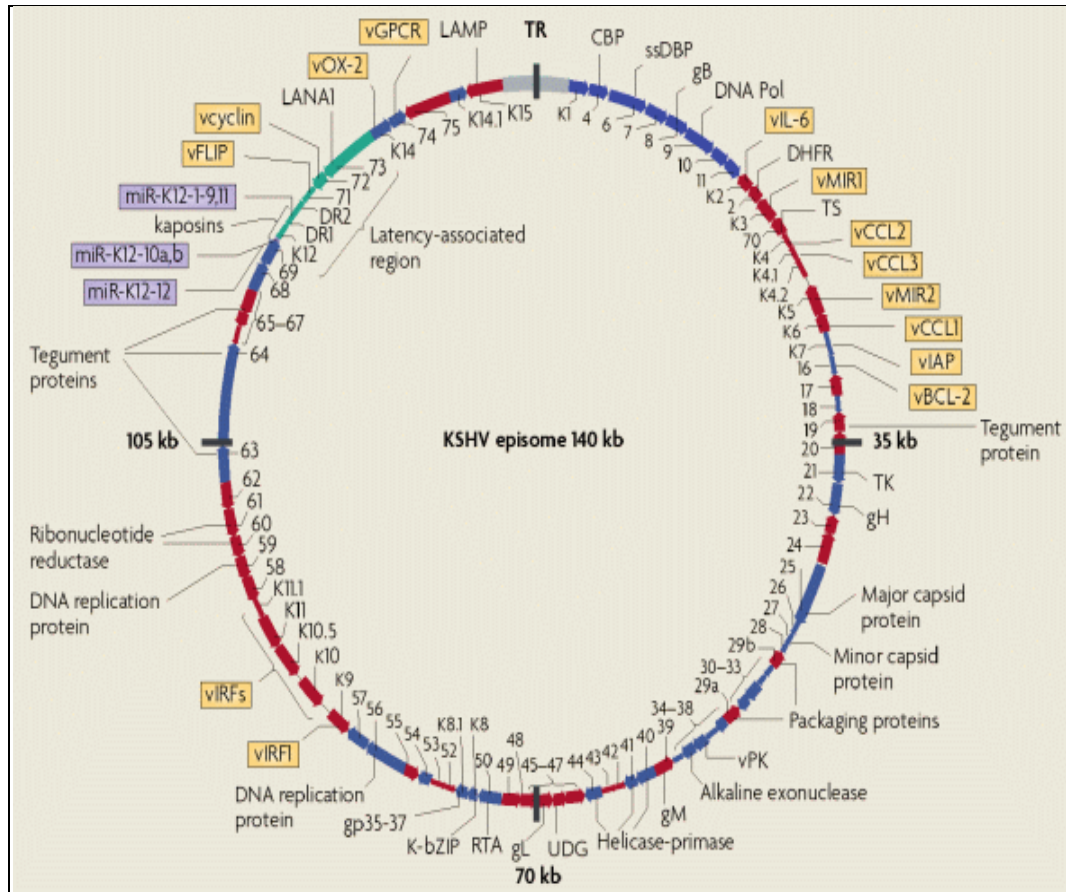
Castleman Hastalığı

Castleman hastalığı anjiofoliküler hiperplazi olarak da adlandırılan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Multisentrik ve unisentrik olmak üzere farklı prognozlara sahip iki klinik alt gruptan oluşmaktadır. Daha sık görülen hyalin vasküler tip ve daha nadir görülen plazma hücreli tip olmak üzere iki farklı histolojik alt tipi bulunmaktadır. Hyalin vasküler tip servikal, subklavikular, abdominal veya torakal lenfadenopati varlığı ile karakterizedir. Plazma hücreli Castleman hastalığında ise ateş, halsizlik, kilo kaybı ve organomegali ön plandadır (27). Tanısı lenf nodunun histopatolojik incelenmesi ile konulur. Sayıca artmış kollajenize germinal merkez içeren lenfoid folliküller ile bunların arasında daha çok postkapiller venüllerden oluşan hiperplastik

endotel ile dōşeli çok sayıda vasküler yapılar gözlenir. HHV-8 için immünopozitivite tanıda önemlidir. Hastalar KS ve Non-Hodgkin Lenfoma gelişimi riski açısından takip edilmelidir (27-33).

Primer Efüzyon Lenfoması

Primer efüzyon lenfoması (PEL), etiolojisinde HHV-8'nin rol oynadığı nadir görülen agresif bir lenfoma türüdür (27-33). PEL, HIV ilişkili Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. Klinik prezentasyonu genellikle plevral, parietal ve perikardial boşlukların en az birinde sıvı birikimi ile karakterizedir. B hücreli lenfoma grubunda yer almasına rağmen, tümör hücrelerinde B hücre ilişkili antijenlerde ekspresyon kaybı gözlenmesi tanıda önemlidir (27-38). PEL hastalarında EBV ko-infeksiyonu ve immünosupresyon sıklıkla görülebilmektedir (27-38).



Şekil 2. HHV-8 genomunun şematik gösterimi (4).

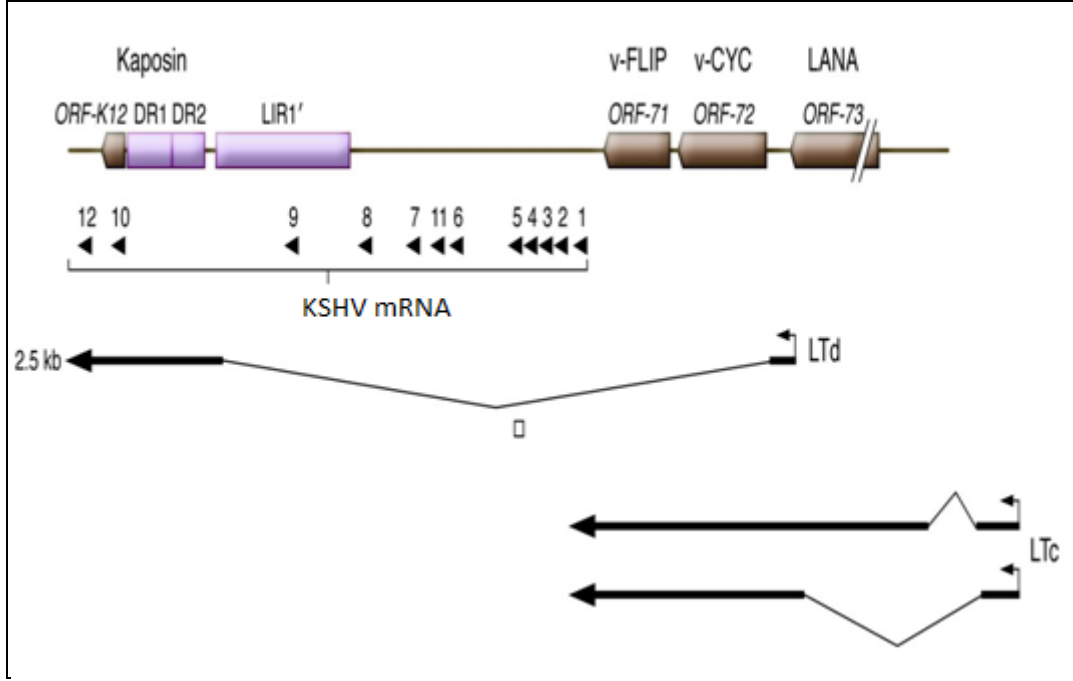
HHV-8 İnfeksiyonu ve Onkogenez

HHV-8 genomik DNA'sı insanlarda ve hayvanlarda daha çok B lenfositlerinde olmak üzere, monositler, endotelial hücreler ve epitelyal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinde saptanabilmektedir (32,39). HHV-8, konak hücreye girişini ve orada çoğalmasını sağlayan birçok yüzey molekülü içerir. Virüs bu moleküller aracılığı ile konak hücrenin yüzey reseptörüne bağlanarak doğrudan füzyon yoluyla genomik materyalini hedef hücreye aktarır (Şekil 4). HHV-8, sentezlediği yapısal glikoproteinler (özellikle, glikoprotein L) aracılığı ile konak hücredeki heparin sülfata bağlanır ve hücre yüzeyindeki $\alpha 3\beta 1$ integrini kendi hücre reseptörü olarak kullanır. HHV-8 ile integrin etkileşimi sonucunda integrin ilişkili fokal adezyon kinaz (FAK) ve fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI-3K) yolları aktive olur. Bu aktivasyon, hücre sitoplazma iskeletinin oluşumunda rol alan GTPaz'lar aracılığıyla hücre iskeletinin yeniden şekillenmesine ve viral genomun konak hücre nükleusuna ilerlemesine yol açar (40-42).

HHV-8, 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 infeksiyon oluşturur (39).

Latent İnfeksiyon

Latent infeksiyon sırasında viral genom konak hücrede ekstrakromozomal bir epizom olarak algılanır ve viral genom ancak konak hücrenin replikasyonu sırasında kopyalanabilir. Bu dönemde sadece dört viral protein ve bir seri miRNA sentezlenir. Latent nükleer antijen 1 (LANA-1) (ORF73), vSiklin (ORF72), vFLIP (ORF71) ve Kaposin (K12) KSHV'nin bilinen latent faz proteinleridir. LANA-1, vSiklin ve vFLIP LTc isimli promotor kontrolünde, Kaposin ise LTd'nin kontrolünde replike olur. Bu dört viral protein, miRNA ile birlikte KS ilişkili tümörlerin patogeneğinde önemli rol oynar (Şekil 3) (34,39).



Şekil 3. HHV-8 genomunun latent bölgesi (39).

LANA, latent viral epizomun replikasyonunun başlamasında etkili olan, en çok araştırılan ve hakkında en çok bilgi edinilen latent proteindir. LANA'nın viral genomun terminal tekrar birimine spesifik olarak bağlanması latent viral epizomun replikasyonunun başlamasında önemli bir aşamadır. LANA'nın bilinen bir başka özelliği ise, tümör supresör genler olarak bilinen P53'ü ve Rb'ü inhibe ederek tümörogeneze olan katkısıdır. LANA konak hücrede β -katenin ekspresyonunu uyararak, c-myc, c-jun ve siklin-D gibi protoonkogenleri aktive eder. LANA'nın bahsedilen bütün özellikleri apoptozu inhibe ederek KS hücrelerinin çoğalmasını ve uzun ömürlü olmasını sağlar (43-45).

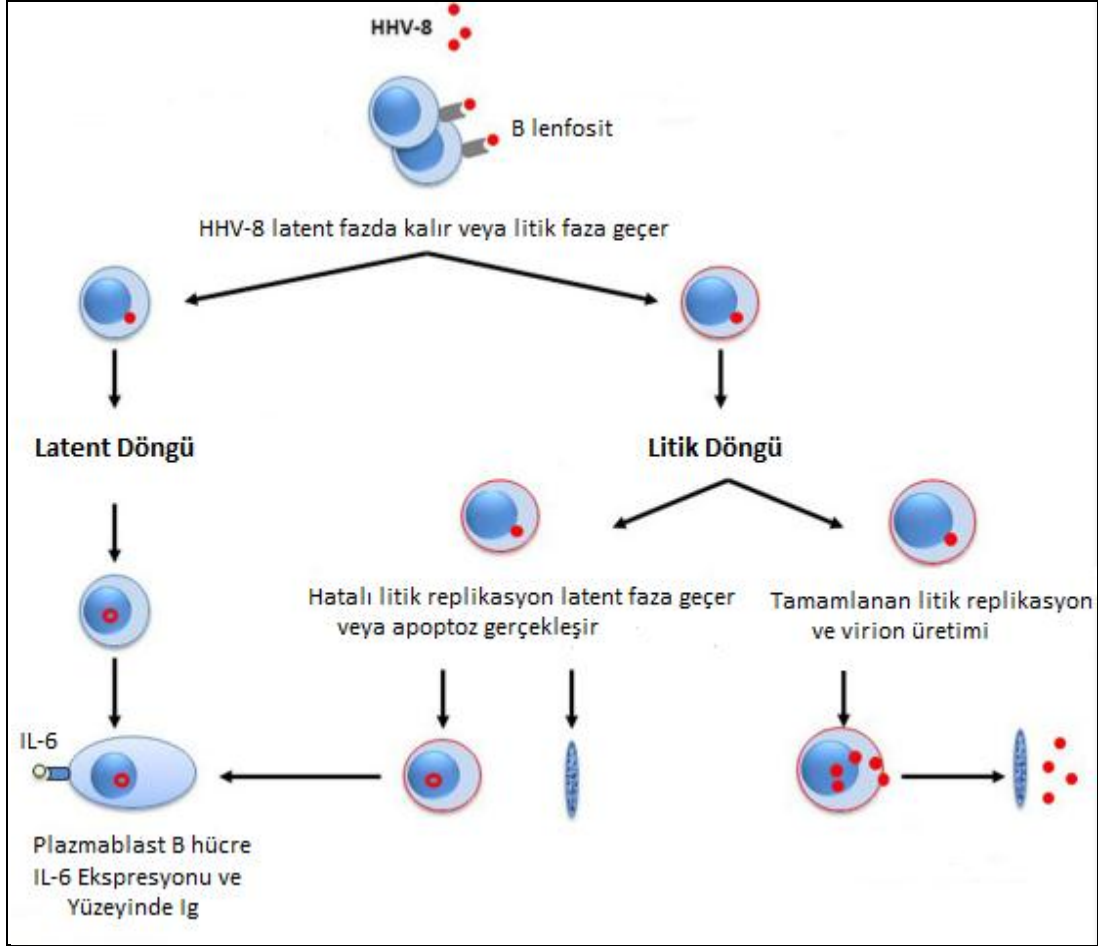
Bir diğer latent protein v-siklin, hücre döngüsünü regüle etmekte görevli bir protein olan siklin D'nin fonksiyonel homologudur. v-siklin, siklin bağımlı kinaz 6'yı (cdk6) p27 gibi cdk inhibitörlerine karşı dirençli hale getirir (46).

v-FLIP ise hücresele FLIP homologu olarak bilinir. Hücresele FLIP, Fas-ilişkili kaspaz yolağının inhibisyonuyla apoptoza karşı direnç gelişiminde rol oynar (47). v-FLIP'in de aynı etkiyi yapıp yapmadığı konusunda bazı tartışmalar devam etmekle birlikte güncel veriler v-FLIP'in kendine ait bir antiapoptotik etkisinin olduğunu göstermektedir (48-50). v-FLIP, I κ B kinazın γ -subunitine bağlanarak fosforilasyon

yoluyla NFκB'ye aktive eder. NFκB aktivasyonu antiapoptotik ve proinflamatuvar genlerin nükleusta çoğalmasını sağlar. Ayrıca endotelial hücrelerde hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine yol açarak KS tümör hücrelerine karakteristik içi şeklini verir (39).

Kaposin, en kompleks ve anlaşılması en zor latent proteindir. Kaposin A, Kaposin B ve Kaposin C olmak üzere bilinen üç farklı protein kodlar. Kaposin A küçük bir transmembran proteindir, hücrel transformasyon ve apoptozun inhibisyonunda rol oynar (39,51). Kaposin B ise MAP kinaz 2 (mitojen aktive eden protein kinaz 2) yolağının aktivasyonuna neden olarak KS'nin sitokin profilinin oluşumuna katkı sağlar. Kaposin C'nin etkisi günümüzde tam olarak bilinmemektedir (39,52).

miRNA'lar gen ekspresyonunu olumsuz yönde etkileyen kodlama yapmayan küçük RNA molekülleridir. Günümüzde HHV-8 miRNA'nın KS gelişimindeki rolü hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Kaposin transkripsiyon birimi tarafından kodlanan matür miRNA'lardan bazıları HHV-8'in *latent/litik* döngüsünü düzenler. Bir kısmı ise trombospondin fonksiyonunu baskılayarak KS patogenezinde önemli olan yeni damar oluşumuna katkı sağlar (39,53-55).



Şekil 4. HHV-8 litik ve latent infeksiyon döngüsü (19).

Litik İnfeksiyon

Latent olarak infekte hücreler virüs için sadece rezervuar görevi yapar. Virüsün DNA replikasyonu ve gen ekspresyonu ile yeni virionlar üretip konak hücrenin ölümüne yol açması *litik* fazda gerçekleşir. HHV-8 DNA'sının artması yeni KS lezyonları gelişimi ile korelasyon gösterir. Litik gen ürünlerinin parakrin etki yoluyla KS ve diğer HHV-8 ilişkili tümörlerin gelişiminde önemli etkileri mevcuttur (28,56,57).

Litik reaktivasyon in vivo koşullarda çoğunlukla orofaringeal bölgedeki lenfoid dokuda, özellikle B lenfositlerde gerçekleşir (58). Replikasyon ve transkripsiyon aktivatör (RTA) olarak adlandırılan viral protein DNA replikasyonunu ve litik protein ekspresyonunu artırır. KS gelişiminde gerekli olan proinflamatuvar ve proanjjiogenik ortamın sağlanmasında parakrin yolla etki eden çok sayıda litik protein tanımlanmıştır (28,59,60).

Viral interlökin 6 (vIL6), konak hücrede IL6 reseptörüne bağlanarak “*Janus activated kinaz*” (JAK)/“*Signal Transducer and Activator of Transcription*” (STAT) ve MAPK sinyal yollarını uyaran bir sitokindir (39). Ayrıca vIL6 vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopietin-2 aracılığı ile vasküler yapılanmayı ve damar geçirgenliğini arttırarak KS gelişiminde önemli rol oynar (39,61,62).

HHV-8, kodladığı viral kemokinler (vCCL1, vCCL2 ve vCCL3) aracılığı ile başta Th2 lenfositler olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler üzerinde kemotaktik etki göstererek KS lezyonlarına eşlik eden inflamatuvar hücre profilinin oluşumunda etkilidir (32,63). Bunun yanı sıra viral kemokinler endotelial hücre göçünde ve VEGF ekspresyonu yoluyla anjiogenez stimülasyonunda da rol oynar (64,65).

HHV-8 litik döngüsünde sentezlenen proteinler yanı sıra konakta proinflamatuvar ve proanjiogenik zemin oluşumuna zemin hazırlayan çok sayıda transmembran sinyal proteini görev alır. Bunların başında ORF-74 bölgesiyle kodlanan “*viral G-protein-coupled-receptor*” (v-GPCR) gelir. v-GPCR, VEGF, anjiogenin ve anjiopietin 2 gibi vasküler permeabiliteyi arttıran, yeni damar oluşumu ve şekillenmesinde görev alan anjiogenik faktörleri indükler (39,66,67).

HHV-8, insan interferon regüle eden faktör (hIRFs) ile benzer dizilimler içeren ve vIFRs olarak adlandırılan viral proteinleri içerir. vIRF’ler, DNA molekülüne doğrudan bağlanabilme özelliğiyle konak hücrenin immün yanıtından sorumlu genlerin ekspresyonunu inhibe eder ve antiviral sitokinlerin üretimi engellenir (68,69).

2.3.2. İmmün supresyon

HHV-8, KS gelişimi için gereklidir ve tüm KS tiplerinde tespit edilmiştir. Ancak HHV-8 enfeksiyonu KS gelişimi için yeterli değildir. İmmün supresyon KS gelişimi için gerekli ana etkenlerden biridir (11). Solid organ transplantasyonu uygulanan bireylerde olduğu gibi, uzun süreli yüksek dozlarda immün sistemi baskılayıcı tedavinin KS gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (12-14). HIV seropozitivitesi, immün sistemi baskılayan ve KS etiyojisinde yer alan bir diğer faktördür. Bireyin CD4 T hücresi sayısı, KS gelişme riski ile doğrudan ilişkilidir (6).

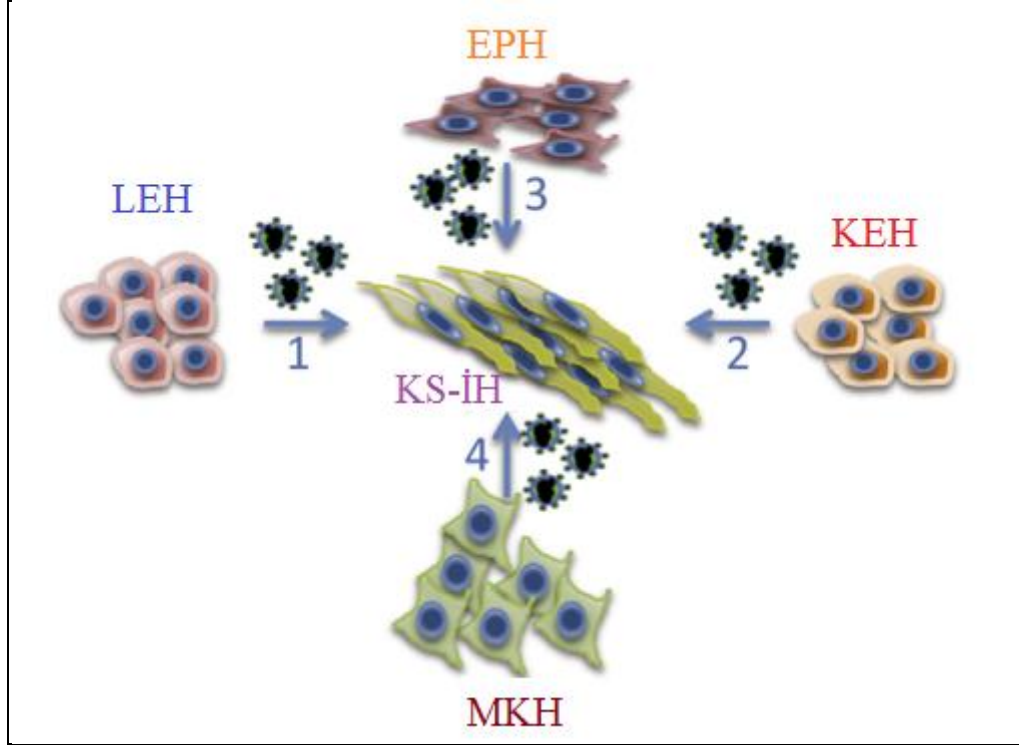
2.4. Kaposi Sarkomu Patogenezi

Kaposi sarkomu, neoplastik vasküler yapılar ve iğsi hücrelerden oluşan, HHV-8 ilişkili, nadir görülen anjioproliferatif bir neoplazmdir. KS patogenezinde anjiogenez, proliferen iğsi hücreler, inflamatuvar hücreler ve inflamatuvar sitokinler önemli rol oynar. İnflamatuvar süreç KS patogenezinin ilk aşamasıdır. HHV-8 enfeksiyonu, infekte hücrelerden IFN- γ , IL-1, IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler yanı sıra bFGF ve VEGF gibi anjiogenik faktörlerin salınımını da uyarır. Bu durum tümör mikroçevresinde sitokin çeşitliliği ve yoğunluğunun artmasına ve endotel hücrelerinde büyüme sinyallerinin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, tümör gelişiminde üç ana komponent rol oynamaktadır. Bunlar inflamasyon, anjiogenez ve iğsi hücre proliferasyonudur (29-31).

KS tümör hücrelerinin kökeni günümüzde halen tartışılmakla birlikte endotelial hücrelerden geliştiğini düşündüren önemli veriler bulunmaktadır (41). Bazı KS iğsi hücreleri immünohistokimyasal olarak CD31, CD34, Faktör VIII-rAg, CD36 gibi vasküler endotelial belirleyicileri ve VEGFR-3, podoplanin, LYVE-1 gibi lenfatik endotel belirleyicileri aynı anda ekspres eder. Bu ortak antijen ekspresyonu KS iğsi hücrelerinin kan damarı endotelial hücrelerinin (KEH) ve lenfatik endotelial hücrelerinin (LEH) her ikisinden de köken alabileceğini düşündürmektedir (70,71). Ayrıca KS tümör hücreleri düz kas, fibroblast, dentritik hücreler ve makrofajlar gibi farklı kökene sahip hücrelerin antijenlerini de ekspres edebilir. KS iğsi hücrelerindeki gen ekspresyon çeşitliliği, bu hücrelerin dolaşımdaki endotelial prekürsör hücrelerden (EPH) veya mezenkimal kök hücreden (MKH) geliştiği konusunda tartışma oluşturmaktadır. Çalışmalar KS iğsi hücre kökeninin lenfatik endotelial hücrelerden geliştiği ve kan damarı endotelial hücrelerinin lenfatik endotelial hücrelere farklılaştığı konusunda yoğunlaşmaktadır (Şekil 5) (41,71,72).

KS tümör hücrelerinin iğsi şekil almasından v-FLIP aşırı ekspresyonu, iğsi hücrelerin diziliminden ise ICAM-1, PECAM-1 gibi endotelial adezyon proteinleri sorumludur. KS'da görülen belirgin anjiogenez sonucunda klinik olarak saptanabilen kırmızı-mor renkli lezyonlar oluşur. Matür kan damarlarında bulunan perisit ve düz kas yapısı KS'nun neoplastik damarlarında bulunmaz ve damarlarda şekil değişikliği ve geçirgenlik artışı görülür. Kan hücrelerinin ve serumun damar dışına çıkması

klonikte ödem ve hemoraji oluşumuna, histopatolojik düzeyde ise tümördeki karakteristik eritrosit ekstrasvazyonuna neden olur (41).



Şekil 5. KS iğsi hücrelerin kökenine ait hipotezler (LEH: Lenfatik endotelial hücre, EPH: Endotelial prekürsör hücre, KEH: Kan damarı endotelial hücre, MKH: Mezenkimal kök hücre, KS-İH: Kaposi sarkomu iğsi hücreleri) (41).

2.5. Kaposi Sarkomunun Klinik/Epidemiyolojik Alt Tipleri

2.5.1. Klasik (Avrupa) Tip Kaposi Sarkomu

Klasik KS 1872 yılında ilk olarak tanımlanan KS'nin klinik ve histopatolojik özelliklerine uymaktadır. Özellikle Güney ve Doğu Avrupa ülkelerindeki yaşlı erkeklerde, Yahudilerde ve Akdeniz ülkelerinde Klasik KS görülme sıklığı yüksektir (15). KKS sıklıkla alt ekstremite ve ellerde primer deri lezyonları olarak, tipik klinik bulgusu olan kırmızı-mor renkte makül, papül, plak veya nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Lezyonlar zamanla distalden proksimale doğru yayılım ve birleşme eğilimi gösterebilir (15,16). Bu tipte mukozal tutulum ve viseral organ yayılımı oldukça nadirdir. İç organ tutulumu klinik olarak genellikle sessizdir (17). Klasik

KS'nin prognozu oldukça iyidir. Hastalar genellikle KS ile ilişkisiz bir neden ile kaybedilirler. Hastaların üçte birinden fazlasında sekonder maligniteler bildirilmiştir ve bu tümörlerin yaklaşık yarısı hematopoetik/lenforetiküler sistem kökenlidir (18).

2.5.2. Endemik (Afrika) Tip Kaposi Sarkomu

Endemik form veya Afrika tipi KS, Afrika'nın bir kısmında genç erişkinlerin ortalama %10 ile %50'sinde, çocukların ise %25'inde görülebilen bir türdür. Nodüler, florid ya da vejetatif, infiltratif ve lenfadenopatik tipleri mevcuttur. Nodüler tip iyi sınırlı deri nodülleri şeklinde ortaya çıkar ve iyi seyirlidir. Florid (vejetatif) tip daha agresif davranışlı, bir veya daha fazla ekstremitede görülen kutanöz lezyonlar olarak karşılaşılır. İnfiltratif tip daha agresif seyirli olup, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem gibi solid organ tutulumu görülebilir. Lenfadenopatik tip genellikle çocuklarda yaygın lenf nodu lenf nodu tutulumuyla gider; fatal seyirlidir (1,20).

2.5.3. AIDS İlişkili (Epidemik) Kaposi Sarkomu

AIDS ilişkili Kaposi sarkomu (AIDS-KS) genellikle CD4 T lenfosit sayısının düşük olduğu HIV pozitif bireylerde, büyük ölçüde 20-50 yaş aralığındaki homoseksüel erkeklerde ve intravenöz ilaç kullanıcılarında ortaya çıkmaktadır (21). 1980'li yılların başlarında AIDS'li Amerikalı erkeklerin yaklaşık %40'ında KS saptanmıştır (24). Klinik olarak; lenfadenopatik, mukozal, gastrointestinal, pulmoner veya dissemine deri lezyonları şeklinde karşımıza çıkabilir. Etkilediği bölgeler özellikle oral mukoza, sert damak, burun ucu, gövde, penis, bacaklar ve ayaklardır (10-12). AIDS-KS diğer klinik türlere göre, yaygın mukokutanöz ve iç organ tutulumu göstermesi nedeniyle daha agresif seyirlidir. HIV infekte bireylerde yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi (HAART) verilmesinin KS'nin agresif seyrini baskıladığı gösterilmiştir (22).

2.5.4. İyatrojenik Kaposi Sarkomu

Diğer klinik türlere göre daha nadir görülen iyatrojenik KS kuvvetli, yüksek doz ve uzun süreli immün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanan bireylerde, başlıca transplantasyon hastalarında görülmektedir (12). Solid organ transplantasyonu ve genellikle renal transplantasyon uygulanan hastalarda gelişen malignitelerin ortalama

%5'i KS'dir (13). Transplantasyon operasyonu ile KS gelişimi arasındaki süre ortalama 16.5 aydır (14). Bireyler genellikle Yahudi ve Akdeniz kökenli erkeklerdir. Klinik olarak kronik ve agresif bir seyir izlenmekle birlikte immünosupresif tedavinin kesilmesiyle birlikte sıklıkla lezyonlar geriler (12).

2.6. Kaposi Sarkomunun Histolojik Alt Tipleri

2.6.1. Olağan Tip Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomunun en yaygın olarak görülen histolojik alt tipi, klinik ve histolojik açıdan KS'nin tipik özelliklerini baskın olarak içeren ve tümörün progresyonu ile ilişkili yama, plak ve nodül evrelerinden oluşan olağan tip KS'dir (1-3,21).

2.6.1.1. Yama evresi

“Patch” evre KS olarak da adlandırılan bu evre kutanöz KS gelişiminin en erken fazı olarak bilinmektedir. Bu evredeki KS lezyonlarının klinik ve histolojik görünümü inflamatuvar ve neoplastik özellikteki pek çok hastalığı taklit edebilir. Tanı açısından en zorlayıcı lezyonlar bu grupta yer almaktadır (1,2,5,12,73). Küçük büyütmede, ilk bakışta, inflamatuvar dermatozları andıran kalabalık ve karmaşık bir dermis göze çarpar. Daha yakından incelendiğinde, ince duvarlı, dallanmalar oluşturan ve dermal kollajeni yararak ilerleyen anjioproliferatif lezyon izlenebilir. Bu damar yapılarının bazılarının kıvrımlı hal alması ve genişlemiş damar lümenine doğru yeni vasküler yapıların ve/veya deri eklerinin uzanım göstermesi tipik olup promontuvar belirti olarak adlandırılır (3,73). Dermisin lezyondan etkilenen kısmında, ince kollajen lifler ile ayrılmış, tek sıralı yassılaştırmış endotel ile döşeli yarık şeklinde vasküler yapılar, değişen yoğunlukta ekstravaze eritrositler, lenfoplazmositer inflamatuvar hücreler ve hemosiderin yüklü makrofajlar gözlenebilir (3,74).

2.6.1.2. Plak evresi

Plak evre KS lezyonlarında, yama evre KS'ye göre daha belirgin ve yaygın dermal vasküler proliferasyon ve daha selüler bir görünüm dikkati çeker. Neoplastik damar yapıları yer yer subkutan yağlı dokuyu infiltre edebilir (73). İğsi hücrelerin sayısı artmış olup gelişigüzel fasiküller şeklinde dağılım gösterir. Detaylı incelemede iğsi hücrelerin sitoplazmasında eritrosit içeren paranükleer vakuoller görülebilir. Dilate

damarlar enine kesitte elek benzeri görünüm oluşturur. Mitotik aktivite nadirdir ve nükleer pleomorfizm belirgin değildir. Dejenere eritrositlerin kalıntısı olduğu düşünülen intraselüler ve ekstraselüler hyalin globüller gözlenebilir (2). Yama evresiyle benzer olarak arka planda plazma hücrelerinden zengin kronik tipte inflamatuvar hücreler, hemosiderin yüklü makrofajlar ve serbest hemosiderin pigmenti saptanabilir. Promontuar belirti plak evre KS'de de gözlenebilen bir bulgudur (75).

2.6.1.3. Nodül evresi

Nodül evre KS, nispeten iyi sınırlı, değişken derecede selülariteye sahip iğsi hücrelerin proliferasyonundan oluşur. Paralel dizilim gösteren iğsi hücrelerin arasında yarık benzeri kanallar ve serbest eritrositler gözlenebilir (3,73). Lezyon genellikle monomorfiktir ve dikkatle incelendiğinde mitoz görülebilir (3,5). Hyalin globüller yama ve plak evrelere göre daha belirgindir. Bazı nodüller KS lezyonlarının çevresinde kavernöz hemanjiomu akla getiren dilate vasküler boşluklar gözlenebilir (3,73,75).

Tablo 1. Kaposi Sarkomu'nun literatürde tanımlanan histolojik alt tipleri

Kaposi Sarkomu Histolojik Alt Tipleri

<i>Olağan Tip Kaposi Sarkomu</i>	<i>Diğer Histolojik Alt Tipler</i>
<ul style="list-style-type: none">• Yama Evre• Plak Evre• Nodül Evre	<ul style="list-style-type: none">• Anaplastik• Lenfanjiom benzeri• Lenfanjiektatik• Büllöz• Hiperkeratotik (Verrüköz)• Keloidal• Telenjiektatik• Mikronodüler• Pyojenik granülom benzeri• Ekimotik• İntravasküler• Glomerüloid• Pigmente• Myoid nodül eşlik eden• Gerilemekte olan

2.6.2. Kaposi Sarkomunun Diğer Histolojik Alt tipleri

Anaplastik Kaposi Sarkomu

Pleomorfik KS olarak da adlandırılan anaplastik KS, genellikle AIDS ilişkili olarak görülen, klinik olarak agresif seyreden, derin dokulara invazyonun sık görüldüğü ve metastaz potansiyeli barındıran bir türdür (77). 1959 yılında Cox ve Helwig tarafından tanımlanmıştır (80). Hüresel olarak pleomorfizm oldukça belirgin olup çok sayıda mitotik figür gözlenir. Lezyon, atipik iğsi hücrelerin hakimiyeti ile daha solid bir görünüm kazanır ve nadiren nekroz görülebilir. Histolojik olarak bu lezyonlar leiomyosarkom, anjiosarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve iğsi hücreli malign melanom gibi yumuşak dokunun diğer iğsi hücreli neoplazmaları ile karışabilir. İmmünohistokimyasal çalışmaların tanıya katkısı oldukça yüksektir (78,79).

Lenfanjiom Benzeri Kaposi Sarkomu

Lenfanjiom benzeri KS, lenfanjektatik KS ve büllöz KS ile birlikte, lenfanjiomatöz KS grubu içerisinde değerlendirilmektedir. Lenfanjiom benzeri KS olguları tüm KS türlerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Histolojisinde, dermal kollajeni infiltrate eden, birbirleriyle anastomozlaşan, iç içe geçmiş, çok sayıda ektatik lenfatik benzeri kanallar gözlenir. İğsi hücre morfolojisi nadiren eşlik edebilir. Promontuvar belirti bu histolojik türde oldukça belirgindir (1-3,12,81,82). Lenfanjiom benzeri değişiklikler, KS'nin tüm klinik/epidemiyojik tiplerinde ve olağan tip KS olgularının tüm evrelerinde ana lezyona eşlik edebilir (81,82).

Lenfanjektatik Kaposi Sarkomu

Genellikle AIDS ilişkili KS olgularında görülen lenfanjektatik KS'de iğsi hücrelerden oluşan tümöre genişlemiş ince duvarlı lenfatik damarlar eşlik eder. Endotelyal tabakası belirgin olmayan bu lenfatikler tümör içinde ve tümörün çevresinde görülebilir. Lenfanjiom benzeri KS'den farklı olarak lenfatik damarlar daha geniştir ve lezyonda düzenli dağılım göstermektedir. Genişlemiş lenfatiklerin yüzeysel dermiste yer alması nedeniyle epidermiste interselüler ödem ve vezikülasyonlar görülebilir (82).

Büllöz Kaposi Sarkomu

KS'inde nadiren peritümöral ödemin epidermis tarafından absorpsiyonu ve re-epitelizasyonu sonucu gerçek bül yapısı oluşabilir. Bu sebeple büllöz KS, daha çok klinik bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Histopatolojik olarak, intraepidermal bül oluşumu ve subepidermal ödem varlığı tipiktir. KS'nin oldukça nadir görülen bir türüdür (82,83).

Hiperkeratotik (Verrüköz) Kaposi Sarkomu

Hiperkeratotik KS, nadir gözlenen bir klinikopatolojik KS tipidir. Genellikle KS ile ilişkili lenfödem gözlenen AIDS'li hastalarda saptanmıştır. Histopatolojik olarak; fibrotik dermis yüzeyinde epidermiste hiperkeratoz ve verrüköz epidermal akantoz izlenir. Yüzeysel alınmış biyopsilerde sadece yüzeysel hiperkeratozun görülmesi, dermisin derinlerinde yer alan tümör hücrelerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Kronik lenfödem, dermiste fibroblastik aktivitede artış ve lenfatik dilatasyona neden olarak epidermiste verrüköz hiperplazi ve hiperkeratozun gelişmesine katkıda

bulunduğu düşünölmektedir. Bazen verrüköz epidermal değişiklikler lenfanjiom benzeri KS'ye de eşlik edebilir (84,85).

Telenjiektatik Kaposi Sarkomu

Literatürde tek olgu olarak bildirilen telenjiektatik KS'de, KS'nin histopatolojik özelliklerinin, ektatik, konjesyone vasküler yapılar ile silindiği çok sayıda kutanöz nodül oluşumu gözlenmiştir. Bu ektatik vasküler yapıların immünohistokimyasal olarak HHV-8 pozitif endotelial hücreler ile döşeli olması tanı aşamasında önemlidir (2).

Keloidal Kaposi Sarkomu

Keloidal KS ile ilgili literatürde bildirilen tek çalışma, üç keloidal KS olgusundan oluşmaktadır. Histopatolojik olarak dermiste KS'nin iğsi tümör hücrelerini seyrekleştiren yoğun, hyalinize kollajen varlığı mevcuttur. Kollajen proliferasyonunun keloide benzerliğinden adını alan bu tip, dermal skar ile çok karışması açısından önem taşımaktadır (86).

Mikronodüler Kaposi Sarkomu

Histolojik olarak küçük, iyi sınırlı ve kapsüllü iğsi hücre proliferasyonu olarak karşımıza çıkan mikronodüler KS genellikle retiküler dermiste görülür. Nodüler KS benzeri solid görünüm sergileyen mikronodüler KS'de tümör boyutu 3 mm'nin altındadır (2,87).

Pyojenik Granülom Benzeri Kaposi Sarkomu

Nodüler veya mikronodüler KS bazen deriden yüzeye doğru kabarıklık gösterir ve eksofitik vasküler bir proliferasyon şeklinde görülür. Klinik olarak pyojenik granüloma yakın benzerlik gösterir. Lümenleri eritrosit ile dolu, HHV-8 immünopozitivitesi gösteren vasküler yapılar, ince bir bağ dokusu ile birbirlerinden ayrılır. Lezyon komşuluğundaki epidermis yakalık benzeri hiperplastik alanlar ile tümörü çevreler. Bu lezyonlar "Pyojenik Granülom Benzeri KS" olarak adlandırılırlar. Sıklıkla yüzeyde ülserasyon ve mikst inflamasyon bulguları lezyona eşlik eder (2,88,98).

Ekimotik Kaposi Sarkomu

Ekimotik KS'de dermisteki iğsi tümör hücrelerine yoğun eritrosit ekstravazasyonu eşlik eder. Ekstravaze eritrositlerin yaygınlığı KS'nin tanısal histolojik özelliklerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Klinikte hemorajik, purpurik ve ekimotik plaklar şeklinde kendini gösterir. AIDS ilişkili KS olgularında daha sık gözlenir (2,89,90).

İntravasküler Kaposi Sarkomu

Kısıtlı sayıda olgu bildirim yapılmış olan intravasküler KS, intravasküler iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak SMA ile lezyonun damar içinde olduğunun gösterilmesi önemlidir. Ayırıcı tanıda intravasküler papiller endotelial hiperplazi, intravenöz pyojenik granülom ve intravasküler myoperisitom gibi damar içinde yerleşimli vasküler proliferasyonlar ele alınmalıdır (2,91).

Glomerüloid Kaposi Sarkomu

Glomerüloid KS literatürde tek olgu olarak bildirilmiş bir KS tipidir. Histopatolojik olarak KS tipik özelliklerine ek olarak *damar içinde damar* görünümü sergileyerek glomerül benzeri yapı oluşturan kapiller proliferasyon gözlenir. Glomerül benzeri yapılarda eozinofilik globüler materyal ile dolu yuvarlak hücreler yer alır (95).

Pigmente Kaposi Sarkomu

Pigmente KS, KS iğsi hücrelerinin arasında granüler kahverengi melanin pigment birikimi içeren makrofajların izlendiği nadir görülen bir histolojik alt tiptir. Bu pigment, hemosiderin pigment birikiminden Masson-Fontana boyası ile pozitif reaksiyon vermesi ve Pearl Prusya mavisi reaksiyonu ile negatif reaksiyon vermesi sayesinde ayrılır. Bu tip KS, malign melanom ile ayırıcı tanı yapılması açısından önemlidir (95).

Myoid nodül eşlik eden Kaposi Sarkomu

Güncel bilgilere göre myoid nodül eşlik eden KS olarak tanımlanmış tek olgunun mikroskopik incelemesinde nodüler evre morfolojisi sergileyen KS lezyonunda az sayıda iğsi hücreden ve geniş eozinofilik sitoplazmalı, ince nükleuslu düz kas hücrelerini anımsatan hücrelerden oluşan nodüler agregatlar izlenmiştir. Myoid nodül olarak tanımlanan bu agregatların stromal myofibroblastların proliferasyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir (95).

Gerilemekte olan Kaposi Sarkomu

Gerilemekte olan KS, AIDS-KS olgularında HAART sonrası veya tüm KS olgularında kemoterapi sonrası lezyonun gerilemesiyle karakterizedir. Klinikte kırmızı-mor renkte görünen lezyonlar tedavi sonrası turuncu-kahverengi maküler lezyon halini alır. Histopatolojik olarak iğsi hücrelerin sayısının oldukça azalması ve/veya iğsi hücrelerin yok olması göze çarpan en önemli bulgudur. Tümörle ilişkili olmayan damarlarda proliferasyon ve bu damarların çevresinde lenfoplazmositer inflamatuvar hücre infiltrasyonu gerilemekte olan KS'de gözlenen diğer önemli histopatolojik bulgulardır. Ayrıca dermal fibrozis ve hemosiderin yüklü makrofajlar da gözlenebilir (2).

2.7. Kaposi Sarkomunda İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

Kaposi sarkomu diğer benign ve/veya malign vasküler neoplazmlardan ve inflamatuvar bir süreçten ayrımı yapılması gereken ancak özellikle erken evre lezyonlarda ve atipik yerleşimli lezyonlarda tanı aşamasında oldukça zorlanılan bir tümördür. KS lezyonları farklı antijenik profiller eksprese eden heterojen hücrelerden oluşur. Bu farklı antijenik yapılar immünohistokimyasal belirleyiciler olarak tanı aşamasında kullanılmaktadır (76,97). Sensitivite ve spesifitelerine göre KS tanısında sık kullanılan çeşitli immünohistokimyasal belirleyiciler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kaposi sarkomunda sık kullanılan immünohistokimyasal belirleyiciler

ANTİKOR	SENSİTİVİTE	SPEŞİFİTE
HHV-8	YÜKSEK	YÜKSEK
D2-40	YÜKSEK	DÜŞÜK
LYVE-1	YÜKSEK	DÜŞÜK
CD34	YÜKSEK	DÜŞÜK
CD31	YÜKSEK	DÜŞÜK
FVIII-rAg	DÜŞÜK	DÜŞÜK
C-KİT (CD117)	DÜŞÜK	DÜŞÜK

HHV-8, KS ayırıcı tanısında kullanılan sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek immünohistokimyasal belirleyicidir. LANA-1 HHV-8'in konak hücre DNA'sına bağlanmasında görev alan bir latent faz proteinidir. KS lezyonlarında çoğu hücre latent fazdadır. Sadece %5'ten az bir grup hücre litik faza geçer. Bu yüzden KS lezyonlarında LANA-1 için çoğu tümör hücresinde intranükleer immünoreaksiyon gözlenir. LANA-1 tümörün evresinden, histolojik tipinden, klinik/epidemiyolojik alt tipinden bağımsız olarak tüm KS lezyonlarında pozitifdir (12,76).

Faktör VIII-rAg, CD31 ve CD34 gibi endotele spesifik belirleyiciler tanı verme aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Faktör VIII-rAg kan damarı endotelinden köken alan benign ve "borderline" tümörlerde yüksek sensitivite ile kullanılabilir. Ancak KS tanısında ve özellikle anjiosarkom ve anaplastik KS gibi yüksek dereceli vasküler tümörlerin ayırımında yetersiz kalmaktadır. CD34 vasküler diferansiyasyonun iyi bir göstergesi olan, ancak vasküler tümörler için spesifik olmayan bir glikoproteindir. CD34 leiomyosarkom, periferik sınır kılıfı tümörü, epitelioid sarkom, dermatofibrosarkoma protuberans ve gastrointestinal stromal tümörler tarafından da ekprese edilebildiği için endotelial diferansiyasyon belirleyicisi olarak tek başına kullanılmamalıdır (3,21). CD31 yumuşak dokunun endotelial neoplazmları için daha spesifiktir. CD34 KS'de ileri evre lezyonlarda CD31'e nazaran daha kuvvetli boyanma gösterir (21,76).

D2-40, vasküler endotelde eksprese edilen bir glikoprotein olan podoplanin antijenine bağlanarak etki eder. KS lenfanjiom, hemanjiyom gibi çeşitli lenfovasküler neoplazmlarda D2-40 için immünoreaktivite görülebildiği gibi, vasküler kökenli olmayan bazı neoplazmlarda da reaksiyon izlenebilir. Lenfatik endotelial hyaluronan reseptör 1 (LYVE-1) pozitivitesi genellikle lenfatik damarlarda, lenf nodunda, karaciğer ve dalakta görülen endotelial proliferasyon ile sınırlıdır. D2-40, LYVE-1'e göre daha spesifik bir lenfatik belirleyicidir. D2-40 ve LYVE-1 anjiosarkomda da pozitif reaksiyon verebilir (76).

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 3 (VEGFR-3), Prox-1 ve Bcl-2 pratikte çok kullanılmamakla birlikte KS'de pozitif reaksiyon veren diğer immünohistokimyasal belirleyicilerdir (21,76). HHV-8 ile infekte tümör hücrelerinde apoptozu engelleyen bazı proteinlerin ekspresyonunda artış görülmektedir ve Bcl-2 de bu proteinler arasında yer alır (76).

Bunlara ek olarak iğsi hücreli karsinom, malign melanom, gastrointestinal stromal tümör gibi diğer neoplazmları dışlamak için, KS tanısında sensitivitesi ve spesifitesi düşük olsa da, ayırıcı tanı için gerekli olan S-100 protein, pansitokeratin, c-Kit (CD117) vb. belirleyiciler ile immünohistokimya panelini genişletmek önemlidir. KS'nin CD34 için sıklıkla, CD117 için ise nadiren pozitif reaksiyon vermesi gastrointestinal stromal tümör ayırıcı tanısında zorluklara neden olabilir (3,76).

2.8. Kaposi Sarkomunda Ayırıcı Tanı

Kaposi sarkomunun morfolojik çeşitliliği nedeniyle ayırıcı tanıda ele alınması gereken lezyonlar KS'nin histolojik alt tipine ve histolojik evresine göre değişir. Klinik öyküde lezyonların klinik görünümü, hastanın HIV pozitifitesi, immün supresyon durumu vb. gibi risk faktörleri taşıması patolog için uyarıcı olmalıdır (21).

Yama evre KS, erken histolojik evre olduğu için diğer yüzeysel vasküler ve inflamatuvar lezyonlar ile çok karışır ve gözden kaçırılabilir. Hipertrofik skar dokusu, interstisiyel granüloma anulare gibi non-neoplastik lezyonlar; targetoid hemosiderotik hemanjiom gibi benign vasküler tümörler, kutanöz fibröz histiositom, nörofibrom gibi kutanöz iğsi hücreli tümörler erken evre KS ile en çok karışan lezyonlardır (12,92). Nörofibrom S-100 protein için reaksiyon verirken HHV-8 için reaksiyon göstermez. Fibröz histiositom düz kas aktini ve Faktör XIIIa için pozitif reaksiyon verirken HHV-8 için negatiftir ve vasküler komponent KS'deki kadar baskın değildir. Hemanjiomatöz lezyonlar ise iğsi tümör hücreleri içermemekle birlikte, vasküler proliferasyonun yoğun olması nedeniyle KS ile en çok karışan lezyonlardır. Tanısal çalışmalarda HHV-8 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırılmalıdır (3,12).

Plak evre KS, iğsi tümör hücrelerinin daha belirgin izlenmesi nedeniyle birçok iğsi hücreli ve vasküler neoplazm ile karışabilir. Bunlar arasında akroanjiodermatit (psödo-KS), kaposiform hemanjioendotelyom, mikrovenüler hemanjiom ve kapiller hemanjiom yer alır. Bu lezyonlar CD31 ve CD34 gibi vasküler belirleyiciler ile reaksiyon verirken HHV-8 ile reaksiyon vermez (12,21). Kaposiform hemanjioendotelyom, iyi gelişmiş kapillerlerin lobuler ve infiltratif çoğalmasıyla birlikte iğsi hücrelerden oluşan kısa fasiküller ve yarı benzeri vasküler

lümenlerin görülmesi nedeniyle KS ile mutlaka ayırıcı tanısı yapılması gereken lezyonlardır. Bu lezyonda KS benzeri proliferatif damarların D2-40 pozitif boyanması önemli bir tanı zorluğu oluşturur (3,12,21).

Noduler KS, basiller anjiomatozis, iğsi hücreli hemanjiom, fibröz histiositom, dermatofibrosarkoma protuberans, iğsi hücreli melanom, kutanöz leiomyosarkom ve anjiosarkom gibi çok sayıda mezenkimal, vasküler ve iğsi hücrelerden oluşan neoplastik veya non-neoplastik lezyonlar açısından ayrıntılı bir immünohistokimyasal inceleme gerektirir. Bu nedenle HHV-8'e ek olarak S-100 protein, vimentin, CD34, pankeratin vb. belirleyiciler için immünohistokimya panelini genişletmek gerekir (12,21). Basiller anjiomatozis genellikle immnosuprese bireylerde görülen psdoneoplastik vasküler bir reyiştir. Mikroskopik olarak kapiller boyuttaki damarların lobuler çoğalması ve nötrofil agregatları gözlenir. Tanı Whartin-Starry boyası ile *Bartonella henselae* etkeninin gösterilmesi ile konur. Anjiosarkom birbiriyle anastomozlaşan ve infiltratif bir patern gösteren, vasküler endotelin yer yer kalabalıklaştığı ve üst üste yığıldığı alanlar içeren bir tümör şeklinde görülebildiği gibi, iğsi veya epitelioid bir patern sergileyerek diffüz bir görünüm de oluşturabilir Anjiosarkomlar CD34, CD31 için yaygın ve D2-40 için fokal boyanma gösterebilir ancak HHV-8 için negatiftir. CD117 için pozitiflik gösteren anjiosarkomlar mevcut olmakla birlikte bu olgularda C-KIT mutasyonu saptanmaz (3,12,21,92).

Lenfanjiom benzeri KS, lenfödem, lenfanjioma sirkumskriptum, lenfanjioendotelyoma gibi benign lezyonlar ve erken dönem anjiosarkom ile karışabilir (93).

Pyojenik granülom benzeri KS, özellikle epidermis yüzeyinde ülserasyon izleniyor ise klinik ve histolojik açıdan lobuler kapiller hemanjiom ile karışabilir. Ayırıcı tanıda lezyonda HHV-8 için immnpozitivitenin gösterilmesi önemlidir (88).

İntravasküler KS ayırıcı tanısında papiller endotelyal hiperplazi, intravasküler fasiitis, Dabska tümörü (papiller intralenfatik anjioendotelyoma) göz önünde bulundurulmalıdır (91,94).

Anaplastik KS, histopatolojik olarak anjiosarkom, leiomyosarkom, iğsi hücreli rabdomyosarkom, malign periferel sinir kılıfı tümörü, fibrosarkom gibi

yüksek dereceli sarkomlar ve amelanotik iğsi hücreli malign melanom, iğsi hücreli karsinomları taklit edebilir (78,79).

Gerilemekte olan KS klinik ve histolojik açıdan pigmente purpurik dermatoz ile karışabilir (21).

2.9. Kaposi Sarkomunda Prognoz ve Tedavi

KS'nin tanımlanan dört ayrı klinik/epidemiyolojik alt tipi, hastalığın prognozu açısından farklı özelliktedir. En kötü prognoza sahip klinik tip, yaygın kutanöz ve viseral organ tutulumu ile seyreden AIDS-KS'dir. Ancak antiretroviral tedavi (HAART) alan AIDS-KS olgularında agresif seyreden lezyonların gerilediği gözlenmiştir (96,97).

Lezyonların lokalizasyonu, sayısı, yayılım hızı, viseral organ tutulumu, hastanın eşlik eden ko-morbid hastalıkları, hastanın tedaviye verdiği yanıt, HIV enfeksiyonu veya immüno-supresyon varlığı, prognozu etkileyen ve tedaviyi belirleyen parametrelerdir (97).

İmmüno-supresyon ile ilişkili KS olgularında immün sistemi baskılayan etken ortadan kalktığında lezyonların gerilediği bilinmektedir (21,97).

Klasik KS'nin prognozu oldukça iyidir. Hastalar tanı sonrası ortalama 10-15 yıl yaşar ve genellikle hastalıkla ilişkisiz bir neden ile kaybedilirler (12).

Klasik KS'de tedavi, lezyonların lokalizasyonuna, lezyonların yayılımına, lezyonlara eşlik eden ağrı, kanama gibi semptomların varlığına göre, lokal ve/veya sistemik olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Cerrahi eksizyon, kriyoterapi, skleroterapi, lokal kemoterapötik etkili kremler ve radyoterapi lokal olarak uygulanan tedavi yöntemleridir. Sistemik tedavi yöntemi olarak ise, klinikte belirgin ödem gözlenen, yaygın lezyonları olan (>25), viseral organ tutulumu eşlik eden hastalarda ve/veya AIDS-KS olgularında kemoterapi ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (21,97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2013 yılları arasında tanı alan 78 hastaya ait 148 adet kutanöz tip klasik KS lezyonu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından derlenmiş olup; yaş, cinsiyet, lezyonların lokalizasyonu, lezyon sayısı (tek/multipl) ve eşlik eden sistemik hastalık varlığı değerlendirmeye alınan klinik parametrelerdir. HIV pozitif hastalar, immünosupresyon öyküsü bulunan olgular ve çalışma için yeterli klinik veri elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan lezyonlara ait histopatolojik veriler tek gözlemci tarafından, tekrar değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede olgulara ait Hematoksilen&Eozin boyalı kesitler ve histokimyasal (PAS)/immünohistokimyasal (tüm olgularda HHV-8, bazı olgularda CD31 ve CD34 için boyanmış preparatlar) materyaller kullanılmıştır. Histopatolojik değerlendirme için uygun arşiv materyali bulunmayan olgular ve çeşitli nedenler ile immünohistokimyasal olarak HHV-8 için reaktivitenin gösterilemediği lezyonlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Histomorfolojik değerlendirme, önceki patolojik tanıları bilinmeksizin, olgulara ait arşiv materyallerinin yeniden incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Olgulara ait Hematoksilen&Eozin boyalı kesitler öncelikle KS tanısının doğrulanması yanı sıra histolojik alt tipin ve histolojik evrenin belirlenmesi açısından incelenmiştir. Histolojik alt tipin belirlenmesinde lezyona hakim olan morfolojik görünümün literatürde tanımlanan KS alt tipleri ile uygunluğu dikkate alınmıştır. Histolojik evre ise histolojik alt tipten bağımsız olarak *yama* evresi, *plak* evresi ve *nodül* evresi olmak üzere sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen lezyonlarda tek gözlemci tarafından belirlenen epidermis parametreleri (hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, ülserasyon, atrofi, spongioz, vezikül ve bül oluşumu), peritümöral dermis parametreleri (ödem,

peritümöral inflamatuvar yanıt, konjesyon, trombüs, kapiller proliferasyon, lenfatik dilatasyon ve endotelyal belirginleşme) ve tümöre ait histopatolojik parametreler (promontuvar belirti, eritrosit ekstrasvazasyonu, hemosiderin pigment birikimi, hücrel atipi, mitotik aktivite, hyalin globül varlığı, tümör içi inflamasyon) incelenmiştir. Bu histopatolojik parametrelerin her biri histolojik evre ve histolojik alt tip ile ilişkisi açısından araştırılmıştır.

Epidermiste gözlenen değişiklikler olguda bulunup bulunmadığına göre var/yok olarak sınıflandırılmıştır. Dermise ve tümöre ait değişiklikler ise semikantitatif yöntem kullanılarak 0-3 arasında (0: yok, 1: hafif derecede, 2: orta derecede, 3: belirgin derecede) skorlanmıştır. Mitoz sayısı Leica DMLB ışık mikroskobu kullanılarak tümör dokusunda 10 büyük büyütme alanı taranarak belirlenmiş ve skorlanmıştır (0: mitoz gözlenmedi, 1: 1-5 mitoz/10BBA, 2: 6-10 mitoz/10BBA, 3: >10 mitoz/10BBA) (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda immünohistokimyasal olarak HHV-8 için (Klon: 13B10, dilüsyon: 1/100, ZETA Corporation, Sierra Madre, USA) immünoreaktivite gösterilmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare testi ile kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

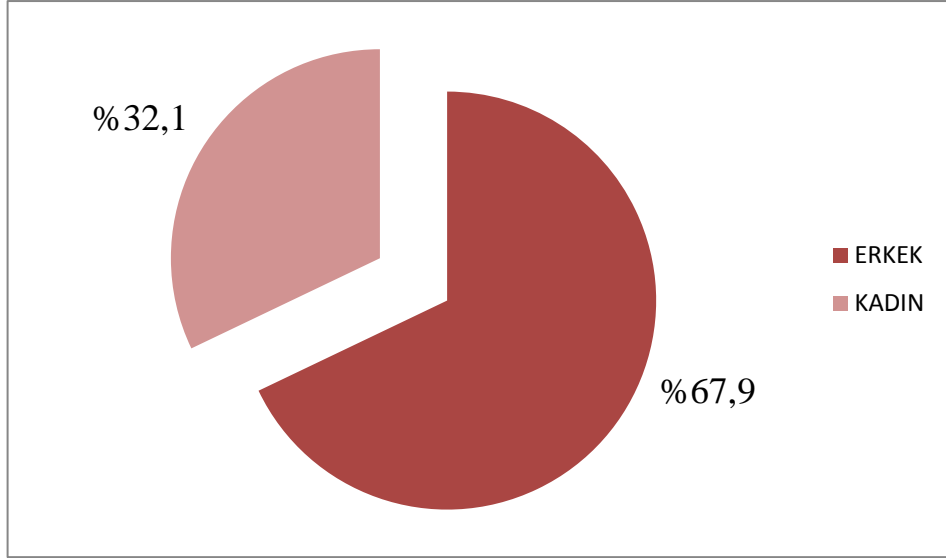
Tablo 3. Klasik tip Kaposi sarkomu olgularında histopatolojik parametrelerin skorlaması

Histopatolojik parametreler		Skor			
		0	1	2	3
Dermis değişiklikleri	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ödem ◆ Peritümöral inflamatuvar yanıt ◆ Konjesyon ◆ Trombüs ◆ Kapiller proliferasyon ◆ Lenfatik dilatasyon ◆ Endotelyal belirginleşme 	Yok	Hafif	Orta	Belirgin
Tümör özellikleri	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Promontuvar belirti ◆ Eritrosit ekstrasvazasyonu ◆ Hemosiderin birikimi ◆ Hüresel atipi ◆ Hyalin globül varlığı ◆ Tümör içi inflamasyon 	Yok	Hafif	Orta	Belirgin
Mitotik aktivite	10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı esas alınmıştır (n/10BBA)	0	1-5	5-10	>10
Epidermis değişiklikleri	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hiperkeratoz ◆ Hiperpigmentasyon ◆ Ülserasyon ◆ Atrofi ◆ Spongioz ◆ Vezikül ◆ Bül 	Var/Yok			

4. BULGULAR

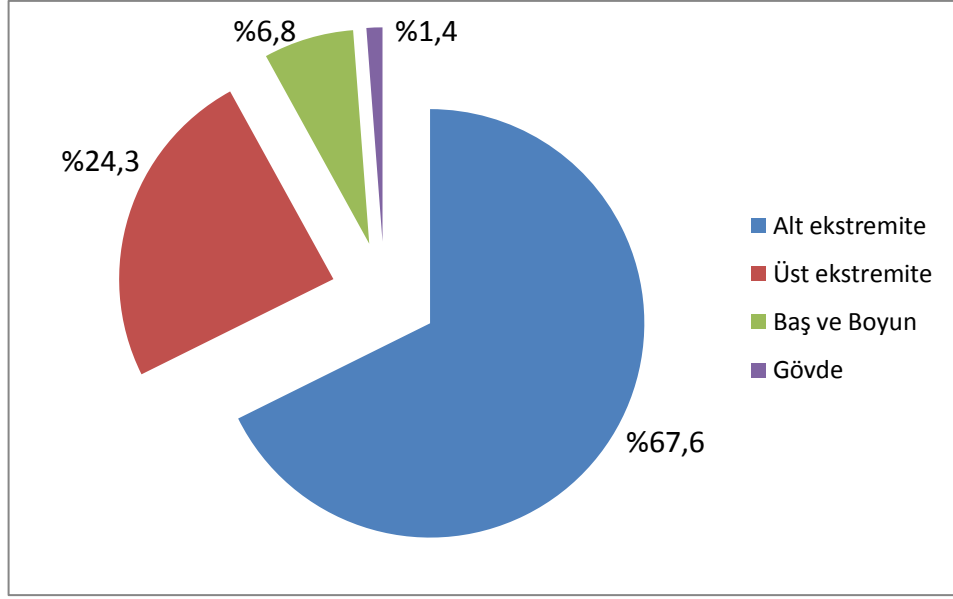
4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 78 olgunun 53'ü (%67,9) erkek, 25'i (%32,1) kadın hastalardan oluşmaktadır (Şekil 6). Erkek/kadın oranı 2,1:1'dir. Yaşları 31 ile 92 arasında değişen olguların yaş ortalaması $73,00 \pm 10,58$ olarak saptanmıştır. Erkek hasta grubunda olguların yaş aralığı 37 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş $72,74 \pm 11,3$ 'dür. Kadın olgularda ortalama yaş ise $69,72 \pm 9,72$ olup, yaş aralığı 31 ile 92 arasında değişmektedir.

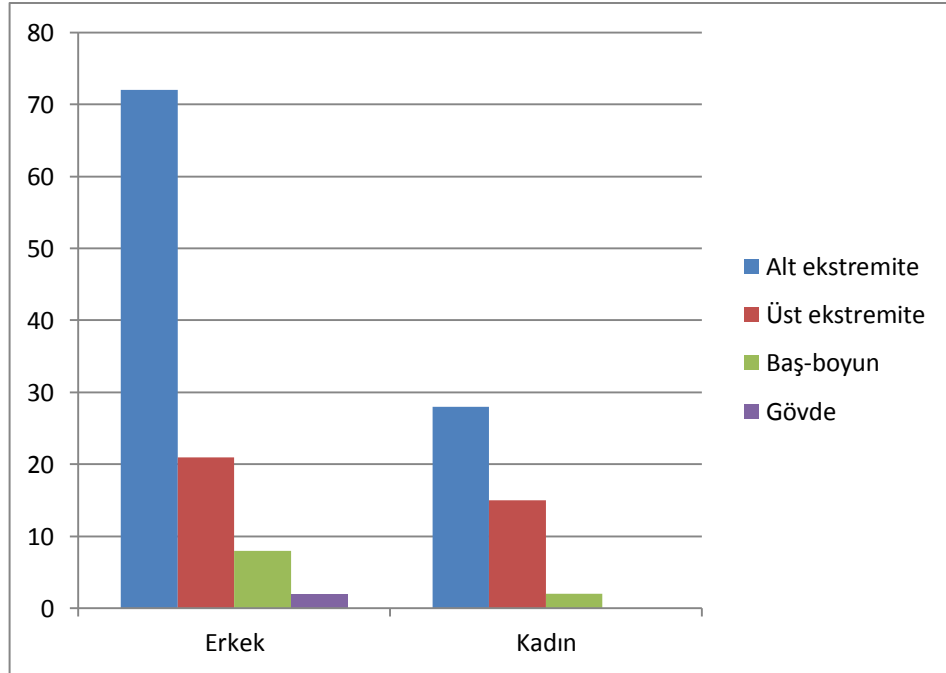


Şekil 6. Klasik Kaposi sarkomu olgularında cinsiyet dağılımı.

Çalışmamızdaki 78 hastaya ait 148 lezyonun 100'ü (%67,6) alt ekstremitede, 36'sı (%24,3) üst ekstremitede, 10'u (%6,8) baş ve boyun bölgesinde ve 2'si (%1,4) gövdede lokalizedir (Şekil 7). Çalışmadaki erkek olgulara ait 103 (%69,5) lezyonun 72'si (%69,9) alt ekstremitede, 21'i (%20,3) üst ekstremitede, 8'i (7,7) baş-boyun bölgesi ve 2'si (%1,9) gövde yerleşimlidir. Kadın olgularda ise toplam 45 lezyon izlenmekte olup lezyon dağılımları; 28 (%62,2) alt ekstremitede, 15 (%33,3) üst ekstremitede ve 2 (%4,4) baş-boyun bölgesi şeklindedir. Kadın olgularda gövde lokalizasyonlu lezyon izlenmemiştir. Çalışmadaki lezyonların yerleşimlerinin cinsiyete göre dağılımları Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 7. Klasik Kaposi sarkomu olgularında lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı.



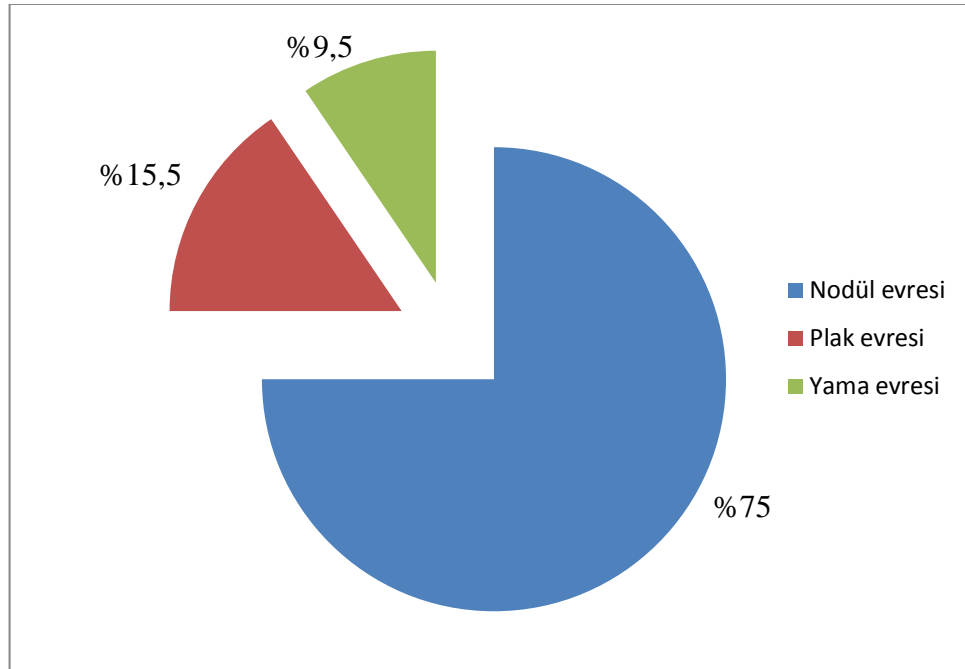
Şekil 8. Klasik Kaposi sarkomu olgularında lezyon lokalizasyonlarının cinsiyete göre dağılımı.

Çalışma kapsamındaki 78 olgunun tanı aşamasında 49'u (%62,8) multipl, 29'u (%37,2) tek lezyon şeklindedir. Olguların tamamında HIV serolojisi negatiftir. Olgularda transplantasyon ve immünosupresyon öyküsü bulunmamaktadır.

Toplam 78 olgunun 13'ünde (%16,6) hipertansiyon, 4'ünde (%5,1) diabetes mellitus, 2'sinde (%2,5) romatolojik hastalıklar, 3'ünde (%3,8) primer gastrointestinal sistem malignitesi (iki olgu kolon, bir olgu mide adenokarsinomu), birinde (%1,2) KS dışı primer deri malignitesi (bazal hücreli karsinom) ve 2'sinde (%2,5) lenfematopoetik kökenli maligniteler (kronik myeloid lösemi ve Hodgkin lenfoma) saptanmıştır. 5 olguda (%6,1) diabetes mellitus ve hipertansiyon birlikteliği, bir olguda (%1,2) diyabetes mellitus, hipertansiyon ve KS dışı primer deri malignitesi (bazal hücreli karsinom) birlikteliği izlenmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda yer alan 31 olguda (%39,3) KS'ye eşlik eden bir veya daha fazla kronik hastalık öyküsü mevcuttur.

Çalışmamıza alınan olguların tamamında anti HHV-8 antikoru (LANA-1) için immünohistokimyasal olarak nükleer pozitif reaksiyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki olguların histolojik evre dağılımları incelendiğinde 111 olgu (%75) nodül evresi, 23 olgu (%15,5) plak evresi ve 14 olgu (%9,5) yama evresi olarak değerlendirilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Klasik Kaposi sarkomu olgularının histolojik evrelere göre dağılımı.

Çalışmamızdaki olguların histolojik alt tip dağılımları Tablo 4’te sunulmuştur. Buna göre 115 (%77,7) olgu olağan tip KS ile, 33 (%22,3) olgu ise literatürde tanımlanan diğer histolojik alt tipler ile uyumludur. Diğer histolojik alt tipler arasında %8,8 ile 13 olgu lenfanjektatik tip, %2,7 ile 4’er olgu büllöz, lenfanjiom benzeri ve pyojenik granülom benzeri tip, %2,0 ile 3 olgu kavernöz hemanjiom benzeri tip, %1,4 ile 2’şer olgu anaplastik ve mikronodüler tip ve %0,7 ile bir olgu ekimotik tip KS olarak tanımlanmıştır. Olağan tip dışındaki histolojik alt tiplerin klinikopatolojik özellikleri Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 4. Klasik Kaposi sarkomu olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı

Histolojik Alt Tip	Sayı (n)	Yüzde (%)
Olağan tip KS	115	%77,7
Lenfanjektatik KS	13	%8,8
Lenfanjiom benzeri KS	4	%2,7
Piyojenik granülom benzeri KS	4	%2,7
Büllöz KS	4	%2,7
Kavernöz hemanjiom benzeri KS	3	%2,0
Anaplastik KS	2	%1,4
Mikronodüler KS	2	%1,4
Ekimotik KS	1	%0,7
Toplam	148	%100

Tablo 5. Lenfanjektatik Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	37	Erkek	Baş-boyun	Nodül
2	79	Kadın	Alt ekstremitte	Nodül
3	78	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
4	75	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
5	77	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
6	70	Kadın	Üst ekstremitte	Nodül
7	70	Kadın	Üst ekstremitte	Nodül
8	73	Kadın	Alt ekstremitte	Nodül
9	78	Kadın	Alt ekstremitte	Nodül
10	69	Kadın	Alt ekstremitte	Nodül
11	68	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
12	76	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
13	82	Kadın	Üst ekstremitte	Nodül

Tablo 6. Lenfanjiom Benzeri Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	75	Erkek	Alt ekstremitte	Yama
2	70	Kadın	Alt ekstremitte	Yama
3	70	Kadın	Alt ekstremitte	Yama
4	70	Kadın	Alt ekstremitte	Plak

Tablo 7. Büllöz Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	67	Kadın	Alt ekstremitte	Nodül
2	74	Kadın	Üst ekstremitte	Nodül
3	61	Erkek	Baş-boyun	Nodül
4	50	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül

Tablo 8. Pyojenik Granülom Benzeri Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	78	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
2	65	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
3	76	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
4	70	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül

Tablo 9. Kavernöz Hemanjiom Benzeri Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	73	Erkek	Alt ekstremitte	Plak
2	58	Erkek	Alt ekstremitte	Plak
3	79	Kadın	Alt ekstremitte	Plak

Tablo 10. Anaplastik Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	75	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
2	54	Erkek	Üst ekstremitte	Nodül

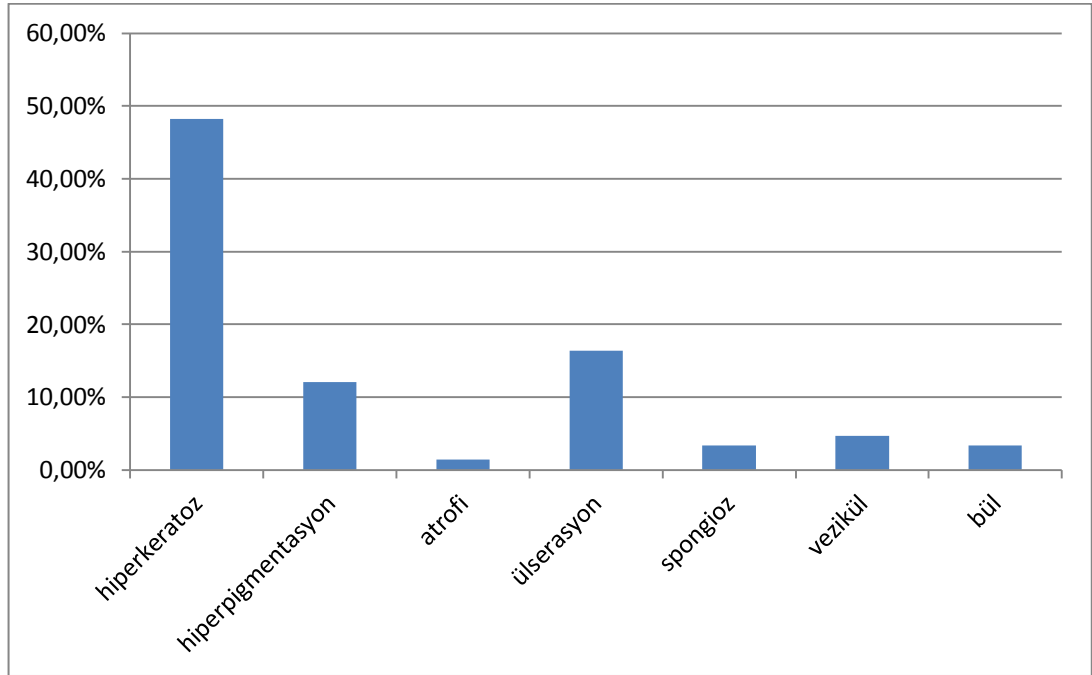
Tablo 11. Mikronodüler Tip Kaposi sarkomu olgularının klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	69	Erkek	Alt ekstremitte	Nodül
2	61	Erkek	Üst ekstremitte	Nodül

Tablo 12. Ekimotik Tip Kaposi sarkomu olgusunun klinik ve patolojik özellikleri

Olgu n.	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Histolojik evre
1	39	Erkek	Üst ekstremitte	Nodül

Çalışmada değerlendirilen 148 deri biyopsi materyalinin epidermiste ait değişiklikleri incelendiğinde 71 olguda (%48,2) hiperkeratoz, 18 olguda (%12,1) hiperpigmentasyon, 2 olguda (%1,4) atrofi, 25 olguda (%16,4) ülserasyon, 5 olguda (%3,4) spongiöz, 13 olguda (%8,8) vezikül ve bül oluşumu izlendi. Çalışmamızdaki olguların epidermiste ait değişiklikleri Şekil 10’da, histolojik alt tiplere göre dağılımı ise Tablo 13’de verilmiştir. Tüm histolojik alt tiplerde en sık gözlenen epidermiste ait değişiklik hiperkeratoz olup epidermal atrofi yalnızca 2 olağan tip KS olgusunda gözlenmiştir. Bül ve vezikül varlığı, büllöz KS olgularının tamamında, lenfanjiektatik KS olgularının birinde görülmüştür. Epidermal ülserasyon pyojenik granülom benzeri KS olgularının tamamında görülen bir parametre olup, 4 büllöz KS olgusunun 3’ünde, 13 lenfanjiektatik KS olgusunun birinde ve 2 anaplastik KS olgusunun birinde epidermal ülserasyon izlenmiştir.



Şekil 10. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör yüzeyindeki epidermiste gözlenen histopatolojik değişiklikler.

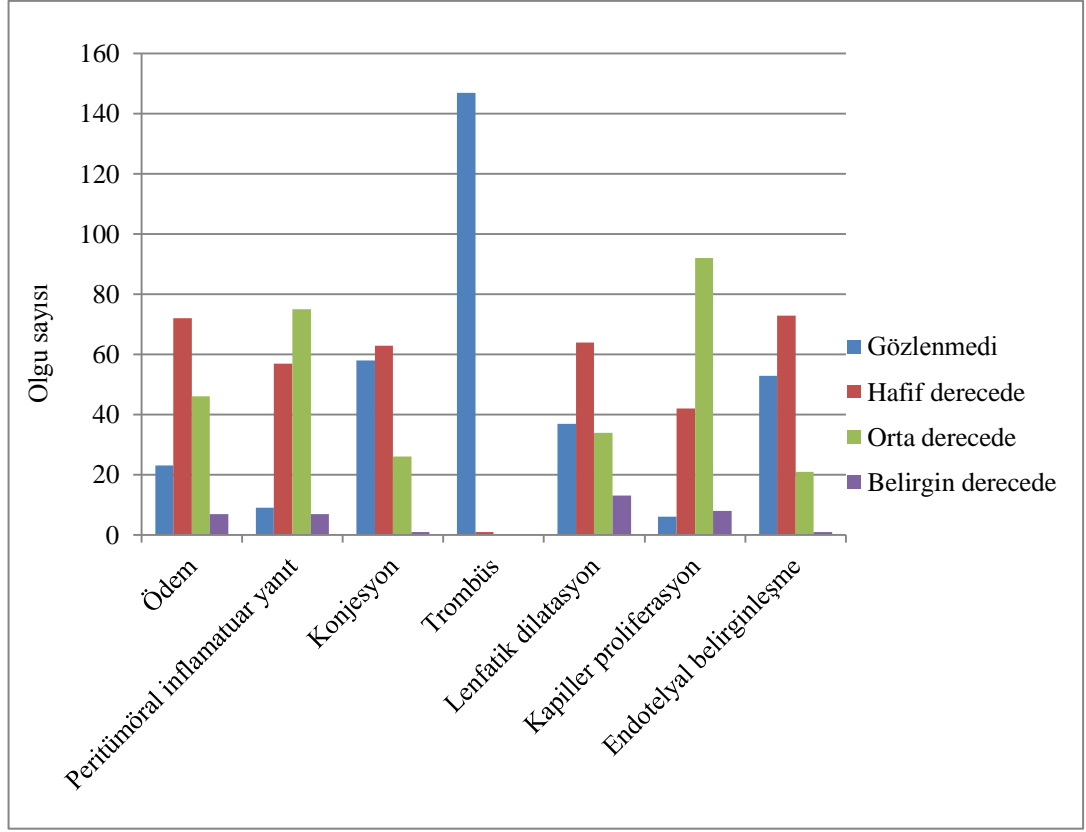
Tablo 13. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör yüzeyindeki epidermis değişikliklerinin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

	LKS	LBKS	BKS	PGB KS	KHB KS	AKS	MKS	EKS
Hiperkeratoz								
Yok	0	0	2	0	0	0	0	0
Var	13	4	2	4	3	2	2	1
Hiperpigmentasyon								
Yok	13	2	4	4	3	2	2	1
Var	0	2	0	0	0	0	0	0
Ülserasyon								
Yok	12	4	1	0	3	1	2	1
Var	1	0	3	4	0	1	0	0
Spongioz								
Yok	11	4	0	4	3	2	2	1
Var	2	0	4	0	0	0	0	0
Vezikül/bül								
Yok	12	4	0	4	3	2	2	1
Var	1	0	4	0	0	0	0	0
Atrofi								
Yok	13	4	4	4	3	2	2	1
Var	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	13	4	4	4	3	2	2	1

LKS: Lenfanjektatik Kaposi sarkomu, LBKS: Lenfanjiom benzeri Kaposi sarkomu, BKS: Büllöz Kaposi sarkomu, PGBKS: Pyojenik granülom benzeri Kaposi sarkomu, KHBKS: Kavernöz hemanjiom benzeri Kaposi sarkomu, AKS: Anaplastik Kaposi sarkomu, MKS: Mikronodüler Kaposi sarkomu, EKS: Ekimotik Kaposi sarkomu.

Çalışmamızda peritümöral dermal dokuda ödem, inflamatuvar yanıt, konjesyon, trombüs, lenfatik dilatasyon, kapiller proliferasyon ve endotelial belirginleşme başlıkları altında incelenen histopatolojik parametrelerin dağılımı Şekil 11’de verilmiştir. Buna göre dermal ödem gözlenen 125 (%85,5) olgu, gözlenmeyen 23 (%15,5) olgu saptanmıştır. Dermal ödem gözlenen olguların 72’si (%48,6) hafif, 46’sı (%31,1) orta ve 7’si (%4,7) belirgin olarak derecelendirilmiştir. Yoğun peritümöral inflamasyon gözlenen 7 (%4,7) olgu, orta derecede peritümöral inflamasyon gözlenen 75 (%50,7) olgu ve hafif derecede peritümöral inflamasyon gözlenen 57 (%38,5) olgu izlenmiş olup peritümöral inflamasyon gözlenmeyen olgu

sayısı 9'dur (%6,1). Vasküler konjesyon bulgusunu incelediğimizde 58 (%39,2) olguda konjesyon gözlenmezken, 63 (%42,6) olguda hafif derecede, 26 (%17,6) olguda orta derecede ve 1 (%0,7) olguda belirgin derecede konjesyon izlenmiştir. Trombüs %0,7 oranı ile sadece bir olguda hafif derecede gözlenmiştir. Çalışmamızda peritümöral dermise ait incelenen bir diğer özellik olan lenfatik dilatasyon, %8,8 oranla 13 olguda belirgin derecede, %23 oranla 34 olguda orta derecede, %43,2 oranla 64 olguda hafif derecede izlenmiştir. 37 olguda (%25) lenfatik dilatasyon izlenmemiştir. Kapiller proliferasyon ise 6 (%4,1) olguda saptanmamakla birlikte 42 (%28,4) olguda hafif derecede, 92 (%62,2) olguda orta derecede ve 8 (%5,4) olguda belirgin derecede kapiller proliferasyon gözlenmiştir. Dermal damarlardaki endotelial belirginleşme incelendiğinde 95 olguda (%65,2) değişen derecelerde endotelial belirginleşme gözlenmiş olup 53 olguda (%35,8) endotelial belirginleşme gözlenmemiştir. Histolojik alt tiplere göre peritümöral dermise ait incelenen histopatolojik parametreler Tablo 14'de verilmiştir.



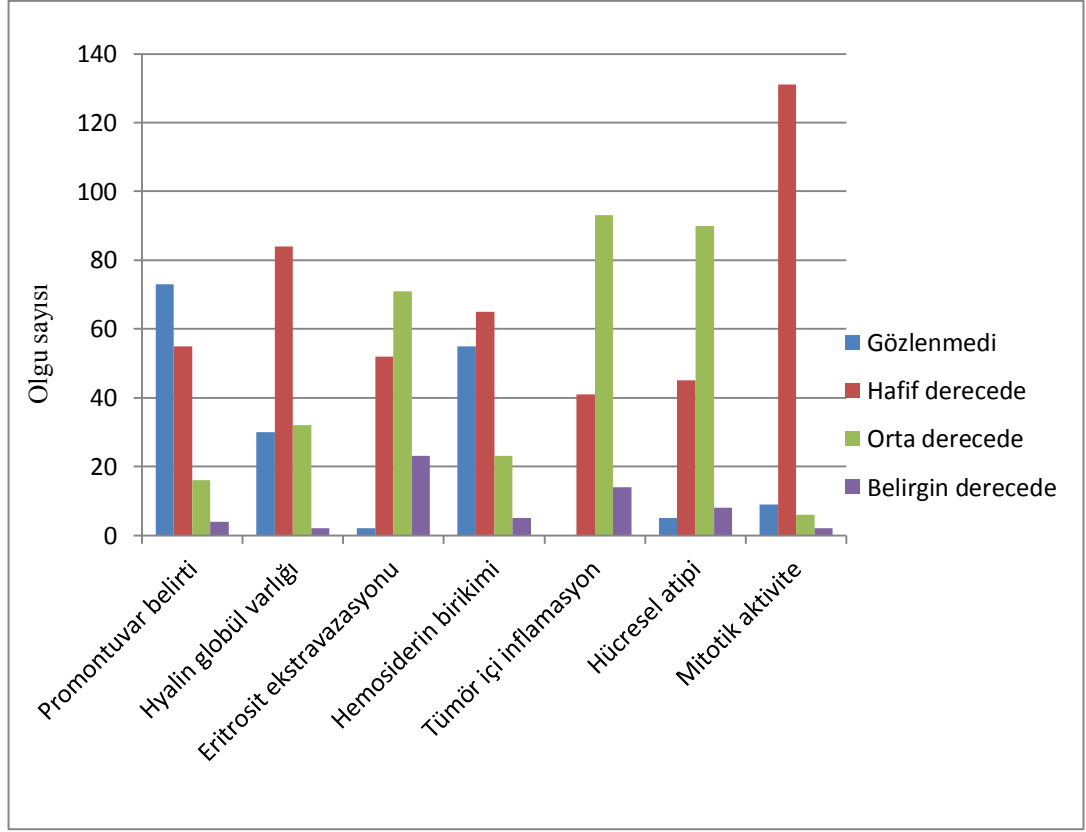
Şekil 11. Klasik Kaposi sarkomu olgularında peritümöral dermise ait histopatolojik değişikliklerin dağılımı.

Tablo 14. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümör çevresi dermal dokuda görülen histopatolojik özelliklerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

	LKS	LBKS	BKS	PGB KS	KHB KS	AKS	MKS	EKS
Ödem								
Yok	1	0	0	0	0	0	0	0
Hafif	4	1	0	1	2	0	2	0
Orta	5	3	3	2	1	2	0	1
Belirgin	3	0	1	1	0	0	0	0
Peritümöral inflamasyon								
Yok	0	0	0	0	1	0	1	0
Hafif	3	1	1	1	0	0	0	1
Orta	8	3	3	3	2	2	1	0
Belirgin	2	0	0	0	0	0	0	0
Konjesyon								
Yok	2	0	1	1	0	0	0	0
Hafif	6	3	2	1	0	0	0	1
Orta	5	1	1	2	3	3	2	0
Belirgin	0	0	0	0	0	0	0	0
Trombüs								
Yok	13	4	4	4	2	2	2	1
Hafif	0	0	0	0	1	0	0	0
Orta	0	0	0	0	0	0	0	0
Belirgin	0	0	0	0	0	0	0	0
Lenfatik dilatasyon								
Yok	0	0	0	0	1	0	2	0
Hafif	0	1	0	1	1	0	0	1
Orta	7	2	2	3	1	0	0	0
Belirgin	6	1	2	0	0	2	0	0
Kapiller proliferasyon								
Yok	0	0	0	0	0	0	0	0
Hafif	0	0	0	0	1	0	1	0
Orta	10	3	4	3	2	2	1	1
Belirgin	3	1	0	1	0	0	0	0
Endotelyal Belirginleşme								
Yok	0	0	0	1	0	0	2	1
Hafif	6	2	2	2	2	0	0	0
Orta	7	2	2	1	1	2	0	0
Belirgin	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	13	4	4	4	3	2	2	1

LKS: Lenfanjektatik Kaposi sarkomu, LBKS: Lenfanjiom benzeri Kaposi sarkomu, BKS: Büllöz Kaposi sarkomu, PGBKS: Pyojenik granülom benzeri Kaposi sarkomu, KHBKS: Kavernöz hemanjiom benzeri Kaposi sarkomu, AKS: Anaplastik Kaposi sarkomu, MKS: Mikronodüler Kaposi sarkomu, EKS: Ekimotik Kaposi sarkomu.

Çalışma kapsamında değerlendirilen lezyonlarda tümörün primer histopatolojik özellikleri arasında olan promontuvar belirti, 4 (%2,7) olguda belirgin, 16 (%10,8) olguda orta ve 55 (%37,2) olguda hafif derecede olmak üzere 75 (%50,7) olguda gözlenirken, 73 (%49,3) olguda promontuvar belirti gözlenmemiştir. Hyalin globül varlığı 84 (%56,8) olguda hafif derecede, 32 (%21,6) olguda orta derecede ve 2 (%1,4) olguda belirgin derecede izlenmekle birlikte, 30 (%20,3) olguda hyalin globül varlığı gözlenmemiştir. Eritrosit ekstrasvazasyonu gözlenmeyen olgu mevcut olmamakla birlikte 54 (%36,5) olguda hafif derecede, 71 (%48,0) olguda orta derecede ve 23 (%15,5) olguda belirgin derecede eritrosit ekstrasvazasyonu saptanmıştır. Hemosiderin birikimi 65 (%43,9) olguda hafif derecede, 23 (%15,5) olguda orta derecede, 5 (%3,4) olguda ise belirgin derecede olmak üzere 93 olguda gözlenmekle birlikte 55 (%37,2) olguda hemosiderin birikimi gözlenmemiştir. Çalışmamızda incelenen tüm lezyonlarda, %27,7 oranla 41 olguda hafif, %62,8 oranla 93 olguda orta ve %9,5 oranla 14 olguda belirgin derecede tümör içi inflamatuvar yanıt izlenmiştir. Belirgin derecede hücrel atipi gözlenen 8 (%5,4) olgu, orta derecede hücrel atipi gözlenen 90 (%60,8) olgu hafif derecede hücrel atipi gözlenen 45 (%30,4) olgu izlenen çalışmamızda hücrel atipi gözlenmeyen 5 (%3,4) olgu saptanmıştır. Çalışmamızda incelenen lezyonların 2'sinde (%1,4) belirgin, 6'sında (%4,1) orta ve 131'inde (%88,5) hafif derecede mitotik aktivite mevcut olup 9 olguda (%6,1) mitotik aktivite izlenmemiştir (Şekil 12). Tümöre ait incelenen histopatolojik parametrelerin histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo 15'de özetlenmiştir.



Şekil 12. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümöre ait histopatolojik özelliklerin dağılımı.

Tablo 15. Klasik Kaposi sarkomu olgularında tümöre ait histopatolojik özelliklerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

	LKS	LBKS	BKS	PGB KS	KHB KS	AKS	MKS	EKS
Hüresel Atipi								
Yok	0	0	0	0	1	0	0	0
Hafif	1	4	2	0	2	0	2	1
Orta	11	0	2	4	0	0	0	0
Belirgin	1	0	0	0	0	2	0	0
Mitoz								
Yok	0	0	0	0	1	0	0	1
Hafif	13	4	4	4	2	0	2	0
Orta	0	0	0	0	0	0	0	0
Belirgin	0	0	0	0	0	2	0	0
Promontuvar belirti								
Yok	3	0	0	1	3	0	2	0
Hafif	10	0	3	2	0	0	0	1
Orta	0	3	1	0	0	1	0	0
Belirgin	0	1	0	1	0	1	0	0
Hyalin globül								
Yok	1	2	1	0	0	0	1	0
Hafif	8	2	2	3	0	1	0	0
Orta	3	0	1	1	2	1	1	1
Belirgin	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemosiderin								
Yok	2	3	1	1	1	1	1	0
Hafif	9	1	3	3	0	1	1	0
Orta	1	0	0	0	2	0	0	1
Belirgin	1	0	0	0	0	0	0	0
Eritrosit ekstravazasyonu								
Yok	0	0	0	0	0	0	0	0
Hafif	0	3	1	0	0	2	1	0
Orta	9	1	2	1	2	0	1	0
Belirgin	4	0	1	3	1	0	0	1
Tümör içi inflamasyon								
Yok	0	0	0	0	0	0	0	0
Hafif	1	2	0	0	1	0	1	0
Orta	10	2	3	4	2	2	1	1
Belirgin	2	0	1	0	0	0	0	0
Toplam	13	4	4	4	3	2	2	1

LKS: Lenfanjiektatik Kaposi sarkomu, LBKS: Lenfanjiom benzeri Kaposi sarkomu, BKS: Büllöz Kaposi sarkomu, PGBKS: Pyojenik granülom benzeri Kaposi sarkomu, KHBKS: Kavernöz hemanjiom benzeri Kaposi sarkomu, AKS: Anaplastik Kaposi sarkomu, MKS: Mikronodüler Kaposi sarkomu, EKS: Ekimotik Kaposi sarkomu.

Çalışmamızda yer alan 148 lezyonu histolojik alt tip ve histolojik evre ilişkisi açısından incelediğimizde yama evre olarak tanımlanan 14 lezyonun 11'i (%78,6) olağan tip KS, 3'ü (%21,4) ise diğer histolojik alt tipler olarak bulunmuştur. Plak evre olarak tanımlanan 23 lezyonun 13'ü (%56,5) olağan tip KS, 10'u (%43,5) ise diğer histolojik alt tipler grubunda ve 111 nodül evre KS olgusunun ise 87'si (%78,4) olağan tip KS grubunda iken 24'ü (%21,6) diğer histolojik alt tipler arasında yer almaktadır. Histolojik alt tip ile histolojik evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p= 0,084$).

Cinsiyet ile lezyonların histolojik evresi arasındaki ilişki incelendiğinde cinsiyet ile histolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadın ve erkek olgulardaki lezyonların histolojik evrelerine göre dağılımları Tablo 16'da yer almaktadır.

Tablo 16. Klasik Kaposi sarkomu olgularında cinsiyet ile histolojik evre arasındaki ilişki

Histolojik evre	Yama n (%)	Plak n (%)	Nodül n (%)
Cinsiyet			
Erkek	10 (6,8)	18 (12,2)	75 (50,7)
Kadın	4 (2,7)	5 (3,4)	36 (24,3)
Toplam	14 (9,5)	23 (15,5)	111 (75)

Çalışmamızda değerlendirilen lezyonların histolojik alt tipleri ve tümörün primer histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde histolojik alt tip ile promontuvar belirti, eritrosit ekstrasvazasyonu, hemosiderin birikimi, hyalin globül varlığı, tümör içi inflamatuvar yanıt, hücresel atipi ve mitotik aktivite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olağan tip KS tanısı almış 7 olguda (%4,7) mitoz gözlenmezken, diğer histolojik alt tipler arasında mitoz gözlenmeyen 2 olgu (%1,4) (bir olgu kavernoöz hemanjiom benzeri ve bir olgu ekimotik KS) bulunmaktadır. Olağan tip KS olgularının 97'sinde (%65,5) mitotik aktivite hafif artmış, 7'sinde (%4,8) mitotik aktivite orta derecede artmış olarak değerlendirilmiştir. Diğer histolojik alt tipler arasında anaplastik KS olarak

tiplendirilmiş 2 olguda (%0,7) belirgin derecede mitotik aktivite gözlenmiştir. Hücresel atipi gözlenmeyen 5 olgunun 1'i (%0,7) kavernöz hemanjiom benzeri KS olgusu olup diğer 4'ü (%2,7) olağan tip KS olgusudur. Promontuvar belirti gözlenmeyen vakaların çoğunluğu (%40,5) olağan tip KS olgularıdır. Aşık promontuvar belirti varlığı biri anaplastik tip KS, biri pyojenik granülom benzeri KS ve bir diğeri lenfanjektatik tip KS olmak üzere 3 (%2) diğer histolojik alt tip olgusunda görülmüştür.

Çalışmamızda tümörün histopatolojik özellikleri arasında yer alan promontuvar belirti, eritrosit ekstrasvazasyonu, hemosiderin birikimi, hyalin globül varlığı, inflamatuvar yanıt, hücresel atipi ve mitotik aktivite ile lezyonların histolojik evresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Promontuvar belirti ile lezyonun histolojik evresi arasında $p=0,013$ değeri ile anlamlı olarak saptanan ilişki Tablo 17'de verilmiştir. Promontuvar belirti izlenmeyen 73 olgunun %64,4'ü nodül evre, %21,9'u plak evre ve %13,7'si yama evre KS olarak tanımlanmıştır. Hafif derecede promontuvar belirtinin mevcut olduğu 55 olgunun %90,9'u nodül, %7,3'ü plak ve %1,8'i yama evre olarak gözlenmektedir. Belirgin promontuvar belirti izlenen 5 olgunun 4'ü nodül evresine 1'i ise yama evresine aittir

Tablo 17. Klasik Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve promontuvar belirti arasındaki ilişki

Histolojik evre	Yama n (%)	Plak n (%)	Nodül n (%)
Promontuvar belirti			
Yok	10 (6,8)	16 (10,8)	47 (31,8)
Hafif	1 (0,7)	4 (2,7)	50 (33,8)
Orta	2 (1,4)	3 (2)	11 (7,4)
Belirgin	1 (0,7)	0 (0)	4 (2,7)
Toplam	14 (9,5)	23 (15,5)	111 (75)

Eritrosit ekstrasvazasyonu ile histolojik evre arasındaki ilişki $p=0,03$ değeriyle istatistiksel olarak anlamlı bulunan diğer bir parametredir. Tablo 18'deki verilere göre tüm olgularda eritrosit ekstrasvazasyonu izlenmiş olup, hafif derecede eritrosit

ekstravazasyonu bulunan 54 olgunun %59,6'sı nodül evresinde, %23,1'i plak evresinde ve %17,3'ü yama evresindedir. Yoğun eritrosit ekstravazasyonu gözlenen 23 olgunun ise %87'si nodül evresi ve %13'ü plak evresidir. Yama evrede yoğun eritrosit ekstravazasyonu gözlenmemiştir.

Tablo 18. Klasik Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve eritrosit ekstravazasyonu arasındaki ilişki (p=0,03)

Histolojik evre	Yama n (%)	Plak n (%)	Nodül n (%)
Eritrosit ekstravazasyonu			
Yok	0	0	0
Hafif	9 (6,1)	12 (8,1)	33 (22,3)
Orta	5 (3,4)	8 (5,4)	58 (39,2)
Belirgin	0	3 (2)	20 (13,5)
Toplam	14 (9,5)	23 (15,5)	111 (75)

Hücresele atipi ile histolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup veriler Tablo 19'da gösterilmiştir. Hücresele atipi gözlenmeyen nodüller evre KS çalışmamızda bulunmamakla birlikte belirgin hücresele atipinin izlendiği yama ve plak evre KS olgusu da izlenmemiştir. Hücresele atipi nodüller evrede baskın olarak görülen bir parametredir.

Tablo 19. Klasik tip Kaposi sarkomu olgularında histolojik evre ve hücresele atipi arasındaki ilişki (p=0,00)

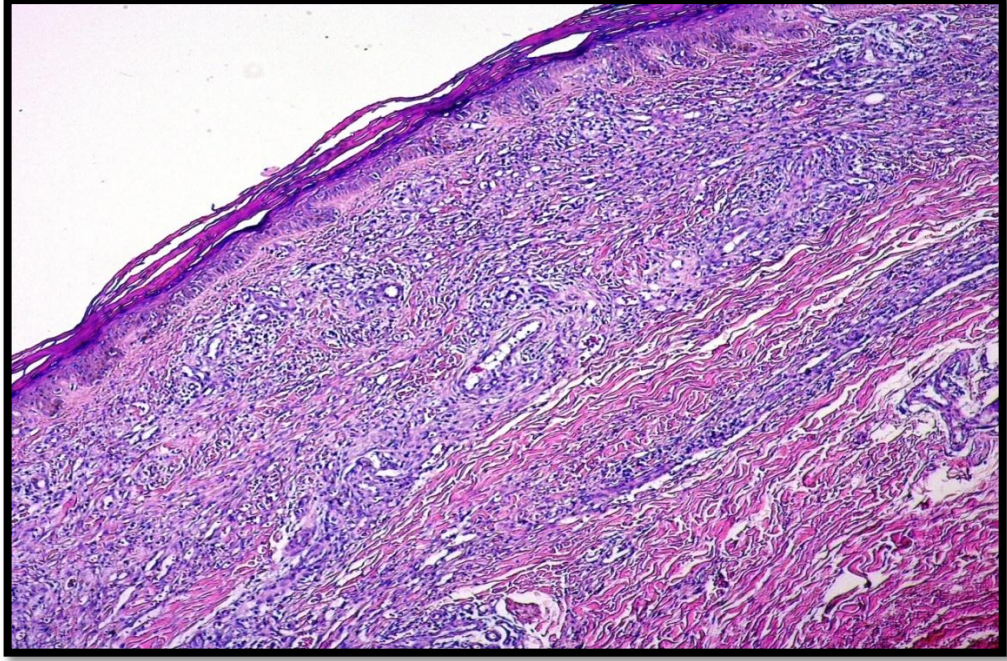
Histolojik evre	Yama n (%)	Plak n (%)	Nodül n (%)
Hücresele atipi			
Yok	3 (2)	2 (1,4)	0
Hafif	9 (6,1)	14 (9,5)	22 (14,9)
Orta	2 (1,4)	7 (4,7)	81 (54,7)
Belirgin	0	0	8 (5,4)
Toplam	14 (9,5)	23 (15,5)	111 (75)

Histolojik evre ile hemosiderin birikimi, tümör içi inflamatuvar yanıt, hyalin globül varlığı ve mitotik aktivite arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiş olup değerler sayı ve toplam yüzde (%) olarak Tablo 20’de verilmiştir. Buna göre, belirgin mitotik aktivite ve hyalin globül varlığı yama ve plak evrede gözlenmemiştir. Tümör içi inflamasyon tüm olgularda gözlenmiş olup belirgin derecede tümör içi inflamasyon gözlenen olguların %92,9’u nodüler evrededir.

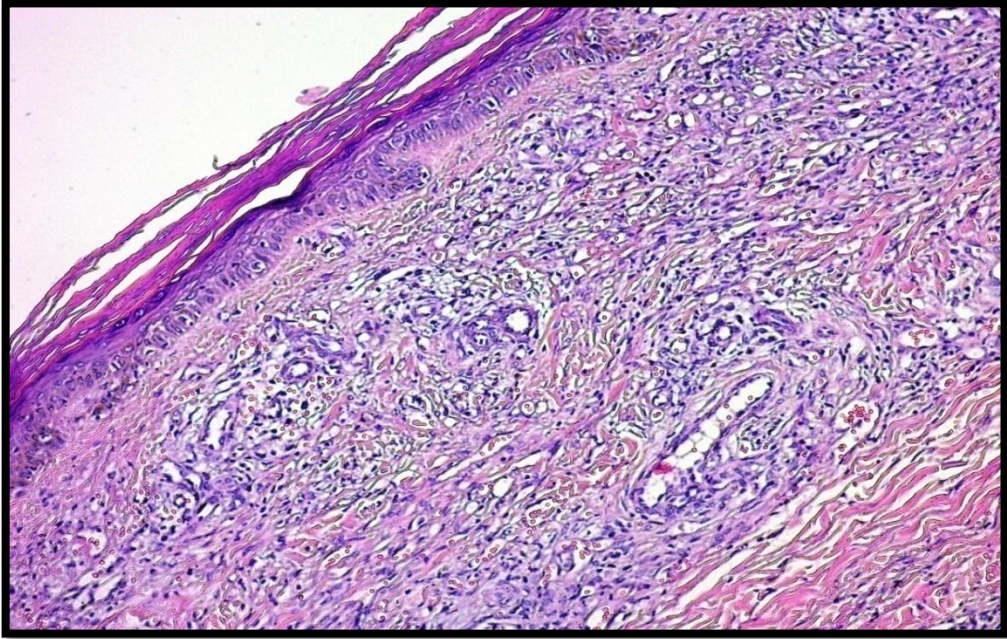
Tablo 20. Klasik Kaposi sarkomu olgularında hemosiderin birikimi, hyalin globül varlığı, tümör içi inflamasyon, mitotik aktivite ile histopatolojik evre arasındaki ilişki (p>0,05)

Histolojik evre	Yama n (%)	Plak n (%)	Nodül n(%)
Hemosiderin birikimi			
Yok	3 (2)	7 (4,7)	45 (30,4)
Hafif	7 (4,7)	9 (6,1)	49 (33,1)
Orta	3 (2)	7 (4,7)	23 (15,5)
Belirgin	1 (0,7)	0	4 (2,7)
Hyalin globül			
Yok	6 (4,1)	8 (5,4)	16 (10,8)
Hafif	7 (4,7)	10 (6,8)	67 (45,3)
Orta	1 (0,7)	5 (3,4)	26 (17,6)
Belirgin	0	0	2 (1,4)
Tümör içi inflamasyon			
Yok	0	0	0
Hafif	6 (4,1)	8 (5,4)	27 (18,2)
Orta	8 (5,4)	14 (9,5)	71 (48)
Belirgin	0	1 (0,7)	13 (8,8)
Mitotik aktivite			
Yok	1 (0,7)	3 (2)	5 (3,4)
Hafif	11 (7,4)	20 (13,5)	100 (67,6)
Orta	1 (0,7)	0	5 (3,4)
Belirgin	0	0	2 (1,4)

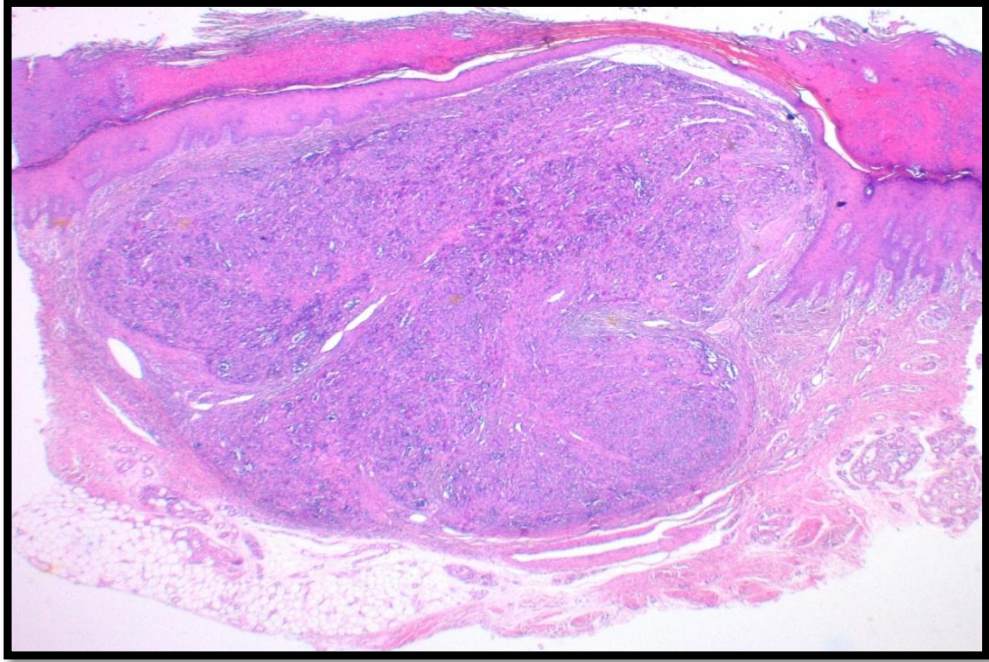
4.2. Resimler



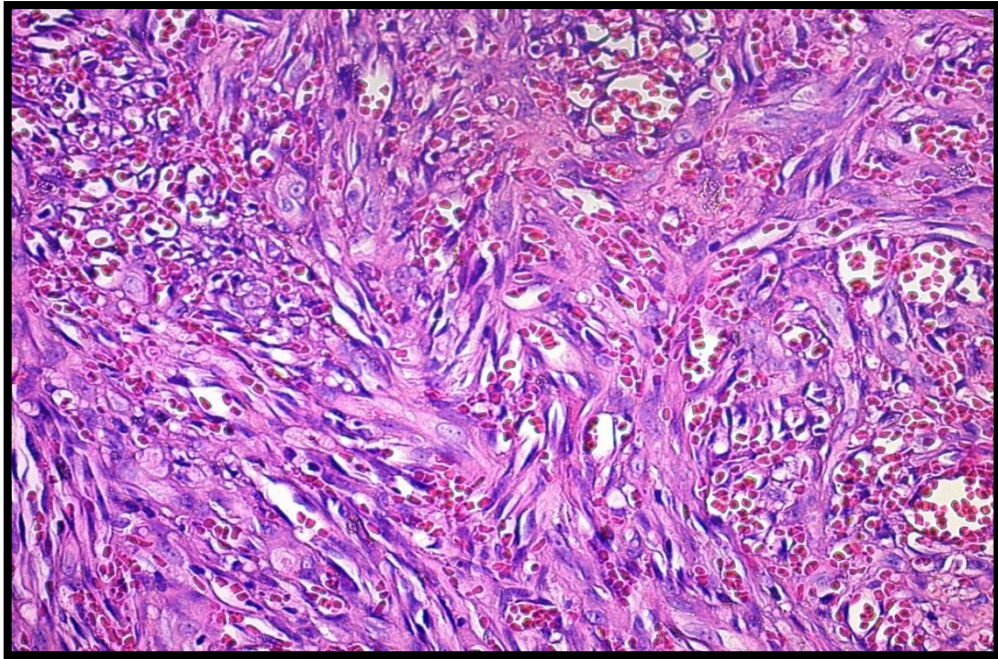
Resim 1: Yama evre Kaposi sarkomu, Olağan tip (H&E, x50) (Olgu 141).



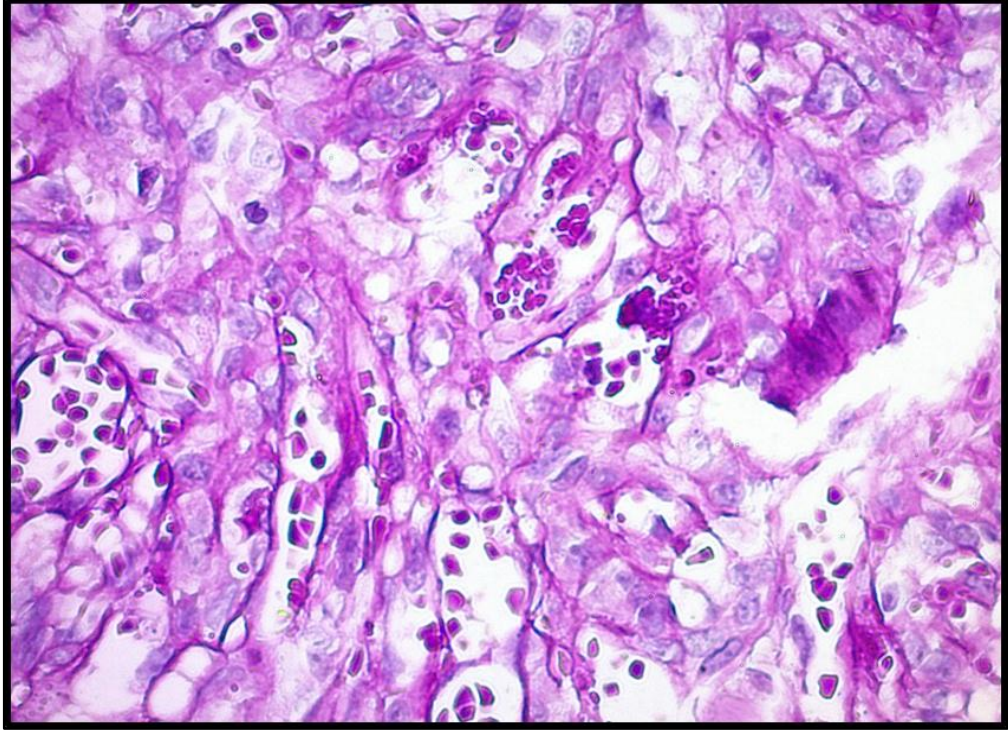
Resim 2: Yama evre Kaposi sarkomu, Olağan tip. Hafif derecede hiperkeratoz gösteren skuamöz epitel altında dermal kollajeni yaran ince duvarlı neoplastik damarlar, seyrek kronik tipte inflamatuvar hücreler ve ekstravaze eritrositler izlenmektedir (H&E, x200) (Olgu 141).



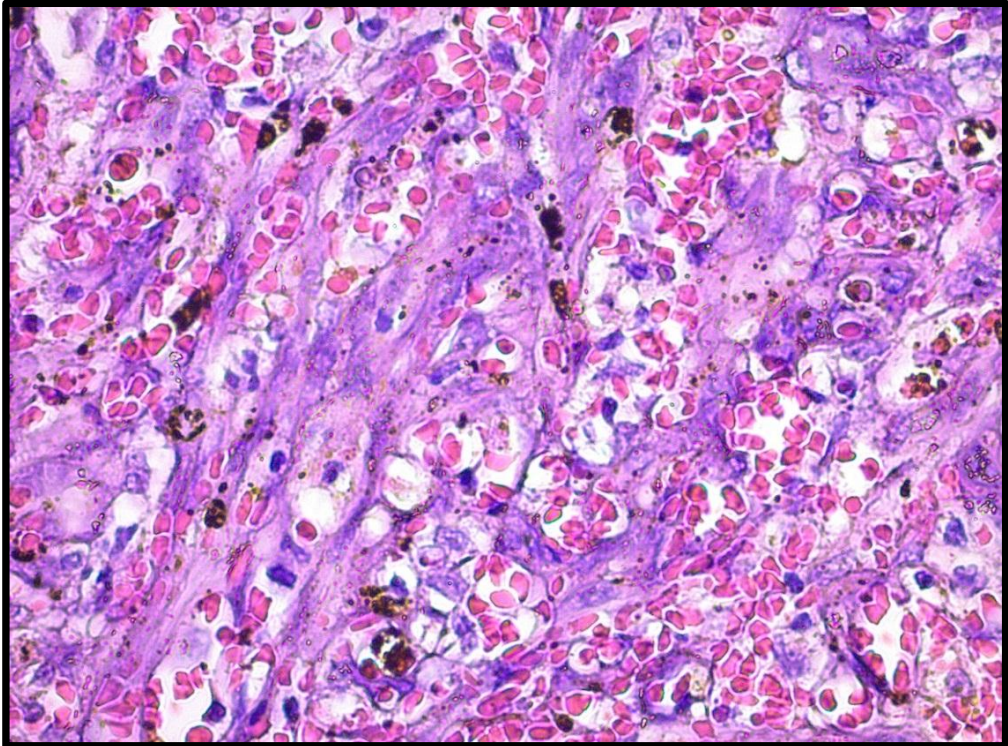
Resim 3: Nodüler evre Kaposi sarkomu, Olağan tip. Yüzeyde belirgin hiperkeratoz gösteren skuamöz epitel altında subkutan yağlı dokuya uzanan nispeten düzgün sınırlı nodüler lezyon izlenmektedir (H&E, x25) (Olgu 108).



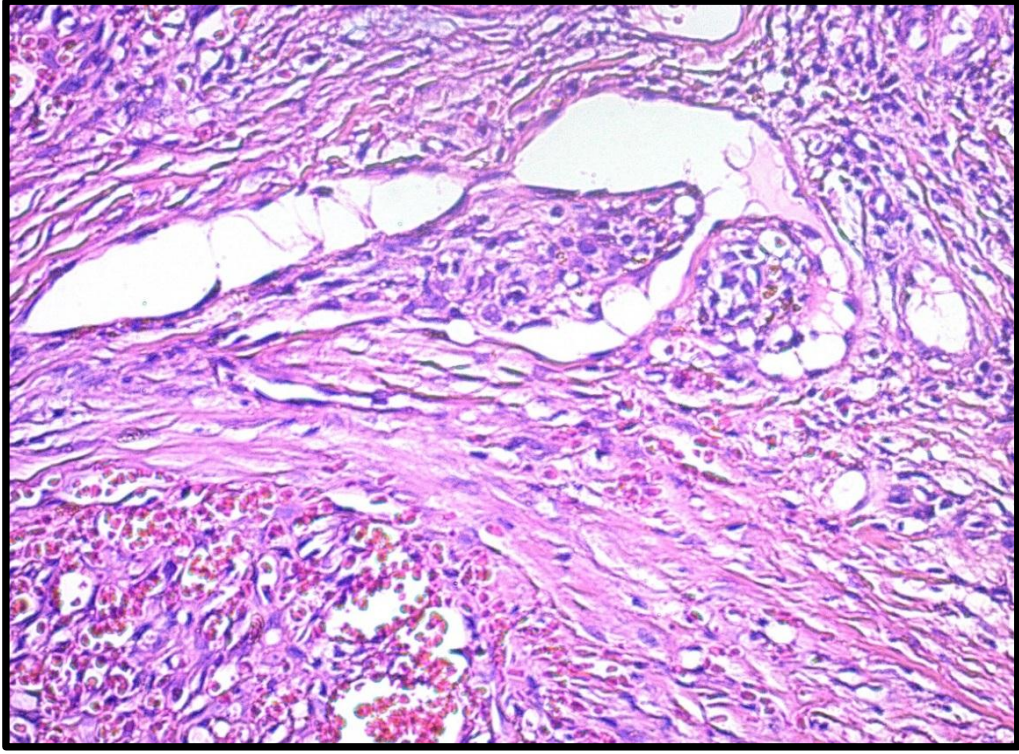
Resim 4: Nodüler evre Kaposi sarkomu, Olağan tip. Tümör dokusunda fasiküller ve demetler oluşturan iğsi hücre proliferasyonu, elek benzeri damar yapıları ve eritrosit ekstravazasyonu görülmektedir (H&E, x400) (Olgu 108).



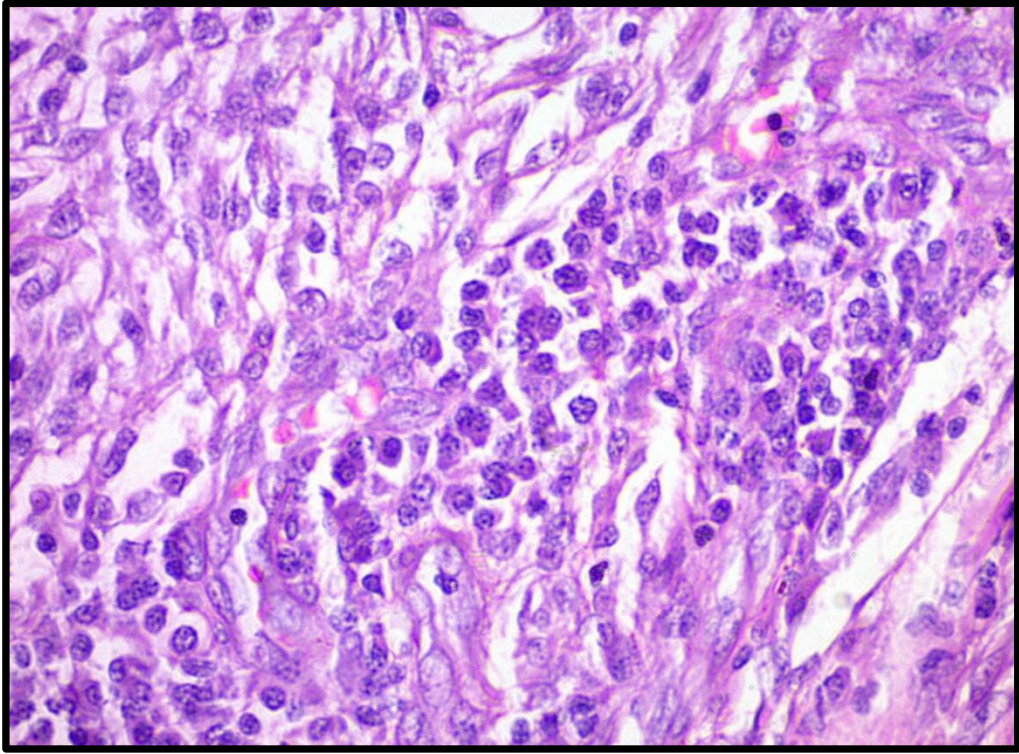
Resim 5: Dilate vasküler yapılar arasında ekstraselüler eozinofilik hyalin globül varlığı (PAS, x400) (Olgu 137).



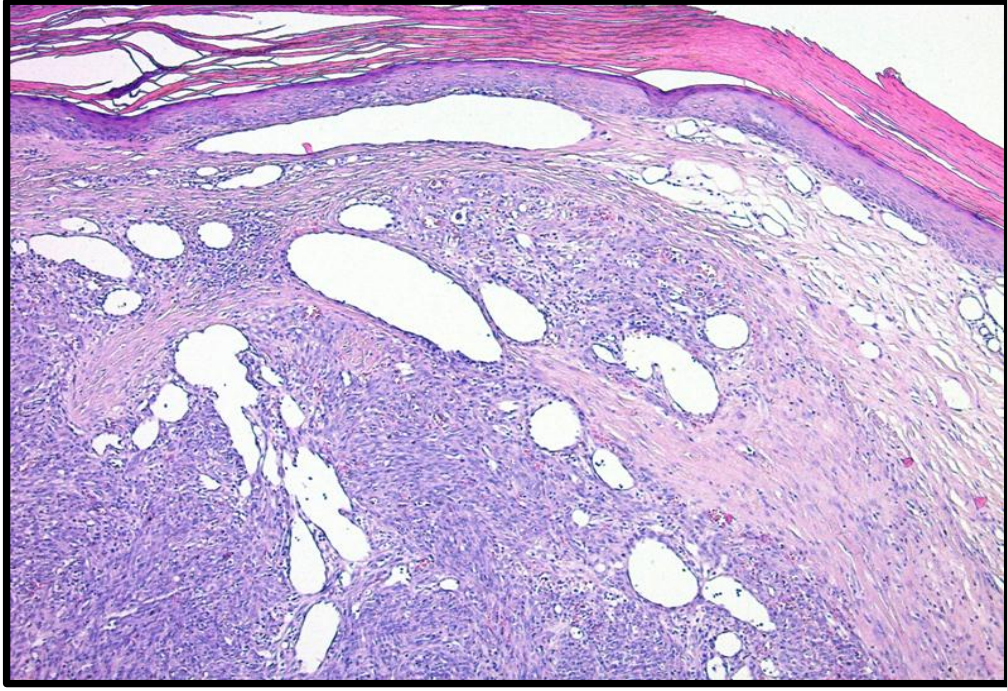
Resim 6: Neoplastik vasküler yapılar ve iğsi hücreler arasında yoğun hemosiderin pigmenti birikimi (H&E, x400) (Olgu 90).



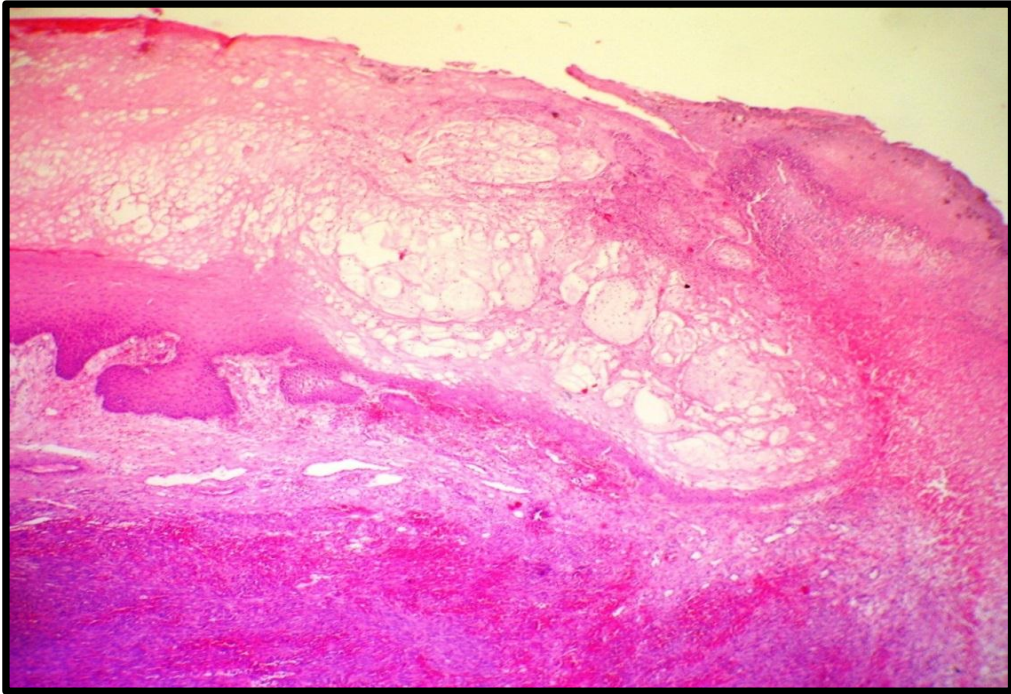
Resim 7: Ektatik damar lümenine doğru gelişim gösteren vasküler yapılar, promontuvar belirti (H&E, x200) (Olgu 129).



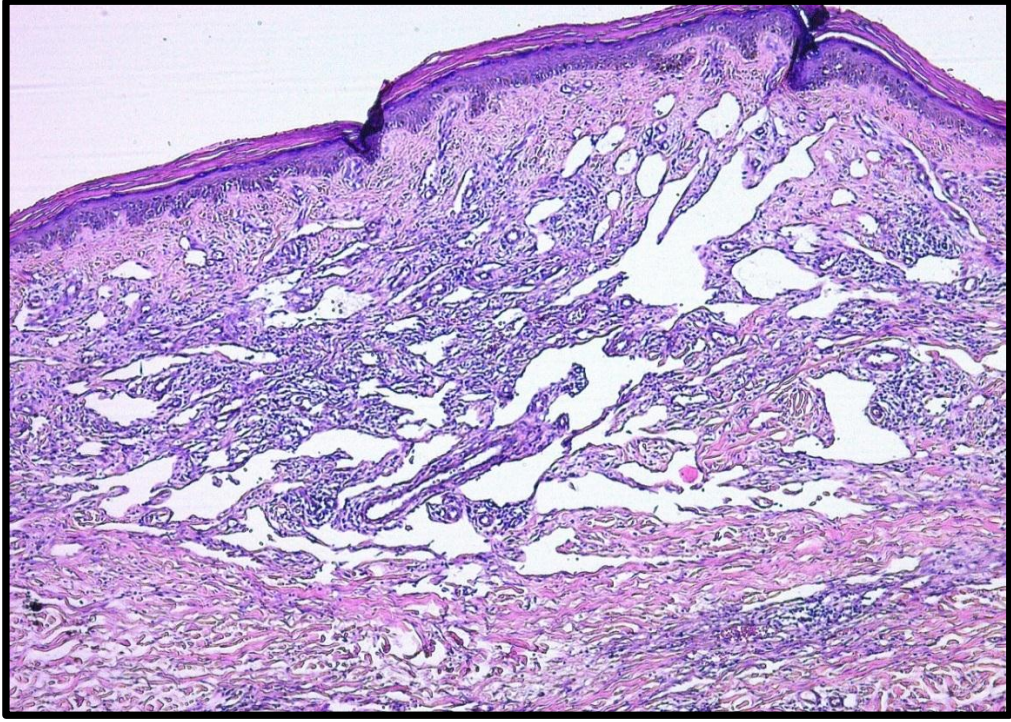
Resim 8: Atipik iğsi hücrelerin arasında plazma hücrelerinin hakim olduğu kronik tipte inflamatuvar hücreler (H&E, x400) (Olgu 75).



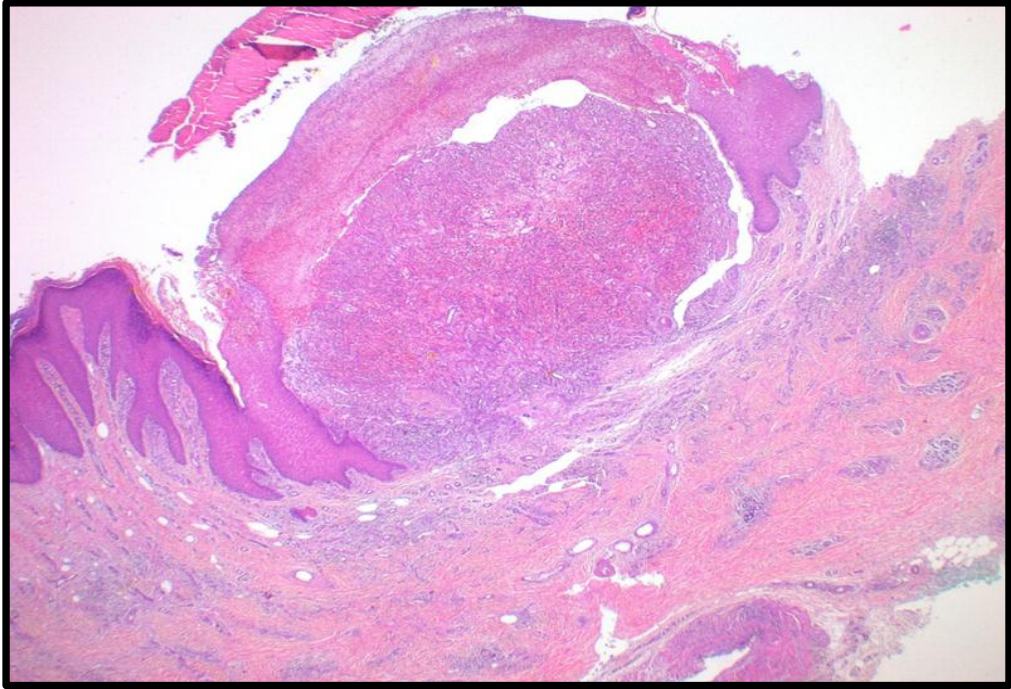
Resim 9: Nodüler evre Kaposi sarkomu lezyonunda, lezyon içi ve lezyon dışı düzensiz dağılım gösteren ektatik lenfatik damarlar, Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu (H&E, x50) (Olgu 47).



Resim 10: Epidermiste belirgin spongioz, vezikül ve bül varlığı, Bullöz tip Kaposi sarkomu (H&E, x50) (Olgu 68).



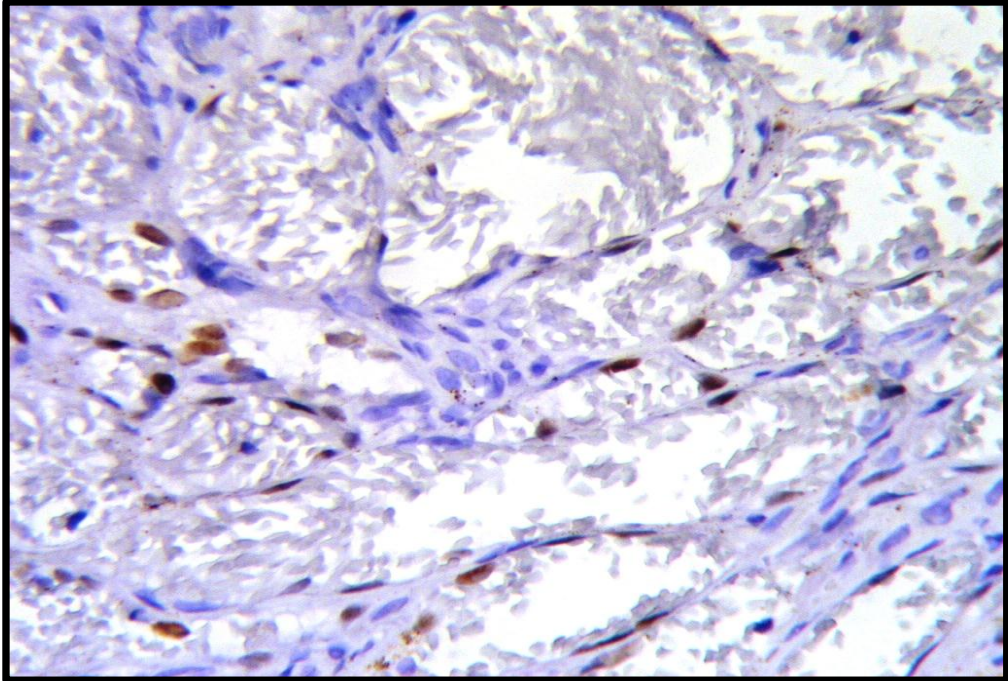
Resim 11: Labirent benzeri anastomozlaşan vasküler yapılar, Lenfanjiom benzeri Kaposi sarkomu (H&E, x50) (Olgu 127).



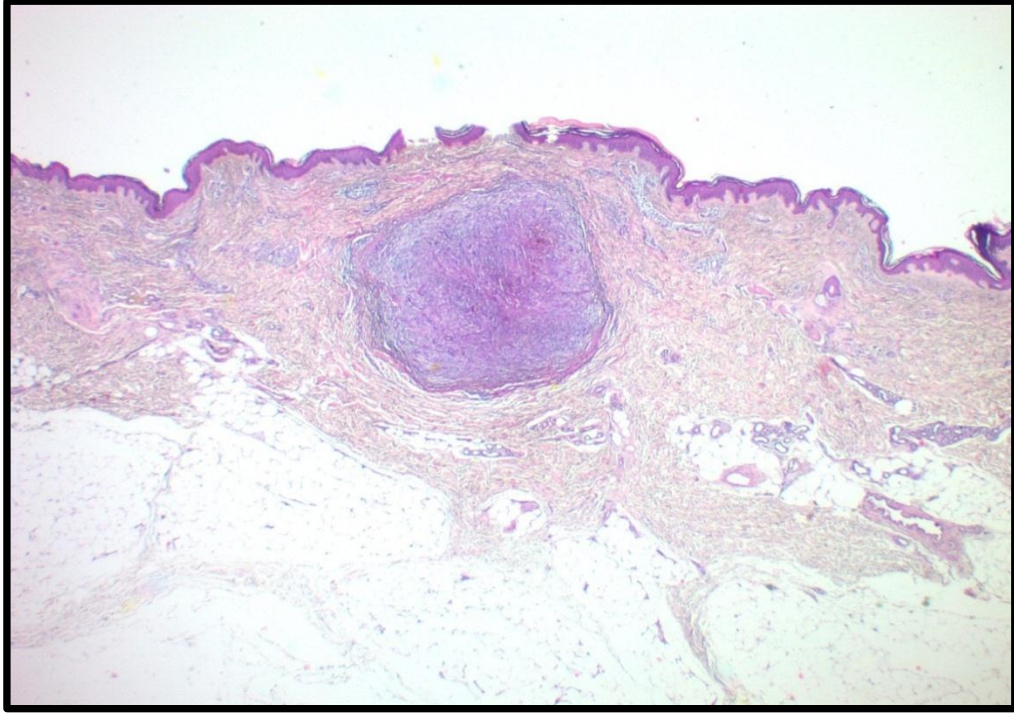
Resim 12: Yüzeyde ülserasyon ile birlikte epidermisin yakalık tarzında çevrelediği, ekzofitik büyüme paterni gösteren nodüler lezyon. Pyojenik granülom benzeri tip Kaposi sarkomu (H&E, x25) (Olgu 131).



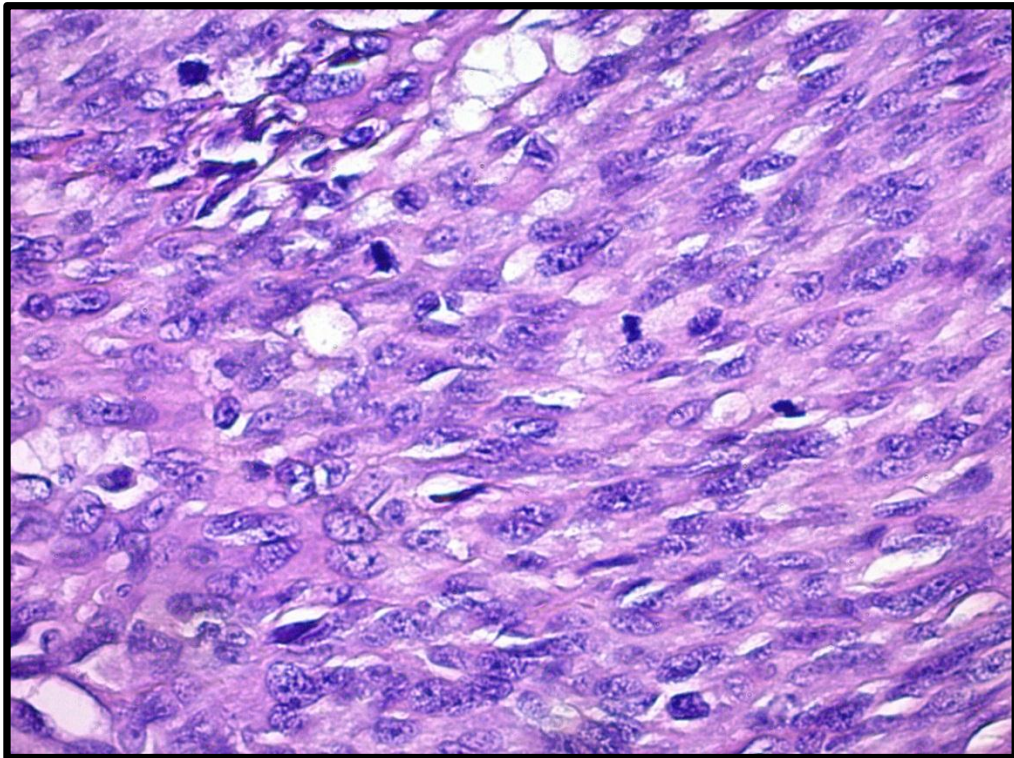
Resim 13: Dermisten görece iyi sınırla ayrılan kalın duvarlı, konjesyone damar yapılarından oluşan lezyon, Kavernöz hemanjiom benzeri Kaposi sarkomu (H&E, x50) (Olgu 118).



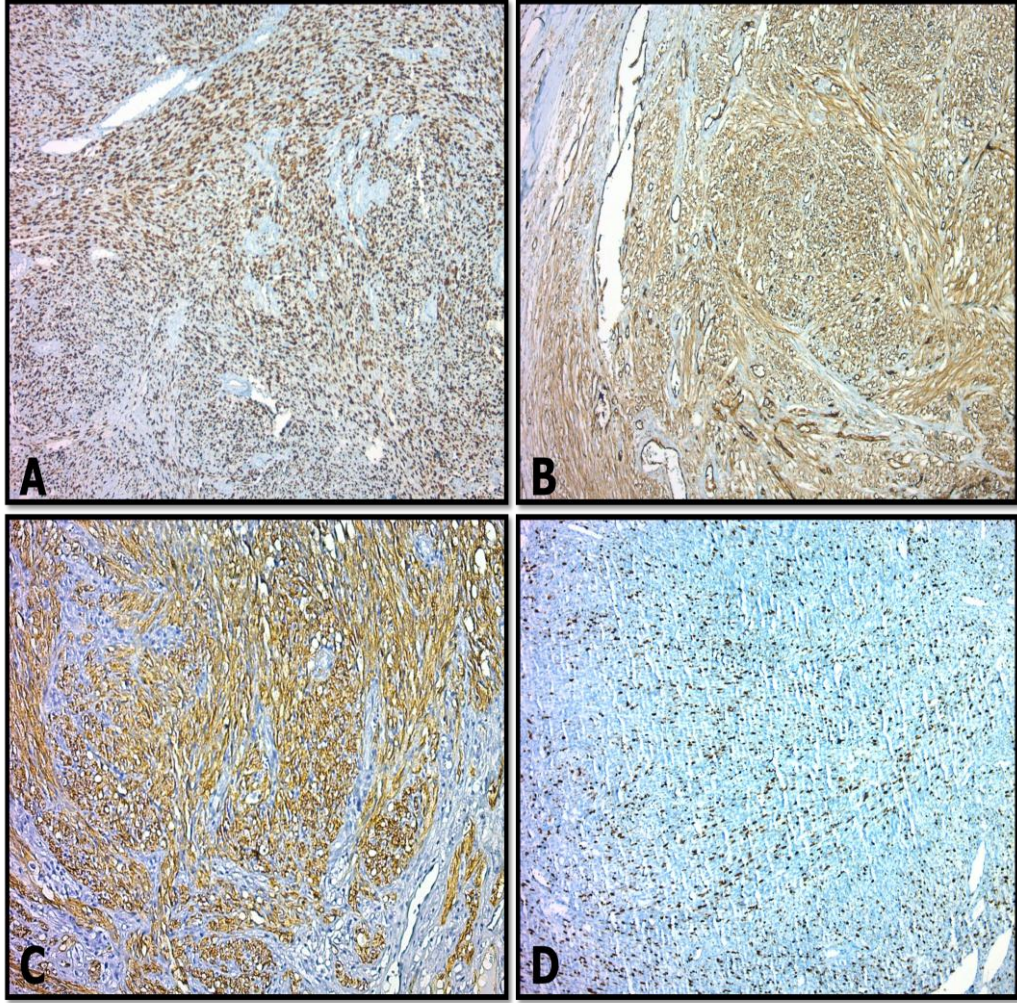
Resim 14: Konjesyone vasküler yapıları döşeyen endotel hücrelerinde *HHV-8* için pozitif reaksiyon, Kavernöz hemanjiom benzeri tip Kaposi sarkomu (DAB, x200) (Olgu 118).



Resim 15: Retiküler dermiste yerleşimli, iğsi hücre proliferasyonundan oluşan düzgün sınırlı nodüler lezyon, (çap 3 mm) (H&E, x25) (Olgu 121).



Resim 16: İğsi hücrelerde belirgin hücresel atipi ve yüksek mitotik aktivite (4/1BBA), Anaplastik tip Kaposi sarkomu (H&E, x400) (Olgu 138).



Resim 17A: Nodüler evre Kaposi sarkomu lezyonunda *HHV-8* için pozitif nükleer reaksiyon (DAB, x100) (Olgu 75).

Resim 17B: Nodüler evre Kaposi sarkomu lezyonunda *CD31* için neoplastik damarlarda pozitif reaksiyon (DAB, x100) (Olgu 58).

Resim 17C: Nodüler evre Kaposi sarkomu lezyonunda *CD34* için tümör hücrelerinde pozitif reaksiyon (DAB, x100) (Olgu 58).

Resim 17D: Anaplastik tip Kaposi sarkomu lezyonunda *Ki-67* için tümör hücrelerinde yüksek proliferatif aktivite (DAB, x100) (Olgu 75).

5. TARTIŞMA

Kaposi sarkomu, Klasik, Afrika (endemik), AIDS ilişkili (epidemik) ve İyatrojenik olmak üzere 4 farklı klinik/epidemiolojik formu bulunan bir vasküler tümördür. Klinikte mavi-mor renkli maküler ve/veya nodüler lezyonlar olarak görülürler (2,3). İyi prognozlu olması, immünoşpresif tedavinin kesilmesiyle ve AIDS ilişkili KS olgularında anti retroviral tedavi verilmesiyle lezyonlarda regresyon gözlenmesi, KS'nin gerçek bir tümöral oluşumdan çok enfeksiyona sekonder gelişmiş reaktif inflamatuvar bir süreç olduğu konusunda şüphe uyandırmıştır. KS hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda FGF3/FGF4 ilişkili genlerde tekrarlayan mutasyonların saptanması, TP53 ve KRAS onkogenlerinde aberan ekspresyonların gözlenmesi ise bu lezyonların gerçek bir neoplazm olduğunu destekleyen bulgulardır (7,13,14,39). 1994 yılında Chang ve ark., AIDS ilişkili KS hastalarının lezyonlarından KS ilişkili Herpes virüs (KSHV) diğer adıyla HHV-8'i keşfetmiştir (23). Moleküler genetik çalışmalar HHV-8'in genomik ürünlerinin KS patogeneziindeki önemini ortaya koymuştur (19,23,28,29,33,34). HHV-8 prevalansı Afrika ülkelerinde (\geq %50) ve Akdeniz ülkelerinde (%20-30) yüksektir. Avrupa ve Asya ülkelerinde \leq %10 gibi bir oran ile daha az HHV-8 enfeksiyonu görülmekte, KS görülme sıklığının HHV-8 prevalansı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Klasik tip KS özellikle Güney ve Doğu Avrupa ülkelerinde, Yahudilerde ve Akdeniz ülkelerinde 40-70 yaş arasındaki erkeklerde görülür. Lezyonlar tanı anında genellikle multipl olup alt ekstremitelerde yerleşim gösterir (2,3).

Klasik KS olgularında erkek/kadın oranı 3:1 ile 15:1 arasında değişmektedir (5). İsrail'de, Brenner ve ark.'nın 248 klasik KS olgusu içeren çalışmasında erkek/kadın oranı 2.3:1 olarak bildirilmiştir (99). Ülkemiz gibi bir Akdeniz ülkesi olan İtalya'da 37 klasik KS olgusu ile yapılmış bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.4:1, tüm olguların yaş ortalaması 74,6 \pm 10,3, erkek olguların yaş ortalaması 72,5 \pm 10,7, kadın olguların yaş ortalaması ise 77,7 \pm 9,1 olarak belirtilmiştir (15). Çalışmamızda yer alan 78 olgunun 53'ü (%67,9) erkek, 25'i (%32,1) kadındır. Yaşları 31 ile 92 arasında değişen olguların yaş ortalaması 73,00 \pm 10,58 olarak saptanmıştır. Erkek/kadın oranı 2,1:1'dir. Yaşları 37 ile 87 arasında değişmekte olan erkek olguların yaş ortalaması 72,74 \pm 11,3'dür. Kadın olguların ise yaşları 31 ile 92

arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 69,72±9.72 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki KS olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları literatür verileri ile uyumlu olup klasik tip KS'nin ileri yaştaki erkek hastalarda yoğunlaştığını göstermektedir.

Klasik KS olgularında lezyonlar sıklıkla multipl, birleşme eğiliminde ve genellikle ekstremitelerin distal kısımlarında lokalizedir. AIDS ilişkili, İyatrojenik ve Afrika tipi KS olgularında baş-boyun bölgesi, lenf nodu ve viseral organ tutulumu daha sık görülmektedir (5,21,99). Çalışmamızdaki 148 lezyonun 93'ü (%62,8) tanı anında multipl olup 55'i (%37,2) tek bir lezyon şeklindedir. Olgularımızın %67,6'sı alt ekstremitte, %24,3'ü üst ekstremitte, %6,8'i baş ve boyun bölgesi ve %1,4'ü gövde (penis ve gluteal bölge) yerleşimlidir ve literatür ile uyumlu klinik parametreler içermektedir. Çalışmamızda lezyonların ekstremitelerin distal kesimleri yanı sıra baş-boyun bölgesinde burun ucu, çene, kulak kepçesi; gövdede ise penis gibi uç bölgelerde lokalize olduğu dikkati çekmiştir. Bulgularımız kronik venöz konjesyonun KS gelişimi için predispozan bir faktör olabileceğini ve kapiller pleksusun yoğun olduğu distal bölgelerde KS lezyonlarının daha kolay gelişebildiğini düşündürmektedir.

Klasik KS'nin prognozu oldukça iyidir. Hastalar tanı sonrası ortalama 10-15 yıl yaşar ve genellikle hastalıkla ilişkisiz bir neden ile kaybedilirler. Hastaların üçte birinden fazlasında sekonder maligniteler bildirilmiştir ve bu tümörlerin neredeyse yarısı hematopoetik/lenforetiküler kökenlidir (18). HHV-8 infeksiyonunun antijenik stimülasyona duyarlı, mutasyonlara yatkın ve sitokin aracılıklı hiperplazilere açık bir lenfoid sistem oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ek olarak kronik sistemik hastalıkların bireylerde direnç düşüklüğüne neden olarak KS gelişimine katkı sağladığı öne sürülmektedir (30,33,36,37). Çalışmamızda bir olguda kronik myeloid lösemi, diğer olguda ise Hodgkin lenfoma olmak üzere iki olgunun öyküsünde primer hematopoetik/lenforetiküler sistem malignitesi mevcuttur. Üç olguda primer gastrointestinal sistem malignitesi (2 adet kolon adenokarsinomu, 1 adet mide adenokarsinomu), bir olguda primer deri malignitesi (bazal hücreli karsinom) saptanmıştır. Olgularımızın %32'sinde hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi kronik sistemik hastalıklar KS'ye eşlik etmektedir.

KS etiopatogenezinde HHV-8 infeksiyonunun en önemli etken olduğu kabul edilmektedir. KS lezyonlarındaki viral yükü tespit etmek ve HHV-8 infeksiyonu varlığını kanıtlamak için birtakım yöntemler üzerinde çalışılmıştır (23,32,33,39). Çalışmalar lezyonlarda immünohistokimyasal olarak HHV-8 varlığının gösterilmesinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir tanı yöntemi olduğunu göstermektedir. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir tez çalışmasında immünohistokimyasal olarak anti HHV-8 antikoru ile in-situ hibridizasyon yöntemi kıyaslanmış ve KS tanısı için immünohistokimyasal incelemenin pratik ve duyarlılığı yüksek bir yöntem olduğu gösterilmiştir (35). 2004 yılında Cheuk ve ark., 50 adet KS olgusunda immünohistokimyasal olarak HHV-8 çalışmış ve lezyonların yama, plak ve nodül gelişim evrelerine paralel olarak artan şiddette tüm olgularda HHV-8 için nükleer reaksiyon gözlemişlerdir (100). Çalışmamızda da tüm olgularda anti HHV-8 antikoru için nükleer pozitif immünoreaksiyon izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da HHV-8 ekspresyonunun KS tanı aşamasında kullanılabilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

KS'nin yama, plak ve nodül olmak üzere üç farklı histolojik evresi olduğu bilinmektedir. Yama evre KS klinik ve histopatolojik olarak tanınması en zor evre olup, lezyonlarda dermiste endotelial tabakası ince anormal damarların proliferasyonu, ekstravaze eritrosit varlığı, değişken derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemosiderin yüklü makrofajlar gözlenebilir. Plak evre KS'de yama evre KS'nin alışlagelmiş histopatolojik özelliklerine ek olarak iğsi hücre proliferasyonu da gözlenir ve lezyon dermisin geniş bir bölümünü infiltre eder. Genişlemiş vasküler yapıların lümenine doğru yeni vasküler oluşumların çoğalması ile karakterize olan promontuar belirti erken dönem KS lezyonlarında sık görülmekle birlikte KS için patognomonik değildir. Promontuar belirti anjiosarkom ve benign vasküler lezyonlarda da görülebilir (1,2,5). Çalışmamızda incelenen tümöre ait histolojik özellikler arasında yer alan promontuar belirti ile histolojik evre arasında $p=0,013$ değeriyle anlamlı sonuç elde edilmiş olup, promontuar belirtinin belirgin olarak nodüler evrede gözleendiği dikkati çekmektedir. KS lezyonlarında birbirini takip eden histopatolojik evreler aynı lezyonda eş zamanlı olarak görülebilir. Nodüler evre lezyonlarının çevresinde KS'nin erken evrelerine ait histopatolojik özellikler saptanabilir. Çalışmamızda promontuar belirtinin nodüler

evre KS lezyonlarında daha fazla görülmesi, serimizde nodüler evre KS lezyonlarının çoğunlukta olması ile de açıklanabilir.

Tümör evre KS olarak da bilinen nodüler evre KS'de proliferen iğsi hücrelerin demetler halinde uzanım gösterdiği, tümör dokusunun çevre dokuyu iterek nodülasyon oluşturduğu gözlenir. HHV-8 genomunun özellikle latent proteinleri, KS iğsi tümör hücrelerinin proliferasyonunu artırır ve geç evre lezyonlarda neoplastik damar yapılarının yerini demetler oluşturan iğsi hücreler alır. İğsi hücrelere sıklıkla ekstrasvaze eritrositler ve lenfoplazmositer inflamatuvar hücreler eşlik eder (1,2). Bu bilgiler ile uyumlu olarak, çalışmamızda eritrosit ekstrasvazasyonu, nodüler evre lezyonlarda daha belirgin olarak gözlenmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Dejenere eritrositlerin kalıntısı olduğu düşünülen hyalin globül varlığının da ileri evre KS lezyonlarında daha sık görüldüğü bilinmektedir (1-3). Çalışmamızda hyalin globül varlığı nodüler evrede belirgin olarak görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. KS'de nodüler evre lezyonlara ülserasyon eşlik edebilir (1,2,5,15). Çalışmamızda epidermal ülserasyon gösteren 25 olgunun 21'i nodüler evrededir.

KS'de belirgin hücresele pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite sık gözlenen bulgular değildir (1,3,17). KS'nin farklı epidemiyolojik alt tiplerini inceleyen çalışmalarda, AIDS ilişkili KS olgularında hücresele atipinin ve pleomorfizmin daha hafif olduğu bildirilmektedir (1,96). Klasik KS olgularında ise özellikle ileri evre lezyonlarda sitolojik atipi ve mitoz belirgin olabilir (1,22,23,24). Çalışmamızda 148 olgunun 137'sinde (%92,6) hafif-orta derecede mitotik aktivite gözlenmektedir. Bunların %76,6'sı nodüler evre, %14,5'i plak evre ve %8,9'u yama evre olgulardır. Belirgin derecede mitotik aktivite gözlenen olguların sayıca oldukça azdır (2 olgu; %1,4). Ancak mitotik aktivitenin histolojik evre ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda yoğun hücresele atipi gözlenen olguların tamamı, orta derecede hücresele atipi gözlenen olguların %90'ı nodüler evre KS olgularıdır. Bu bulgu $p=0,00$ değeriyle istatistiksel olarak da anlamlı değerlendirilmiştir. Bulgularımız literatür verileri ile uyumlu olup KS lezyonlarında hücresele atipinin ve mitotik aktivitenin ileri histopatolojik evre ilişkili bir parametre olduğu görüşünü desteklemektedir.

Radu ve Pantanowitz'e göre hemosiderin birikimi her üç histolojik evrede de değişen oranlarda görülebilen, eritrosit ekstrasvasyonu ile ilişkili histopatolojik bir özelliktir (1). Çalışmamızda hemosiderin birikimi ile lezyonun histopatolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup, hemosiderin birikiminin farklı histolojik evrelerde de görülebilecek bir parametre olduğu görüşü desteklenmiştir.

Çalışmamızda KS lezyonlarına eşlik eden epidermal değişiklikler incelenmiştir. Literatürdeki 151 kutanöz klasik KS lezyonunu histopatolojik özellikleri açısından inceleyen bir çalışmada hiperkeratoz tüm lezyonların %35,8'inde, bül %14,6'sında, ülserasyon %12'sinde ve atrofi %5,3'ünde gözlenmiştir (98). Çalışmamızdaki lezyonlarda %48,2 oranında hiperkeratoz, %16,4 oranında ülserasyon, %12,1 oranında hiperpigmentasyon, %8,1 oranında vezikül-bül varlığı, %3,4 oranında spongioz ve %1,4 oranında atrofi izlenmiştir. Bulgular iki çalışma arasında genel olarak uyum göstermekle birlikte çalışmamızda bül oluşumu daha düşük oranda gözlenmiştir. Sonuçlarımız klasik KS lezyonlarında hiperkeratoz, ülserasyon, vezikül ve bül oluşumunun en sık görülen epidermal değişiklikler olduğunu göstermektedir.

KS patogenezinde inflamatuvar hücreler ve inflamatuvar sitokinler önemli rol oynar. İnflamatuvar süreç KS patogenezinin ilk aşamasıdır. HHV-8 enfeksiyonu, infekte hücrelerden IFN γ , IL-1, IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler yanı sıra FGF ve VEGF gibi anjiogenik faktörlerin salınımını da uyarır. Bu durum tümör mikroçevresinde sitokin çeşitliliği ve yoğunluğunun artmasına dolayısıyla inflamatuvar hücre göçüne ve vasküler geçirgenliği artırarak interelüler ödem oluşumuna yol açar (55-57). KS'de peritümöral inflamatuvar reaksiyon ve ödem sık gözlenen tümöre eşlik eden dermal değişikliklerdendir (1,9,98). Çalışmamızda peritümöral inflamatuvar yanıt ve dermal ödem çoğu olguda değişen derecelerde görülmekte, peritümöral inflamasyon görülmeyen olgular çalışma grubunun %6,1'ini, dermal ödem görülmeyen olgular çalışma grubunun %15,5'ini oluşturmaktadır.

HHV-8'in litik faz proteinlerinden olan viral kemokinler VEGF ekspresyonu aracılığı ile vIL6 ise anjiopietin-2 aracılığı ile vasküler yapılanmayı değiştirir ve vasküler geçirgenliği arttırarak KS'de yeni damar oluşumunu uyarır (92,93). Bu

faktörlerin hem primer tümör dokusunda, hem de lezyon çevresi non-neoplastik damarlarda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yer alan olgularda en sık gözlenen peritümöral vasküler değişiklik %95,9 oranı ile kapiller proliferasyondur. Bunu sırası ile %75 ile lenfatik dilatasyon, %64,2 ile endotelial belirginleşme ve %60,8 ile konjesyon izlemektedir. %0,7 ile sadece bir olguda trombüs gelişimi gözlenmiştir. Bu veriler literatürdeki benzer iki çalışma ile uyumludur (9,98).

Çalışmamızda KS lezyonlarının histolojik alt tipleri ile histolojik evreleri arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Literatürde bu ilişkinin sorgulandığı bir başka çalışmada olağan tip KS olgularının %26,4'ü yama, %37,6'sı plak ve %36'sı nodüler evre lezyonlar olarak gözlenirken (98) çalışmamızda olağan tip KS olgularının %78,4'ü nodüler evre, %11,7'si plak evre ve %9,8'i yama evre olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda histolojik alt tipler arasında yer alan lenfanjiektatik, büllöz, pyojenik granülom benzeri, anaplastik, mikronodüler ve ekimotik tip KS olgularının tamamı nodüler evre lezyonlardır. Tüm kavernoöz hemanjiom benzeri ve lenfanjiom benzeri KS lezyonları ise erken evrededir. Bularımız bazı histolojik alt tiplerin sıklıkla belli histolojik evrelerde yoğunlaştığını göstermekle birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır.

148 Klasik KS lezyonunu kapsayan çalışmamızda 115 olgu olağan tip KS, 33 olgu diğer histolojik alt tipler olarak değerlendirilmiştir. KS'nin nadir görülen histolojik alt tipleri literatürde olgu sunumları şeklinde yer almakta olup sayıları oldukça azdır (81-83,87-91). KS'de en yaygın histolojik alt tip olağan tip KS'dir ve bunu lenfödematöz varyantlar (lenfanjiektatik, lenfanjiom benzeri ve büllöz KS) izlemektedir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %77,7 oranı ile en sık gözlenen histopatolojik alt tip, olağan tip KS'dir ve bunu %8,8 oranı ile lenfanjiektatik tip KS takip etmektedir. Lenfanjiektatik KS'de tümör içinde ve tümör dışında dağınık yerleşimli, ince duvarlı, endotelial tabakası belirgin olmayan ektatik lenfatik damarların varlığı gözlenir. Spongioz, büll, vezikül gibi epidermal ödeme bağlı değişiklikler ve dermal ödem genel olarak lenfödematöz grupta yoğunlaşma eğilimindedir (2,9,85,98). Çalışmamızda lenfanjiektatik KS olgularının tamamı nodüler evrededir. Lenfanjiektatik KS olgularının %92'sinde değişen derecelerde

dermal ödem gözlenmiş olup olguların tümünde lenfatik dilatasyon ve endotelial belirginleşme görülmüştür.

Lenfanjiom benzeri KS diğer bir histolojik alt tip olup, lenfanjiomatöz KS olarak da bilinir. Literatürde tanımlanan KS vakalarının %5'ten azını oluşturan lenfanjiom benzeri KS'nin histopatolojisi anastomozlaşan lenfatik benzeri vasküler yapılar ile karakterizedir. Genellikle erken evre KS lezyonları olarak görülürler ve tümörde iğsi hücre komponenti nadirdir. Kronik dermal ödem ve konjesyona sekonder epidermal hiperkeratoz görülebilir. Promontuvar belirti, lenfanjiom benzeri KS'de belirgin olarak izlenen bir bulgudur (2,9,98). Çalışmamızdaki 4 lenfanjiom benzeri KS olgusunun 3'ü yama evre, 1'i plak evre olarak değerlendirilmiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak 4 lenfanjiom benzeri KS olgusunun birinde belirgin, 3'ünde orta derecede olmak üzere tamamında promontuvar belirti gözlenmiştir.

Büllöz KS tümör yüzeyindeki epidermiste, klinik ve histopatolojik olarak saptanabilen, büllöz değişiklikler ile karakterlidir. KS'de nadiren peritümöral ödemin epidermis tarafından absorpsiyonu ve reepitelizasyonu sonucu bül yapısı oluşabilir. (2,83-85). Çalışmamızda 4 adet büllöz KS olgularının hepsinde epidermal bül yapısı izlenmiş olup lezyonlar nodüler evrededir. Tüm büllöz KS lezyonlarında dermiste orta-belirgin derecede ödem ve lenfatik dilatasyon gözlenmiştir. Bulgularımız büllöz KS gelişiminde peritümöral dermal ödemin ve lenfanjiektazinin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (82,83).

Pyojenik granülom benzeri KS'de, çalışmamızdaki 4 pyojenik granülom benzeri KS'de de görüldüğü gibi, iyi sınırlı nodüler lezyonun epidermise doğru eksofitik uzanım gösterdiği ve yüzey ülserasyonu içerdiği bilinmektedir (88). Klinikte pyojenik granülomu taklit etmesinden dolayı bu isim kullanılmaktadır. Urguhart ve ark., göre bu histolojik alt tipte epidermiste ülserasyon ve dermiste mikst tipte inflamatuvar hücreler sıklıkla gözlenir (2,88,98). Pyojenik granülom benzeri KS olgularımızın tamamı literatür ile uyumlu olarak nodüler evre lezyonlar olup yüzeyde ülserasyon göstermektedir. Diğer histolojik alt tiplerden farklı olarak dermiste nötrofil ve eozinofillerin de eşlik ettiği mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Kavernöz hemanjiom benzeri KS, az sayıda olgu sunumu şeklinde tanımlanmış bir alt tip olup dermisten nispeten iyi sınırla ayrılan kalın duvarlı, konjesyone damar yapılarından oluşur. Çalışmamızdaki üç kavernöz hemanjiom benzeri KS olgusu plak evrededir. Özellikle erken evrede lezyonların histomorfolojik olarak kavernöz hemanjioma çok benzemeleri nedeniyle lezyonda immünohistokimyasal olarak HHV-8 için pozitivitenin gösterilmesi önemlidir.

Mikronodüler KS, Kempf ve ark., tarafından 2004 yılında tanımlanan nadir görülen bir KS alt tipidir. Retiküler dermiste genellikle çapı 3 mm'den küçük, iyi sınırlı nodüler lezyonlar olarak tanımlanır. Prognozunun iyi olduğu öngörülmekle birlikte, tanımlanan lezyon sayısının az olması nedeniyle lezyonun seyri hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır (87). Çalışmamızda 2 mikronodüler KS olgusu bulunmaktadır. İki olgunun da cinsiyeti erkek olup biri alt ekstremitte diğeri üst ekstremitte yerleşimlidir. Lezyonların çapları yaklaşık 3'er mm olarak ölçülmüştür. Olgular tek lezyon ile tanı almış olup takiplerinde rekürens saptanmamıştır.

Anaplastik KS klinikte lokal agresif seyri ve metastatik kapasiteye sahip olması ile bilinir. Histopatolojik olarak düzensiz bir şekilde proliferen olan atipik, pleomorfik karakterde iğsi hücreler ve yüksek mitotik aktivite (5-20 mitoz/10 BBA) gözlenmesi ile diğeri alt tiplerden ayrılır. Atipik mitoz ve nekroz gözlenebilir. Diğeri malign iğsi hücreli neoplazmlar ile ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır (75,77,79). Çalışmamızda bulunan 2 anaplastik KS olgusu 54 ve 75 yaşlarında erkek hastalardır. Lezyonların biri alt ekstremitte diğeri üst ekstremitte lokalizedir. Çapı 2 cm'nin üzerinde olan lezyonlarda histopatolojik olarak aşikar pleomorfizm, atipik iğsi hücre oranında artış ve yüksek mitotik aktivite (>10/10 BBA) gözlenmiştir. Lezyonlarda anti HHV-8 antikoru ile diffüz, kuvvetli reaksiyon izlenmesi dikkat çekici bir bulgudur. Her iki lezyon da cerrahi eksizyon sınırında devamlılık göstermektedir. Olgulardan birinde tedavi için ekstremitte amputasyonu önerilmiş ancak hasta tedaviyi kabul etmeyerek klinik takipten çıkmıştır. Diğeri ise sistemik kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi görmüş, 2 yıllık takibinde rekürens saptanmamıştır.

İsmi klinik bir terimden alan diğeri KS histolojik alt tipi de ekimotik tip KS'dir. Çalışmamızda bulunan sadece bir ekimotik KS olgusunda histopatolojik olarak yaygın eritrosit ekstremitasyonu ve tüm dermisi kaplayan hemoraji nedeniyle

histolojik özellikleri net değerlendirilemeyen nodüler lezyon gözlenmiştir. Schwartz ve ark., 1995 yılında tek olgu olarak tanımladıkları bu lezyonun biyopsi işlemi sırasında oluşan travmatik kanama ile karışabilme ihtimaline dikkat çekmektedir (89).

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2013 yılları arasında Kaposi sarkomu tanısı almış 148 olgu arasında hiperkeratotik, telenjektatik, keloidal, intravasküler, glomerüloid, myoid nodülün eşlik ettiği, pigmente ve gerilemekte olan KS'ler yer almamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada KS lezyonlarının klinik ve histopatolojik özellikleri incelenmiştir. Çalışmamızdaki klinik verilerin literatürdeki klasik KS olgularını içeren çalışmalar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Epidermis, dermis ve tümöre ait değerlendirilen parametrelerin bazı histolojik evrelerde ve histolojik alt tiplerde yoğunlaştığı görülmüştür. Bu bulguların KS patogenetik süreci ve tümörün prognozu açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız Klasik KS olgularından oluşan geniş bir seride tümör ve tümör çevresi dokudaki histopatolojik değişikliklerin ayrıntılı olarak incelendiği az sayıdaki çalışmadan biridir. Literatürde olgu sunumları olarak bildirilen ve nadir görülen histolojik alt tipleri içermesi nedeniyle önem taşımaktadır. Daha geniş olgu serilerini kapsayan ve prognostik veriler ile desteklenen çalışmalar bulgularımız ile patogenezi ve tümörün progresyonu arasındaki ilişkileri aydınlatılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yer alan 78 klasik tip KS olgusunun 53'ü (%67,9) erkek, 25'i (%32,1) kadındır. Erkek/kadın oranı 2,1:1'dir
2. Olguların yaşları 31 ile 92 arasında değişmektedir, yaş ortalaması $73,00 \pm 10,58$ olarak saptanmıştır.
3. Erkek hasta grubunda ortalama yaş $72,74 \pm 11,3$ olup yaş aralığı 37 ile 87 arasında değişmektedir. Kadın olgularda ise ortalama yaş $69,72 \pm 9,72$ olup yaş aralığı 31 ile 92 arasında değişmektedir.
4. Çalışmamızdaki 148 lezyonun 100'ü (%67,6) alt ekstremitte, 36'sı (%24,3) üst ekstremitte, 10'u (%6,8) baş ve boyun bölgesi ve 2'si (%1,4) gövde yerleşimlidir.
5. Her iki cinsiyette de lezyonların en sık alt ekstremitte yerleştiği izlenmiştir. Kadın olgularda üst ekstremitte lokalizasyonlu lezyonların erkek olgulara göre oransal olarak daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.
6. Çalışmamızda yer alan olguların 93'ü (%62,8) tanı anında multipl yerleşimli olup, 55'i (%37,2) tek bir lezyon şeklindedir.
7. Çalışmamızdaki olguların tamamında HIV serolojisi negatif olup, transplantasyon öyküsü bulunmamaktadır.
8. Çalışmamızda değerlendirilen KS lezyonlarının tümü kutanöz yerleşimlidir.
9. Olguların 111'i (%75) nodül evresi, 23'ü (%15,5) plak evresi, 14'ü (%9,5) yama evresi olarak saptanmıştır.
10. Çalışmamıza dahil edilen lezyonların tamamında immünohistokimyasal olarak HHV-8 (LANA-1) için nükleer reaksiyon gösterilmiştir.
11. Çalışmamızda 115 (%77,7) olgu olağan tip KS ile 33 (%22,3) olgu ise literatürde tanımlanan diğer histolojik alt tipler ile uyumludur.
12. Serimizde, diğer nadir görülen histolojik alt gruplar arasında %8,8 ile 13 olgu lenfanjiektatik tip, %2,7 ile 4'er olgu büllöz, lenfanjiom benzeri ve pyojenik granülom benzeri tip, %2,0 ile 3 olgu kavernöz hemanjiom benzeri tip, %1,4 ile 2'ser olgu anaplastik ve mikronodüler tip ve %0,7 ile bir olgu ekimotik tip KS olarak tanımlanmıştır.

13. Çalışmamızda literatürde tanımlanan histolojik alt tipler olan telenjektatik, hiperkeratotik (verrüköz), keloidal, intravasküler, myoid nodül eşlik eden, glomeruloid, pigmente ve gerilemekte olan KS yer almamaktadır.
14. Çalışmamızda tümör yüzeyindeki epidermise ait değişiklikler incelendiğinde %48,2 oranında hiperkeratoz, %12,1 oranında hiperpigmentasyon, %1,4 oranında atrofi, %16,4 oranında ülserasyon, %3,4 oranında spongioz, %4,7 oranında vezikül ve %3,4 oranında büll oluşumu izlenmiştir.
15. Çalışmamızda dermal ödem 72 (%48,6) olguda hafif, 46 (%31,1) olguda orta ve 7 (%4,7) olguda belirgin derecede gözlenmiştir. 23 (%15,5) olguda dermal ödem gözlenmemiştir.
16. Çalışmamızda peritümöral inflamatuvar yanıt 57 (%38,5) olguda hafif derecede, 75 (%50,7) olguda orta derecede ve 7 (%4,7) olguda belirgin derecede gözlenmiştir. Peritümöral inflamatuvar yanıtın gözlenmediği olgu sayısı 9 (%6,1)'dur.
17. Peritümöral dermise ait damarlarda konjesyon 90 olguda (%60,8) değişen derecelerde gözlenmiş, 58 (%39,2) olguda konjesyon izlenmemiştir. Trombüs %0,7 ile sadece bir olguda gözlenmiştir. Lenfatik dilatasyon %8,8 oran ile 13 olguda belirgin derecede, %23 oran ile 34 olguda orta derecede, %43,2 oran ile 64 olguda hafif derecede izlenmiştir. 42 (%28,4) olguda hafif derecede, 92 (%62,2) olguda orta derecede ve 8 (%5,4) olguda belirgin derecede kapiller proliferasyon gözlenmiş olup, 6 (%4,1) olguda kapiller proliferasyon saptanmamıştır. Dermal damarlardaki endotelial belirginleşme incelendiğinde 95 olguda (%65,2) değişen derecelerde endotelial belirginleşme gözlenmiş olup, 53 olguda (%35,8) endotelial belirginleşme gözlenmemiştir.
18. Hyalin globül 2 (%1,4) olguda belirgin, 32 olguda (%21,6) orta ve 84 olguda (%56,8) hafif derecede gözlenirken, 30 olguda (%20,3) hyalin globül saptanmamıştır.
19. Eritrosit ekstravazasyonu tüm olgularda gözlenmiş olup, 54 olguda (%36,5) hafif, 71 olguda (%48,0) orta ve 23 olguda (%15,5) belirgin derecede izlenmiştir.
20. Hemosiderin birikimi 55 olguda (%37,2) gözlenmezken, 65 olguda (%43,9) hafif, 23 olguda (%15,5) orta, 5 olguda (%3,4) ise belirgin derecede saptanmıştır.

21. Tümör içi inflamatuvar yanıt tüm olgularda değişen derecelerde gözlenmiştir. %27,7 oran ile 41 olguda hafif, %62,8 oran ile 93 olguda orta ve %9,5 oran ile 14 olguda belirgin derecede tümör içi inflamatuvar yanıt saptanmıştır.
22. Çalışmamızda 5 olguda (%3,4) hücrel atipi gözlenmemiş olup, 45 (%30,4) olguda hafif, 90 (%60,8) olguda orta ve 8 (%5,4) olguda ise belirgin derecede hücrel atipi mevcuttur.
23. Çalışmamızda yer alan lezyonların 131'inde (%88,5) düşük, 6'sında (%4,1) orta ve 2'sinde (%1,4) belirgin derecede mitotik aktivite izlenmiştir. Mitotik aktivite gözlenmeyen 9 (%6,1) olgu mevcuttur.
24. Çalışmamızda tümöre ait histolojik özellikler arasında yer alan promontuvar belirti, eritrosit ekstrasvazyonu, hemosiderin birikimi, hyalin globül varlığı, tümör içi inflamatuvar yanıt, hücrel atipi ve mitotik aktivite ile lezyonların histolojik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
25. Promontuvar belirti ile lezyonun histolojik evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$). Promontuvar belirtinin nodüler evre lezyonlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir.
26. Eritrosit ekstrasvazyonu ile histolojik evre arasındaki ilişki $p=0,03$ değeriyle istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir diğer parametredir. Eritrosit ekstrasvazyonu tüm evrelerde gözlenmekle birlikte ileri evre KS lezyonlarında daha yoğun olarak izlenmiştir.
27. Hücrel atipi ile histolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,00$). Yama ve plak evresindeki lezyonlarda belirgin hücrel atipi gözlenmezken, çalışmamızda yer alan tüm nodüler evre KS lezyonlarında değişen derecelerde hücrel atipi izlenmiştir. Belirgin hücrel atipi gösteren olguların tamamının nodüler evre lezyonlar olduğu görülmüştür.
28. Çalışmamızda tümöre ait histolojik özellikler arasında yer alan hemosiderin birikimi ve tümör içi inflamatuvar yanıt ile histolojik evre arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
29. Çalışmamızda belirgin mitotik aktivite ve yaygın hyalin globül varlığının nodüler evredeki KS olgularında yoğunlaştığı belirlenmiş, ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. Arch Pathol Lab Med. 137(2): 289-94, 2012.
2. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. Diagn Pathol. Jul 25; 3: 31, 2008.
3. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4. baskı. St Louis: Mosby; p. 917-54, 2001.
4. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. Nat Rev Cancer 10(10): 707-19, 2010.
5. Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tying SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpes virus 8. J Am Acad Dermatol. 47(5): 641-55; quiz 656-8, 2002.
6. Hong A, Lee CS. Kaposi's sarcoma: clinico-pathological analysis of human immunodeficiency virus (HIV) and non-HIV associated cases. Pathol Oncol Res. 8(1): 31-5, 2002.
7. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. Cancer Lett. 305(2): 150-62, 2011.
8. Laor Y, Schwartz RA. Epidemiologic aspects of american Kaposi's sarcoma. J Surg Oncol. 12(4): 299-303, 1979.
9. Kandemir N, Doğan Gün B, Barut F, Tekin N, Keser S, Özdamar ŞÖ. Histopathological analysis of vesicular and bullous lesions in Kaposi sarcoma. Diagnostic Pathology, 7: 101, 2012.
10. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. J Surg Oncol. 87(3): 146-51, Sep 2004.
11. Martin J, Osmond D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and sexual transmission of cancer risk. Curr Opin Oncol. 11: 508-15, 1999.
12. Fisher C, Montgomery EA, Thway K. Yumuşak Doku Biyopsilerinin Yorumu (Çev. Ed: Dervişoğlu S). Nobel Tıp Kitabevi. 416-419, 2013.

13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266 (5192): 1865–1869, 1994.
14. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarkoma. *N Engl J Med*. 342: 1027-385, 2000.
15. Atzori L, Fadda D, Ferreli C, Pastorelli C, Iannelli P, Rais M, Faa G, Cocco P, Aste N. Classic Kaposi's sarcoma in southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer*. 91(7): 1261-2, 2004.
16. Doğan Gün B, Bahadır B, Ekem TE, Numanoğlu G, Gün MÖ, Gönülal E, Özdamar ŞÖ. Klasik Kaposi Sarkomu: Klinik ve İmmünohistokimyasal özellikler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*, 17: 21-25, 2007.
17. Kutzner H. Vascular tumors. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun Falco's Dermatology*, 3rd ed. Munich: Springer Medizin Verlag, 1457–1472, 2009.
18. Safai B, Mike V, Giraldo G. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer*, 45: 1472-1479, 1980.
19. Emilee R. Knowlton, Lauren M. Lepone, Jun Li, Giovanna Rappocciolo, Frank J. Jenkins and Charles R. Rinaldo. Professional antigen presenting cells in human herpesvirus 8 infection. *Front. Immunol*. 2013.
20. Mosam A, Aboobaker J, Shaik F. Kaposi's sarcoma in sub-Saharan Africa: a current perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 23: 119-123, 2009.
21. Errihani H, Berrada N, Raissouni S, Rais F, Mrabti H, Rais G. Classic Kaposi's sarcoma in Morocco: Clinico-epidemiological study at the National Institute of Oncology. *BMC Dermatol*. 11: 15, 2011.
22. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi's sarcoma: progression, exacerbation and regression. *Cancer Res J*. 2: 111–121, 2008.
23. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 64: 669-673, 1997.
24. Penn I. Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients. *J Clin Lab Immunol*. 12: 1-10, 1983.

25. Cassar O, Blondot ML, Mohanna S, Jouvion G, Bravo F, Maco V, Duprez R, Huerre M, Gotuzzo E, Gessain A. Human herpesvirus 8 genotype E in patients with Kaposi sarcoma, Peru. *Emerg Infect Dis.* 16(9): 1459-62, 2010.
26. Patrick J. Dillon, Sean M. Gregory, Kristen Tamburro, Marcia K. Peck, Gary L. Johnson, Nancy Raab-Traub, Dirk P. Dittmer, and Blossom Damania. Toubled-like Kinases Modulate Reactivation of Gammaherpesviruses from Latency. *Cell Host Microbe.* 13(2): 204–214, 2013.
27. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 9: 349-72, Oct 9, 2013.
28. Jaber T, Yuan Y. A virally encoded small peptide regulates RTA stability and facilitates Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication. *J Virol.* 87(6): 3461-70, Jan 9, 2013.
29. Barillari G, Ensoli B. Angiogenic effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein and its role in pathogenesis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Clin Microbiol Rev.* 15(2): 310-26, 2002.
30. Galleu A, Fozza C, Simula MP, Contini S, Viridis P, Corda G, Pardini S, Cottoni F, Pruneddu S, Angeloni A, Ceccarelli S, Longinotti M. CD4+ and CD8+ T-cell skewness in classic Kaposi sarcoma. *Neoplasia.* 14(6): 487-94, 2012.
31. Samaniego F, Markham PD, Gendelman R, Watanabe Y, Kao V, Kowalski K, Sonnabend JA, Pintus A, Gallo RC, Ensoli B. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor present in Kaposi's sarcoma (KS) are induced by inflammatory cytokines and synergize to promote vascular permeability and KS lesion development. *Am J Pathol.* 152: 1433–1443, 1998.
32. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* Dec 6;274(5293): 1739-44, 1996.
33. Sturzl M, Zietz C, Monini P, Ensoli B. Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma: relationship with the multistep concept of tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 81: 125-59, 2001.
34. Fontana JM, Mygatt JG, Conant KL, Parsons CH, Kaleeba JA. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Subversion of the Anti-Inflammatory

Response in Human Skin Cells Reveals Correlates of Latency and Disease Pathogenesis. *J Skin Cancer*. 2014: 246076, 2014.

35. Karayiğit E (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesimi Büyükbabani). Kaposi sarkomu ve diğer vasküler lezyonlarda VEGFR-3 ekspresyonu ile HHV-8 varlığının immünohistokimyasal ve in-situ hibridizasyon yöntemleriyle araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2007.
36. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: *Neoplastic Hematopathology*, Knowles, DM (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, p.595, Philadelphia, 2001.
37. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas". *N. Engl. J. Med.* 332 (18): 1186–91, May 1995.
38. Luan SL, Boulanger E, Ye H, Chanudet E, Johnson N, Hamoudi RA, Bacon CM, Liu H, Huang Y, Said J, Chu P, Clemen CS, Cesarman E, Chadburn A, Isaacson PG, Du MQ. Primary effusion lymphoma: genomic profiling revealed amplification of SELPLG and CORO1C encoding for proteins important for cell migration. *J Pathol.* 222(2): 166-79, 2010.
39. Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest.* 120(4): 939-49, 2010.
40. Dittmer DP. Transcription profile of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in primary Kaposi's sarcoma lesions as determined by real-time PCR arrays. *Cancer Res.* 63(9): 2010-5, May 2003.
41. Ojala PM, Schulz TF. Manipulation of endothelial cells by KSHV: implications for angiogenesis and aberrant vascular differentiation. *Semin Cancer Biol.* 26:69-77. Jen 28, 2014.
42. Naranatt PP, Krishnan HH, Smith MS, Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus modulates microtubule dynamics via RhoA-GTP-diaphanous 2 signaling and utilizes the dynein motors to deliver its DNA to the nucleus. *J Virol.* 79(2): 1191-206, 2005.

43. Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science* 284(5414): 641–644, 1999.
44. Radkov SA, Kellam P, Boshoff C. The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. *Nat Med.* 6(10): 1121–1127, 2000.
45. Fujimuro M1, Wu FY, ApRhys C, Kajumbula H, Young DB, Hayward GS, Hayward SD. A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med.* 9(3): 300–306, 2003.
46. Swanton C, Mann DJ, Fleckenstein B, Neipel F, Peters G, Jones N. Herpes viral cyclin/Cdk6 complexes evade inhibition by CDK inhibitor proteins. *Nature.* 390(6656): 184–187, 1997.
47. Thome M1, Schneider P, Hofmann K, Fickenscher H, Meinl E, Neipel F, Mattmann C, Burns K, Bodmer JL, Schröter M, Scaffidi C, Krammer PH, Peter ME, Tschopp J. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature* 386 (6624): 517–521, 1997.
48. Chugh P1, Matta H, Schamus S, Zachariah S, Kumar A, Richardson JA, Smith AL, Chaudhary PM. Constitutive NF-kappaB activation, normal Fas-induced apoptosis, and increased incidence of lymphoma in human herpes virus 8 K13 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(36): 12885–12890, 2005.
49. Guasparri I, Keller SA, Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells. *J Exp Med.* 199(7): 993-1003, 2004.
50. Chaudhary PM, Jasmin A, Eby MT, Hood L. Modulation of the NF-kappa B pathway by virally encoded death effector domains-containing proteins. *Oncogene* 18(42): 5738–5746, 1999.
51. Kliche S1, Nagel W, Kremmer E, Atzler C, Ege A, Knorr T, Koszinowski U, Kolanus W, Haas J. Signaling by human herpes virus 8 kaposin A through direct membrane recruitment of cytohesin-1. *Mol Cell.* 7(4): 833–843, 2007.

52. McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 307(5710): 739–741, 2005.
53. Hansen A, Henderson S, Lagos D, Nikitenko L, Coulter E, Roberts S. KSHV encoded miRNA target MAF to induce endothelial cell reprogramming. *Genes Dev* 24(2): 195-205, 2010.
54. Mesri EA, Cesarman E. Kaposi's sarcoma herpesvirus oncogenesis is a notch better in 3D. *Cell Host Microbe* 10(6): 529-31, 2011.
55. Skalsky RL1, Samols MA, Plaisance KB, Boss IW, Riva A, Lopez MC, Baker HV, Renne R. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes an ortholog of miR-155. *J Virol* 81(23): 12836–12845, 2007.
56. Cannon M, Philpott NJ and Cesarman E. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor has broad signaling effects in primary effusion lymphoma cells. *J. Virol.* 77: 57-67, 2003.
57. Direkze S. and Laman H. Regulation of growth signalling and cell cycle by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genes. *Int. J. Exp. Pathol.* 85, 305-319, 2004.
58. Duus KM, Lentchitsky V, Wagenaar T, Grose C, and Webster-Cyriaque J. Wild-type Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus isolated from the oropharynx of immune-competent individuals has tropism for cultured oral epithelial cells. *J. Virol.* 78, 4074-4084, 2004.
59. Song MJ, Deng H, and Sun R. Comparative study of regulation of RTA-responsive genes in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8. *J. Virol.* 77: 9451-9462, 2003.
60. Gradoville L, Gerlach J, Grogan E, Shedd D, Nikiforow S, Metroka C, and Miller G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus open reading frame 50/Rta protein activates the entire viral lytic cycle in the HH-B2 primary effusion lymphoma cell line. *J. Virol.* 74, 6207-6212, 2000.
61. Molden J, Chang Y, You Y, Moore PS, Goldsmith MA. A Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded cytokine homolog (vIL-6) activates signaling through the shared gp130 receptor subunit. *J Biol Chem.* 272(31): 19625–19631, 1997.

62. Aoki Y1, Jaffe ES, Chang Y, Jones K, Teruya-Feldstein J, Moore PS, Tosato G. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 93(12): 4034–4043, 1999.
63. Sozzani S1, Luini W, Bianchi G, Allavena P, Wells TN, Napolitano M, Bernardini G, Vecchi A, D'Ambrosio D, Mazzeo D, Sinigaglia F, Santoni A, Maggi E, Romagnani S, Mantovani A. The viral chemokine macrophage inflammatory protein-II is a selective Th2 chemoattractant. *Blood* 92(11): 4036–4039, 1998.
64. Haque NS, Fallon JT, Taubman MB, Harpel PC. The chemokine receptor CCR8 mediates human endothelial cell chemotaxis induced by I-309 and Kaposi sarcoma herpesvirus-encoded vMIP-I and by lipoprotein(a)-stimulated endothelial cell conditioned medium. *Blood* 97(1): 39–45, 2001.
65. Liu C, Okruzhnov Y, Li H, Nicholas J. Human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded cytokines induce expression of and autocrine signaling by vascular endothelial growth factor (VEGF) in HHV-8-infected primary-effusion lymphoma cell lines and mediate VEGF-independent antiapoptotic effects. *J Virol.* 75(22): 10933–10940, 2001.
66. Sadagopan S1, Sharma-Walia N, Veetil MV, Bottero V, Levine R, Vart RJ, Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. *J Virol.* 83(7): 3342–3364, 2009.
67. Ye FC1, Blackburn DJ, Mengel M, Xie JP, Qian LW, Greene W, Yeh IT, Graham D, Gao SJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus promotes angiogenesis by inducing angiopoietin-2 expression via AP-1 and Ets1. *J Virol.* 81(8): 3980–3991, 2007.
68. Li M, Lee H, Guo J, Neipel F, Fleckenstein B, Ozato K, and Jung JU. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral interferon regulatory factor. *J. Virol.* 72: 5433-5440, 1998.
69. Park J, Lee MS, Yoo SM, Jeong KW, Lee D, Choe J, and Seo T. Identification of the DNA sequence interacting with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral interferon regulatory factor 1. *J. Virol.* 81: 12680-12684, 2007.

70. Hong YK¹, Foreman K, Shin JW, Hirakawa S, Curry CL, Sage DR, Libermann T, Dezube BJ, Fingerroth JD, Detmar M. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Genet.* 36(7): 683–5, 2004.
71. Kaaya EE¹, Parravicini C, Ordonez C, Gendelman R, Berti E, Gallo RC, Biberfeld P. Heterogeneity of spindle cells in Kaposi's sarcoma: comparison of cells in lesions and in culture. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 10(3): 295–305, 1995.
72. Weich HA, Salahuddin SZ, Gill P, Nakamura S, Gallo RC, Folkmann J. AIDS-associated Kaposi's sarcoma-derived cells in long-term culture express and synthesize smooth muscle alpha-actin. *Am J Pathol.* 139(6): 1251–8, 1991.
73. Ackerman AB. Histologic features of Kaposi's sarcoma and simulators of it. In: Cerimele D, editor. *Kaposi's sarcoma.* Spectrum Publications, Inc. 71–79, New York, 1985.
74. Sangüeza OP, Requena L. Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In: Sangüeza OP, Requena L, editor. *Pathology of vascular skin lesions Clinicopathologic correlations.* Humana Press. 217–235, New Jersey, 2003.
75. Templeton AC. Pathology. In: Ziegler JL, Dorfman RF, editor. *Kaposi's sarcoma: Pathophysiology and clinical management.* Marcel Dekker, Inc. 23–70, New York, 1988.
76. Pantanowitz L, Otis CN, Dezube BJ. Immunohistochemistry in Kaposi's sarcoma. *Clin Exp Dermatol.* 35(1): 68–72, 2010.
77. Satta R, Cossu S, Massarelli G, Cottoni F. Anaplastic transformation of classic Kaposi's sarcoma: clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol.* 145: 847–849, 2001.
78. Grayson W. A re-appraisal of vascular proliferations in human immunodeficiency virus infected patients. *S Afr Dermatol Rev.* 6: 48–57, 2006.
79. Craddock KJ, Labonte S, Ghazarian D. Anaplastic Kaposi sarcoma resembling epithelioid angiosarcoma in an HIV-positive man. *Eur J Dermatol.* 18: 358–359, 2008.
80. Cox FH, Helwig EB. Kaposi's sarcoma. *Cancer.* 12: 289–298, 1959.

81. Cossu S, Satta R, Cottoni F, Massarelli G. Lymphangioma-like variant of Kaposi's sarcoma: clinicopathologic study of seven cases with review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 19: 16–22, 1997.
82. Pantanowitz L, Duke WH. Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereo.* 22: 118–120, 2008.
83. Borroni G, Brazzelli V, Vignoli GP, Gaviglio MR. Bullous lesions of Kaposi's sarcoma: case report. *Am J Dermatol.* 19: 379–383, 1997.
84. Allen JA, Gillespie DL, Redfield RR, Gomez ER. Lower extremity lymphedema caused by acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma: case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 22: 178–181, 1995.
85. Ramdial PK, Chetty R, Singh B, Singh R, Aboobaker J. Lymphoedematous HIV-associated Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol.* 33: 474–481, 2006.
86. Schwartz RA, Spicer MS, Janninger CK, Cohen PJ, Melczer MM, Lambert WC. Keloidal Kaposi's sarcoma: Report of three patients. *Dermatology* 189:271–274, 1994.
87. Kempf W, Cathomas G, Burg G, Trueb RM. Micronodular Kaposi's sarcoma – A new variant of classic-sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 208: 255–258, 2004.
88. Urquhart JL, Uzieblo A, Kohler S. Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol* 28: 317–321, 2006.
89. Schwartz RA, Spicer MS, Thomas I, Janninger CK, Lambert WC. Ecchymotic Kaposi's sarcoma. *Cutis* 56: 104–106, 1995.
90. Bassioukas K, Zioga A, Hantschke M, Klouvas G, Hatzis J. Hemorrhagic Kaposi sarcoma. Successful treatment with IFN-alpha. *Eur J Dermatol.* 14: 37–40, 2004.
91. Pantanowitz L, Duke WH. Intravascular lesions of the hand. *Diagn Pathol.* 3: 24, 2008.
92. Garcia FU1, Wojta J, Broadley KN, Davidson JM, Hoover RL. *Bartonella bacilliformis* stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am J Pathol.* 136: 1125-1135, 1990.

93. Guillou L, Fletcher CD. Benign lymphangioendothelioma (acquired progressive lymphangioma): a lesion not to be confused with well-differentiated angiosarcoma and patch stage Kaposi's sarcoma: clinicopathologic analysis of a series. *Am J Surg Pathol.* 24: 1047–1057, 2000.
94. Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. Intravascular endothelial hyperplasia. A clinicopathologic study of 91 cases. *Am J Dermatopathol.* 5: 539-546, 1983.
95. O'Donnell PJ, Pantanowitz L, Grayson W. Unique histologic variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 32(3): 244-50, May 2010.
96. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria; AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol.* 7(9): 1201–1207, 1989.
97. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 113(1): 2-16, Sep 1, 2012.
98. Kandemir N, Doğan Gün B, Barut F, Yurdakan G, Bahadır B, Bektaş S, Gün M, Keser S, Özdemir N, Özdamar ŞÖ. Klasik Kaposi Sarkomu Olgularında Histolojik Alt Gruplar: Ön Çalışma. *Turkderm* 44(2): 73-78, 2010.
99. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, Weltfriend S, Fenig E, Friedman-Birnbaum R, Sulkes A, Linn S. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer.* 95(9): 1982-7, 2002.
100. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol.* 121(3): 335-42, 2004.

8.EKLER

Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi

NO	BİYOPSİ NO	TANI
1	B-3065/2001	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
2	B-2525/2002	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
3	B-2590/2003	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
4	B-2818/2003	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
5	B-1269/2004	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
6	B-1791/2004	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
7	B-635/2006	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
8	B-3022/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
9	B-5344/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
10	B-2472/2003	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
11	B-1412/2004	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
12	B-3571/2005	Mikronodüler tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
13	B-2030/2005	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
14	B-2661/2005	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
15	B-1118/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
16	B-2271-1/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
17	B-2271-2/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
18	B-2271-3/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
19	B-622/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
20	B-2251/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
21	B-4003-1/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
22	B-4003-4/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
23	B-5552-1/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
24	B-5552-2/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
25	B-2212/2010	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
26	B-5127-1/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
27	B-5127-2/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
28	B-2771/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
29	B-3929/2006	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
30	B-5300/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
31	B-5837/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
32	B-15-1/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
33	B-15-2/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
34	B-15-3/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
35	B-15-4/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
36	B-165/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
37	B-1716/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
38	B-1775/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
39	B-475/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
40	B-2093-1/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
41	B-2093-2/2007	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
42	B-3949/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
43	B-3570/2009	Kavernöz hem. ben. tip Kaposi sarkomu, Plak evre
44	B-4074-1/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
45	B-4074-2/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
46	B-2205/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
47	B-6332/2008	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
48	B-3850/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre

49	B-5847/2009	Pyo. gran. ben. tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
50	B-4317/2007	Kavernöz hem.ben.Kaposi sarkomu, Nodüler evre
51	B-5479/2007	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
52	B-902/2008	Ekimotik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
53	B-1071-1/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
54	B-1071-2/2008	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
55	B-1371/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
56	B-1422/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
57	B-2751/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
58	B-3677/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
59	B-3881/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
60	B-2655/2011	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
61	B-1138/2008	Pyo. gran. ben. tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
62	B-5031/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
63	B-5528/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
64	B-1702/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
65	B-2486/2008	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
66	B-476/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
67	B-8013/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
68	B-2457/2008	Büllöz tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
69	B-862-1/2011	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
70	B-862-2/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
71	B-2641/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
72	B-2809-1/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
73	B-2809-2/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
74	B-3492/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
75	B-4046/2008	Anaplastik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
76	B-4782/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
77	B-4931/2008	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
78	B-6129/2008	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
79	B-620/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
80	B-923/2009	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
81	B-1652/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
82	B-1797/2009	Pyojen. g. ben. tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
83	B-2017/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
84	B-2145/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
85	B-2775/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
86	B-2869/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
87	B-2884/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
88	B-5841/2009	Büllöz tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
89	B-7412/2009	Lenfanjiektatik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
90	B-7680-1/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
91	B-7680-2/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
92	B-7680-3/2009	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
93	B-1024/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
94	B-2189/2010	Lenfanjiom ben. tip Kaposi sarkomu, Yama evre
95	B-4482/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
96	B-6503/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
97	B-8350/2010	Kavernöz hem. ben. Kaposi sarkomu, Plak evre
98	B-2463/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
99	B-8372/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
100	B-1136-1/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
101	B-1136-2/2010	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
102	B-1513/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
103	B-1545/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
104	B-3336/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
105	B-6062/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
106	B-7697-1/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre

107	B-7697-2/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
108	B-7697-3/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
109	B-1754/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
110	B-2701/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
111	B-1837/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
112	B-8162/2011	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
113	B-1556/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
114	B-3364/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
115	B-3940/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
116	B-3436/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
117	B-4002/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
118	B-3756/2012	Kavernöz hem. ben Kaposi sarkomu, Plak evre
119	B-1718/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
120	B-3826/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
121	B-2184/2013	Mikronodüler tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
122	B-3100/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
123	B-3892/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
124	B-7087/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
125	B-3094/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
126	B-4187/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
127	B-5089/2012	Lenfanjiom ben. tip Kaposi sarkomu, Plak evre
128	B-5223/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
129	B-5589/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
130	B-5916/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
131	B-6020/2012	Pyojen. g. ben. tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
132	B-6683/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Plak evre
133	B-7314/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
134	B-3541/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
135	B-7508/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
136	B-1553/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
137	B-8032/2012	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
138	B-8648/2012	Anaplastik tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
139	B-2399/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
140	B-2518/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
141	B-3611/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Yama evre
142	B-4787/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
143	B-6089/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
144	B-6289/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
145	B-6709/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
146	B-8463/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
147	B-8650/2013	Olağan tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre
148	B-8719/2013	Büllöz tip Kaposi sarkomu, Nodüler evre

Ek 2. Etik Kurul Kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 31/07/2013
TOPLANTI NO : 2013/12

KARARLAR :

10- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2013-75-31/07 Protokol no'lu "Klasik Tip Kaposi Sarkomu Olgularında Klinikopatolojik Özellikler" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı