



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KAPOSİ SARKOM VE TAKLİTÇİ LEZYONLARI ARASINDA
COX-2'NİN TANIYA KATKISI VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FATİMA ERİK DOĞAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2023



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KAPOSİ SARKOM VE TAKLİTÇİ LEZYONLARI ARASINDA
COX-2'NİN TANIYA KATKISI VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FATİMA ERİK DOĞAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. BELKİZ UYAR
TEZ DANIŞMANI**

DÜZCE-2023

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkısı olan, hoşgörüsünü ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Belkız Uyar'a,

İhtisas süresince bilgisini ve deneyimini esirgemeyen, iyi bir patoloji eğitimi almamı ve kendimi geliştirmemi teşvik eden, eğitimim süresince desteklerini hissettiğim, bana patolojiyi sevdiren DÜTF Patoloji Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. Mehmet Gamsızkan'a,

Çalışmamın istatistik danışmanlığında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Sungur'a,

Beni hiç kırmayan, immünohistokimyasal boyamaların yapılmasına büyük katkı sağlayan, her anlamda destekçim olan Patoloji Anabilim Dalı personeline,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, iyi ve kötü günlerimde hep sevgi, destek ve yardımlarını hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm personele içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan aileme, eşim Oğuz Han'a ve biricik oğlum Doruk Ali'ye sonsuz sevgi ve saygılarımla ...

Dr. Fatima ERİK DOĞAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada temel olarak Kaposi sarkomu (KS) ve taklitçi lezyonları arasında siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin immunekspresyonu açısından fark olup olmadığının araştırılması, ikincil olarak ise COX-2 ekspresyonunun klinik ve hematolojik parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2012-2022 yılları arasında biyopsi örneği alınan KS tanılı 37 hasta ve ayırıcı tanıda KS ile karışık insan herpes virüsü-8 (HHV-8) immunohistokimyasal olarak çalışılan 37 vaka dahil edilmiştir. Patolojik olarak KS tanısı alan, kesitleri COX-2 ve CD34 boyası ile optimal boyanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik ve klinik bilgiler ile ilgili veri toplamak için hastanemiz veri tabanı bilgi sistemi kullanılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anındaki hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, ortalama trombosit hacmi (MPV)), üre ve kreatinin değerleri kaydedilerek, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların arşivdeki parafine gömülmüş deri örneklerinden kesitler hazırlanarak histokimyasal inceleme ile HHV-8, CD34 ve COX-2 protein miktarları değerlendirilmiştir.

Bulgular: KS hastalarında erkek/kadın oranı ve hastalığın görülme yaşı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,018$, $p<0,001$). KS hastalarının histolojik progresyon evrelerine göre; 19'u (%51,4) tümör evresinde, 8'i (%21,6) plak evresinde, 10'u (%27,0) yama (patch) evresindeydi. KS hastalarının tümünde (%100) HHV-8 immünreaktivitesi gözlenmiştir. KS hastalarının 33'ünde (%89,2), kontrol grubundaki vakaların 16'sında (%43,2) sitoplazmik diffüz paternde COX-2 immünreaksiyonu gözlenmiştir. KS ve kontrol grubu arasında COX-2 ve CD34 boyanma dereceleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). KS hastalarında lezyon evreleri(tümör, plak, yama) arasında CD34 boyanma derecesi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) ancak COX-2 boyanma derecesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,728$). KS hastalarında NLO ve TLO değerleri COX-2 boyanma derecesi yüksek olan grupta COX-2 boyanma derecesi düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,016$).

Tümör evresindeki KS hastalarının HHV-8 skoru yama evresindeki hastaların HHV-8 skoruna kıyasla anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,036$).

Sonuç: COX-2'nin KS'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve KS ayırıcı tanısında kullanılan HHV-8, CD34'e ek olarak tanısal amaçlı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca COX-2 overekspresyonun inflamasyon ile karakterize daha yüksek NLO ve TLO ile korele olduğu görülmüştür. Bu bulguların KS'nin patogenetik süreci ve tümörün prognozu açısından önemli olabileceği düşünülmüştür. Bulgularımızın desteklenmesi için daha geniş seriler ve daha ileri moleküler ve genetik çalışmalar ile desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Kaposi sarkomu, COX-2, HHV-8, CD34, immunohistokimya

ABSTRACT

Aim: In this study, it was mainly aimed to investigate whether there is a difference in immune expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) between Kaposi sarcoma (KS) and mimicry lesions, and secondly, to determine the relationship of COX-2 expression with clinical and hematological parameters.

Materials and Methods: In our study, 37 patients diagnosed with KS, whose biopsy samples were taken at Düzce University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2021, and 37 cases that were mixed with KS in the differential diagnosis and studied human herpes virus-8 (HHV-8) immunohistochemically were included in our study. Cases with pathological diagnosis of KS and optimally stained sections with COX-2 and CD34 stains were included in the study. Our hospital database information system was used to collect data on demographic and clinical information of patients. Age, gender, hemogram parameters (leukocyte, neutrophil, lymphocyte, mean platelet volume (MPV)), urea and creatinine values of the patients were recorded, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (TLR) were calculated. HHV-8, CD34 and COX-2 protein amounts were evaluated by histochemical examination by preparing sections from paraffin-embedded skin samples in the archive of all patients included in the study.

Results: Male/female ratio and median age were found to be statistically significantly higher in KS patients compared to the control group (respectively; $p=0.018$, $p<0.001$). According to the histological progression stages of KS patients; 19 (51.4%) were at tumor stage, 8 (21.6%) were at plaque stage, and 10 (27.0%) were at patch stage. HHV-8 immunoreactivity was observed in all (100%) patients with KS. COX-2 immunoreaction in a cytoplasmic diffuse pattern was observed in 33 (89.2%) of the KS patients and 16 (43.2%) of the control group. A significant difference was found between the KS and control groups in terms of COX-2 and CD34 staining degrees ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively). There was a significant difference in CD34 staining grade between lesion stages (tumor, plaque, patch) in KS patients ($p<0.001$) but no significant difference was found in COX-2 staining grade ($p=0.728$). In KS patients, NLR and TLR values were found to be significantly higher in the group with high COX-2 staining than in the group with low COX-2

staining (respectively; $p=0.002$, $p=0.016$). The HHV-8 score of KS patients in the tumor stage was found to be significantly higher than the HHV-8 score of the patients in the patch stage ($p=0.036$).

Conclusions: It was concluded that COX-2 plays an important role in the development of KS and can be used for diagnostic purposes in addition to HHV-8, CD34, which is used in the differential diagnosis of KS. In addition, COX-2 overexpression was found to be correlated with higher NLR and TLR, which is characterized by inflammation. These findings were thought to be important in terms of the pathogenetic process of KS and the prognosis of the tumor. Studies supported by larger series and further molecular and genetic studies are needed to support our findings.

KEYWORDS: Kaposi sarcoma, COX-2, HHV-8, CD34, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Vasküler Tümörler	2
2.2. Kaposi Sarkomu	2
2.2.1. Tarihçe.....	2
2.2.2. Epidemiyoloji	3
2.2.3. Etiyoloji ve patogenez	4
2.2.4. Klinik özellikler	9
2.2.5. Klinik ve epidemiyolojik alt tipleri	10
2.2.6. Histolojik alt tipler ve mikroskopik bulgular	15
2.2.7. Tanı ve immünohistokimyasal belirteçler	21
2.2.8. Tedavi	26
2.3. Hemanjiyom	28
2.4. Piyojenik Granülom	30
2.5. Yeni Nesil Biyobelirteçler	31
2.5.1. Nötrofil lenfosit oranı (NLO)	31
2.5.2. Trombosit lenfosit oranı (TLO)	34
2.5.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV) fizyolojisi	34

2.6. Siklooksijenaz (COX) Ailesi	35
2.6.1. COX-2/PGE2 sinyal yolağı	37
2.6.2. COX-2 ve kaposi sarkom ilişkisi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışmanın Etik Kurul İzni	40
3.2. Çalışmanın Örneklemi	40
3.3. Parafin Bloklardan Yeni Kesitler Hazırlanması	41
3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem	41
3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	41
3.6. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analiz Sonuçları	42
4.2. Preparat Resimleri	54
5. TARTIŞMA	6060
6. SONUÇ	677
7. KAYNAKLAR	688

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
COX	: Siklooksijenaz
DAG	: Diasilgliserol
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FLI-1	: Friend Leukemia Virus İntegration-1
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
HCMV	: İnsan Sitomegalovirüs
HHV	: İnsan Herpes Virüs
HHV-8	: İnsan Herpes Virüsü-8
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HVS	: Herpes Virüs Saimiri
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IP3	: İnositol 1,4,5-trifosfat
ITP	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
İH	: İnfantil Hemanjiyom
KH	: Konjenital Hemanjiyom
KS	: Kaposi Sarkomu
KSHV	: Kaposi Sarkom Herpes Virüsü
LANA	: Latency-Associated Nuclear Protein
LANA-1	: Latency Associated Nuclear Antigen-1
MAP	: Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MSM	: Men Who Have Sex with Men
NFκB	: Nükleer Faktör-KappaB
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
PG	: Prostaglandin
PGI2	: Prostatiklin

PKC	: Protein Kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
TLO	: Trombosit/Lenfosit Oranı
TXA2	: Tromboksan A2
VEGFR-3	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü-3
vFLIP	: Viral FLICE İnhibitör Protein
VZV	: Varisella-Zoster Virüs



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1. Kaposi sarkomunun çok faktörlü etiyopatogenezi (42)	9
Tablo 2. Kaposi sarkomunda histolojik alt tipler	21
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 4. Kaposi sarkomu hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları.	43
Tablo 5. Kontrol grubundaki vakaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları	44
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	45
Tablo 7. Kaposi sarkomu hastalarında lezyon evresine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	46
Tablo 8. Kaposi sarkomu hastalarının immunohistokimyasal bulguları	47
Tablo 9. Kontrol grubu vakalarının immunohistokimyasal bulguları	48
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun COX-2 ve CD34 boyanma derecelerinin karşılaştırılması	49
Tablo 11. Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 12. Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	51
Tablo 13. Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 14. Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	52
Tablo 15. Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının evreler arası dağılımı ..	53
Tablo 16. Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının evreler arası karşılaştırılması	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Majör Herpes virüslerin filogenetik ağacı (HSV, herpes simpleks virüs; VZV varisella-zoster virüs; HCMV, human sitomegalovirüs; HHV, human herpes virüs; HVS, herpes virüs saimiri (simian virus)) (32).....	5
Şekil 2. Kaposi sarkom herpes virüsü genomunun şematik gösterimi	6
Şekil 3. Kanser gelişiminde siklooksijenaz-2 (COX-2) yolağı (165).....	36



RESİMLER DİZİNİ

Sayfalar

Resim 1. Klasik kaposi sarkomu yama evresi	11
Resim 2. Klasik kaposi sarkomu plak evresi	11
Resim 3. Klasik kaposi sarkomu nodüler evre (plak zemininden nodül gelişimi) ...	12
Resim 4. Klasik kaposi sarkomu nodüler evre	12
Resim 5. Klasik kaposi sarkomu büllöz nodüler (nodüler evre)	13
Resim 6. Promontory işaretinin (H&E lekesi) karakteristiği olan daha büyük bir vasküler boşluğa çıkıntı yapan yeni oluşturulmuş damarları gösteren yama evresi kaposi sarkomu	16
Resim 7. Kaposi sarkom olgusu (H&E, x200) (vaka 32).....	54
Resim 8. Kaposi sarkom olgusu (H&E, x100) (vaka 33).....	54
Resim 9. Kaposi sarkom olgusunda yüksek CD34 ekspresyonu (vaka 13)	555
Resim 10. Kaposi sarkom olgusunda HHV-8 ekspresyonu (2X3)(vaka 35).....	565
Resim 11. Kaposi sarkom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu (3X4) (vaka 35)	566
Resim 12. Kaposi sarkom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu (2X3) (vaka 30)	577
Resim 13. Kontrol grubundaki vakada yüksek COX-2 ekspresyonu ülser alan (2X3) (vaka 10).....	577
Resim 14. Kontrol grubundaki vakada yüksek COX-2 ekspresyonu ülser alan ve komşu epitel (2X3) (vaka 10)	588
Resim 15. Kontrol grubundaki vakada H&E ülser alan (X4) (vaka 37).....	588
Resim 16. Kontrol grubundaki vakada H&E ülser alan (X10) (vaka 37).....	599



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kaposi sarkomu (KS), ilk defa 1872'de tanımlanan, multiple vasküler deri ve mukozal nodüller ile karakterize heterojen anjioproliferatif bir tümördür (1). KS'ye, KS anjiyojenik fenotipinden sorumlu birkaç viral onkogen taşıyan onkojenik bir γ -2-herpes virüsü olan KS herpes virüsü (KSHV) veya İnsan herpes virüsü-8 (HHV-8) neden olur. KS lezyonları ağırlıklı olarak mukokutanöz bölgelerde bulunur, ancak tüm organları ve anatomik yerleri etkileyebilir. Klinik ve patolojik olarak vasküler veya nonvasküler cilt hastalıkları ile karışabilmektedir. KS'nin epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre tanımlanmış 4 tipi bulunmaktadır; klasik, endemik (Afrika tipi), epidemik (AIDS ilişkili), iyatrojenik (transplantasyon ilişkili). Son dönemlerde 5. epidemiyolojik alt tip olarak HIV-negatif, erkeklerle cinsel ilişkide bulunan erkek (men who have sex with men; MSM) bireylerde izlenen KS'den söz edilmektedir (2). Klasik KS (KKS) özellikle Yahudi, Doğu Avrupa ve Akdeniz kökenli, yaşlı erkeklerde görülmekte olup, ülkemizde de en sık görülen tiptir (3).

Siklooksijenaz (COX), arasıdonik asidin prostaglandin (PG)'lere dönüşümünü katalize eden anahtar bir enzimdir. COX'un, COX-1 ve COX-2 şeklinde iki izoformu tarif edilmiştir. COX-1'in ekspresyonu, çoğu dokuda yapısal olarak meydana gelir ve COX-1 homeostazı korurken, COX-2'nin ekspresyonu sitokinler, mitojenler ve hipoksi dahil olmak üzere çeşitli uyaranlar tarafından indüklenir (4,5). Deri, karaciğer, meme ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde COX-2 ekspresyonunun yükseldiğine dair artan kanıtlar vardır. COX-2, aynı zamanda tümör anjiyogenezinin aktivasyonunda anahtar düzenleyici rol oynayan inflamatuvar bir aracıdır (6-8).

İnflamasyon, kanserin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir, yüksek Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)'nın çeşitli malignitelerde kötü prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir. NLO ve Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) parametreleri ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir (9,10).

Bu çalışma ile temel olarak KS ve taklitçi lezyonları arasında COX-2 immünekspresyonu açısından fark olup olmadığının araştırılması, ikincil olarak ise COX-2 ekspresyonunun klinik (yaş, cinsiyet, tümör evreleri vb) ve hematolojik parametreler (NLO, TLO, MPV vb.) ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vasküler Tümörler

Geniş bir hastalık yelpazesini içeren vasküler tümörler yumuşak dokuda en sık görülen tümörlerdir. Teşhis edilmesi ve sınıflandırılması zor olan vasküler tümörler, vasküler malformasyonlar ile karıştırılabilir. Vasküler tümörler, vasküler malformasyonlara kıyasla farklı bir patobiyolojiye sahiptir. Vasküler tümörler, endotelial ve diğer vasküler hücrelerin proliferasyonu ile karakterize edilen neoplazilerdir. Vasküler malformasyonlar ise, doğumsal vasküler lezyonlardır, çocuğun büyümesiyle birlikte büyür, neoplastik endotelial hücre proliferasyonu göstermez ve hemodinamik olarak genişleme yeteneğine sahiptir (11,12).

Vasküler tümörlerin büyük çoğunluğunu hemanjiyomlar oluşturmaktadır. Vasküler tümörler temel olarak endotelial hücrelerden oluşmaktadır, bununla birlikte, bazı hemanjiyomlar ayrıca bol miktarda perisitik, düz kas veya interstisyel bileşenler içermektedir (12).

Kaposi sarkomu düşük dereceli malign bir vasküler tümör olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte KS bir muamma olmaya devam etmektedir. Herpes virüsünün bu tümörde gösterilmesi, neoplastik doğası hakkında şüphe uyandırmaktadır. Nodüler lezyonlarının endotelial farklılaşmasının gösterilmesi belirsizdir ve gerçek doğası çözülmemiştir (13).

2.2. Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu, KS herpes virüsü/İnsan herpes virüsü-8 (KSHV/HHV8) enfeksiyonu ile ilişkili endotelial hücrelerden köken alan, multifokal, düşük dereceli bir vasküler tümördür (14). KS lezyonları ağırlıklı olarak mukokutanöz bölgelerde bulunur, ancak sistemik tutulum yapabilir (3). KS, AIDS'i tanımlayan en yaygın malignitelerden biri olduğu için tıp dünyasındaki önemini korumaktadır (3).

2.2.1. Tarihçe

Macar dermatolog Moritz Kaposi (1837-1902) ilk olarak 1872'de Viyana'da alt ekstremitelerinde multiple idiyopatik pigmente hemanjiosarkomu olan üç olgu üzerinden lezyonları tarifleyerek "derinin idiyopatik multipl pigmente sarkomu"

olarak hastalığı tanımladı (15). Afrika ülkelerinde görülen, tüm malign tümörlerin %10'unu oluşturan endemik KS 1950'li yılların sonunda tanımlanmıştır (16).

1960 ve 1970'li yıllarda organ transplantasyonun (böbrek transplantı gerçekleşen vakalarda benzer şikayetlerin gelişmesiyle) yaygınlaşmasına bağlı olarak immünsüpresif hastalarda, transplantasyon veya iyatrojenik immünsüpresyon ile birlikte izlenen KS tanımlanmıştır (17,18).

Batı ülkelerinde 1980'den önce çok az vaka görülmüştür (19). 1981'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'de genç, homoseksüel erkeklerin etkilendiği bir salgın gözlemlendi ve AIDS ilişkili /Epidemik KS olguları yayınlandı (20). HIV ve KS birlikteliğinin artışı izleyen epidemiyolojik çalışmalarda, batı ülkelerinde en çok homoseksüel erkeklerde, seksüel yolla yayıldığı yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır (21).

Özetle; Kaposi sarkomunun, Klasik (Avrupa) tip KS, endemik (Afrika) tip KS, AIDS ilişkili (epidemik) KS ve iyatrojenik (transplant sonrası immünsüprese hastalar) KS olmak üzere dört farklı klinik alt tipi tanımlanmıştır (22). Ayrıca son dönemlerde 5. epidemiyolojik alt tip olarak HIV-negatif olup, MSM popülasyonunda izlenen KS'den bahsedilmektedir (2). 1994 yılında Chang ve ark., AIDS ilişkili KS hastalarının lezyonlarından, herpes virüs ailesinin üyesi olduğu düşünülen, fakat DNA'sı bilinen herpes virüs türlerinden farklı olan KS ilişkili Herpes virüsünü (KSHV), diğer adıyla Human Herpes virüs-8'i (HHV-8) tanımlamıştır (23). 2009'da IARC/WHO tarafından KSHV klas 1 karsinojen olarak kabul edilmiştir (19,24).

2.2.2. Epidemiyoloji

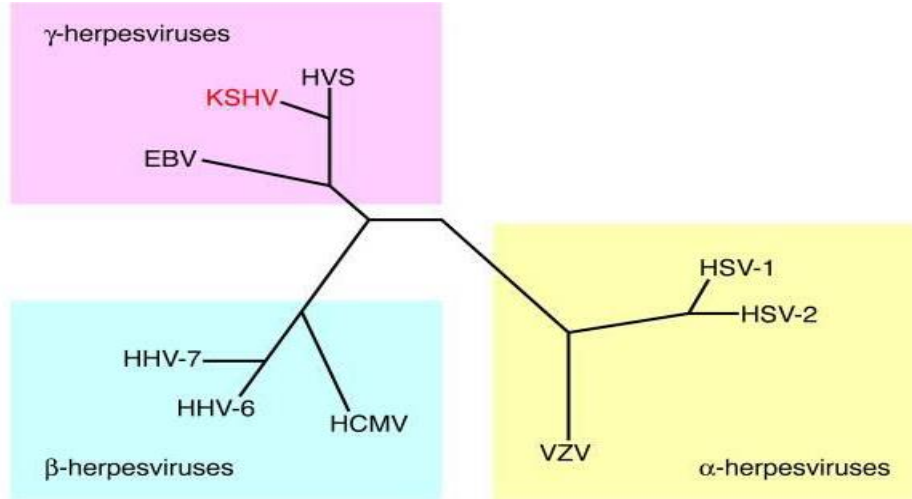
Kaposi sarkomu, dört epidemiyolojik formda gruplandırılmıştır (20). Bunlar;

1. Akdeniz veya Doğu Avrupa Yahudi soyundan gelen ileri yaş erkekleri etkileyen, kronik seyirli klasik KS,
2. 1947'de tanımlanan, Orta ve Doğu Afrika'nın (Sahra-Altı Afrika) bazı bölgelerinde bulunan, HIV pandemisinden çok önce tanımlanan ve sıklıkla yayılmış lenfadenopati çocukları etkileyen endemik KS (25),
3. 1970'lerde iyatrojenik (bir organ naklinden sonra bağışıklığı baskılanmış bireylerde gelişen) KS,
4. Epidemik veya AIDS-KS (AIDS'i tanımlayan önemli bir malignite).

Batı dünyasında, AIDS-KS ağırlıklı olarak HIV bulaşmış homoseksüel erkekleri etkiler. Bununla birlikte, Afrika'da, HIV'in yayılmasından bu yana, epidemik KS her iki cinsiyette de daha yaygın hale gelmiş ve özellikle Doğu Afrika'da erkek/kadın oranında dramatik bir düşüş yaşanmış (26). HHV-8'in dünya çapında seroprevalansının %5 ila %20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (27). Afrika ve Brezilya Amazonları en yüksek seroprevalansa (>%50), Akdeniz, Doğu Avrupa, Karayipler ve Orta Doğu orta düzeyde seroprevalansa (%5-20) sahipken, Kuzey Amerika ve Asya düşük seroprevalans (<%5) HHV-8 olan coğrafi bölgelerdir (27). KS insidansı benzer bir paterni takip eder. Afrika'nın bazı kısımları ve Akdeniz bölgesindeki yüksek insidansa kıyasla Asya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da daha düşük bir insidans gözlenir (28).

2.2.3. Etiyoloji ve patogenez

Kaposi sarkomunun başlangıcı, immünosupresyon dahil olmak üzere karmaşık ve çok faktörlü olaylardan kaynaklansa da 1950'lerden beri viral ajanların çok önemli bir rolü olduğu varsayılmaktadır (29). Chang ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmada KS dokusunda Epstein-Barr ve herpes virüs ile sekans/dizi özdeşliği gösteren DNA fragmanları saptadılar (23). Bu ajan sonraları kaposi sarkomu herpes virüs (KSHV) veya Human herpes virüs 8 olarak bilinen gamma 2 herpes virus olarak sınıflandırıldı (30). KSHV'nin, prototipi EBV olan lenfotropik (veya γ) herpes virüsü alt ailesinin bir üyesi olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 1) (19). KSHV, endotelial hücreler, B hücreler, epitelyal hücreler, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlar olmak üzere birçok farklı hücreyi enfekte edebilir (31). Bu virüs KS yanı sıra primer effüzyon lenfoması ve multifokal Castleman hastalığından da sorumludur (19).



Şekil 1. Majör Herpes virüslerin filogenetik ağacı (HSV, herpes simpleks virüs; VZV varisella-zoster virüs; HCMV, human sitomegalovirüs; HHV, human herpes virüs; HVS, herpes virüs saimiri (simian virus)) (32)

HHV8, dört KS tipinin hepsinde KS hastalarının %95'inden fazlasında saptanmıştır (32). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar şu şekildedir (2); 1- KS prevalansı ile tüm popülasyondaki KSHV sıklığı benzerlik göstermektedir; 2- KSHV serolojisi tüm alt tiplerde hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce pozitifleşir; 3- KSHV, KS lezyonlarında tespit edilebilir ve endotel hücrelerinde transformasyon yeteneğine sahiptir (33); 4- KSHV yokluğunda KS gelişmez (KSHV'nin yeterince proliferasyon yeteneğine sahip olmadığından veya proliferasyon öncesi pencere döneminde serolojik olarak saptanamadığından kaynaklı); ve 5- KSHV genomu hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi uyaran (örneğin; v-cyclin) hücre genlerine benzerdir (Şekil 2) (34). KSHV, diğer herpes virüslere benzer şekilde organizmanın immün sisteminden çeşitli mekanizmalar ile kaçarak hücrelerde latent kalma özelliğine sahiptir. İnsan B hücreleri ile endotelial hücreleri enfekte ettikten sonra bu hücrelerde latent olarak kalır. Latent dönem ilişkili KSHV proteinleri arasında viral FLICE inhibitör protein (vFLIP), vCyclin, latency-associated nuclear protein (LANA) ve kapsid yer alır (33). Latent genler, KSHV ile enfekte tümörlerin çoğunda eksprese olurlar ve bu genlerin tumorigenezi uyardıkları düşünülür. Latent KSHV genomu, normal hücre bölünmesi sırasında viral genomun konak genomu ile replike olması için KSHV LANA tarafından konak kromozomuna bağlanan bir epizom oluşturur. Diğer latent genlerinin protein ürünleri ise enfekte olmuş hücrenin sağkalımına destek olur (35). Latent KSHV proteinlerinden en

immünojenik olanı LANA olup biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal incelenmesinde HHV8 latent nükleer antijen saptanması tanıyı doğrular (29). KSHV insanda tükürük ve semen gibi vücut salgılarında bulunmaktadır ve insandan insana diğer herpes virüslere benzer şekilde öpüşme ve cinsel ilişki yoluyla bulaşabilmektedir. Orofarenks HHV-8 DNA'sının en sık tespit edildiği bölgedir. Bu nedenle tükürük en yaygın olarak KSHV'yi barındıran vücut sıvısıdır ve bulaş için en önemli kaynak kabul edilmektedir. HHV-8'in kan yolu ile transferi de mümkündür ancak daha nadir olarak izlenir (36).

Şekil 2. Kaposi sarkom herpes virüsü genomunun şematik gösterimi

gerekli ancak yeterli olmayan bir koşul olarak kabul edilebilir, çünkü başka faktörler (genetik, immünolojik ve çevresel) gereklidir. Bu faktörler;

- a. Sistemik immün yetmezlik;** KS prevalansı, genel popülasyona göre nakil sonrası ve AIDS hastalarında sırasıyla 500 kat ve 20.000 kat olmak üzere, çok daha yüksektir (37).
- b. Genetik yatkınlık;** KS gelişiminde genetik yatkınlığın rolüne dair literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı HLA tipleri (Cw7, DRB1*1104, DRB1*1302, DQA1*0302 ve DQB1*0604) ve HHV-8 enfeksiyonuna yatkınlıkta rolü olan diğer genetik faktörler ile KS gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (38,39). Başka bir çalışmada ise beyaz ırkta klasik KS olgularında heterozigot MDM2 SNP309 T/G genotipinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (40). MDM2 proteininin hücre siklusu kontrolünde rolü olduğu bilinmektedir ve insanlarda görülen birden fazla kanserde MDM2'nin fazla ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum p53 yolağında değişikliğe neden olarak etkisini göstermektedir. KSHV, diğer onkogenik DNA virüslerine benzer şekilde p53 protein fonksiyonlarını bozan viral genler eksprese etmekte ve bu yolla viral onkogenezi tetiklemektedir (41).
- c. Lokal immün yetmezlik;** Sistemik immün yetmezliğinin yanı sıra, çeşitli ajanların, genellikle çevresel faktörlerin neden olduğu lenfödem gibi lokal immün dengesizliği göz önünde bulundurulmalıdır (42). Endemik KS'de, KS ile podoconiosis (filarial olmayan Elefantiazis) arasında bir ilişki vardır ve kırsal köylüler ve volkanik kil mineralleri içeren yayla topraklarını işleyen bölge halkı arasında KS'nin artan prevalansı vardır. Volkanik topraklarda çıplak ayakla yürümek, alüminosilikatların ve muhtemelen demir oksitlerin lenfatikler tarafından alınmasına neden olur. Silikatlar, lenf akışına engel, bölgesel lenf düğümlerinin iltihaplanmasına ve ayak ile bacaklarda bağışıklık kontrolünün bozulmasına neden olabilir. Sonuç olarak, bu bölgeler bağışıklığı baskılanmış bir bölge haline gelir (43). Klasik KS'de lenf dolaşımındaki bozulma ile bölgesel immün fonksiyon bozukluğu arasındaki bağlantı ilk olarak 1984'te kanıtlanmıştır (29). Kronik lenfödemin KS'nin başlamasını kolaylaştırmadaki rolü, klasik formun olağandışı bir lokalizasyonunda (penis) ve hatta epidemik AIDS ile ilişkili tipte vurgulanmıştır (44).

- d. Lokalize travma;** Travmatize bölgede selektif olarak KS lezyonlarının başlamasını kolaylaştırmaktan sorumlu olabilir (45).
- e. Çevresel kofaktörler ve risk;** Kanserin sadece %5-10'unun kalıtsal bir gen kusurundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Tüm kanserler çoklu mutasyonlardan kaynaklanır (46) ve bu mutasyonlar çevre ile ilişkilidir (47). Çoğu kanserin gelişiminde genetiğin yanı sıra çevresel faktörlerin etkisi ön plandadır. Virüsler, kimyasallar gibi çevresel faktörler tümör gelişiminde hem başlatıcı hem ilerletici olabilirler. Virüsler, aynı anda veya sırayla, sürekli veya ara sıra hareket edebilen birkaç ortak kanserojenle etkileşime girebilir. Bu ko-karsinojenler, potansiyel kanser hücresi üzerinde doğrudan veya konağın diğer dokularını etkileyerek dolaylı olarak etki edebilir. KS, farklı onkojenik faktörler arasındaki iyi bir etkileşim modelini yansıtmaktadır (20,48). Kofaktörlerin rolü, HHV-8 ile etkileşime girme, bağışıklık sistemini etkileme veya vazoaktif ajanlar olarak hareket etme yeteneklerine bağlanabilir (42).
- f. İlaçlar;** Bazı ilaçların immünomodülatör ve pro-anjiyojenik etkileri nedeniyle KS patogenezi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (29). Kinin ve analogları olan 4-aminokinolinler sıtma tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar ve KS arasındaki bağlantı, bu ilaçları alan hastalarda KS'nin coğrafi dağılımını ve insidansını hesaba katan bir dizi ipucuna dayanmaktadır. Sıtma önleyicilerin hala yaygın olarak kullanılması hem KS'nin hem de sıtmanın endemik olduğu coğrafi bölgelerde KS insidansının yüksek olmasına katkıda bulunabilir (18,49). Kinin ayrıca eroini "kesmek" için de kullanılır. AIDS ile ilişkili KS'de, eroin bağımlıları risk altındaki ana popülasyonlardan birini temsil eder; bu bireylerde, eroin ile birlikte kinin kullanımı, iki ilacın birbiriyle ilişkili anti-inflamatuar ve immünsüpresif (TNF alfa ekspresyonunun inhibisyonu yaparak) etkileri nedeniyle KS'nin başlamasına zemin hazırlayabilir (50). Başka bir ilaç kategorisi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, klasik ve iyatrojenik KS başlangıcı ile geniş ölçüde ilişkilendirilmiştir. ACE inhibitörleri için de immünomodülatuar etki ve B2-reseptör yolağı üzerinden anjiyogenez aktivasyonu yapmaları nedeniyle KS riskini artırdıklarına dair görüşler vardır. Literatürde bildirilen birkaç vaka, ACE inhibitörlerinin KS gelişimi için bir tetikleyici görevi görebileceğini göstermektedir (51,52).

Tablo 1. Kaposi sarkomunun çok faktörlü etiopatogenezi (42)

KS varyantı	Herpes virüsü	Bağışıklık sistemi fonksiyonlarını etkileyen faktörler	Vazoaktif ajanlar
Klasik	HHV-8	Yaşlanmaya bağlı T hücre immün yetmezliği	ACE inhibitörleri
Endemik	HHV-8	Çevre (parazitler, diyet, bitkiler) İlaçlar (sıtma önleyiciler)	Lenfatikler tarafından alınan alüminosilikatlar ve demir oksitler
İyatrojenik	HHV-8	Steroidler; bağışıklık baskılayıcılar	ACE inhibitörleri
Epidemik	HHV-8	T hücrelerinin HIV enfeksiyonu; kinin ve eroin	Nitrit inhalanlar
ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; HHV, insan herpes virüsü; KS, Kaposi sarkomu			

Sonuç olarak, HHV-8, hem lenfatik sistemi hem de vasküler endotelial hücreleri etkilemekte, onkogen olarak davranarak hücre proliferasyonunu uyarıp, sitokinler aracılığıyla inflamasyon ve anjiyogenezi tetiklemektedir (53,54). KS'nin neoplastik mi, yoksa reaktif bir süreç mi olduğu halen tartışılmaktadır (54). Hücrel atipinin olmaması, lezyonların bilateral simetrik yerleşimi, immünsüpresyonun ortadan kalkması ile lezyonların gerilemesi KS'nin reaktif bir süreç olduğunu düşündürmekle beraber bazı çalışmalarda lezyonlarda monoklonalite saptanması KS'nin yayılmış bir monoklonal tümör olduğunu düşündürmektedir (55). Yaygın lezyonları olan hastaların nodüler lezyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise; lezyonların büyük kısmında poliklonal proliferasyon saptanırken az bir kısmında monoklonalite saptanmıştır (53). Yaygın ve ileri evre lezyonlar incelendiğinde monoklonalitenin düşük saptanmış olması KS lezyonlarının reaktif proliferasyonlar olabileceğini akla getirmektedir (53,56).

2.2.4. Klinik özellikler

Kaposi sarkomu tipik olarak deriyi tutan ancak oral ve gastrointestinal mukoza ve lenf nodları başta olmak üzere diğer tüm organ sistemlerini tutabilen, yavaş ilerleyen lezyonlarla karakterize vasküler bir neoplazidir. Klinik özelliklerine

göre 4 tip tanımlanmıştır. Bu klinik tipler klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS ve AIDS ilişkili KS'dir (20).

2.2.5. Klinik ve epidemiyolojik alt tipleri

2.2.5.1. Klasik kaposi sarkomu

Genellikle ileri yaşta görülür. Altıncı dekatta pik yapar. Erkek: kadın oranı 1-3:1 olarak bildirilmektedir. Tipik olarak distal alt ekstremitelerde yavaşça büyüyen morumsu, kırmızımsı mavi veya koyu kahverengi/siyah maküller, plaklar ve nodüllerin görünümü ile karakterizedir. Nodüler lezyonlar ülserleşebilir ve kolayca kanayabilir. Deri lezyonlarının boyutları çok küçükten birkaç santimetreye kadar değişir ve aylar veya yıllar boyunca değişmeden kalabilir veya birkaç hafta içinde hızla büyüyebilir ve yayılabilirler. Etkilenen ekstremitelerde eşlik eden lenfödem olabilir. Lenfödem genellikle lokal dermal infiltrasyon ve/veya dermal lenfatik tutulum ile ilişkilidir. Hastalığın seyri sırasında (nadiren başlangıçta), oral mukoza ve gastrointestinal sistemde lezyonlar gelişebilir (23,57,58). Gastrointestinal sistem tutulumu genellikle asemptomatiktir, ancak kanama, ishal, protein kaybettiren enteropati, invajinasyon ve perforasyon bildirilmiştir (59,60). Genel olarak, gastrointestinal sistem/oral mukozal tutulumu, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili KS'den daha az yaygındır ve hastaların %10'undan azını etkiler. Gastrointestinal sistem dışındaki iç organların tutulumu (örneğin; akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği) son derece nadirdir (61-64). Beklenen yaşam süresi etkilenmez.



Resim 1. Klasik kaposi sarkomu yama evresi



Resim 2. Klasik kaposi sarkomu plak evresi



Resim 3. Klasik kaposi sarkomu nodüler evre (plak zemininden nodül gelişimi)



Resim 4. Klasik kaposi sarkomu nodüler evre



Resim 5. Klasik kaposi sarkomu büllöz nodüler (nodüler evre)

2.2.5.2. Afrika endemik kaposi sarkomu

Kaposi sarkomunun bu formu her yaşta görülebilmesine rağmen en fazla iki yaş grubunu etkiler; genç yetişkinler (ortalama 35 yaş) ve erken çocukluk dönemi (ortalama 3 yaş) (65). Genellikle ekvatora yakın Afrika'da, özellikle Kongo, Uganda ve Rwanda'da karşımıza çıkmaktadır. Noduler, florid, infiltratif ve lenfadenopatik olmak üzere 4 klinik alt grubu tanımlanmıştır. Noduler tip az sayıda düzgün sınırlı kutanöz nodüllerden oluşur ve klinik seyri klasik KS ile benzerlik gösterir. Florid ve infiltratif tip, bir veya daha fazla ekstremitede geniş deri lezyonları ile karakterize daha agresif seyirli ve subkutan dokudan kemik dokusuna kadar infiltrasyon gösterebilirler (66). Lenfadenopatik tip, özellikle çocuklarda karşımıza çıkar ve primer tutulum lenf nodundadır. Hastalığa deri ve mukoza tutulumu da eşlik edebilir; ancak her zaman görülmeyebilir. Hızlı ve ölümcül bir seyir izler (67).

2.2.5.3. İyatrojenik İmmünsüpresyon ilişkili kaposi sarkomu

Bu grup, klinik olarak klasik KS'ye benzer ve immünsüpresyonla ilişkilidir. Hastaların büyük kısmında (%85) deri tutulumu görülürken, %15'inde deri tutulumu olmadan sistemik tutulum ile karşımıza çıkabilmektedir. Genellikle renal transplant alıcılarında ve nadiren diğer solid organ veya kemik iliği transplantlarından sonra ortaya çıkar. Posttransplant KS, nakilden bir ay sonra gelişebileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Hastalarda latent HHV-8 enfeksiyonunun veya organ vericisindeki tümör hücrelerinin reaktivasyonundan kaynaklanabilir. Transplantasyonla ilişkili KS'nin uzun ve agresif bir seyri vardır. KS gelişme riski ve hastalığın seyri, immünsüpresif ilaç ile doğrudan ilişkilidir örneğin siklosporin ile immünsüpresyon sağlanan hastalarda azatiyoprin kullanan hastalara göre daha erken KS geliştiği gösterilmiştir (68). İmmünsüpresif ajan kesilmediği veya dozu azaltılmadığı sürece klinik ilerleyici bir seyir gösterir. KS lezyonları immünsüpresif tedavinin kesilmesinden sonra gerileyebilir (3,65,67).

2.2.5.4. AIDS ilişkili kaposi sarkomu

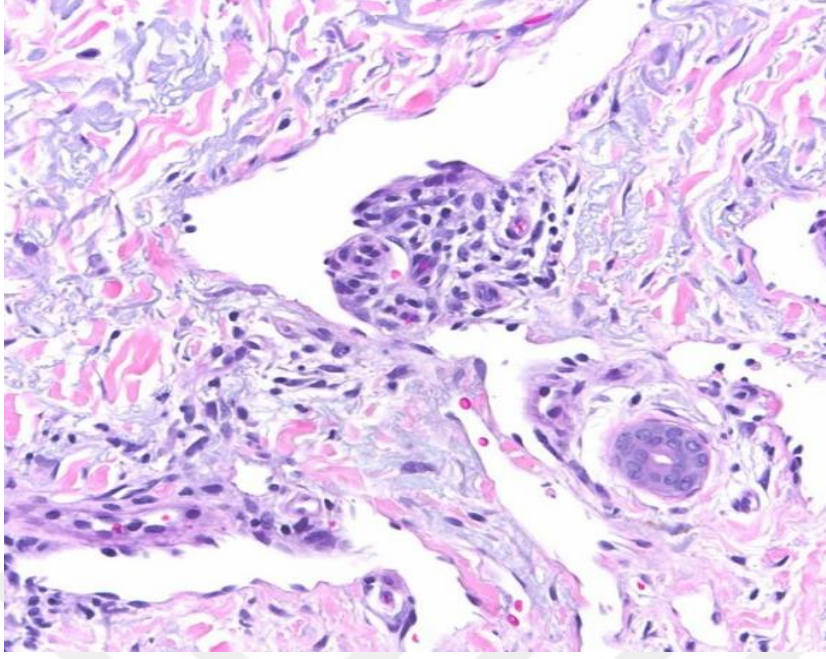
HIV pozitif hastalarda en sık görülen malignitedir. KS'nin, makül, yama veya plaklar şeklinde başlayıp sıklıkla ekzofitik veya ülseratif olabilen yaygın ve daha agresif seyirli formudur. Genellikle homoseksüel erkeklerde görülür. Yüz, göz, kulak, gövde üst kısmı gibi vücut üst yarısını tutar. Oral kavite ve yüz tutulumunun daha sık görülmesi, atipik yerleşim bölgeleri ve hızlı progresyon göstermesi nedeniyle klasik KS'den ayrılır. Genital mukoza, akciğerler ve gastrointestinal sistem tutulumu sıktır. Klinik tablo genellikle CD4+ T hücre sayısının 500 hücre/mm³'den daha düşük olduğu hastalarda ortaya çıkmaktadır. CD4+ T hücre sayısı azaldıkça klinik kötüleşebilir (65,67,69). Olguların yarısından fazlasında iç organ tutulumu vardır (69).

2.2.6. Histolojik alt tipler ve mikroskopik bulgular

Tipik kutanöz KS lezyonları yama evresinden, plak evresine ve son olarak noduler evreye geliş şeklinde bir spektrum izler. Bu spektrum klasik, endemik, AIDS ilişkili ve iyatrojenik KS için ortakdır. Bununla birlikte, son yıllarda, daha geniş bir histolojik spektrum hakkında artan bir farkındalık olmuştur (44). Anaplastik KS ve lenfanjiyoma benzeri KS gibi bazı varyantların prognostik önemi olabileceği de belirtilmiştir (23).

2.2.6.1. Yama evresi

Kaposi sarkomunun başlangıç evresi-yama evresindeki lezyonlarda, dilate, düzensiz ve köşelenmeler yapan endotel hücreleri ile dōşeli vasküler proliferasyonlar izlenir. Bu vasküler damarlar esas olarak epidermise paralel olarak düzenlenir. Vasküler proliferasyon aynı zamanda deri eklerini ve kollajen demetlerini çevreleyebilir. Anormal bir vasküler boşluğa çıkıntı yapabilen vasküler proliferasyonun bu karakteristik görünümü Promontory işareti olarak bilinmektedir (70). Dermiste kronik inflamatuvar hücrelerden oluşan perivasküler lenfosit ve plazma hücre grupları ile birlikte yer yer ekstrasvaze olmuş eritrositler ve hemosiderin birikimi görülebilir. Bu lezyonları granülasyon dokusundan ayırmak zordur (71).



Resim 6. Promontory işaretinin (H&E, x200) karakteristiği olan daha büyük bir vasküler boşluğa çıkıntı yapan yeni oluşturulmuş damarları gösteren yama evresi kaposi sarkomu

2.2.6.2. Plak evresi

Bu evre daha fazla selülaritenin eşlik ettiği yaygın bir dermal infiltrat ve bu infiltrasyonun zaman zaman subkutanöz yağ dokusuna yayılması ile karakterizedir. Lezyonlu hücreler daha iğsi olma eğilimindedir ve kısa, bazen gelişigüzel fasiküller halinde yerleşim gösterir. Fasiküller enine kesitte elek benzeri görünüm sergiler. Mitotik figürler seyrek ve önemli bir nükleer veya sitolojik pleomorfizm yoktur. Plak evresinde intra ve ekstrasellüler hyalen globüller gözlenebilir. Hyalen globüllerin dejenere eritrositleri temsil ettiği düşünülmektedir. İğsi endotel hücrelerinin sitoplazmasında paranükleer vakuolle karakterize otoluminasyon saptanabilir. Dermiste plazma hücrelerinden zengin, hemosiderin yüklü makrofajların eşlik ettiği kronik inflamatuvar süreç mevcuttur. Serbest hemosiderin pigmenti görülebilir. Bu evrede ayırıcı tanıda “tufted” anjiom, targetoid hemosiderotik hemanjiom, mikroveneruler hemanjiom ve akroanjiodermatit (psödo-Kaposi sarkomu) yer almaktadır. Nispeten farkedilebilir iğsi komponent, proliferen olan vasküler kanallar çevresinde birikmeye başlar (23).

2.2.6.3. Nodüler evre

Nodüler evre, ağırlıklı olarak değişken eozinofilik iğsi hücrelerden oluşan nispeten iyi sınırlı dermal bir kitle olarak kendini gösterir. Ayırıcı tanı nadiren de olsa güçlük oluşturabilir. Küçük bir ülserle nodüler KS lezyonu piyojenik granüloma ile karıştırılabilir. Nodüler lezyonlarda dermiste, birbirini çaprazlayan iğsi hücre demetlerinin proliferasyonu izlenir. İğsi hücrelere yakın yerleşimli yarık benzeri (slit-like) damar paterni vardır. Bu alan elek benzeri (sieve-like) görünüm olarak da adlandırılır. İğsi hücreler değişken hücresel pleomorfizm gösterir (72,73). İğsi hücreler CD34 ve CD31 pozitifliği gösterir (70). Nodüler lezyonun periferinde plazma hücreleri ve lenfositlerden zengin kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemosiderin birikimleri ve ektatik damarlar izlenebilir. Mitoz görülebilir ancak sık değildir. Plak ve nodüler lezyonlarda lezyonun karakteristik, fakat spesifik olmayan boyutları eritrositlerden büyük olan, değişik boyutlarda eozinofilik hiyalin globüller izlenir. Nadiren erken evre lezyonlarda da bildirilmiştir. Bu globüller hem intrasellüler hem de ekstrasellüler yerleşimli olabilir. Periyodik asit schiff, Mallory trikrom boyası ile boyanırlar ve otofloresans özellik gösterir (74). KS'nin tanısında önemli kriterlerden biri olarak kabul edilir. Özellikle iğsi ve ovoid neoplastik hücrelerde izlenen bu globüllerin, elektron mikroskopide intrasitoplazmik lümenler halinde görülmekte olan sağlam ve/veya parçalanmış eritrositlere (eritrofagozom) karşılık geldiği düşünülmektedir (75). Tümör hücrelerinde eritrofagositoz KS'nin tüm evrelerinde izlenebilir (70). Bu hiyalin globüllere immünohistokimyasal olarak da benzeyen globüller, aynı zamanda anjiyosarkoma, piyojenik granüloma ve inflamatuvar granülasyon dokusunda da saptanmıştır. Nodüler evrede ayırıcı tanıda basiller anjiomatozis, diğer vasküler tümörler (örneğin iğsi hücreli hemanjiom, Kaposiform hemanjioendotelyoma, fibrohistiositik tümörler “fibroz histiositomun sellüler, anjiomatoid ve atipik varyantları ve dermatofibrosarkoma protuberans gibi”), gerileyen dermal fasiitler, iğsi hücreli melanom, kütanöz leiomyosarkom gibi diğer iğsi hücreli mezenkimal neoplaziler düşünülmelidir (23).

2.2.6.4. Daha eski literatürde bildirilen varyantlar

- a. Anaplastik kaposi sarkomu;** Pleomorfik KS olarak da adlandırılan anaplastik KS, genellikle AIDS ilişkili olarak görülen, klinik olarak agresif seyreden, belirgin eozinofilik nükleollü, geniş veziküler nukleuslu pleomorfik atipik epitelioid hücreler, yüksek mitotik aktivite (10-20/10BBA), solid büyüme paterni, derin penetrasyon ve koagulatif tümör nekrozu ile karakterize derin dokulara invazyonun sık görüldüğü ve metastaz potansiyeli barındıran bir alt tiptir (76). 1959 yılında Cox ve Helwig tarafından tanımlanmıştır (77). Bu lezyonlar leiomyosarkom, anjiosarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve içsi hücreli malign melanom gibi yumuşak dokunun diğer içsi hücreli neoplazmları histopatolojik olarak benzerlik gösterir (23).
- b. Lenfanjiom benzeri kaposi sarkomu;** Lenfanjiom benzeri KS, lenfanjiektatik KS ve büllöz KS ile birlikte, lenfanjiomatöz varyantlar olarak değerlendirilmektedir (23). Lenfanjiom benzeri KS olguları tüm KS türlerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Histolojisinde, birbirleriyle anastomoz yaparak dermal kollajeni infiltre eden, düzensiz, çok sayıda genişlemiş lenfatik benzeri kanallar gözlenir. İçsi hücre morfolojisi nadiren eşlik edebilir. Promontoryum belirtisi bu alt tipte oldukça belirgindir (23).
- c. Lenfanjiektatik kaposi sarkomu;** Genellikle AIDS ilişkili KS olgularında görülen Lenfanjiektatik KS'de büyük intratümöral ve peritümöral dilate ince duvarlı lenfatik damarlar vardır (23). Bu dilate genişlemiş lenfatikler lenfanjiom benzeri kaposi sarkomu görülenlerden çok daha büyüktür ve daha düzenlidir (78). Genişlemiş lenfatiklerin yüzeyel dermiste yer alması nedeniyle epidermiste interselüler ödem ve vezikülasyon izlenebilir (23).
- d. Büllöz kaposi sarkomu;** KS'de yüzeyel dermisteki peritümöral ödemin epidermis tarafından rezorpsiyonu ve reepitelizasyonu sonucu gerçek bül yapısı oluşabilir. Bu hastalarda yüzeyel dermisi içeren lenfanjektazi ve/veya lenfanjiom benzeri kaposi sarkomun bir sonucu olarak ortaya çıktığı için daha çok klinik bir terim olarak kabul edilmektedir. Histopatolojik olarak, intraepidermal bül oluşumu ve subepidermal ödem varlığı tipiktir. KS'nin oldukça nadir görülen bir türüdür (23,79).
- e. Hiperkeratotik (Verrüköz) kaposi sarkomu;** AIDS'li hastalarda şiddetli KS ile ilişkili lenfödem ile yakından bağlantılı gibi görünen, KS'nin nadir gözlenen bir

klınıkopatolojik varyantıdır (80). Histopatolojik olarak incelendiğinde; fibrotik dermis yüzeyinde epidermiste hiperkeratoz ve verrüköz epidermal akantoz izlenir. Dermisi içermeyen yüzeysel tıraş biyopsilerde sadece yüzeydeki hiperkeratozun görölmesi, dermisin derinlerinde yer alan tümör hücrelerinin gözden kaçmasına neden olabilir (23). Kronik lenfödem, dermiste fibroblastik aktivitede artış ve lenfatik dilatasyona neden olup epidermiste verrüköz hiperplazi ve hiperkeratozun gelişmesine yol açabilir (81). Bazen verrüköz epidermal değışiklikler lenfanjiom benzeri KS'ye de eşlik edebilir (23).

- f. Telenjektatik kaposi sarkomu;** Literatürde timoma ve myastenia gravisli uzun süreli immünosupresif tedavi alan bir erkekte meydana gelen telenjektatik KS'ye ilişkin tek bir vaka raporu olarak bildirilen telenjektatik KS'de, KS'nin histopatolojik özelliklerinin, ektatik, konjesyone vasküler yapılar ile silindiğı çok sayıda kutanöz nodül oluşumu gözlenmiştir (82). Bu ektatik vasküler yapıların immünohistokimyasal olarak Latency Associated Nuclear Antigen-1 (LANA-1) pozitif endotelial hücreler ile döşeli olması tanı için gereklidir (23).
- g. Keloidal kaposi sarkomu;** Keloidal KS ile ilgili literatürde bildirilen tek çalışma, üç keloidal KS sunulduğı olgu çalışması ile sınırlıdır (83). Lezyonlar sert, süngerimsi ve lineer olabilir. Histopatolojik olarak, keloid ile belirgin bir benzerlik gösteren, dermiste KS'nin iğsi tümör hücrelerini seyrekleştiren yoğun, hyalinize kollajen varlığı görölür. Histolojik olarak, dermal skar ile çok karışması açısından önem taşır (23).
- h. Mikronodüler kaposi sarkomu;** Histolojik olarak derin dermiste, küçük boyutlarda, kapsülsüz, iyi sınırlı, iğsi hücre proliferasyonu ile karakterize edilen, nodüler KS'nin bir varyantıdır (84). Sıklıkla bir punch biyopsi ile tamamen çıkarılabilir (23). Nodüler KS benzeri solid görünüm sergileyen mikronodüler KS'de tümör boyutu 3 mm'nin altındadır ve kapiller hemanjiomu taklit eder (84).
- i. Pyojenik granülom benzeri kaposi sarkomu;** Küçük yüzeysel yerleşmiş nodüler veya mikronodüler KS bazen deriden kabarık olabilir ve eksofitik vasküler bir proliferasyon şeklinde görölür ve klinik olarak pyojenik granüloma ile karışır. Lümenleri eritrosit ile dolu, LANA-1 immünopozitiflik gösteren vasküler yapılar, ince bir stroma 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 izlenir (85).

- j. Ekimotik kaposi sarkomu;** Ekimotik KS olarak adlandırılan varyantta, intradermal KS proliferasyonuna yoğun eritrosit ekstrasvazasyonu eşlik eder. Ekstravaze eritrositlerin yoğun olması nedeniyle KS'nin tanısallık histolojik özelliklerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Ayırıcı tanıda, biyopsi prosedürünün kendisinin neden olduğu intralezyonel kanama yer alır. Klinik olarak, AIDS ile ilişkili KS'nin bu varyantı hemorajik, purpurik, ekimotik veya pitriyazis benzeri yamalar ile kendini gösterir (23).
- k. İntravasküler kaposi sarkomu;** Kısıtlı sayıda olgu bildirimi yapılmış olan intravasküler KS, intravasküler iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak desmin ve düz kas aktin ile lezyonun intravasküler olduğunun gösterilmesi tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda intravasküler papiller endotelyal hiperplazi, intravenöz pyojenik granülom ve intravasküler myoperisitom gibi intravasküler lezyonlar yer alır (23,86,87).
- l. Glomerüloid kaposi sarkomu;** Glomerüloid KS literatürde tek olgu olarak bildirilmiş bir alt tiptir. Histopatolojik olarak KS tipik özelliklerinin yanında damar içinde damar görünümü göstererek glomerül benzeri yapı oluşturan kapiller proliferasyon ile karakterizedir. Glomerül benzeri yapılarda eozinofilik globüler materyal ile dolu yuvarlak hücreler izlenir (88).
- m. Pigmente kaposi sarkomu;** KS iğsi hücrelerinin arasında granüler kahverengi melanin pigmentini fagosite eden makrofajların izlendiği nadir görülen bir histolojik alt tiptir. Bu pigmentin hemosiderin ile ayrımı Masson-Fontana boyası ile pozitif reaksiyon vermesi ve Pearl Prusya mavisi reaksiyonu ile negatif reaksiyon vermesi sayesinde yapılır. Ayırıcı tanıda malign melanom yer alır (88).
- n. Myoid nodül eşlik eden kaposi sarkomu;** şu ana kadar bildirilmiş tek olgunun mikroskopik incelemesinde nodüler evre morfolojisi gösteren KS lezyonunda az sayıda iğsi hücreden ve geniş eozinofilik sitoplazmalı, ince nükleuslu düz kas hücrelerini anımsatan hücrelerden oluşan nodüler agregatlar tespit edilmiştir. Myoid nodül olarak tanımlanan bu agregatların stromal myofibroblastların proliferasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (88).

o. Gerilemekte olan kaposi sarkomu; AIDS-KS olgularında Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) sonrası veya tüm KS olgularında kemoterapi sonrası lezyonun gerilemesiyle karakterize alt tiptir (89). Klinikte kırmızı-mor renkte görünen lezyonlar tedavi sonrası gerileyerek sarımsı-kahverengi maküler lezyon olarak izlenir. Histopatolojik olarak iğsi hücrelerin sayısının oldukça azalması ve/veya iğsi hücrelerin yok olması kritik bulgusudur. Tümörle ilişkili olmayan mikrovaskülarizasyonda artış, hemosiderin yüklü dermal makrofajların varlığı ve yüzeysel perivasküler lenfositik infiltratın varlığı gerilemekte olan KS’de gözlenen diğer önemli histopatolojik bulgulardır (23,88,90).

Tablo 2. Kaposi sarkomunda histolojik alt tipler

Tipik Kutanöz KS	Diğer Histolojik Alt Tipler
• Yama Evre • Plak Evre • Nodül Evre	• Anaplastik • Lenfanjiombenzeri • Lenfanjiektatik • Büllöz • Hiperkeratotik (Verrüköz) • Keloidal • Telenjiektatik • Mikronodüler • Pyojenik granülom benzeri • Ekimotik • İntravasküler • Glomerüloid • Pigmente • Myoid nodül eşlik eden • Gerilemekte olan

2.2.7. Tanı ve immünohistokimyasal belirteçler

Kaposi sarkomunda tanı; şüpheli lezyondan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesiyle konur (65,67). KS, birçok benign ve/veya malign vasküler neoplazm ve inflamatuvar bir süreç olan erken granülasyon dokusu gibi nontümoral tablolarla histopatolojik olarak karışabilir (71). KS lezyonları farklı antijenik yapılara sahip heterojen bir grup hücreden oluşmaktadır. Örneğin; KS'nin endotelial hücreleri hem lenfatik hem de vasküler immünofenotipleri ifade eder (91).

Bu farklı antijenik yapılar immünohistokimyasal belirleyiciler olarak tanı aşamasında önem kazanır.

2.2.6.1. İmmünohistokimyasal belirteçler

HHV-8 LANA-1: LANA-1 viral kromozumun konak hücre DNA'sına bağlanmasında önemli bir rol alan latent faz proteinidir. KS tanısında kullanılan sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek immünohistokimyasal belirleyicidir. Boyanma paterni noktalı nükleer boyanma tarzındadır. KS ayırıcı tanısında yer alan PG ve anjiyosarkom gibi tablolarla ayırımında LANA-1 kullanılabilir. Ayrıca erken evre lezyonlarda veya anormal yerleşimli lezyonların tanısını koymada yardımcı olur. LANA-1 tümör evresinden, klinik veya histolojik alt tipten bağımsız olarak tüm KS lezyonlarında pozitif izlenir (92,93).

CD31: Geniş spektrumlu CD31 hem endotelyal hem de içsi hücreli komponent tarafından transmembran glikoprotein olarak eksprese edilen endotelyal bir markerdir. Vasküler neoplazilerin tanısında kullanılır. Malign ve benign vasküler tümörlerde %90'ı aşan sensitivitesiyle endotelyal farklılaşmayı gösteren bir belirteçtir. Endotel hücrelerinin yanında makrofajlar tarafından da eksprese edilebilir. Birçok tümörün histopatolojik incelemesinde neoplastik hücrelere makrofajların eşlik ettiği görülmektedir. Bu nedenle CD31 pozitifliği saptandığında bunun makrofaj kaynaklı bir immunreaktivite mi yoksa neoplastik hücre kaynaklı mı olduğunun tespit edilmesi gerekir (94).

CD34: CD34 antijeni hematopoietik kök hücrelerin bir belirteci olarak tanımlanan bir transmembran hücre yüzeyi glikoproteinidir. CD34, kemik iliği hematopoietik kök hücreleri, endotelyal hücreler ve interstisyel dentritik hücreler tarafından eksprese edilir. CD34 endotelyal farklılaşma belirteci olarak kullanılabilen bir diğer belirteçtir. Vasküler tümörlerin tanımlanmasında kullanılabilir ancak vasküler tümörler için spesifik olmayan bir glikoproteindir. CD34, leiomyosarkom, soliter fibröz tümör/hemanjiyoperisitom, dermatofibrosarkom protuberans, gastrointestinal stromal tümör, periferik sınır kılıfı tümörü, epitelioid sarkom tarafından da eksprese edilebildiği için endotelyal diferansiyasyon belirleyicisi olarak tek başına kullanılması önerilmemektedir. Bu nedenle, CD34 tipik olarak endotelyal farklılaşmayı göstermek için CD31 ve FLI-1 gibi daha spesifik vasküler belirteçlerle

birlikte kullanılır (94). CD31 yumuşak dokunun endotelial tümörleri için daha spesifiktir. CD34 KS’de ileri evre lezyonlarda CD31’e oranla daha kuvvetli boyanma gösterir (93,95).

Friend Leukemia Virus İntegration-1 (FLI-1): Ewing sarkomunun/primitif nöroektodermal tümör (PNET) patogeneğinde yer alan ETS transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir. Normal dokularda arterial, ven ve lenfatik damarlarda endotelde FLI-1 immunreaktivitesi gözlenmiştir. Ayrıca endotelial diferansiyasyon için bir belirteç olarak ve benign ve malign vasküler tümörlerin tanımlanması için kullanılmıştır. Bu bağlamda FLI-1’in tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü diğer endotelial belirteçlerden daha fazladır (94).

D2-40: D2-40, podoplanin olarak bilinen transmembran glikoproteine bağlanarak etki eder. Podoplanin fetal testis germ hücrelerinde, glomerüler epitelyal hücrelerde (podositler), Tip 1 alveolar hücrelerde, koroid pleksus epitel hücrelerinde ve mezotelial hücrelerde saptanmıştır. Podoplanin ayrıca seçici olarak lenfatik endotelial hücrelerde eksprese edilir ve lenfatik damarların gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Arter, ven ve kapiller endotel hücrelerinde podoplanin üretilmediği için D2-40 ile reaksiyon vermezler. Vasküler tümörler arasında lenfatik endotelial diferansiyasyonun izlendiği ve podoplanin eksprese edilen lenfanjiyoma, hemanjiyoendotelial, Kaposi sarkomu ve anjiyosarkomların alt tiplerinde D2-40 immunreaktivitesi gözlenmiştir. Hemanjiyomlar, lenfatik endotelial kökenden olmadığı için D2-40 ekspresyonu görülmez. D2-40’ın schwannom, dermatofibrom, epitelyal malign periferik sinir kılıfı tümörü, folliküler dentritik hücre tümörleri gibi iğsi hücreli yumuşak doku tümörlerinde pozitifliği rapor edilmiştir (94).

Faktör VIII-rAg: Faktör VIII-rAg, CD31 ve CD34 gibi endotele spesifik belirleyiciler tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Faktör VIII-rAg damar endotelinden köken alan benign ve “borderline” tümörlerde yüksek sensitivite ile pozitiflik gösterir. Ancak KS tanısında ve özellikle anjiyosarkom ve anaplastik KS gibi yüksek dereceli vasküler tümörlerin ayırımında yetersiz kalır (95).

Lenfatik Endotelial Hyaluronan Reseptör-1 (LYVE-1): LYVE-1 ekspresyonu genellikle lenfatik damarlarda, lenf nodunda, karaciğer ve dalakta görülen endotelial proliferasyon ile sınırlıdır. D2-40, LYVE-1’e göre daha spesifik

bir lenfatik belirteçtir. D2-40 ve LYVE-1 anjiosarkomda da pozitiflik gösterebilir (93).

Claudin-5: Claudin-5, endotel hücrelerinde ve bazı epitel hücrelerinde eksprese edilen sıkı bağlantı proteinidir. Claudin-5, hemanjiyom, lenfanjiyom, hemanjiyoendotelyoma, Kaposi sarkomu ve anjiyosarkom dahil olmak üzere vasküler tümör vakalarının %95'inden fazlasında eksprese edilir (94).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü-3 (VEGFR-3), Prox-1 ve Bcl-2 pratikte çok kullanılmamakla birlikte KS'de eksprese edilen diğer immünohistokimyasal markerlardır. HHV-8 ile infekte tümör hücrelerinde apoptozu engelleyen bazı proteinlerin ekspresyonunda artış görülmekte ve Bcl-2 bu proteinlerin başında yer almaktadır (93,95).

Bunlara ek olarak işi hücreli karsinom, malign melanom, gastrointestinal stromal tümör gibi vasküler olmayan tümörlerin ayrımında, KS tanısında sensitivitesi ve spesifitesi düşük olsa da ayırıcı tanı için gerekli olan S-100 protein, pansitokeratin, c-Kit (CD117) vb. markerlar ile immünohistokimya panelini genişletmek yardımcı olabilir. KS'nin CD34'ü sıklıkla, CD117'yi ise nadiren ekspresyonu gastrointestinal stromal tümör ayırıcı tanısında güçlüğe neden olabilir (93,94).

2.2.6.2. Ayırıcı tanı

Kaposi sarkomunun morfolojik çeşitlilik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıya giren lezyonlar KS'nin histolojik alt tipine ve histolojik evresine göre değişir. Hasta değerlendirildiğinde; lezyonların klinik görünümü, hastanın HIV ile enfekte olması, immünsupresyon durumu vb. gibi risk faktörlerinin belirlenmesi patolog için yardımcı olacaktır (88).

Yama evresi KS için klinik ayırıcı tanıda kapiller malformasyonlar, deri vasküler tümörlerin birçoğunun erken evresi ve alt ekstremitenin venöz hipertansiyona sekonder değişiklikleri yer alır. Histolojik olarak yama evresi KS staz değişiklikleri, iyi diferansiye anjiyosarkom ve benign vasküler proliferasyonlar ve tümörlerden ayırt edilmelidir (65); hipertrofik skar dokusu, interstisiyel granüloma anulare gibi neoplastik olmayan inflamatuvar durumlar, targetoid hemosiderotik hemanjiom gibi benign vasküler tümörler, kutanöz fibröz histiositom, nörofibrom

gibi kutanöz iğsi hücreli tümörler yama evresi KS ile en çok karışan klinik tablolardır (74,96). Arada kalınan durumlarda HHV-8 immunekspresyonu KS tanısını destekler (65).

Plak evre KS, iğsi tümör hücrelerinin daha belirgin izlenmesi nedeniyle histolojik olarak en önemli ayırıcı tanısal değerlendirmeler arasında birçok iğsi hücreli ve vasküler neoplazm yer alır. Bunlar arasında kaposiform hemanjioendotelyom, iğsi hücreli hemanjiyom, orta derecede diferansiye anjiyosarkom ve kapiller hemanjiom yer alır. Bu tümörler CD31 ve CD34 gibi vasküler belirleyiciler ile pozitif boyanırken HHV-8 negatiftir. Kaposiform hemanjioendotelyom, sadece yenidoğan ve çocukluk çağı hastalığıdır. İğsi hücrelerden oluşan kısa fasiküller ve yarık benzeri vasküler lümenlerin görülmesi nedeniyle KS ile ayırıcı tanısı yapılması gerekir. KS'den belirgin lobüler yapısı ve plazma hücre infiltrat yokluğu ile ayrılır. KHE'de KS benzeri proliferatif damarların D2-40 pozitif boyanması tanıda güçlüğü neden olur. KS ve iğsi hücreli hemanjiomanın her ikisi de iğsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterizeyken KS'de kavernöz alanlar yoktur. Anjiyosarkom, endotelial atipi ve mitotik aktivite ile KS'den ayrılır (65,94,95).

Geç dönem KS hem klinik hem de histolojik olarak psödo- Kaposi sarkomu, yani kronik venöz yetmezlikle ilişkili Mali akroanjiodermatiti ve arteriyovenöz malformasyonla ilişkili olabilen Stewart-Bluefarb sendromu ile karışabilir. Bu reaktif, hiperplastik antiteler, KS'den bu hiperplazinin daha önceden var olan vaskülarite kaynaklı olması nedeniyle ayrılır. Geç evre KS lezyonları ayrıca histolojik olarak fibrosarkom ve leiomyosarkom gibi bir dizi vasküler olmayan iğsi hücreli sarkomla karışabilir. Bu durumlarda, CD31 immünoreaktivitesinin gösterilmesi, KS'nin vasküler farklılaşmasını doğrulamaya yardımcı olur.

Klinik olarak KS'yi taklit edebilen ancak histolojik özellikler temelinde kolaylıkla ayırt edilebilen diğer antiteler arasında kutanöz metastazlar, lösemia veya lenfoma kutis, venöz ve lenfatik malformasyonlar ve poliarterit nodoza ve eritema elevatum diutinumun kutanöz belirtileri yer alır (65).

Lenfanjiom benzeri KS, lenfanjioma sirkumskriptum, lenfödem, lenfanjioendotelyoma gibi benign lenfatik lezyonlar ve erken dönem anjiyosarkom ile karışabilir (23).

Piyojenik granülom benzeri KS, özellikle epidermis yüzeyinde ülserasyon izleniyor ise klinik ve histolojik açıdan lobuler kapiller hemanjiom ile ayırıcı tanıya girer. HHV-8 için immünopozitivitenin gösterilmesi önemlidir (85).

Intravasküler KS papiller endotelyal hiperplazi, intravasküler fasiitis, Dabska tümörü (papiller intralenfatik anjioendotelyoma) ile ayırıcı tanıya girer (87).

Anaplastik KS, histopatolojik olarak anjiosarkom, leiomyosarkom, iğsi hücreli rabdomyosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, fibrosarkom gibi yüksek dereceli sarkomlar ve amelanotik iğsi hücreli malign melanom, iğsi hücreli karsinomla ayırıcı tanıya girer (23).

Gerilemekte olan KS klinik ve histolojik açıdan pigmente purpurik dermatoz ile ayırıcı tanıya girer (95).

2.2.8. Tedavi

Kaposi sarkomunun tedavi yaklaşımında; tanımlanan dört ayrı klinik/epidemiolojik alt tipi, lezyonların lokalizasyonu, sayısı, yayılım hızı, viseral organ tutulumu, hastanın eşlik eden ko-morbid hastalıkları, hastanın tedaviye verdiği yanıt, HIV enfeksiyonu veya hastada immünosupresyon varlığı ve hastalık semptomları yer alır. Lokalize sınırlı hastalık için lokal tedaviler düşünülmelidir ve yaygın veya ağırlı kutanöz hastalık, viseral hastalık veya hızlı progresyon durumlarında sistemik tedaviler endikedir (97).

Kaposi sarkomunun klasik ve Afrika endemik varyantları için tedavi seçenekleri, gözlemden lokalize ve sistemik kemoterapiye kadar uzanır (97). Klasik KS küçük ve lokalize bölgeler ile sınırlı ise tedavide eksizyon ya da radyoterapi kullanılabilir (97). Ancak tanısall amaçlı ve tek lezyon dışında cerrahi eksizyon tercih edilmemelidir (65). Yama ve plak lezyonların tedavisinde kriyoterapi, fotodinamik terapi, intralezyonel vinblastin veya vinkristin, topikal alitretinoin, topikal imikimod ve lazer (Pulsed dye lazer ve Neodymium: Yttrium Aluminum Garnet lazer) tercih edilebilir (65,98-100).

Topikal ajanlardan imiquimod kremin, Afrika endemik ve klasik KS tedavisinde faz I ve faz II çalışmalarında, hastaların yaklaşık yarısında etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (101).

Radyoterapi lokalize hastalıkta; tedavi yanıtı oldukça hızlı ve etkili olduğundan tercih edilebilir. Özellikle ekstremitelerle sınırlı lokalize hastalıkta ve oral

KS de ön plana çıkar. Etkin bir tedavi yöntemi olsa da nüks görülebilmektedir. AIDS ilişkili KS’de radyoterapi sonrası nüks, KS’nin diğer klinik tiplerine kıyasla daha erken gözlenmiştir (102).

Hızlı ilerleyen KS (ayda 10 veya daha fazla yeni kutanöz lezyon gelişimi ile seyreden), pulmoner KS, semptomatik viseral tutulum ve ciddi lenfödemin izlendiği hastalarda sistemik kemoterapi endikasyonu doğar. Sistemik kemoterapide lipozomal antrasiklinler, paklitaksel, gemsitabin ve vinorelbin tek başına veya kombinasyon halinde; daha az sıklıkla vinkristin, etoposid ve/veya bleomisin kullanılabilir (103,104). İmmünmodülatör bir ajan olan interferon yüksek dozlarda etkili olmakla birlikte kullanımı yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (105).

Kemoterapötikler tek lezyonların tedavisinde intralezyonel olarak uygulanabilir. Vinkristin ve vinblastin düşük dozlarda uygulandığında lezyonun eritem ve kalınlığında azalma, yüksek dozlarda ülserasyon yaparak skar bıraksa da tümöral lezyonu yok ederken sistemik toksisite yapmaması nedeniyle iyi bir tedavi seçeneği olabilir (106).

Bevacizumab (anti-VEGF antikoru) gibi anjiyogenezi engelleyen sistemik tedaviler ve talidomid ve lenalidomid gibi vasküler proliferasyonu engelleyen immünomodülatörler de araştırılmıştır. İlave potansiyel terapiler, IL-12, tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin; imatinib, sorafenib) ve proteazom inhibitörleridir (örneğin; bortezomib) (104,107).

En kötü prognoza sahip klinik alt tip, yaygın kutanöz ve viseral organ tutulumu ile klinik seyir gösteren AIDS ilişkili KS’de HAART ile muhtemelen dolaylı olarak viral yükü azaltarak ve CD4 sayısını artırarak klinik iyileşme sağlanabilmektedir ve kılavuzlarda tedavide ilk seçenek olarak yer alır. Fakat kesin mekanizma belirsizdir (65). Yaygın hastalıkta HAART tek başına yetersiz kalmakta; tedavinin kemoterapi (paklitaksel, doksorubisin) ile kombinasyonu önerilmektedir. İnterferon alfa 2a ise antiretroviral tedavi alan lokalize sınırlı KS hastalarında tercih edilebilir (67). Antiretroviral tedavi ile KS’nin insidansında düşüş sağlanmıştır (67,108). Sınırlı kutanöz tutulum ile seyreden AIDS ilişkili KS’de topikal tedavi ajanı olarak alitretinoin jel denenmiş ve faz 3 çalışmasında kontrol grubunda göre üstünlüğü gösterilmiştir (109).

İyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS'de, KS'deki iyileşme ile greft reddi gelişme riski arasındaki dengeyi sağlamak özel bir terapötik zorluk teşkil etmektedir. Yapılan çalışmalar siklosporinin, mTOR inhibitörleri (sirolimus) ile değişimi, hastayı nakil reddinden korurken; KS'nin gerilemesini sağladığı göstermiştir. İyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS, diğer KS formlarında kullanılan geleneksel lokal ve sistemik tedavilere de yanıt verir (65).

İmmünsüpresyonun potansiyel olarak tersine çevrilebilir olduğu KS formları olan hastalarda birinci basamak yaklaşım, bağışıklık sistemini güçlendirmektir; örneğin, AIDS ile ilişkili KS'li hastalarda HIV'in HAART ile tedavisi, T0 tümörlerin gerilemesine neden olabilir. Benzer şekilde, iyatrojenik KS'li hastalar, immünsüpresyon seviyesi düşürülerek veya kullanılan immünosupresif ajanlar değiştirilerek (örneğin, kalsinörin inhibitörleri, rapamisin gibi PI3K-AKT-mTOR yolu inhibitörleri ile değiştirilerek) tedavi edilebilir. Bununla birlikte, iyatrojenik KS'li hastalarda immünsüpresyonun azaltılması, greft reddi riski taşıyabilir. İmmün sistemi hedef alan ajanların yetersiz kaldığı hastalarda tümörlere yönelik tedaviler gereklidir. AIDS ile ilişkili KS'nin klinik yönetimi için elde edilen kanıtlar sınırlıdır. KS'nin diğer formlarına sahip hastaların tedavisine yönelik klinik yaklaşım, deneme verilerinden ziyade genellikle küçük retrospektif vaka serilerine ve klinisyen deneyimine dayamaktadır. Örneğin; klasik KS'de prospektif olarak tasarlanmış faz II çalışmaları kısıtlıdır, genellikle az sayıda hasta içerir ve nadiren prospektif olarak randomize edilir. Klasik KS hastalarını tedavi etmek için tümöre yönelik tedavilerin seçimi, lezyonların sayısına ve anatomik dağılımına, hastalığın ilerleme hızına ve diğer komorbiditelerin ciddiyetine bağlıdır (110,111).

2.3. Hemanjiyom

Hemanjiyomlar endotelyal hücre hiperplazisi ile büyür. Gerçek neoplazmalar olmayan ancak embriyogenez ve vaskülogenezdeki disfonksiyonun neden olduğu vasküler morfogenezin lokalize kusurları olan vasküler malformasyonlardan ayırt edilmelidir (112). Yunanca "oma" eki, bir tümörün hücresel çoğalması anlamına gelir ve bu nedenle hemanjiyom terimi, malformasyonlar için kullanılmaz (113). Hemanjiyomlar tüm bebeklerin %12'sinde görülür. Kızlarda, beyazlarda, prematüre bebeklerde, ikizlerde daha sık görülür ve genellikle anne yaşı daha yüksek olan

annelerden doğar (112). En sık olarak baş ve boyun bölgesinde (%60), ardından gövde (%25) ve ekstremitelerde (%15) görülürler. İnfantil Hemanjiyom (İH) ve Konjenital Hemanjiyom (KH) olarak 2 gruba ayrılır (113-115).

İnfantil hemanjiyom (eski terim juvenil hemanjiyom), yaşamın ilk 8 haftasında bir renk değişikliği veya telenjektazi alanı olarak ortaya çıkar. Lezyon, erken çocukluk döneminde 6-12 ay boyunca hızlı bir proliferatif faz sergiler ve kabarık, parlak kırmızı bir tümöre dönüşür (çileği andırır, eskiden çilek hemanjiyomu olarak adlandırılırdı). Ortalama 1 yıl süren proliferasyon fazından sonra involüsyon fazına giren hemanjiyomların %50'si 5 yaşında, %90'ı 9 yaşında regrese olur (116-118). Hemanjiyomun gerileme fazı bittikten sonra deri tamamen normale dönebilir veya %40'ında ya skarlaşma, kırışma, telenjektazi ya da gevşek fibro-yağ dokusu oluşumu görülebilir (115,117,118). İH'ler fokal, segmental ve belirsiz olarak gruplandırılabilir. Fokal İH'ler, embriyolojik füzyon alanında meydana gelme eğiliminde olan lokalize tümör benzeri lezyon olarak ortaya çıkan en yaygın varyanttır. Segmental İH'ler, coğrafi segmental dağılım gösteren düz plak benzeri daha büyük lezyonlardır. Belirsiz İH'ler, hem fokal hem de segmental İH'lerin özelliklerini gösterir (117). Renk, lezyonun derinliğine göre değişir; parlak kırmızı (yüzeysel), mor, mavi veya normal ten rengi (derin) olabilirler (114,116,117).

Konjenital hemanjiyomlar, klinik olarak doğumda tamamen gelişmiş lezyonlar olarak bulunur veya yaşamın ilk yılında hızla involüse olur ya da asla involüsyon göstermeyebilir. Bu lezyonlar proliferatif faz göstermezler ve doğumdan sonra büyümmezler (117,118). Gerileyen tipte konjenital hemanjiyomlar doğumda ya kaba telenjektazili kırmızı-mor renkli plaklar ya da düz menekşe rengi lezyonlar şeklinde veya çok sayıda küçük telenjektazi içeren soluk renkli, kabarık grimsi bir tümör olarak bulunurlar. Gerileyen tipte konjenital hemanjiyomlar hızlı bir gerileme evresinden geçer ve 12-18 aylıkken tamamen kaybolur (117,118). Gerilemeyen tip konjenital hemanjiyomlar da doğumda mevcuttur, belirgin bir şekilde üstlerinde kaba telenjektazi ve periferik beyazlama bulunan pembe veya mor renkli plak

benzeri lezyonlar olarak görünür. Gerilemeyen tip konjenital hemanjiyomlar bir gerileme fazı göstermez ve çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyür (117,118).

Yumuşak doku hemanjiyomlarının yanı sıra, bilimsel literatürlerde merkezi hemanjiyomlar (kemik hemanjiyomu) ve kas içi hemanjiyomları da bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve birçok araştırmacı, bu tür lezyonların tümü olmasa da çoğunun gerçek neoplazmalardan ziyade vasküler malformasyonlar olduğuna inanmaktadır (119).

2.4. Piyojenik Granülom

Piyojenik granülom, cilt ve mukoza zarları gibi dokularda ortaya çıkan yaygın, iyi huylu bir vasküler tümördür (120). Bu tanım için bilimsel olarak doğru terimin lobüler kapiller hemanjiyom olduğu savunulmaktadır (121).

Lezyon kabaca soliter, kırmızı, çok kırılğan olan saplı bir papül olarak görünür. Daha seyrek olarak, sapsız bir plak olarak da ortaya çıkabilir. Genellikle ülserasyona uğrayan bir yüzey ile hızlı ekzofitik büyüme gösterir. Sıklıkla kutanöz veya mukozal yüzeylerde görülür. Ayrıca yaygın olarak ağız boşluğu içinde görülür. Nadiren, gastrointestinal sistem içindeki diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir. Hamilelik sırasında ağız içi mukozada, özellikle diş etinde meydana geldiğinde, genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde granüloma gravidarum, gebelik granülomu veya epulis gravidarum olarak adlandırılır (122). Literatürde, oral kontraseptif ilaçlarla tedavi gören bir hastada çok sayıda yayılmış lezyonlar geliştiği bildirilen bir vaka ve böbrek nakli sonrası lezyonların geliştiği bir rapor vardır (123,124).

Piyojenik granülom her yaşta görülebilir. Hastalığın epidemiyolojik paterni hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bir derlemede, insidansın yaşamın ikinci on yılında zirve yaptığı ve erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (125). Bununla birlikte, bu derlemede mukozal lezyonlar kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğu, ayrıca bu kohortta ağırlıklı olarak yaşamın dördüncü dekadında görüldüğü bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada, erkeklerin kadınlara oranı 1'e 1,2 olarak bildirilmiştir (126). Tek başına düşünüldüğünde, mukozal piyojenik granülom erkeklerde

herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Karşılaştırıldığında, kadınlarda çoğu vaka 40 yaşından önce ortaya çıkmıştır (126). Bir pediatrik çalışmada, tanı anındaki ortalama yaşı 6 ila 10 yıl arasında, erkeklerin çoğunlukta olduğu bildirilmiştir (127).

2.5. Yeni Nesil Biyobelirteçler

Yaklaşık 150 yıl önce, malign doku örneklerindeki lökositler Rudolf Virchow adlı patolog tarafından tespit edilmiştir (128). İnflamasyon birçok malignitenin gelişmesi ve progresyonunda hayati bir role sahiptir. Yapılan araştırmalar, tümörün inflamatuvar mikro çevresi ve indüklediği sistemik inflamatuvar cevap arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. Tümör içerisinde T hücrelerinin gösterilmesi belirgin lokal immün cevabın varlığını gösterir (129). Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir (130). Son yıllarda, NLO ve TLO dahil olmak üzere birçok belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır (131).

2.5.1. Nötrofil lenfosit oranı (NLO)

İnflamasyon, organizmanın endojen veya eksojen uyaranlara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli olan fakat spesifik olmayan yanıtıdır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel hasarı tamir etmek, hücre artıklarını ve yabancı cisimleri temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkilerin önüne geçmektir. İnflamasyonun vasküler ve hücresel yanıtları, plazma hücrelerinden çıkan ve inflamatuvar bir uyarı ile meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkar. Bu kimyasal mediyatörler bir arada veya sırayla etki ederek inflamatuvar yanıtı başlatırlar. İnflamasyon ve tamir, vücudun iç içe geçmiş savunma mekanizmalarıdır. İnflamatuvar etkeni yok etmeye, vücuttan uzaklaştırmaya, inflamasyonu sınırlandırarak hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışırlar. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz gerekse enfeksiyöz olmayan birçok farklı mekanizma ile olsa da bu uyaranlara verilen yanıt aynıdır.

İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzdaki lökosit-lenfositler kilit rol oynar (132,133).

Dolaşımda polimorf nükleer lökositler olarak da adlandırılan nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmakta ve inflamatuvar reaksiyonların erken fazında ön plana çıkmaktadır. Nötrofillerin spesifik granülleri lizozim, kollagenaz ve elastaz, azurofilik granülleri ise enzimler, defensin ve katelisin gibi mikrobiyal granülleri içermektedir. Antimikrobiyal aktivitenin yanısıra farklı hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin uyarılması ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlamada rol oynar (134).

Lenfositler farklı antijenik determinantlara karşı klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri eksprese eden edinsel immun yanıt hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiliteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı fonksiyon, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunur. B lenfositleri antikör üretiminden sorumludur ve olgunlaşmaları erken dönemde kemik iliğinde gerçekleşir. Hücrel immuniteden sorumlu olan T lenfositleri kemik iliğinden köken alır ve timusta olgunlaşma sürecini tamamlar (135,136).

Son yıllarda organizmadaki inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin stres gibi bir uyarana karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (130,137).

Doku yıkımı sırasında aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimlerin salınımına yol açarlar. İnflamatuvar yanıt süresinde, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler izlenir. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLO'nun inflamatuvar yanıtı gösteren basit bir belirteç olduğu öne sürülmektedir. NLO'nun prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanların başında kardiyovasküler sistem hastalıkları gelmektedir. Lökosit sayısı ve oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Buna paralel olarak kalp yetmezliğinde, stabil angina pectoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olarak kabul edilmektedir (138,139). Relatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter

by-pass grefti ve kronik kalp yetmezliğinde NLO prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (139,140).

Nötrofil lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile takipli hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLO'da artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir belirteç olarak kabul görmüştür (141). Yapılan çalışmalarda parankim lezyonu olan, serebral ven trombozlu hastaların erken dönem nötrofil değerleri ile NLO, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Buna göre serebral ven trombozu olan hastalarda başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmış olup bu ilişki tedavi ve prognoz açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir (142).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLO'nun atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak pratikte kullanılmaya başlanmıştır (143,144).

Literatür incelendiğinde ankilozan spondilit, gastroözefagial reflü, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan psödoeksfoliyasyon sendromu gibi hastalıklar üzerinde NLO'nun prognostik değeri araştırıldığı çalışmalar görülmüştür. Ancak bu hastalık gruplarında prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yeni araştırmalarda immün sisteminin önemli üyelerinden olan lenfosit sayısının düşüklüğünün kanser prognozunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (145). Yapılan araştırmalarda NLO yüksek olan kanser hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu, sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle lenfosit sayısı artışı için bazı yaşamsal değişiklikler ve çalışmalar başlatılmıştır. NLO'nun birçok klinik durumda sağkalımı öngörmeye yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıt göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği gösterilmiş (145,146). Yine NLO akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam sağ kalımla orantılı olduğu tespit edilmiştir (147,148).

Nötrofil lenfosit oranı inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren, periferik kandan kolaylıkla elde edilebilen bir parametre olarak kullanılabilir. Özellikle immun süreçlerin aktif olduğu ve immuniteye bağlı spontan regresyonların saptandığı melanom, KS, renal hücreli karsinom gibi hastalıklardaki rolü araştırma konusudur.

2.5.2. Trombosit lenfosit oranı (TLO)

Trombosit lenfosit oranı, NLO ile karşılaştırıldığında inflamasyonun daha hassas bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kötü prognoz ve artmış trombositler veya bunların lenfositlere oranındaki yükseklik, kanserli hücrelerinin neden olduğu inflamatuvar süreçle açıklanabilir. Trombositozun, bazı kanserlerde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (149,150). Lenfositler de tümör gelişimini önlemede ve immun bağışıklıkta büyük bir rol oynar. Kanser ilişkili inflamasyon, düzenleyici T hücreleri ve kemokin aktivasyonunun desteğiyle tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlanan, anti-tümör bağışıklığın baskılanmasına neden olur. Meme kanseri ve melanomda, tümörle infiltre lenfositlerin önemli bir prognostik faktör olduğu, yüksek seviyelerin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (151,152). Öte yandan, lenfositopeninin, pankreas kanseri ve diğer mide-bağırsak hastalığı olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153,154).

Sonuç olarak, trombosit sayısı ve TLO, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametre olarak klinik pratikte kullanılabilir.

2.5.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV) fizyolojisi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan tam kan sayımı ölçümü sırasında bakılabilir. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu gösteren bir parametredir. Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür (155). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre) olarak kabul edilir (ortalama 6,5fL) (155).

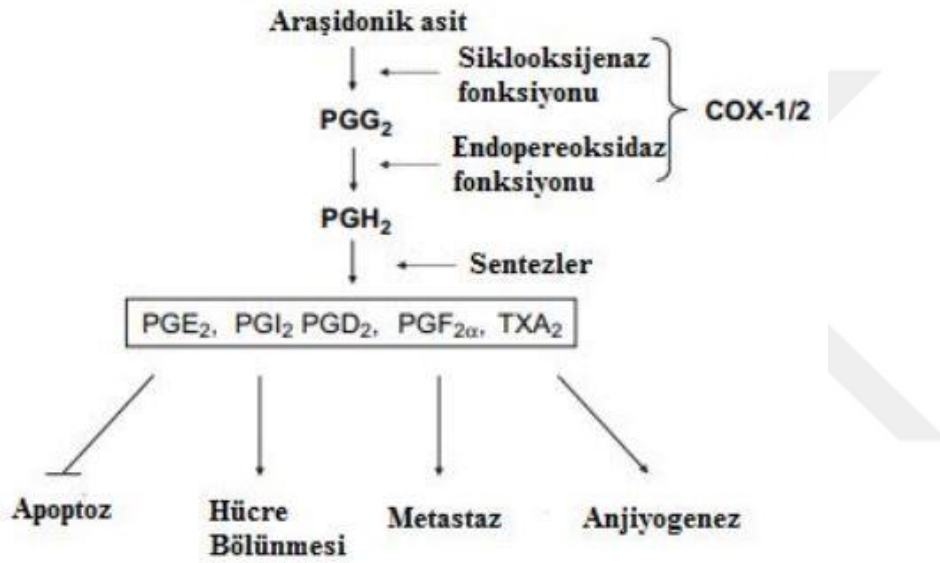
Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Artmış MPV, trombopoetik strese karşı megakaryositik büyüme artışıyla ilişkilidir. Büyük boyuttaki trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (156). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır. Bu heterojenite dolaşım sisteminde geçirdiği süreç ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (157). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositoz görülür (158).

Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimini gösterir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (159).

2.6. Siklooksijenaz (COX) Ailesi

Antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı düzenli olarak kullanılan NonSteroid Anti-İnflamatuvar İlaç (NSAID)'ların kanser önleme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (160,161). Bu ilaç ailesi, siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini baskılamaktadır. Siklooksijenaz enzimleri, eikozanoid grubundan prostanoidlerin yağ asitlerinden sentezlenmesinde rol oynarlar. Prostanoidler genel olarak 3 sınıfta toplanır: prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar. Her üç grup da inflamatuvar yanıt oluşumunda rol alır. COX enzimleri, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoforma sahiptir. İkibinli yılların başında COX1'in ek varyantı olan ve insanlarda fonksiyonel olmayan COX-3 izoformu keşfedilmiştir. COX-1 yaygın olarak vücutta eksprese edilir. COX-2 ise normal koşullarda zorlukla tespit edilebilir ancak inflamatuvar yanıt olarak artan makrofaj, mitojenik ajanlar, sitokinler, büyüme faktörleri gibi uyaranlarla indüklenir. Daha sonraki araştırmalar, COX-2'nin aynı zamanda beyin veya böbrek gelişimi, gastrik mukoza da dahil olmak üzere çeşitli dokularda bazal seviyelerde yapısal olarak eksprese edildiğini göstermiştir (162-164).

Siklooksijenaz izoformları, araşidonik asitten prostaglandin G/H (PGG₂/PGH₂) sentezini katalize eder ve bu prostaglandinler daha sonra hücre tipine bağlı olarak PGD₂, PGE₂, PGF₂, prostasiklin (PGI₂) veya tromboksan A₂ (TXA₂) gibi kararlı formlara dönüştürülür. Bu prostaglandinler; hücre bölünmesi, metastaz ve anjiyogenezi teşvik ederek ve apoptozu inhibe ederek artan tümör büyümesine yol açar (Şekil 4) (165). COX-2 aktivitesinin geleneksel NSAID'ler tarafından inhibisyonu, bu aktiviteleri bloke edebilir.



Şekil 3. Kanser gelişiminde siklooksijenaz-2 (COX-2) yolağı (165)

Siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu, farklı yan etkilere neden olabilecek prostaglandin aktivitesine neden olabilir. COX-1 çoğunlukla gastrointestinal sistemde eksprese edildiğinden, NSAID'lerin bağırsak yan etkileri, seçici COX-2 inhibitörleri kullanılarak azaltılabilir.

Çok çeşitli COX-2 inhibitörleri (coxib'ler) piyasaya sürülmüştür. Klinik onay ve kullanımdan kısa bir süre sonra, bu ilaçların çoğu ortaya çıkan yeni yan etkiler nedeniyle geri çekilmiştir. Seçici COX-2 inhibisyonu, GI ile ilişkili patolojileri kısmen azaltmıştır, ancak kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmaktadır. Kan pıhtılaşmasının düzenlenmesinde COX enzimlerinin

etkisi önemlidir: trombositlerdeki COX-1, TXA2 üretir ve endotelial hücrelerdeki COX-2 ise PGI2 üretir ve trombotik / anti trombotik aktiviteler arasında bir denge kurar (166). Enzimlerden birini hedef alan ilaçlar bu dengeyi değiştirebilir, kanamalara veya tromboza neden olabilir. Bu bağlamda, vasküler endotelde bulunan COX izoformu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hücrelerde prostasiklin salınımından sorumlu olan enzimin COX-2 yerine COX-1 olduğu gösterilmiştir (164). Tüm bu bulgular, COX-2 inhibitörlerinin yan etkileri üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiği anlamına gelmektedir.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kanserdeki rolünü belirlemek amacıyla, ilk olarak kolorektal kanserler üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Kolorektal kanser hastalarında indüklenebilir COX enzimi olan COX-2'nin yüksek olduğu bulunmuş ve erken polip oluşumlarının öncesinde COX-2 indüksiyonu görülmüştür (167). NSAID'lerin düzenli kullanımının, çoğunlukla COX inhibisyonu ile kolorektal kanser oluşumunu %30-50 azalttığı bildirilmiştir ancak daha sonraki çalışmalar COX-2 inhibitörlerinin COX'tan bağımsız yollarda da etki edebileceğini göstermiştir (160,168). Bu çalışmalar diğer birçok kişi tarafından prostat, meme veya akciğer kanserleri gibi farklı kanser türlerinde de doğrulanmıştır (169,170).

COX-2 ekspresyonu ile ilişkili PGE2 artışının tümör oluşumu üzerine etki ettiğine dair güçlü kanıtlar bulunmasından dolayı hücre döngüsünün düzenlenmesi, proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozun indüklemesinde görev alan moleküler aşağı akış (downstream) efektörlerin hedeflenmesi ile olası yan etkiler azaltılabilir.

2.6.1. COX-2/PGE2 sinyal yolağı

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların olumsuz yan etkilerini önlemek ve antikanserojen özelliklerini daha iyi tanımlamak için özellikle proliferasyon, hücre döngüsü ve apoptozda COX-2 ile ilgili sinyal yollarını netleştirmek önemlidir. Antikanserojen etkilerinin çoğu COX2/PGE2 düzenlemesi ile sağlandığından, istenmeyen yan etkileri azaltmak için umut verici bir yaklaşım olabilir. PGE2, moleküler aşağı akış (downstream) efektörleri olarak bilinen, membran üzerinde her biri farklı sinyal sistemleri başlatan 4 farklı G-protein bağlı reseptörünü (EP1, EP2, EP3 ve EP4) hedeflemektedir. EP1 reseptörü, Gαq protein alt birimine bağlanır ve

fosfolipaz C (PLC) yoluyla fosfoinositid sinyalini aktive eder. PLC, ikincil haberciler olan inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretmek için fosfatidilinositol 4,5 bifosfat (PIP2)'ı hidrolize eder. Bu sinyal yolu, PLC / IP3 yoluyla hücre içi kalsiyumu düzenler ve DAG yoluyla protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. Klinik gözlemler EP1 ve kanser arasında kesin bir korelasyon olduğunu desteklemez. Bununla birlikte, PLC'nin aktivasyonu sonunda PKC'nin aktivasyonuna yol açtığından, mitojenle aktive edilmiş protein (MAP) kinaz, nükleer faktör-kappaB (NFκB) veya Bcl2 / Bad pro-apoptotik yolları üzerinden gen transkripsiyonu etkilenecektir (171-173). EP1'in ayrıca UVB veya kimyasal olarak indüklenen cilt kanserlerinin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. UVB ile indüklenen yassı epitel hücreli karsinomlar, sağlıklı cilde göre daha yüksek düzeyde EP1 ekspresyonu göstermektedir (174). Bu sonuçlara uygun olarak, seçici bir EP1 antagonistinin lokal olarak uygulanması UVB ile indüklenen tümörlere karşı koruma sağlamaktadır (175).

EP1'in tümör oluşumunda ikincil bir rolü var gibi görünse de, EP2-EP4 reseptörleri ana kanser sinyal yollarını etkilemektedir. EP2 tarafından aktive edilen Gs-cAMP-ERK sinyali veya EP4 tarafından aktive edilen Ras/MAPK/ERK sinyali gibi ikincil mesajlaşma sistemleri farklılaşma, hücre hayatta kalması, hücre büyümesi veya çoğalması ve apoptoz gibi hücre fonksiyonları etkileyebilir. EP2 ayrıca Axin ve APC ile birlikte PI3K/Akt sistemi aracılığıyla çalışır ve sitoplazmada fosforlanmamış a-katenin formunun birikmesine yol açar. Sonuç olarak, hücre proliferasyonu, hayatta kalma veya anjiyogenez sağlamak için transkripsiyon faktörleri tarafından başlatılan bir dizi olay olacaktır (171).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PGE2 ve pankreas kanseri hücrelerinde obezitenin etkilerini iyileştirmede insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)/Akt/mTORC1 sinyal yolağı arasında ilginç bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Çalışma, PGE2 ile uyarılan mTORC1 aktivasyonunun Akt yoluyla değil, daha çok EP4/cAMP/PKA ve EP1/Ca²⁺ yollarının işbirliği etkisi ile gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (176). EP2, pozitif olarak ve EP3 ise negatif olarak heterotrimerik Gproteinleri G_s veya G_i'nin aracılığıyla adenilat siklazı negatif olarak düzenler. Sonuçta protein kinaz A'nın aktivasyonu/deaktivasyonu, sırasıyla Bad'in fosforilasyonu veya siklin D1, COX-2 ve VEGF'nin aktivasyonu ile ilişkili olan

fosforilasyon yoluyla CREB ve ERK1/2'nin transkripsiyon faktörü aktivitelerini değiştirir. EP4 adenilat siklazın aktivasyonuna, cAMP oluşumuna, MAPK sinyalleşmesinin aktivasyonuna ve CREB aktivasyonunun sonlanmasına yol açar. Bu da Bcl-2 düzeylerinde artışa ve p53 kaynaklı apoptozun inhibisyonuna neden olur (177,178).

2.6.2. COX-2 ve kaposi sarkom ilişkisi

HHV-8 ile ilişkili tümörler ve enfeksiyonlar, KS ve diğer neoplazmalarda anjiyogenezi, hücre sağkalımını ve proliferatif aktiviteyi düzenleyen COX ekspresyonunu indükler (179). Yapılan bazı çalışmalarda, KSHV ile enfekte olmuş dermal endotel hücrelerinde COX'in aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (37). Yakın zamana kadar COX-2, COX'in indüklenebilir tek formu olarak kabul edilirken, COX-1'in, normal dokularda nispeten sabit bir seviyede eksprese edilen COX'in temel formu olduğu varsayılmıştır (18,180,181).

Bazı araştırmalar, COX-1'in tüm epitel hücrelerinde normal epidermis boyunca eşit şekilde dağıldığını, ancak COX-2'nin bulunmadığını veya epiderminin yüzeysel tabakasının epitel hücrelerinde nadiren tanımlanabildiğini göstermiştir (182). Bu nedenle çoğu çalışma, premalign lezyonlar ve meme karsinomu, prostat, deri kolorektum, akciğer, mesane ve mide gibi kanser dahil olmak üzere yalnızca neoplastik dokulardaki COX-2 ekspresyonuna odaklanmıştır (18,181,183). Bu çalışmalar, COX-2 ekspresyonunun inflamasyondan kansere gelişim için itici güç olabileceği veya daha büyük olasılıkla kronik inflamasyon senaryosunda kanser gelişimini artırmada patojenik bir faktör olabileceği gerçeğiyle tutarlıdır. Ayrıca, deneysel çalışmalar herpes virüsü ile ilişkili tümörlerde ve enfeksiyonlarda COX-2 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (184-187). KS ile ilgili olarak, COX-2, neoanjiyogenezi, proliferatif aktivite, integrinlerin ekspresyonunun düzenlenmesi, matris metaloproteinazlar, p53 ve bcl-2 dahil olmak üzere bazı patogenetik mekanizmalarda yer alan temel bir faktör gibi görünmektedir (179).

Bununla birlikte, COX-2 ifadesinin COX'in indüklenebilir formu olduğu ve COX-1'in sadece fizyolojik fonksiyonlarda yer alan kurucu form olduğu şeklindeki basite indirgenmiş fikir, muhtemelen çok daha karmaşık bir çerçevenin örneğidir.

Aslında, çeşitli araştırmalar, COX-1'in de belirli durumlarda tümör oluşumunu teşvik edebileceğini göstermiştir (188-190). Ek olarak, diğer araştırmalar, COX-1'in aşırı ekspresyonunu ve bazı tümör tiplerinde iki COX izoformu arasında etkileşim mekanizmalarının ortaya çıktığını göstermiştir (191-194).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Etik Kurul İzni

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 01/11/2021 tarihli 2021/224 sayılı kurul kararı ile onaylandı (Ek-1).

3.2. Çalışmanın Örneklemi

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2012-2022 yılları arasında biyopsi örneği alınan Kaposi sarkomu tanılı 37 hasta ve ayırıcı tanıda Kaposi sarkomu ile karışıp HHV-8 immunohistokimyasal olarak çalışılan 37 vaka dahil edildi. Patolojik olarak Kaposi sarkomu tanısı alan, kesitleri COX-2 ve CD34 boyası ile optimal boyanan olgular ve klinik ve patolojik olarak Kaposi sarkomu ile karışan vasküler ve nonvasküler dermatozlar kontrol grubu olarak dahil edildi. Patoloji arşivinde biyopsi materyali olmayan, optimal kesit elde edilemeyen, parafin blokları bulunmayan, klinik ve tam kan bulgularına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin arşivdeki parafine gömülmüş deri örneklerinden kesitler hazırlayarak histokimyasal inceleme ile COX-2, HHV-8, CD34 protein miktarlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalara ait demografik ve klinik bilgiler ile ilgili veri toplamak için Düzce Üniversitesi Hastanesi Veri Tabanı Bilgi Sistemi kullanıldı. Hastaların biyopsi alındığı döneme ait yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, MPV), üre ve kreatinin değerleri kaydedilerek, NLO ve TLO değerleri hesaplandı.

3.3. Parafin Bloklardan Kesitlerin Hazırlanması

%10'luk tamponlu formaldehitte tespit edilmiş dokular, takip işlemlerinin ardından parafine gömülüp 6 µm lik kesitler elde edildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem

Otomatik Ventana Benchmark cihazı ile COX-2 (Thermoscientific), CD34(Cell Marque) ve HHV-8(Zeta Corporation) antikorları kullanılarak preperatlar boyandı.

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

COX-2, CD34 ve HHV-8 antikorlarının her birinin ayrı ayrı boyanma özellikleri değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yonteme göre hazırlanan örnekler binoküler mikroskopta incelendi. İmmünohistokimyasal reaksiyonun değerlendirilmesi hücrelerin boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi dikkate alınarak gerçekleştirildi.

COX-2 için sitoplazmik değerlendirme yapıldı. Boyanma yoğunluğu 0 (boyama yok), 1 (düşük yoğunluk), 2 (orta yoğunluk) ve 3 (yüksek yoğunluk) olarak derecelendirildi. Pozitif hücre yüzdesi skoru 0 (<%5 pozitif hücre), 1 (%6-25 pozitif hücre), 2 (%26-50 pozitif hücre), 3 (%51-75 pozitif hücre) ve 4 (>%75 pozitif hücre) olarak değerlendirildi. Yoğunluk ve yüzde puanlarının çarpılması ile 0 (negatif), düşük (1-4) ve yüksek (6-12) şeklinde son boyama skoru hesaplandı (195).

CD34 için sitoplazmik değerlendirme yapıldı. Boyama yoğunluğuna göre düşük (low) ve yüksek yoğunluk (high) olarak derecelendirildi.

HHV-8 için sitoplazmik değerlendirme yapıldı. Boyanma yoğunluğu düşük yoğunluktan yüksek yoğunluğa kadar (1-2-3-4) derecelendirildi. Boyanma yüzdesi %0-25 alan skoru 1, %25-50 alan skoru 2, %50-75 alan skoru 3, %75-100 alan skoru 4 olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi (alan) puanlarının çarpılması ile son boyama skorları hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Hesaplamalarda SPSS for Windows paket programı 22.0 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov normallik testi ve basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart

sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Independent Sample T Testi ve One-Way Anova Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanlar kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu durumda farkı yaratan grubu bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi kullanıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analiz Sonuçları

Çalışmaya patolojik olarak KS tanısı almış 37 hasta ve ayırıcı tanıda KS ile karışık HHV-8 immunohistokimyasal olarak çalışılmış 37 vaka kontrol grubu olarak dahil edildi.

Kaposi sarkomu hastalarının 27'si (%73,0) erkek, 10'u (%27,0) kadındı. Kontrol grubundaki vakaların 17'si (%45,9) erkek, 20'si (%54,1) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,018) (Tablo 3).

Kaposi sarkomu hastalarının yaş ortanca değeri 80 (min:35-max:90) yıl, kontrol grubundaki vakaların yaş ortanca değeri 48 (min:16-max:95) yıldır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta (n=37)	Kontrol (n=37)	p
Cinsiyet (n/%)	Erkek	27 (73,0)	17 (45,9)	0,018*
	Kadın	10 (27,0)	20 (54,1)	
Yaş (yıl)	Ortanca (Min-Max)	80 (35-90)	48 (16-95)	<0,001**

n: Sayı, *Pearson Ki-kare Testi, **Mann Whitney U Testi

Kaposi sarkomu hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4’de yer almaktadır.

Kaposi sarkomu hastalarının lezyon evresi değerlendirildiğinde; 19’u (%51,4) tümör evresinde, 8’i (%21,6) plak evresinde, 10’u (%27,0) yama (patch) evresindeydi.

Tablo 4. Kaposi sarkomu hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Yaş	Cinsiyet	Evre	WBC (10 ³ /µl)	MPV (fl)	NLO	TLO
1	82	Erkek	Yama	7,5	10,8	1,00	44,38
2	79	Erkek	Yama	6,83	11,5	6,90	61,90
3	89	Erkek	Tümör	508,0	9,1	3,00	204,69
4	89	Erkek	Tümör	6,4	7,8	1,92	103,43
5	69	Erkek	Tümör	7,0	8,4	1,26	98,91
6	86	Erkek	Yama	7,18	10,6	1,78	94,50
7	65	Erkek	Tümör	5,2	7,8	1,40	128,50
8	94	Erkek	Tümör	11,2	9,2	6,53	197,46
9	89	Erkek	Tümör	8,8	8,3	2,49	93,42
10	73	Erkek	Yama	16,4	7,5	1,87	111,97
11	80	Erkek	Yama	7,7	9,0	1,79	69,04
12	81	Erkek	Tümör	5,87	6,53	4,75	182,65
13	71	Erkek	Tümör	7,9	9,0	0,24	11,99
14	81	Erkek	Plak	6,1	8,1	2,31	175,74
15	80	Erkek	Plak	9,6	9,8	4,73	124,65
16	81	Erkek	Plak	7,2	11,8	2,68	91,08
17	87	Kadın	Tümör	6,8	7,1	1,75	143,00
18	59	Erkek	Tümör	8,3	7,4	2,75	159,50
19	74	Kadın	Tümör	4,29	8,9	1,74	211,74
20	83	Erkek	Tümör	8,0	7,9	4,07	204,29
21	82	Kadın	Tümör	7,6	7,9	0,78	89,21
22	37	Erkek	Plak	7,0	6,9	0,67	86,06
23	86	Erkek	Yama	7,7	6,8	3,46	215,00
24	71	Erkek	Plak	5,0	9,4	1,36	120,97
25	91	Erkek	Tümör	5,1	8,9	8,73	380,00

26	69	Erkek	Yama	6,4	8,9	2,53	119,16
27	75	Kadın	Yama	5,6	9,8	4,67	187,78
28	69	Erkek	Plak	8,0	7,9	1,39	84,64
29	81	Kadın	Yama	6,9	10,5	1,72	69,51
30	87	Kadın	Yama	5,64	9,5	4,80	274,39
31	55	Kadın	Tümör	12,44	7,8	3,87	241,53
32	35	Kadın	Tümör	5,85	9,0	1,47	102,36
33	66	Erkek	Plak	12,3	8,4	5,31	132,57
34	65	Erkek	Tümör	6,6	7,9	1,40	88,06
35	82	Erkek	Tümör	5,3	10,5	46,87	143,51
36	74	Kadın	Plak	7,8	6,8	3,78	139,13
37	76	Kadın	Tümör	4,7	7,05	2,12	136,98

WBC:Beyaz küre sayısı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, TLO:Trombosit lenfosit oranı

Kontrol grubundaki vakaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 5’de yer almaktadır.

Tablo 5. Kontrol grubundaki vakaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Yaş	Cinsiyet	WBC (10 ³ /µl)	MPV (fl)	NLO	TLO
1	65	Erkek	6,7	9,2	1,67	81,99
2	65	Kadın	4,7	9,6	1,17	176,80
3	49	Kadın	7,8	9,0	1,93	79,17
4	53	Erkek	6,2	9,5	2,73	142,0
5	61	Kadın	7,2	7,4	1,54	118,08
6	48	Kadın	6,4	8,3	1,25	98,77
7	42	Kadın	9,3	9,2	3,95	140,57
8	66	Kadın	5,2	7,7	2,60	269,77
9	66	Kadın	8,4	7,6	2,46	178,92
10	41	Kadın	8,3	9,0	3,45	100,56
11	39	Erkek	8,6	8,2	2,43	129,13
12	95	Erkek	7,92	9,23	8,80	222,67
13	17	Kadın	8,2	8,8	1,90	133,07
14	23	Erkek	7,32	6,93	1,57	121,58
15	37	Kadın	7,0	10,2	1,66	116,32
16	63	Erkek	5,8	8,8	0,79	78,77
17	44	Erkek	6,6	9,3	1,21	71,79
18	55	Kadın	6,0	7,8	1,86	165,41
19	42	Kadın	9,18	10,1	1,52	140,0
20	38	Kadın	17,6	8,6	4,87	110,55
21	56	Erkek	5,16	7,84	1,79	128,93
22	62	Kadın	6,1	9,0	3,14	228,79
23	17	Erkek	8,7	7,2	2,10	123,23
24	46	Kadın	7,82	8,07	2,23	124,66
25	22	Erkek	10,5	9,0	3,95	144,92

26	74	Erkek	6,34	7,84	0,88	87,24
27	42	Erkek	6,9	8,3	1,21	72,76
28	55	Erkek	6,5	9,4	1,24	80,23
29	67	Kadın	3,9	9,1	2,01	123,08
30	60	Erkek	7,18	10,5	2,98	118,90
31	47	Kadın	9,63	8,4	3,40	108,59
32	16	Erkek	8,3	6,9	1,35	165,92
33	67	Erkek	6,29	9,3	2,09	100,57
34	24	Kadın	9,47	7,4	2,23	128,68
35	31	Kadın	10,42	10,3	5,93	245,65
36	66	Erkek	6,11	6,9	2,26	235,76
37	29	Kadın	11,8	7,7	6,28	167,31

WBC: Beyaz küre sayısı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 6'da yer almaktadır.

İki grup arasında WBC, MPV, NLO ve TLO değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,513$, $p=0,779$, $p=0,440$, $p=0,825$).

İki grup arasında üre ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. KS hastalarının üre ve kreatinin düzeyi kontrol grubundaki vakaların üre ve kreatinin düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,001$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n=37)	Kontrol (n=37)	p
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	7,0 (4,29-508,0)	7,2 (3,9-17,6)	0,513*
MPV (fl)	8,66 $\pm$ 1,34	8,58 $\pm$ 0,99	0,779**
NLO	2,30 (0,24-46,87)	2,08 (0,79-8,80)	0,440*
TLO	124,64 (11,99-380,0)	124,66 (71,79-269,77)	0,825*
Üre (mg/dL)	40,0 (12,7-216,7)	26,0 (14,0-55,9)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,94 (0,51-5,64)	0,73 (0,41-1,16)	0,001*

n: Sayı, WBC:Beyaz küre sayısı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, TLO:Trombosit lenfosit oranı, *Mann Whitney U Testi (ortanca ve minimum-maksimum verilmiştir), **Independent Sample t Testi (ortalama ve standart sapma verilmiştir)

Kaposi sarkomu hastalarında lezyon evresine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 7’de yer almaktadır.

Lezyon evreleri arasında WBC, MPV, NLO, TLO, üre ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,707$, $p=0,054$, $p=0,911$, $p=0,272$, $p=0,380$, $p=0,773$).

Tablo 7. Kaposi sarkomu hastalarında lezyon evresine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Yama (n=10)	Plak (n=8)	Tümör (n=19)	p
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	7,0 (5,6-16,4)	7,5 (5,0-12,3)	6,8 (4,2-508,0)	0,707*
MPV (fl)	9,49 $\pm$ 1,48	8,63 $\pm$ 1,65	8,23 $\pm$ 0,94	0,054**
NLO	2,19 (1,0-6,90)	2,49 (0,67-5,31)	2,11 (0,24-46,87)	0,911*
TLO	103,23 (44,38-274,39)	122,80 (84,64-175,74)	143,0 (11,99-380,0)	0,272*
Üre (mg/dL)	47,7 (37,0-54,7)	36,6 (19,2-216,7)	37,8 (12,7-140,0)	0,380*
Kreatinin (mg/dL)	0,96 (0,61-1,72)	0,99 (0,56-5,64)	0,93 (0,51-2,70)	0,773*

n: Sayı, WBC:Beyaz küre sayısı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, TLO:Trombosit lenfosit oranı, *Mann Whitney U Testi (ortanca ve minimum-maksimum verilmiştir), **Independent Sample t Testi (ortalama ve standart sapma verilmiştir)

Kaposi sarkomu hastalarının immunohistokimyasal bulguları Tablo 8’de yer almaktadır. İmmünohistokimyasal inceleme ile KS hastalarının tümünde (%100) immünreaktivite (HHV-8) elde edilmiştir. İncelenen KS hastalarının 33’ünde (%89,2) sitoplazmik diffüz paternde COX-2 immünreaksiyonu gözlenmiştir.

Kontrol grubundaki vakaların immunohistokimyasal bulguları Tablo 9’da yer almaktadır. İncelenen dermatoz vakalarının 16’sında (%43,2) sitoplazmik diffüz paternde COX-2 immünreaksiyonu gözlenmiştir.

Tablo 8. Kaposi sarkomu hastalarının immunohistokimyasal bulguları

	HHV-8 Yoğunluk x Alan=Skor	COX-2 Yoğunluk x Alan=Skor	CD34 (Düşük/Yüksek))
1	6	1	Düşük
2	6	3	Düşük
3	16	3	Yüksek
4	3	1	Yüksek
5	12	0	Yüksek
6	6	0	Düşük
7	12	2	Yüksek
8	9	9	Yüksek
9	3	2	Yüksek
10	9	1	Düşük
11	6	1	Düşük
12	8	2	Yüksek
13	12	1	Yüksek
14	12	1	Yüksek
15	4	1	Yüksek
16	12	2	Yüksek
17	12	3	Yüksek
18	6	9	Yüksek
19	16	3	Yüksek
20	12	6	Yüksek
21	16	2	Yüksek
22	9	2	Yüksek
23	6	2	Düşük

24	16	2	Yüksek
25	4	9	Yüksek
26	1	9	Yüksek
27	1	0	Düşük
28	1	2	Düşük
29	1	1	Düşük
30	6	6	Düşük
31	12	0	Yüksek
32	16	2	Yüksek
33	9	6	Yüksek
34	6	1	Düşük
35	6	12	Yüksek
36	4	3	Yüksek
37	4	3	Yüksek

HHV-8: İnsan Herpes Virüsü-8, COX-2:Siklooksijenaz-2

Tablo 9. Kontrol grubu vakalarının immunohistokimyasal bulguları

	HHV-8 Yoğunluk x Alan=Skor	COX-2 Yoğunluk x Alan=Skor	CD34 (Düşük/Yüksek)
1	0	1	Düşük
2	0	4	Düşük
3	0	0	Düşük
4	0	0	Düşük
5	0	0	Düşük
6	0	0	Yüksek
7	0	0	Düşük
8	0	2	Yüksek
9	0	1	Düşük
10	0	6	Düşük
11	0	0	Düşük
12	0	1	Düşük
13	0	0	Düşük
14	0	6	Düşük
15	0	1	Düşük
16	0	0	Düşük
17	0	0	Düşük
18	0	0	Düşük
19	0	1	Yüksek
20	0	0	Düşük
21	0	0	Düşük
22	0	1	Düşük
23	0	0	Düşük

24	0	0	Düşük
25	0	0	Düşük
26	0	0	Düşük
27	0	0	Düşük
28	0	0	Düşük
29	0	0	Düşük
30	0	2	Düşük
31	0	1	Düşük
32	0	2	Yüksek
33	0	0	Yüksek
34	0	1	Düşük
35	0	1	Düşük
36	0	0	Düşük
37	0	1	Düşük

HHV-8: İnsan Herpes Virüsü-8, COX-2:Siklooksijenaz-2

Hasta ve kontrol grubunun COX-2 ve CD34 boyanma derecelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da yer almaktadır.

Kaposi sarkom hastalarının 4'ünde (%10,8) COX-2 immunreaktivitesi gözlenmezken, 25'inde (%67,6) düşük ve 8'inde (%21,6) yüksek immunreaktivite gözlenmiştir. Kontrol grubundaki vakaların 21'inde (%56,8) COX-2 immunreaktivitesi gözlenmezken, 14'ünde (%37,8) düşük ve 2'sinde (%5,4) yüksek immunreaktivite gözlenmiştir. KS hastalarında COX-2 boyanma derecesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Kaposi sarkom hastalarının 11'inde (%29,7) düşük CD34, 26'sında (%70,3) yüksek CD34 immunreaktivite gözlenmiştir. Kontrol grubundaki vakaların 32'sinde (%86,5) düşük CD34, 5'inde (%13,5) yüksek CD34 immunreaktivite gözlenmiştir. KS hastalarında CD34 boyanma derecesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun COX-2 ve CD34 boyanma derecelerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta (n=37) n (%)	Kontrol (n=37) n (%)	p*
COX-2	Negatif	4 (10,8)	21 (56,8)	<0,001
	Düşük	25 (67,6)	14 (37,8)	

	Yüksek	8 (21,6)	2 (5,4)	
CD34	Düşük	11 (29,7)	32 (86,5)	<0,001
	Yüksek	26 (70,3)	5 (13,5)	

n:Sayı, COX-2:Siklooksijenaz-2, *Pearson Ki-kare Testi

Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması Tablo 11’de yer almaktadır.

Kaposi sarkom hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0,471, p=0,383, p=0,728).

Tablo 11. Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması

Değişkenler		Negatif (n=4)	Düşük (n=25)	Yüksek (n=8)	p
Yaş (yıl)		72 (55-86)	80 (35-89)	82,5 (59-94)	0,471*
Cinsiyet, n (%)	Erkek	2 (50,0)	18 (72,0)	7 (87,5)	0,383**
	Kadın	2 (50,0)	7 (28,0)	1 (12,5)	
Evre, n (%)	Tümör	2 (50,0)	12 (48,0)	5 (62,5)	0,728**
	Plak	0 (0,0)	7 (28,0)	1 (12,5)	
	Yama	2 (50,0)	6 (24,0)	2 (25,0)	

n:Sayı, *Kruskal Wallis Testi (ortanca ve minimum-maksimum değerler verilmiştir), **Fisher’s Exact Test

Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 12’de yer almaktadır.

Kaposi sarkom hastalarında COX-2 boyanma derecesi ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,003). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NLO değerleri COX-2 boyanma derecesi yüksek olan grupta COX-2 boyanma derecesi düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,002).

Kaposi sarkom hastalarında COX-2 boyanma derecesi ile TLO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,017). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TLO değerleri COX-2 boyanma derecesi yüksek olan grupta COX-2 boyanma derecesi düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,016).

Tablo 12. Kaposi sarkomu hastalarında COX-2 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Negatif (n=4)	Düşük (n=25)	Yüksek (n=8)	p
WBC (10 ³ /µl)	7,09 (5-64-12,44)	7,0 (4,29-508,0)	7,20 (5,10-12,30)	0,958*
MPV (fl)	9,15±1,27	8,52±1,47	8,90 (7,40-10,50)	0,648**
NLO	2,82 (1,26-4,67)	1,78 (0,24-6,90)	5,05 (2,53-46,87)	0,003*
TLO	143,34 (94,50-241,53)	103,43 (11,99-215,0)	178,47 (119,16-380,0)	0,017*

n:Sayı, WBC:Beyaz küre sayısı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, TLO:Trombosit lenfosit oranı, *Kruskal Wallis Testi (ortanca ve minimum-maksimum verilmiştir), **One-Way Anova Testi (ortalama ve standart sapma verilmiştir)

Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması Tablo 13’de yer almaktadır.

Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, lezyon evreleri ile anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; p=0,731, p=1,000, p<0,001).

Tablo 13. Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre yaş, cinsiyet ve lezyon evresinin karşılaştırılması

Değişkenler		Düşük (n=11)	Yüksek (n=26)	p
Yaş (yıl)		80 (65-87)	78 (35-94)	0,731*
Cinsiyet, n (%)	Erkek	8 (72,7)	19 (73,1)	1,000**
	Kadın	3 (27,3)	7 (26,9)	

Evre, n (%)	Tümör	1 (9,1)	18 (69,2)	<0,001**
	Plak	1 (9,1)	7 (26,9)	
	Yama	9 (81,8)	1 (3,8)	

n:Sayı, *Mann Whitney U Testi (ortanca ve minimum-maksimum değerler verilmiştir), **Fisher's Exact Test

Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 14'te yer almaktadır.

Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0,781, p=0,082, p=0,682, p=0,075).

Tablo 14. Kaposi sarkomu hastalarında CD34 boyanma derecelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Düşük (n=11)	Yüksek (n=26)	p
WBC (10 ³ /µl)	7,18 (5,60-16,40)	7,00 (4,29-508,0)	0,781*
MPV (fl)	9,25±1,54	8,41±1,20	0,082**
NLO	1,78 (1,00-6,90)	2,50 (0,27-46,879)	0,682*
TLO	88,06 (44,38-274,39)	134,77 (11,99-380,0)	0,075*

n: Sayı, WBC:Beyaz küre sayısı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, TLO:Trombosit lenfosit oranı, *Mann Whitney U Testi (ortanca ve minimum-maksimum verilmiştir), **Independent Sample Testi (ortalama ve standart sapma verilmiştir)

Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının evreler arası dağılımı Tablo 15'te yer almaktadır.

Kaposi sarkom hastalarının HHV-8 skoru değerlendirildiğinde; HHV-8 skoru %24,3'ünde 6, %21,6'sında 12, %13,5'inde 16, %10,8'inde 9, %10,8'inde 4, %10,8'inde 1 idi.

Tümör evresinde olan hastaların %31,6'sının HHV-8 skoru 12, %21,1'inin HHV-8 skoru 16 idi. Plak evresinde olan hastaların %62,5'inin HHV-8 skoru 9 ve üzerindeydi. Yama evresindeki hastaların %60'ının HHV-8 skoru 6, %30'unun HHV-8 skoru 1 idi.

Tablo 15. Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının evreler arası dağılımı

HHV-8 Skor	Tüm Hastalar (n=37)	Tümör (n=19)	Plak (n=18)	Yama (n=10)
1	4 (10,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	3 (30,0)
3	2 (5,4)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	4 (10,8)	2 (10,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
6	9 (24,3)	3 (15,8)	0 (0,0)	6 (60,0)
8	1 (2,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
9	4 (10,8)	1 (5,3)	2 (25,0)	1 (10,0)
12	8 (21,6)	6 (31,6)	2 (25,0)	0 (0,0)
16	5 (13,5)	4 (21,1)	1 (12,5)	0 (0,0)

n: Sayı, HHV-8: İnsan Herpes Virüsü-8

Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının lezyon evreleri arasında karşılaştırılması Tablo 16’da yer almaktadır.

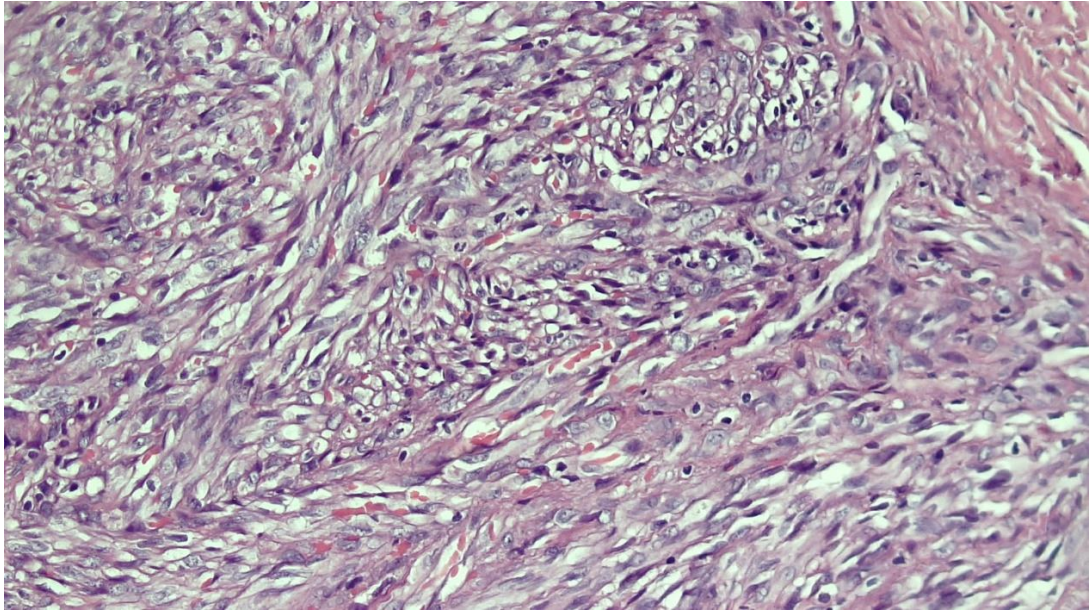
Kaposi sarkomu hastalarının HHV-8 skorlarında evreler arası karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla her evre için ortalanca skor elde edildi. Ortanca HHV-8 skoru, tümör evresinde 12 (3-16), plak evresinde 9 (1-16), yama evresinde 6 (1-9) olarak saptanmıştır. Ortanca skor sonuçlarına göre evrelerin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,042$). Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonucunda; tümör evresinde olan hastaların HHV-8 skoru yama evresinde olan hastaların HHV-8 skoruna kıyasla anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,036$).

Tablo 16. Kaposi sarkomu hastalarında HHV-8 skorlarının evreler arası karşılaştırılması

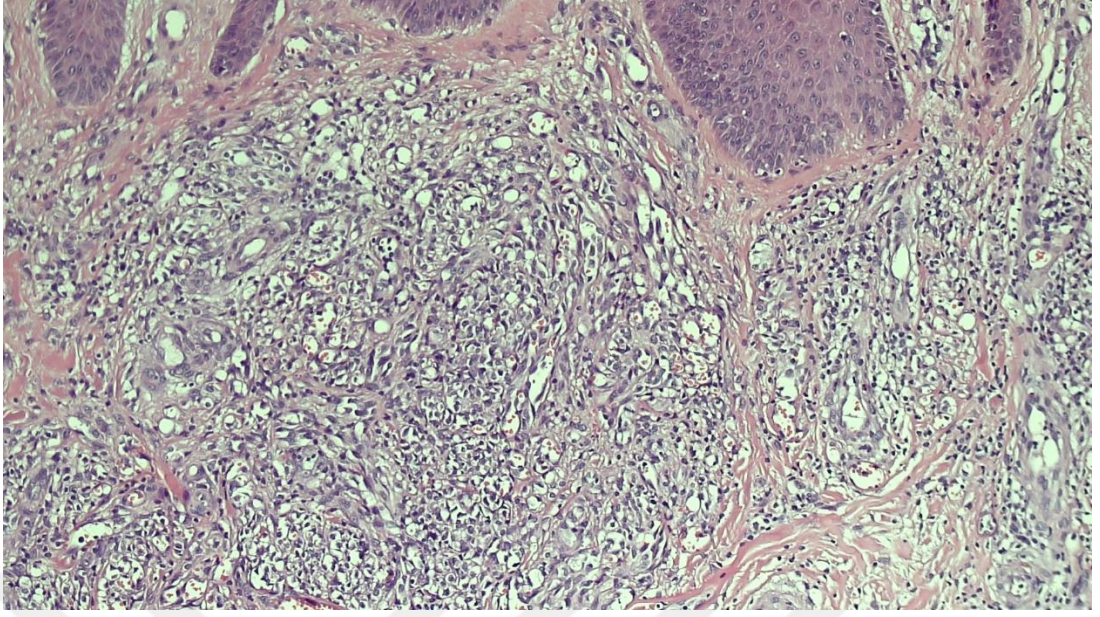
Değişkenler		HHV-8 Skor Ortanca (min-max)	p*
Evre	Tümör (n=19)	12 (3-16)	0,042
	Plak (n=18)	9 (1-16)	
	Yama (n=10)	6 (1-9)	

n: Sayı, HHV-8: İnsan Herpes Virüsü-8,*Kruskal Wallis H Testi (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi Tümör-Yama; p=0,036)

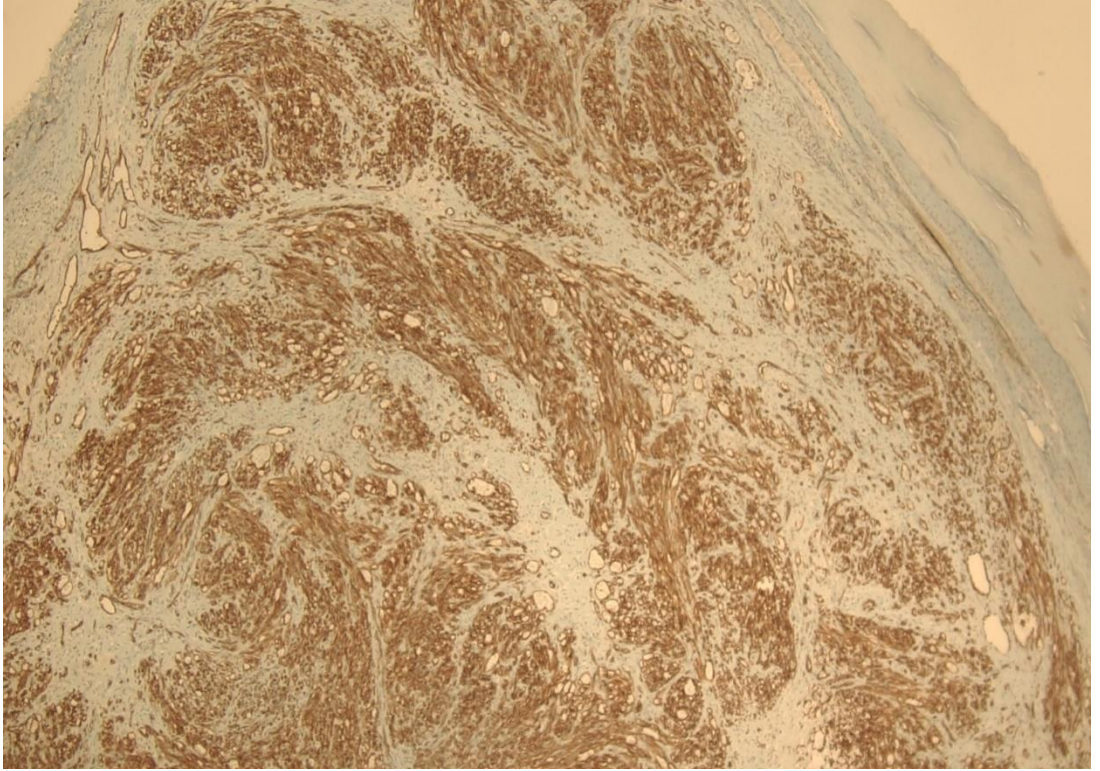
4.2. Preparat Resimleri



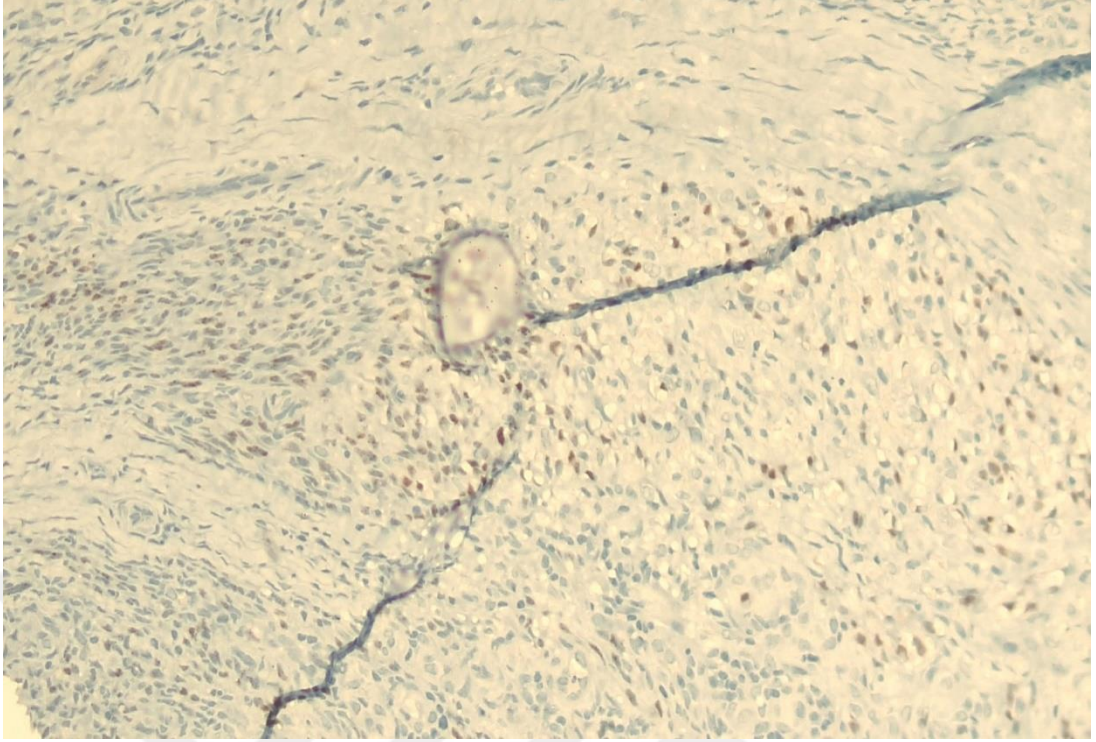
Resim 7. Kaposi sarkom olgusu (H&E, x200) (vaka 32)



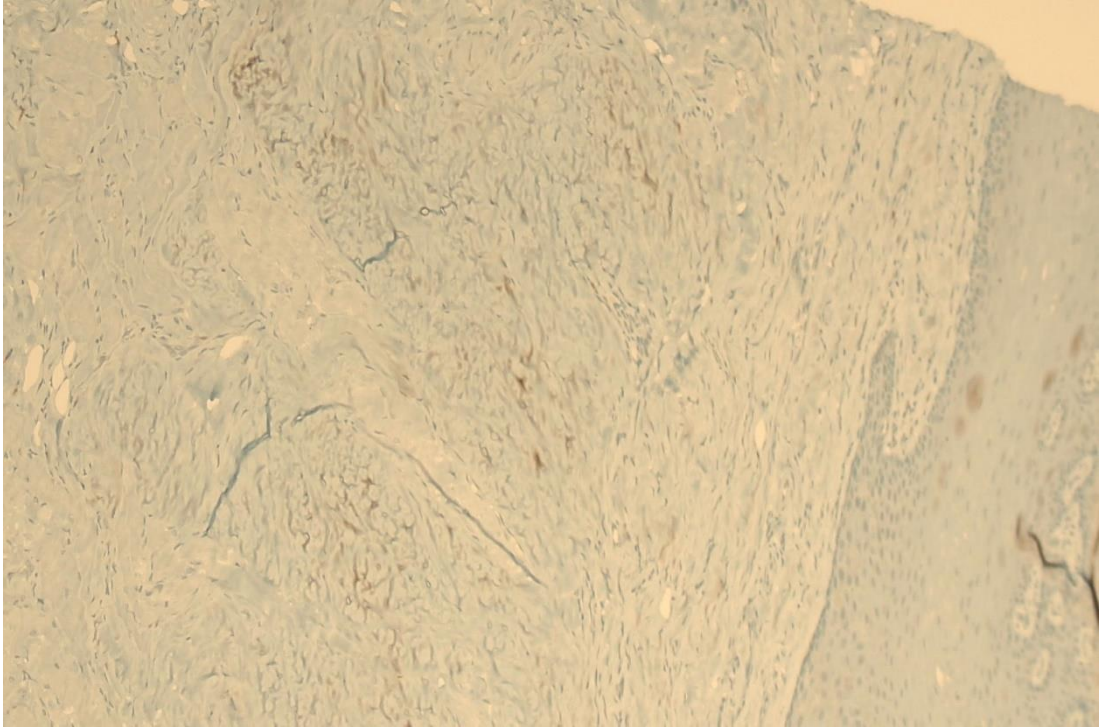
Resim 8. Kaposi sarkom olgusu (H&E, x100) (vaka 33)



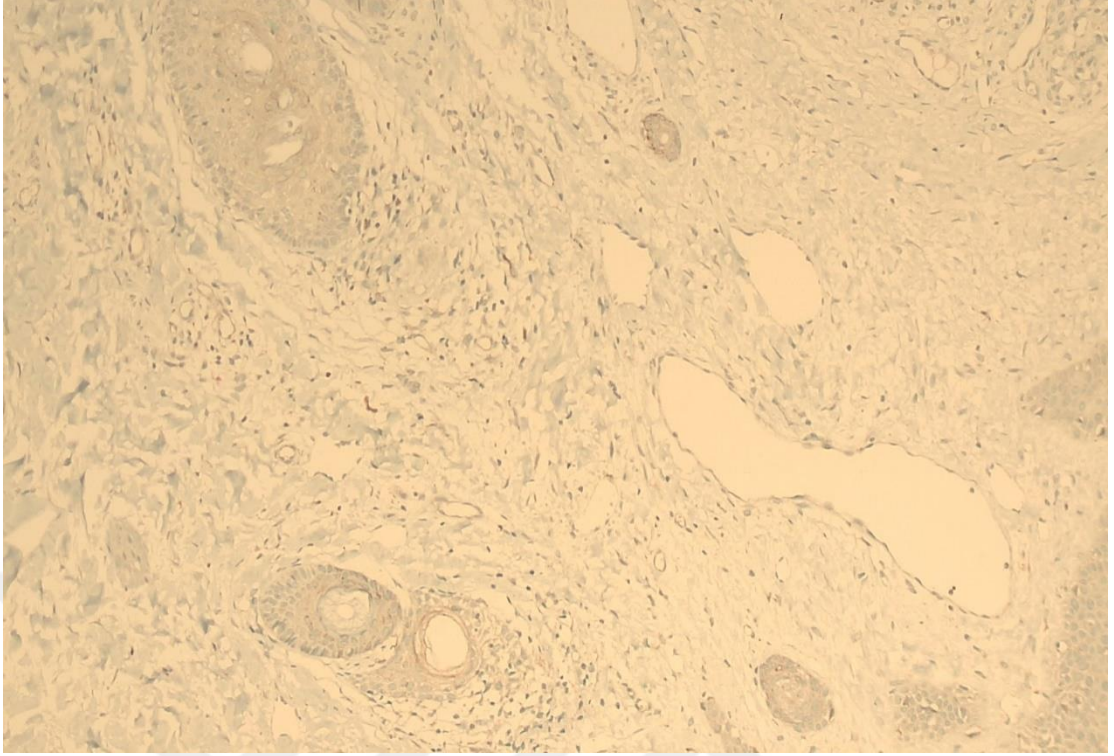
Resim 9. Kaposi sarkom olgusunda yüksek CD34 ekspresyonu (vaka 13; CD34, x40)



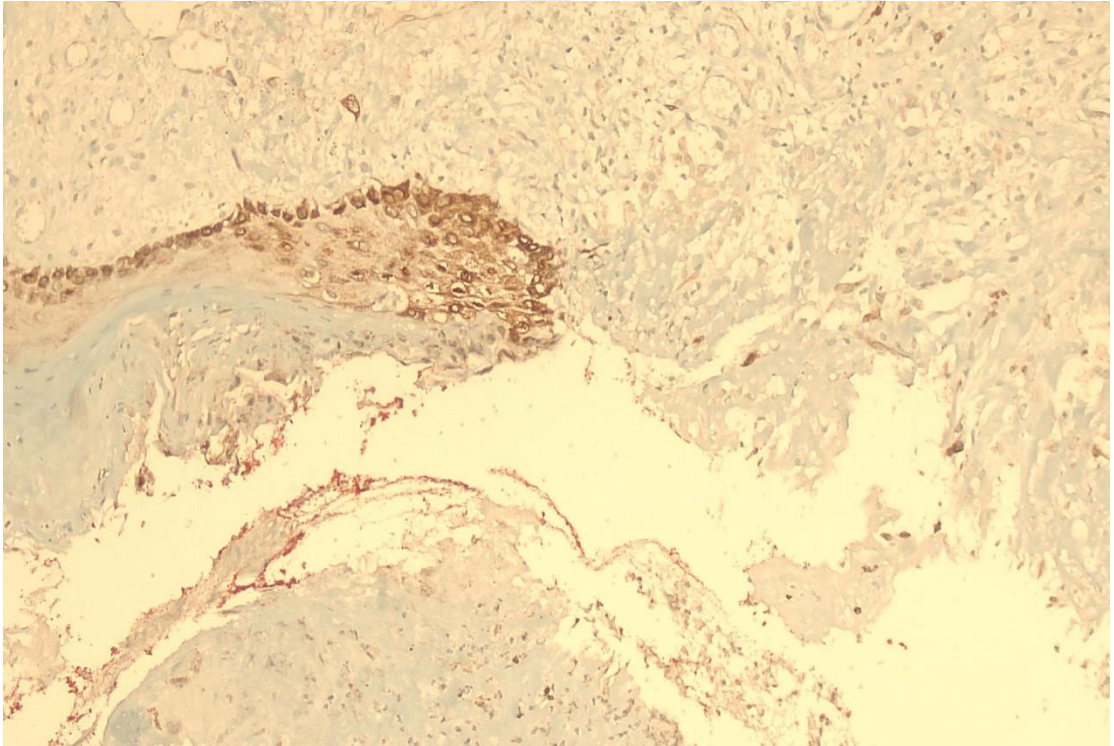
Resim 10. Kaposi sarkom olgusunda HHV-8 ekspresyonu (vaka 35; HHV-8, x200)



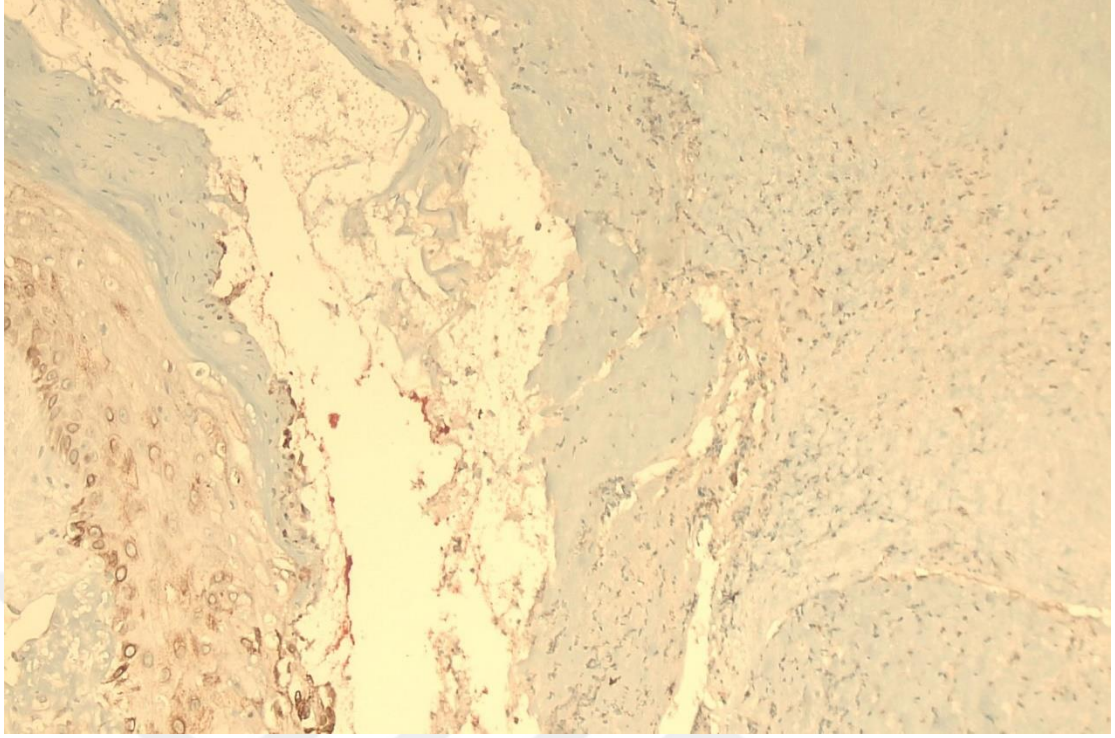
Resim 11. Kaposi sarkom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu (vaka 35; COX-2, x100)



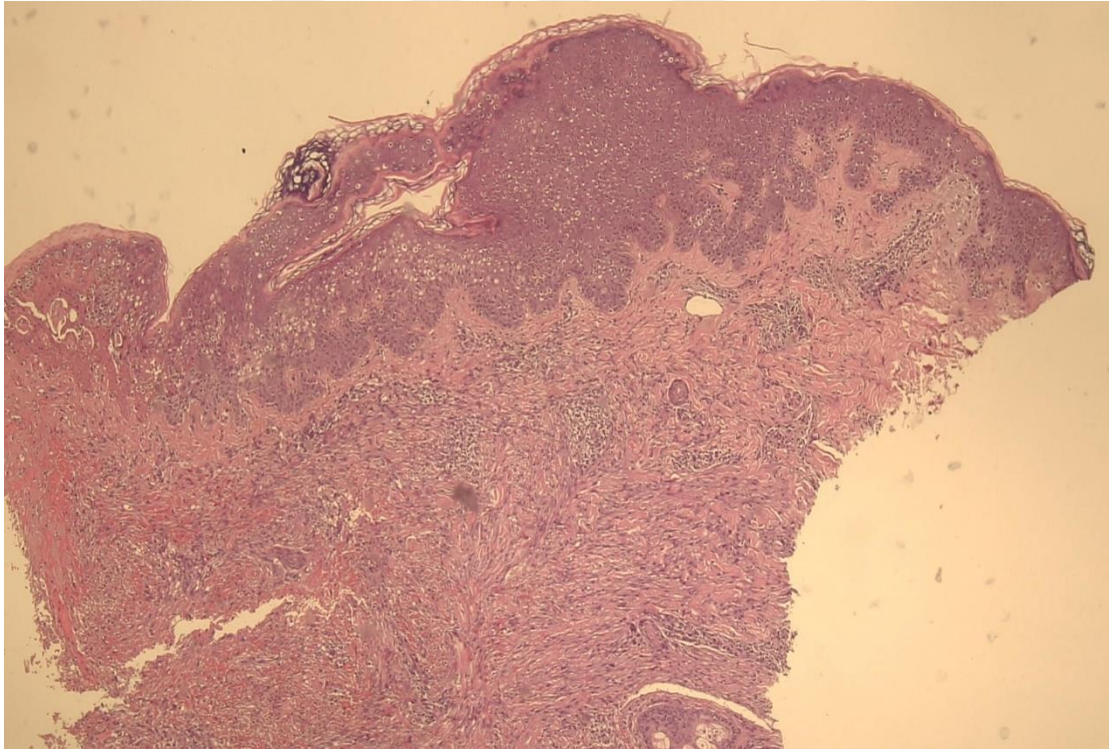
Resim 12. Kaposi sarkom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu (vaka 30; COX-2, x100)



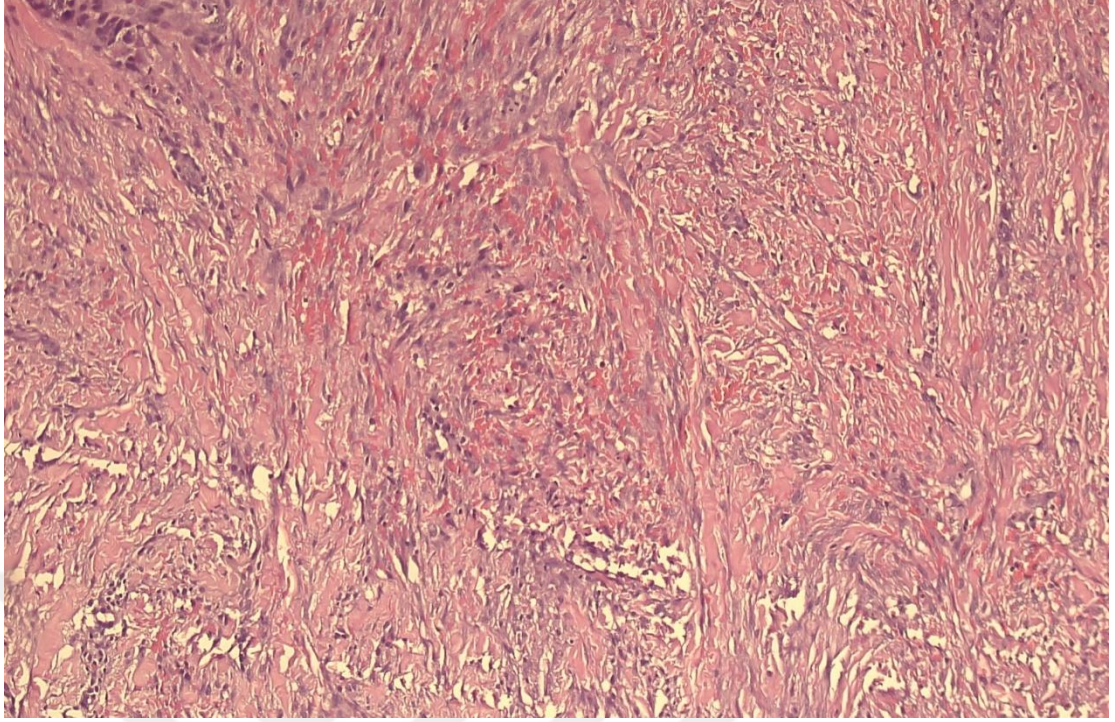
Resim 73. Kontrol grubundaki vakada yüksek COX-2 ekspresyonu ülsere alan (vaka 10) (vaka 10; COX-2, x200)



Resim 14. Kontrol grubundaki vakada yüksek COX-2 ekspresyonu ülsere alan ve komşu epitel (2X3) (vaka 10; COX-2, x200)



Resim 15. Kontrol grubundaki vakada H&E ülsere alan (H&E, x40) (vaka 37)



Resim 86. Kontrol grubundaki vakada H&E ülsere alan (H&E, x100) (vaka 37)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KS ve taklitçi lezyonları arasında COX-2 immünoekspresyonu açısından fark olup olmadığı ve COX-2 ekspresyonunun klinik ve hematolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.

Kaposi sarkomu, farklı klinikoepidemiyolojik tipleri olan düşük dereceli bir vasküler tümördür (14). KS, klinik belirtileri, seyri ve patogenezi ile farklı bir neoplazidir. Erkek cinsiyet predominansı, multifokal lezyonların olabilmesi, dünyada belirli bölgelerde görülmesi ve HIV enfeksiyonu ile ilişkisi dikkat çekici özellikleridir (196). Son zamanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen hala esrarengiz bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Kaposi sarkomunun klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS ve AIDS ilişkili KS olmak üzere 4 ana alt tipi vardır. Klasik KS ülkemizde en sık görülen tiptir (197). Klasik KS esas olarak Doğu Avrupa veya Akdeniz kökenli 60 yaşın üzerindeki erkek hastalarda ortaya çıkar (198). Ülkemizde Çetin ve ark.'nın KS tanılı 156 hasta ile yapmış olduğu çalışmada erkek: kadın oranı 2,8:1, ortalama yaş 69 (min:32-max:95) yıl olarak bulunmuştur (198). Brenner ve ark.'nın İsrail'de klasik KS'li 248 hastada erkek: kadın oranı 2,3:1, ortalama yaş 65 (min:20-max:92) olarak bulunmuştur (199). İtalya'da 3,9:1, Yunanistan'da ise 1,6:1 gibi oranlar da bildirilmiştir (200). Çalışmamızda KS tanılı hastalar ile taklitçi lezyon grubu (kontrol) arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. KS tanılı hastalarda erkek kadın oranı 2,7:1 olup ortalama yaş 80 (min:35-max:90) yıl olarak saptanmıştır. Bulgularımız Akdeniz havzası ülkesinden bildirilen çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Kaposi sarkomunun yama, plak ve nodül olmak üzere üç farklı histolojik evresi bulunmaktadır. Tipik kutanöz KS lezyonları yama evresinden, plak evresine ve son olarak nodüler (tümör) evreye geliş şeklinde bir spektrum izler (44). Kutanöz KS'nin evrimindeki en erken fazı temsil eden yama evresi KS, en büyük tanı zorluklarına neden olan histolojik varyanttır. KS'nin nodüler formu genellikle tanı güçlüğü yaratmaz (201). Joes ve ark. tarafından 24 KS olgusu ile yapılan çalışmada 8 hasta (%33) nodüler evre, 9 hasta (%38) plak evresi, 7 hasta (%29) yama evresinde izlenmiştir (202). Şehitoğlu ve ark. tarafından klasik KS tanısı alan 32 hasta ile

yapılan çalışmada vakaların büyük çoğunluğunun (%53,1) nodüler evrede, %31,3'ünün plak evresinde, %15,6'sının ise yama evresinde olduğu bildirilmiştir (203). Rossiello ve ark. tarafından KS hastalarında COX-1 ve COX-2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada klasik KS hastalarının %45,7'sinin nodüler evrede, %40'ının plak evresinde, %14,3'ünün yama evresinde olduğu rapor edilmiştir (204). Çalışmamızda KS hastalarının çoğunluğunun (%51,4) nodüler evrede, %21,6'sının plak evresinde, %27'si yama (patch) evresinde olduğu saptanmıştır. Literatürden farklı olarak ikinci sırada yama evresi gözlenmiştir. Nodüler evre lezyonları dermatologlar ve patologlar tarafından daha kolay tanı almaktadır. Yama evresinin ikinci sırada olması hastaların genellikle erken evrede tanı almaları ile açıklanabilir.

Kaposi sarkomu etiyopatogenezinde HHV-8 enfeksiyonunun en önemli etken olduğu kabul edilmektedir. LANA1'in immünohistokimya pozitifliği, KS'yi benzer lezyonlardan ayırmaya yardımcı olur. KS lezyonlarındaki viral yükü tespit etmek ve HHV-8 enfeksiyonu varlığını kanıtlamak için birtakım yöntemler üzerinde çalışılmıştır (23, 32, 33, 39). İmmünohistokimyasal boyamanın HHV-8 varlığının gösterilmesinde sensitivite ve spesifitesi yüksek bir tanı yöntemi olduğu bildirilmiştir (205,206). Ülkemizde Erten'in KS hastalarında klinikopatolojik özelliklerini araştırdığı çalışmada tüm hastalarda anti HHV-8 antikoru için nükleer pozitif immünoreaksiyon izlenmiştir (207). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda anti-HHV8 antikoru kullanılarak yapılan incelemede KS hastalarının tümünde (%100) immünreaktivite saptanmış olup HHV-8 ekspresyonunun KS tanı aşamasında kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da KS ayırıcı tanısına giren taklitçi lezyonlarda HHV-8 için immünreaksiyon saptanmamıştır (208-211).

HHV-8'in immünoreaktivite paterninin, yoğunluk ve dağılımda değişken olabileceği bildirilmiştir (208). Check ve ark. 50 KS ve 53 taklitçi lezyonu içeren bir çalışmada HHV-8 LANA-1 ekspresyonunu araştırmış, tüm KS hastalarında HHV-8 immünreaktivitesi saptamış, boyanan hücre oranının ve boyanma yoğunluğunun yama ve plak evresinden nodüler evreye doğru arttığı gözlemlemiştir (208). Patel ve ark.'nın KS tanılı 21 ve KS ayırıcı tanısına girebilecek 35 taklitçi lezyonlarda HHV-8 LNA-1 ile yapmış oldukları çalışmada KS tanılı hastaların tamamında HHV-8 immünreaktivitesi pozitif, tüm taklitçi lezyonlarda ise negatif saptanmıştır. Bu

çalışmada da boyanan hücre oranının ve boyanma yoğunluğunun yama ve plak evresinden nodüler evreye doğru arttığı gözlenmiştir (209). Yine bir başka çalışmada KS tanılı nodüler vakalarda yama ve plak evrelerine kıyasla daha yüksek HHV-8 seviyeleri görülmüştür (212). Ülkemizde Tatlıdil'in KS hastalarında yapmış olduğu çalışmada HHV-8'in boyanma yaygınlığı ve şiddeti nodüler evrede daha fazla olmasına rağmen HHV-8'in boyanma yaygınlığında ve şiddetinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (213). Bizim çalışmamızda da HHV-8 boyanma yüzdesi ve yoğunluğundan elde edilen ortalama skor nodül evresinde 12 (3-16), plak evresinde 9 (1-16), yama evresinde 6 (1-9) olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde boyanma şiddetinin yama evresinden nodüler evreye doğru arttığı gözlenmiştir.

Literatürdeki bu çalışmaların tersine Mohanlal ve Pather'in HIV ile ilişkili mukokutanöz KS tanılı 127 hastada HHV-8 LANA-1 immunohistokimyasal boyamada KS'nin histolojik evreleri arasında HHV-8 boyanma yüzdesi ve yoğunluğu açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (214). Sonuçların laboratuvar koşullarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

CD34 ekspresyonu, endotelyal farklılaşma belirteci olarak sıklıkla kullanılır. CD34 vasküler tümörlerin tanımlanmasında kullanışlıdır ancak çeşitli mezenkimal tümörlerde pozitif boyandığı için diğer bir vasküler belirteç olan CD31'e göre daha az spesifiktir (94). Hasby ve ark. KS ve Kaposiform Hemanjiyoendotelyoma (KHE)'nin klinopatolojik özelliklerini ve CD34'ün immunohistokimyasal ekspresyonunu karşılaştırmışlardır. Çalışma 10 kutanöz klasik KS ve 8 KHE vakası ile yapılmıştır. KS tanılı hastaların tamamında (%100) CD34 immünreaktivitesi pozitif saptanmış olup 3'ü (%30) düşük 7'si (%70) yüksek yoğunlukta boyanmıştır. KHE hastaların 2'sinde (%25) CD34 immünreaktivitesi negatif saptanmış olup 2'si (%25) düşük 4'ü (%75) yüksek yoğunlukta boyanmıştır. KS ve KHE arasında CD34 ekspresyon sıklığı ve boyanma dereceleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (215). Çalışmamızda hem KS hem de kontrol grubundaki vakaların tamamında CD34 pozitif boyanmıştır. KS hastalarının %29,7'sinde düşük, %70,3'ünde yüksek, kontrol grubundaki vakaların %86,5'inde düşük, %13,5'inde yüksek yoğunlukta CD34 immünreaktivite gözlenmiştir. KS grubunda CD34

boyanma derecesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

CD34'ün KS'de ileri evre lezyonlarda CD31'e oranla daha kuvvetli boyanma gösterdiği bildirilmiştir (93,95). Çalışmamızda lezyon evreleri ile CD34 dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Tümör evresinde olan hastaların %69,2'sinin yüksek yoğunlukta CD34 immunreaktivite gösterdiği, yama evresinde olan hastaların %81,8'inin düşük yoğunlukta CD34 immunreaktivite gösterdiği gözlenmiştir. CD34 ileri evre lezyonlarda daha kuvvetli boyanma paterni göstermiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Tatlıdil'in KS hastalarında yapmış olduğu çalışmada CD34 boyanma yaygınlıklarında ve boyanma şiddetlerinde KS evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (213).

COX-2 birçok neoplastik süreçte rol oynayan biyolojik bir belirleyicidir. Deri karsinogenezinde rol oynayan bir molekül olan COX-2 ile yapılan çalışmalar; COX-2 ekspresyonunun neoplastik dokularda hücre bölünmesini, anjiyogenezisi uyardığını ve apoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunu etkileyerek tümör oluşumunu desteklediğini göstermiştir (216). Higashi ve ark. cilt tümör hücrelerinde COX-2 proteininin eksprese edildiğini ve ekspresyonun normal keratinositlerdekinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (217). Wu ve ark.'nın cilt tümörlerinde COX-2'nin ekspresyonunu araştırdığı çalışmasında deri skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı ve aktinik keratozda COX-2 ekspresyonu, seboreik keratoz ve normal ciltten anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (218).

Bu çalışmalar, COX-2 ekspresyonunun inflamasyondan kansere gelişim için itici güç olabileceği veya daha büyük olasılıkla kronik inflamasyon senaryosunda kanser gelişimini artırmada patojenik bir faktör olabileceği gerçeğiyle tutarlıdır (204). Ayrıca, deneysel çalışmalar herpes virüsü ile ilişkili tümörlerde ve enfeksiyonlarda COX-2 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (219-222). Sharma Walia ve ark. ve Naranatt ve ark. tarafından yapılan iki ayrı çalışmada KSHV ile enfekte insan dermal mikrovasküler endotel hücrelerinin yüksek düzeyde COX-2 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir (223,224).

Gürzu ve ark.'nın 15 KS vakasında, klinikopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri değerlendirdiği çalışmasında COX-2'nin ekspresyonunu analiz etmişlerdir. Tümör hücrelerinin %10-40'ında pozitiflik

gösteren vakalar, fokal pozitifliğe sahip olarak kabul edilmiş, tüm vakalarda COX-2'nin hem endotelial hem de iç şeklindeki tümör hücrelerinde fokal olarak eksprese edildiği bildirilmiştir (225). Rossiello ve ark.'nın 35 klasik KS ve 27 epidemik KS hastasında COX-1 ve COX-2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada COX-1 ve COX-2'nin klasik ve epidemik KS'de kontrol cilt dokularıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Ayrıca her iki COX için boyanma yüzdesi ve yoğunluğu, KS'nin klasik formunda epidemik forma kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (204).

Çalışmamızda KS hastalarının 33 'ünde (%89,2), kontrol grubunu oluşturan vakaların 16'sında (%43,2) COX-2 immünreaksiyonu saptanmıştır. KS hastalarının 25'inde (%67,6) düşük ve 8'inde (%21,6) yüksek immunreaktivite gözlenirken, kontrol grubundaki vakaların 14'ünde (%37,8) düşük ve 2'sinde (%5,4) yüksek immunreaktivite gözlenmiştir. Gruplar arasında ekspresyon sıklığı ve boyanma dereceleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Literatürde KS hastalarının histolojik alt tiplerinde COX-2 ekspresyonunun karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Enache ve ark.'nın bazal hücreli karsinom tanılı 51 hastada COX-2 ekspresyonunu araştırdığı çalışmada COX-2 skorları ile tümör tipi veya Clark seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (195). Sivriköz ve ark.'nın bazal hücreli karsinomun belirli alt tiplerinde ve skuamöz hücreli karsinomlarda COX-2 ekspresyonunu araştırdığı çalışmada COX-2 ekspresyon derecesinin her iki tümör tipinin derin invazyonlu tümörlerinde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca COX-2 ekspresyonu infiltratif tip bazal hücreli karsinomda diğer tüm alt tiplere göre (nodüler) daha yüksek saptanmıştır (216). Yine başka bir çalışmada, COX-2 ekspresyonunun, nodüler ve yüzeysel alt tiplerle karşılaştırıldığında, bazal hücreli karsinomun infiltratif tipinde daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmiştir (226). Buna karşılık bazı çalışmalar, COX-2 ekspresyonu açısından bazal hücreli karsinom tipleri arasında herhangi bir fark bulamamıştır (227). Bizim çalışmamızda KS hastalarında COX-2 boyanma dereceleri ile lezyon evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat lezyon evresi ne olursa olsun, KS'lerin büyük bir kısmında COX-2'nin pozitifliği, tümör ilerlemesinde bu belirtecin rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan NLO'nun cilt kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde prognostik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür (228). Maede ve ark.'nın kutanöz skuamöz hücreli karsinomda NLO'nun prognostik değerini araştırdıkları çalışmada yüksek NLO değerinin ileri kanser evresi ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (228). Raimondo ve ark.'nın 51 kutanöz skuamöz hücreli karsinom tanılı hastada NLO'nun prognostik değerini araştırdıkları çalışmada ilerlememiş hastalığı olan hastalarda (in situ ve evre I) medyan NLO 2,2 iken, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda medyan NLO 4,87 olarak bulunmuştur. NLO'nun ileri evre hastalığı olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür (229). Zhan ve ark.'nın melanom hastalarında tedavi öncesi NLO'nun prognostik değerini araştırdığı çalışmada tedavi öncesi yüksek NLO'su olan hastalarda anlamlı olarak daha kısa sağkalım bulunmuş, tedavi öncesi yüksek NLO'nun melanom hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (230).

Literatürde trombositlerin neoanjiyogenezi kolaylaştırarak tümörün ilerlemesini teşvik etmek, adezyon molekülleri üretmek ve erken metastazı arttırmak gibi inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir (231). Bir dizi meta-analiz çalışmasında inflamatuvar bir indeks olarak TLO'nun insan tümörlerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (232,233). 2020 yılında 15.617 hastayla yapılan 28 çalışmayı içeren bir meta-analiz, yüksek TLO değerinin mide kanserli hastalarda kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (234). Nazofaringeal karsinomlu hastalarda yüksek TLO değeri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (235). Zhang ve Gong'un yapmış olduğu bir meta-analizde melanom tanılı hastalarda yüksek TLO'nun kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (236).

Ortalama trombosit hacmi basit, ucuz ve kolay uygulanabilen bir testtir. Ayrıca trombosit fonksiyonları ve çapları hakkında bilgi verir ve trombosit aktivasyonu için iyi bir göstergedir. Yüksek bir MPV, periferde büyük ve aktif trombositlerin varlığını gösterir. Bu trombositler aşırı derecede trombosit kaynaklı büyüme faktörü, tromboksan A2, glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörlerini eksprese eder. Bu maddelerin üretimi kanserli hastalarda trombozu artırır ve özellikle yüksek trombosit kaynaklı büyüme faktörü düzeyi tümör büyümesini ve malignitelerde invazyonu teşvik edebilir (203). Literatürde MPV, farklı kanserler için prognostik bir

faktör olarak bildirilmiştir (237,238). Şehitoğlu ve ark. tarafından klasik KS tanısı alan 32 hasta ile yapılan çalışmada MPV düzeyinin yama ve plak evresinden nodül evresine kadar istikrarlı bir şekilde arttığı gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (203).

NLO, TLO ve MPV sistemik inflamasyonu ölçmede kolay erişilebilir ve düşük maliyetli biyokimyasal belirteçlerdir. Fakat, bu parametrelerin KS'deki prognostik değeri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda KS ve kontrol grubundaki vakalar arasında NLO, TLO ve MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. KS grubunda histolojik alt tipler ile NLO, TLO ve MPV arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KS grubunda lezyon evreleri ile laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığına baktık. Lezyon evreleri arasında WBC, MPV, NLO, TLO, üre ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda KS hastalarında COX-2 ile NLO ve TLO değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. NLO ve TLO değerleri COX-2 boyanma derecesi yüksek olan grupta COX-2 boyanma derecesi düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. COX-2 normal koşullarda eksprese edilmez, ancak inflamasyon, hormonlar, büyüme faktörleri veya inflamatuvar sitokinler gibi uyaranlar tarafından indüklenirse ekspresyonu başlar (162-164). Bulgularımız COX-2'nin daha fazla eksprese olduğu KS hastalarında NLO ve TLO değerlerinin de yüksek olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, KS ve taklitçi lezyonları arasında COX-2 immunekspresyonu açısından fark olup olmadığı ve COX-2 ekspresyonunun klinik ve hematolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda COX-2'nin KS'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve KS ayırıcı tanısında kullanılan HHV8, CD34'e ek olarak tanısal amaçlı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Histopatolojik analiz sonucunda lezyon evresi ne olursa olsun, KS'lerin büyük bir kısmında COX-2'nin pozitifliği, tümör ilerlemesinde bu belirtecin rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızdaki histopatolojik analiz sonucunda COX-2 overekspresyonun inflamasyon ile karakterize daha yüksek NLO ve TLO ile korele olduğu görüldü. Bu bulguların KS'nin patogenetik süreci ve tümörün prognozu açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız klasik KS hastalarında COX-2'nin ve laboratuvar değerlerinin ayrıntılı olarak incelendiği az sayıdaki çalışmadan biridir. Daha geniş seriler, daha ileri moleküler ve genetik çalışmalar ve prognostik veriler ile desteklenen çalışmalar bulgularımız ile patogeneze ve tümörün progresyonu arasındaki ilişkileri aydınlatabilir.

Kaposi sarkomuna yönelik daha geniş vaka serileriyle çalışılması, hastalığın patofizyolojisini anlamamıza katkı sağlayarak, COX2 inhibitörü gibi farklı ajanların belki de tedavide kullanılabilmesine olanak sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Karabajakian A, Ray-Coquard I, Blay JY. Molecular mechanisms of kaposi sarcoma development. *Cancers*, 2022;14(8):1869.
2. Denis D, Seta V, Regnier- Rosencher E, Kramkimel N, Chanal J, Avril MF, et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018;32(8):1377-1384.
3. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2013;137(2):289-94.
4. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase- 2 in cancer: a review. *Journal of cellular physiology*, 2019;234(5):5683-5699.
5. Medina MV, D' Agostino A, Ma Q, Eroles P, Cavallin L, Chiozzini C, et al. KSHV G-protein coupled receptor vGPCR oncogenic signaling upregulation of Cyclooxygenase-2 expression mediates angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma. *PLoS pathogens*, 2020;16(10):e1009006.
6. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer research*, 2000;60(5):1306-1311.
7. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Khan KN, Masferrer J, et al. COX- 2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *cancer*, 2000;89(12):2637-2645.
8. Zweifel BS, Davis TW, Ornberg RL, Masferrer JL. Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer research*, 2002;62(22):6706-6711.
9. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Radoman Vujacic I, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR),

and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Disease markers*, 2019.

10. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman II. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Translational lung cancer research*, 2019;8(6):886.
11. Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights into imaging*, 2019;10(1):1-14.
12. Hunt SJ, Santa Cruz DJ. Vascular tumors of the skin: a selective review. In *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2004;21(3):166-218.
13. Maclellan RA, Greene AK. Lymphedema. In *Seminars in pediatric surgery*. 2014;23(4):191-197.
14. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Advances in cancer research*, 1998;75:57-87.
15. Sternbach G, Varon J. Moritz Kaposi: idiopathic pigmented sarcoma of the skin. *The Journal of emergency medicine*, 1995;13(5):671-674.
16. Brooks LA, Wilson AJ, Crook T. Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV8)—a new human tumour virus. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 1997;182(3):262-265.
17. Stine JT, Wood C, Hill M, Epp A, Raport CJ, Schweickart VL, et al. KSHV-encoded CC chemokine vMIP-III is a CCR4 agonist, stimulates angiogenesis, and selectively chemoattracts TH2 cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000;95(4):1151-1157.
18. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, Satriano RA, Ruocco E, Castello G, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2003;17(2):138-154.
19. Mariggio G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2017;372(1732):20160275.

20. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nature Reviews Cancer*, 2010;10(10):707-719.
21. Schulz TF. The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2006;208(2):187-198.
22. Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nature Reviews Cancer*, 2002;2(5):373-382.
23. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic pathology*, 2008;3(1):1-11.
24. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *The lancet oncology*, 2009;10(4):321-322.
25. Slavin G, Cameron HM, Forbes C, Mitchell RM. Kaposi's sarcoma in East African children: a report of 51 cases. *The Journal of pathology*, 1970;100(3):187-199.
26. Wabinga HR, Mugerwa JW, Parkin DM, Wabwire-Mangen F. Cancer in Kampala, Uganda, in 1989–91: changes in incidence in the era of AIDS. *International Journal of Cancer*, 1993;54(1):26-36.
27. Vangipuram R, Tying SK. Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *International Journal of Dermatology*, 2019;58(5):538-542.
28. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world- wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV medicine*, 2018;19(5):355-364.
29. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 2013;31(4):413-422.
30. Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *The Journal of clinical investigation*, 2010;120(4):939-949.

31. Bechtel JT, Liang Y, Hvidding J, Ganem D. Host range of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in cultured cells. *Journal of virology*, 2003;77(11):6474-6481.
32. Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth- Giraldo E, Hatzakis A, Mueller N, Downing R, et al. Herpesvirus- like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *International journal of cancer*, 1996;65(1):25-28.
33. Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription mapping of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome in a body cavity-based lymphoma cell line (BC-1). *Journal of virology*, 1998;72(2):1005-1012.
34. Gramolelli S, Schulz TF. The role of Kaposi sarcoma- associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *The Journal of pathology*, 2015;235(2):368-380.
35. Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science*, 1999;284(5414):641-644.
36. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *New England Journal of Medicine*, 1998;338(14):948-954.
37. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *Journal of surgical oncology*, 2004;87(3):146-151.
38. Masala MV, Carcassi C, Cottoni F, Mulargia M, Contu L, Cerimele D. Classic Kaposi's sarcoma in Sardinia: HLA positive and negative associations. *International journal of dermatology*, 2005;44(9):43-745.
39. Blumenthal MJ, Cornejo Castro EM, Whitby D, Katz AA, Schäfer G. Evidence for altered host genetic factors in KSHV infection and KSHV-related disease development. *Reviews in Medical Virology*, 2021;31(2):e2160.
40. Tornesello ML, Buonaguro L, Cristillo M, Biryahwaho B, Downing R, Hatzakis A, et al. MDM2 and CDKN1A gene polymorphisms and risk of

- Kaposi's sarcoma in African and Caucasian patients. *Biomarkers*, 2011;16(1):42-50.
41. Si H, Robertson ES. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen induces chromosomal instability through inhibition of p53 function. *Journal of virology*, 2006;80(2):697-709.
 42. Haverkos HW. Multifactorial etiology of Kaposi's sarcoma: a hypothesis. *Journal of Biosciences*, 2008;33(5).
 43. Ziegler JL. Endemic Kaposi's sarcoma in Africa and local volcanic soils. *The Lancet*, 1993;342(8883):1348-1351.
 44. Schwartz RA, Cohen JB, Watson RA, Gascon P, Ahkami RN, Ruszczak Z, et al. Penile Kaposi's sarcoma preceded by chronic penile lymphoedema. *British Journal of Dermatology*, 2000;142(1):153-156.
 45. Kostaki M, Pham XC, Toutous-Trellu L, Piguet V, Kaya G, Fasel JH, et al. Kaposi's sarcoma after repeated surgical procedures in an immunocompetent patient: the lymphatic hypothesis. *Dermatology*, 2010;221:313–316.
 46. Loeb KR, Loeb LA. Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis*, 2000;21(3):379-385.
 47. Mucci LA, Wedren S, Tamimi RM, Trichopoulos D, Adami HO. The role of gene–environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. *Journal of internal medicine*, 2001;249(6):477-493.
 48. Giraldo G, Beth E, Kyalwazi SK. Role of cytomegalovirus in Kaposi's sarcoma. *IARC Scientific Publications*, 1984;(63):583-606.
 49. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008;59(2):179-206.
 50. Ruocco V, Sacerdoti G, Astarita C. Does quinine facilitate AIDS? *Antibiot Chemother*, 32(1983):159-160.
 51. Bilen N, Bayramgürler D, Aydeniz B, Apaydign R, Özkara SK. Possible causal role of lisinopril in a case of Kaposi's sarcoma. *British Journal of Dermatology*, 2002;147(5):1042-1044.

52. Dervis E, Demirkesen C. Kaposi's sarcoma in a patient with psoriasis vulgaris. *Acta Dermatoven APA*, 2010;19(3).
53. Judde JG, Lacoste V, Briere J, Kassa-Kelembho E, Clyti E, Couppié P, et al. Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000;92(9):729-736.
54. Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription mapping of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome in a body cavity-based lymphoma cell line (BC-1). *Journal of virology*, 1998;72(2):1005-1012.
55. Rabkin CS, Janz S, Lash A, Coleman AE, Musaba E, Liotta L, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *New England Journal of Medicine*, 1997;336(14):988-993.
56. Duprez R, Lacoste V, Brière J, Couppié P, Frances C, Sainte-Marie D, et al. Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007;99(14):1086-1094.
57. Balachandra B, Tunitsky E, Dawood S, Hings I, Marcus VA. Classic Kaposi's sarcoma presenting first with gastrointestinal tract involvement in a HIV-negative Inuit male—a case report and review of the literature. *Pathology-Research and Practice*, 2006;202(8):623-626.
58. Zoubeydi H, Aydi Z, Daoud F, Rachdi I, Koubaa W, Jouini R, et al. Kaposi's sarcoma presenting as lymphadenopathy in an immunocompetent patient. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 2016;3(7).
59. Ozbudak IH, Guney K, Mutlu D, Gelen T, Ozbilim G. Bilateral tonsillar and esophageal Kaposi sarcoma in an HIV-negative patient. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2011;90(7):E23-E26.
60. Neff R, Kremer S, Voutsinas L, Waxman M, Mitty Jr W. Primary Kaposi's sarcoma of the ileum presenting as massive rectal bleeding. *The American Journal of Gastroenterology*, 1987;82(3):276-277.
61. Weprin L, Zollinger R, Clausen K, Thomas FB. Kaposi's sarcoma: endoscopic observations of gastric and colon involvement. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1982;4(4):357-360.

62. Pagani D, Bellinvia M, Capaccio P, Scoppio B, Brambilla L, Pignataro L. An unusual cause of a parotid mass in an immunocompetent host: classic Kaposi's sarcoma. *Tumori Journal*, 2009;95(2):248-250.
63. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma of the musculoskeletal system: a review of 66 patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007;109(6):1040-1052.
64. Bordelon TR, Burton GV, Grafton WD, Mills GM. Case report: Kaposi's sarcoma involvement of the bone marrow. *The American journal of the medical sciences*, 1990;300(6):383-384.
65. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatoloji*. Editör: Sarıcaoğlu H, Bülbül E. Rapini Yayınevi :Nobel Tıp Kitabevleri, Yayın Tarihi; 6/2012.
66. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *British journal of cancer*, 1998;78(11):1521-1528.
67. Fitzpatrick TB, Gilchrist BA, Goldsmith LA, Katz SI, Leffell DJ, Paller AS, Wolff K. (Eds.). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill Education LLC, 2012.
68. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*, 1997;64(5), 669-673.
69. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Current HIV research*, 2009;7(6):634-638.
70. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *Pathology of the skin E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2011.
71. Kumar V, Abbas AK, J Aster JC. *Robbins Basic Pathology International Edition*, 10th Edition. Elsevier; 2017.
72. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4. baskı. St Louis: Mosby, 2001;917-54.
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. Weedon DD, Malo J, Brooks D, Williamson R. Squamous cell carcinoma arising in keratoacanthoma: a neglected phenomenon in the elderly. *The American journal of dermatopathology*, 2010;32(5):423-426.
75. Kao GF, Johnson FB, Sulica VI. The nature of hyaline (eosinophilic) globules and vascular slits of Kaposi's sarcoma. *The American Journal of Dermatopathology*, 1990;12(3):256-267.
76. Caputo R, Gianotti R, Grimalt R, Monti M, Alessi E. Kaposi sarkomu ve lenfödemi bir hastanın bacaklarında yumuşak fibroma benzeri lezyonlar. *Amerikan dermatopatoloji dergisi*, 1991;13(5):493-496.
77. Cox FH, Helwig EB. Kaposi's sarcoma. *Cancer*, 1959;12(2):289-298.
78. Pantanowitz L, Duke WH. Keloids do not harbor EBV or HHV8. *Medical hypotheses*, 2007;70(3):704-704.
79. Kandemir NO, Barut F, Gün BD, Tekin NS, Keser SH, Özdamar ŞO. Histopathological analysis of vesicular and bullous lesions in Kaposi sarcoma. *Diagnostic Pathology*, 2012;7:1-9.
80. Allen, PJ, Gillespie, DL, Redfield, RR ve Gomez, ER. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu ile ilişkili Kaposi sarkomunun neden olduğu alt ekstremitte lenfödemi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Damar cerrahisi dergisi* , 1995;22(2):178-181.
81. Ramdial PK, Chetty R, Singh B, Singh R, Aboobaker J. Lymphedematous HIV- associated Kaposi's sarcoma. *Journal of cutaneous pathology*, 2006;33(7):474-481.
82. Snyder RA, Schwartz RA. Telangiectatic Kaposi's Sarcoma: Occurrence in a Patient With Thymoma and Myasthenia Gravis Receiving Long-term Immunosuppressive Therapy. *Archives of Dermatology*, 1982;118(12):1020-1021.
83. Schwartz RA, Spicer MS, Janniger CK, Cohen PJ, Melczer MM, Lambert WC. Keloidal Kaposi's sarcoma: report of three patients. *Dermatology*, 1994;189(3):271-274.
84. Kempf W, Cathomas G, Burg G, Trüeb RM. Micronodular Kaposi's sarcoma—A new variant of classic-sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology*, 2004;208(3):255-258.

85. Urquhart JL, Uzieblo A, Kohler S. Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. *The American journal of dermatopathology*, 2006;28(4):317-321.
86. Luzar B, Antony F, Ramdial PK, Calonje E. Intravascular Kaposi's sarcoma—a hitherto unrecognized phenomenon. *Journal of cutaneous pathology*, 2007;34(11):861-864.
87. Pantanowitz L, Duke WH. Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2008;22(1):118-120.
88. O'Donnell PJ, Pantanowitz L, Grayson W. Unique histologic variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *The American journal of dermatopathology*, 2010;32(3):244-250.
89. Jochmann R, Lorenz P, Chudasama P, Zietz C, Stürzl M, Konrad A. KSHV Paracrine Effects on Tumorigenesis. In *Herpesviridae-A Look Into This Unique Family of Viruses IntechOpen*, 2012:193-214).
90. Pantanowitz L, Dezube BJ, Pinkus GS, Tahan SR. Histological characterization of regression in acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Journal of cutaneous pathology*, 2004;31(1):26-34.
91. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2012;113(1):2-16.
92. Mohanlal RD, Pather S. Kaposi's sarcoma, a South African perspective: Demographic and pathological features. *South African Medical Journal*, 2015;105(5):375-378.
93. Pantanowitz L, Caponetti G, Dezube BJ. The immunohistochemistry of Kaposi's sarcoma. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis: Ovarian Cancer, Renal Cancer, Urogenitary tract Cancer, Urinary Bladder Cancer, Cervical Uterine Cancer, Skin Cancer, Leukemia, Multiple Myeloma and Sarcoma*, 2010;405-431.
94. Chu PG, Chang KL, Weiss LM, Arber DA. Immunohistochemical detection of CD10 in paraffin sections of hematopoietic neoplasms: a comparison with

- flow cytometry detection in 56 cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2000;8(4):257-262.
95. 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 dermatology*, 2011;11(1):1-6.
 96. Garcia-Muret MP, Pujol RM, Puig L, Moreno A, De Moragas JM. Disseminated Kaposi's sarcoma not associated with HIV infection in a bisexual man. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1990;23(5):1035-1038.
 97. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi sarcoma updates. *Dermatologic Clinics*, 2019;37(4):505-517.
 98. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Yardımcı G, Engin B, Serdaroğlu S. Evaluation of effectiveness of cryotherapy on the treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma. *Dermatologic Surgery*, 2013;39(10):1502-1506.
 99. Nasca MR, Luppino I, Micali G. Kaposi's Sarcoma–Related Lymphedema Treated by a Nd: YAG Laser. *Dermatologic Surgery*, 2021;47(8):1139-1140.
 100. Özdemir M, Balevi A. Successful treatment of classic kaposi sarcoma with long-pulse neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser: A preliminary study. *Dermatologic Surgery*, 2017;43(3):366-370.
 101. Schartz N, Chevret S, Paz C, Kerob D, Verola O, Morel P, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008;58(4):585-591.
 102. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *New England Journal of Medicine*, 2000;342(14):1027-1038.
 103. Krown SE. Acquired Immunodeficiency Syndrome–Associated Kaposi's Sarcoma: Biology and Management. *Medical Clinics of North America*, 1997;81(2):471-494.
 104. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana RDC, Fonseca B, Schwartzmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. *Cancer treatment reviews*, 2006;32(6):445-455.

105. Gascón P, Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: new treatment modalities. *Dermatologic clinics*, 2000;18(1):169-175.
106. Brambilla L, Bellinva M, Turlaki A, Scoppio B, Gaiani F, Boneschi V. Intralesional vincristine as first- line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *British Journal of Dermatology*, 2010;162(4):854-859.
107. Di Trollo L, De Placido R, Dezube BJ. AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun yönetimi. *Lancet Onkolojisi* , 2007;8(2):167-176.
108. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos- Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003: the EuroSIDA Study. *Cancer*, 2004;100(12):2644-2654.
109. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R, International Panretin® Gel KS study group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *American journal of clinical dermatology*, 2001;2:77-87.
110. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nature reviews Disease primers*, 2019;5(1):9.
111. Ethel C, Blossom D, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 2019;5(1).
112. George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 2014;18(Suppl 1):S117.
113. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University Press, 2007.
114. Redondo P. Vascular Malformations [I] Concept, Classification, Pathogenesis and Clinical Features. *Actas Dermosifiliogr*, 2007;98:141–58.
115. Murthy J. Vascular anomalies. *Indian J Plast Surg*, 2005;38:56–62.
116. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS. Vascular malformations and hemangiomas: A practical approach in a multidisciplinary clinic. *Am J Roentgenol*, 2000;174:597–608.

117. Restrepo R, Palani R, Cervantes L, Duarte A, Amjad I, Altman N. Hemangiomas revisited: The useful, the unusual and the new. *Pediatr Radiol*, 2011;41:895–915.
118. Eivazi B, Ardelean M, Baumler M, Berlien H, Cremer H, Elluru R, et al. Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:187–97.
119. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Rischewski J, Fishman SJ, et al. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch*, 2009;454:161–79.
120. Wollina U, Langner D, França K, Gianfaldoni S, Lotti T, Tchernev G. Pyogenic Granuloma - A Common Benign Vascular Tumor with Variable Clinical Presentation: New Findings and Treatment Options. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017 Jul 25;5(4):423-426.
121. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol*, 1980 Oct;4(5):470-9.
122. Andrikopoulou M, Chatzistamou I, Gkilas H, Vilaras G, Sklavounou A. Assessment of angiogenic markers and female sex hormone receptors in pregnancy tumor of the gingiva. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013 Aug;71(8):1376-81.
123. Usui S, Kogame T, Shibuya M, Okamoto N, Toichi E. Case of multiple disseminated cutaneous lobular capillary hemangioma that developed while taking oral contraceptive pills. *J Dermatol*, 2019 Jun;46(6):e202-e203.
124. al-Zayer M, da Fonseca M, Ship JA. Pyogenic granuloma in a renal transplant patient: case report. *Spec Care Dentist*, 2001 Sep-Oct;21(5):187-90.
125. Harris MN, Desai R, Chuang TY, Hood AF, Mirowski GW. Lobular capillary hemangiomas: An epidemiologic report, with emphasis on cutaneous lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2000 Jun;42(6):1012-6.
126. Koo MG, Lee SH, Han SE. Pyogenic Granuloma: A Retrospective Analysis of Cases Treated Over a 10-Year. *Arch Craniofac Surg*, 2017 Mar;18(1):16-20.

127. Pagliai KA, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. *Pediatr Dermatol*, 2004 Jan-Feb;21(1):10-3.
128. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *The lancet*, 2001;357(9255):539-545.
129. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour- infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 1997;182(3):318-324.
130. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159(3):857-863.
131. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2015;236(4):297-304.
132. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil- induced parenchymal cell injury. *Journal of leukocyte biology*, 1997;61(6):647-653.
133. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *Journal of leukocyte biology*, 1996;59(5):613-622.
134. Kuby J. *Immunology*. 3rd Edition, W.H. Freeman and Company, New York, 1997,
135. Abbas AK, Lichtman AH. Hümorale immün yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikör üretimi Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. *Temel immünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları*. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007:123-142.
136. Doan T, Melvoid R, Visell S, waltenbaugh C. Lymphocyte activation. *Immunology*. 2. edition. Series Editor Harvey RA Walter Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, 2013:123-140.
137. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 2001;102(1):5-14.
138. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients

- with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*, 2008;395(1-2):27-31.
139. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 2008;102(6):653-657.
 140. Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *American heart journal*, 2001;142(1):167-173.
 141. Beray-Berthat V, Palmier B, Plotkine M, Margail I. Neutrophils do not contribute to infarction, oxidative stress, and NO synthase activity in severe brain ischemia. *Experimental neurology*, 2003;182(2):446-454.
 142. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*, 2008;39(2):355-360.
 143. Gan WQ. Chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation, 2004.
 144. Sin DD, Man SP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003;107(11):1514-1519.
 145. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*, 2012;82(5):261-268.
 146. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*, 2005;91(3):181-184.
 147. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *The breast journal*, 2004;10(3):195-199.

148. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008;34(1):55-60.
149. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *The American journal of surgery*, 2005;189(3):278-282.
150. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Annals of surgical oncology*, 2002;9:287-291.
151. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2011;29(15):1949-1955.
152. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*, 2006;314(5796):126-129.
153. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*, 2006;32(1):22-28.
154. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, Scaini A, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *Journal Of Experimental And Clinical Cancer Research*, 2004;23:195-200.
155. Bancroft J, Abel EW, McLaren M, Belch JJF. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets*, 2000;11(7):379-387.
156. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity, 1988.
157. Paulus JM. Platelet size in man, 1975.
158. O'malley CJ, Rasko JE, Bassar RL, McGrath KM, Cebon J, Grigg AP, et al. Administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and

- development factor to humans stimulates the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation, 1996.
159. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*, 1994;15:12-15.
 160. Chell S, Patsos HA, Qualtrough D, H-Zadeh AM, Hicks DJ, Kaidi A, et al. Prospects in NSAID-derived chemoprevention of colorectal cancer. *Biochem Soc Trans*, 2005;33(4):667-71.
 161. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*, 2002;94(4):252-66.
 162. Maślińska D, Kaliszek A, Opertowska J, Toborowicz J, Deregowski K, Szukiewicz D. Constitutive expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in developing brain. A. Choroid plexus in human fetuses. *Folia Neuropathol*, 1999;37(4):287-91.
 163. Zimmermann KC, Sarbia M, Schrör K, Weber AA. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol*, 1998;54(3):536-40.
 164. Kirkby NS, Chan MV, Zaiss AK, Garcia-Vaz E, Jiao J, Berglund LM, et al. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. *Proc Natl Acad Sci*, 2016;113(2):434-9.
 165. Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)- independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2006;98(11):736-47.
 166. Pawlosky N. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike? *Can Pharm J/Rev des Pharm du Canada*, 2013;146(2):80-3.
 167. Hsi LC, Joon Baek S, Eling TE. Lack of cyclooxygenase-2 activity in HT-29 human colorectal carcinoma cells. *Exp Cell Res*, 2000;256(2):563-70.
 168. Kobayashi M, Nakamura S, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, et al. Etodolac inhibits EBER expression and induces Bcl-2-regulated apoptosis in Burkitt's lymphoma cells. *Eur J Haematol*, 2005;75(3):212-20.

169. Kamijo T, Sato T, Nagatomi Y, Kitamura T. Induction of apoptosis by cyclooxygenase-2 inhibitors in prostate cancer cell lines. *Int J Urol*, 2001;8(7):S35-9.
170. Benoit V, Relic B, Leval X de, Chariot A, Merville M-P, Bours V. Regulation of HER-2 oncogene expression by cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. *Oncogene*, 2004; 23(8):1631-5.
171. O'Callaghan G, Houston A. Prostaglandin E2 and the EP receptors in malignancy: possible therapeutic targets? *Br J Pharmacol*, 2015;172(22):5239-50.
172. Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem*, 2007; 282(16):11613-7.
173. Bluwstein A, Kumar N, Léger K, Traenkle J, Oostrum J van, Rehrauer H, et al. PKC signaling prevents irradiation-induced apoptosis of primary human fibroblasts. *Cell Death Dis*, 2013;4(2):e498.
174. Lee JL, Kim A, Kopelovich L, Bickers DR, Athar M. Differential expression of E prostanoid receptors in murine and human non-melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol*, 2005;125(4):818-25.
175. Tober KL, Wilgus TA, Kusewitt DF, Thomas-Ahner JM, Maruyama T, Oberyszyn TM. Importance of the EP1 receptor in cutaneous UVB-induced inflammation and tumor development. *J Invest Dermatol*, 2006;126(1):205-11.
176. Chang HH, Young SH, Sinnett-Smith J, Chou CEN, Moro A, Hertzner KM, et al. Prostaglandin E2 activates the mTORC1 pathway through an EP4/cAMP/PKA- and EP1/Ca²⁺- mediated mechanism in the human pancreatic carcinoma cell line PANC1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015;309(10):C639-49.
177. Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci*, 1993;16:73-93.
178. Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2011;30(3-4):465- 80.

179. Rossiello L, Ruocco E, Signoriello G, Micheli P, Rienzo M, Napoli C, et al. Evidence of COX-1 and COX-2 expression in Kaposi's sarcoma tissues. *European Journal of Cancer*, 2007;43(8):1232-1241.
180. Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, Mayer C, Kowalski H, Mildner M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 1999;79(2):243-251.
181. Wang HW, Trotter MW, Lagos D, Bourboulia D, Henderson S, Mäkinen T, et al. Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nature genetics*, 2004;36(7):687-693.
182. Naranatt PP, Krishnan HH, Svojanovsky SR, Bloomer C, Mathur S, Chandran B. Host gene induction and transcriptional reprogramming in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8)-infected endothelial, fibroblast, and B cells: insights into modulation events early during infection. *Cancer research*, 2004;64(1):72-84.
183. Hong YK, Foreman K, Shin JW, Hirakawa S, Curry CL, Sage DR, et al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nature genetics*, 2004;36(7):683-685.
184. Gessain A, Duprez R. Spindle cells and their role in Kaposi's sarcoma. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2005;37(12):2457-2465.
185. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006;54(2):189-206.
186. Xie J, Pan H, Yoo S, Gao SJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induction of AP-1 and interleukin 6 during primary infection mediated by multiple mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of virology*, 2005;79(24):15027-15037.
187. Wang HW, Boshoff C. Linking Kaposi virus to cancer-associated cytokines. *Trends in Molecular Medicine*, 2005;11(7):309-312.

188. Hull MA. Cyclooxygenase-2: how good is it as a target for cancer chemoprevention?. *European Journal of Cancer*, 2005;41(13):1854-1863.
189. Sales KJ, Katz AA, Howard B, Soeters RP, Millar RP, Jabbour HN. Cyclooxygenase-1 is up-regulated in cervical carcinomas: autocrine/paracrine regulation of cyclooxygenase-2, prostaglandin e receptors, and angiogenic factors by cyclooxygenase-1. *Cancer Research*, 2002;62(2):424-432.
190. Kitamura T, Itoh M, Noda T, Matsuura M, Wakabayashi K. Combined effects of cyclooxygenase- 1 and cyclooxygenase- 2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. *International journal of cancer*, 2004;109(4):576-580.
191. Bauer AK, Dwyer-Nield LD, Malkinson AM. High cyclooxygenase 1 (COX-1) and cyclooxygenase 2 (COX-2) contents in mouse lung tumors. *Carcinogenesis*, 2000;21(4):543-550.
192. Hastürk S, Kemp B, Kalapurakal SK, Kurie JM, Hong WK, Lee JS. Expression of cyclooxygenase- 1 and cyclooxygenase- 2 in bronchial epithelium and nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 2002;94(4):1023-1031.
193. Mohammed SI, Dhawan D, Abraham S, Snyder PW, Waters DJ, Craig BA, et al. Cyclooxygenase inhibitors in urinary bladder cancer: in vitro and in vivo effects. *Molecular cancer therapeutics*, 2006;5(2):329-336.
194. von Rahden BH, Stein HJ, Pühringer F, Koch I, Langer R, Piontek G, et al. Coexpression of cyclooxygenases (COX-1, COX-2) and vascular endothelial growth factors (VEGF-A, VEGF-C) in esophageal adenocarcinoma. *Cancer research*, 2005;65(12):5038-5044.
195. Enache AO, Stepan AE, Mărgăritescu C, Pătrașcu V, Ciurea RN, Simionescu C, et al. Immunoexpression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2018;59(4):1115-1120.
196. Sanders CJ, Canninga-van Dijk MR, Borleffs JC. Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 2004;364(9444):1549-1552.
197. Inan GA, Aral IP, Arslan SA, Tezcan Y. Palliative treatment of Kaposi sarcoma with radiotherapy: a single center experience. *Radiation Oncology Journal*, 2021;39(1):41.

198. Cetin B, Aktas B, Bal O, Algin E, Akman T, Koral L, et al. Classic Kaposi's sarcoma: A review of 156 cases. *Dermatologica sinica*, 2018;36(4):185-189.
199. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, Weltfreund S, Fenig E, Friedman-Birnbaum R, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer*, 2002;95(9):1982-1987.
200. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer*, 2000;88(3):500-517.
201. Grayson, W. and L. Pantanowitz, Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic pathology*, 2008;3(1):31.
202. Joest B, Kempf W, Berisha A, Peyk P, Tronnier M, Mitteldorf C. Stage-related PD- L1 expression in Kaposi sarcoma tumor microenvironment. *Journal of cutaneous pathology*, 2020;47(10):888-895.
203. Sehitoglu I, Bedir R, Cure E, Cure MC, Yuce S, Dilek N. Evaluation of the relationship between c-Kit expression and mean platelet volume in classic Kaposi's sarcoma. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2016;91:430-435.
204. Rossiello L, Ruocco E, Signoriello G, Micheli P, Rienzo M, Napoli C, et al. Evidence of COX-1 and COX-2 expression in Kaposi's sarcoma tissues. *European Journal of Cancer*, 2007;43(8):1232-1241.
205. Hammock L, Reisenauer A, Wang W, Cohen C, Birdsong G, Folpe AL. Latency-associated nuclear antigen expression and human herpesvirus-8 polymerase chain reaction in the evaluation of Kaposi sarcoma and other vascular tumors in HIV-positive patients. *Mod Pathol*, 2005;18:463-468.
206. Karayığit E. 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.
207. Erten G. Klasik Tip Kaposi Sarkomu Olgularında Klinikopatolojik Özellikler, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 2015.
208. 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*, 2004;121(3):335-342.
209. Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*, 2004;17(4):456-460.
210. Robin YM, Guillou L, Michels JJ, Coindre JM. Human herpesvirus 8 immunostaining: a sensitive and specific method for diagnosing Kaposi sarcoma in paraffin-embedded sections. *Am J Clin Pathol*, 2004;121(3):330-334.
211. Courville P, Simon F, Le Pessot F, Tallet Y, Debab Y, Metayer J. Detection of HHV8 latent nuclear antigen by immunohistochemistry. A new tool for differentiating Kaposi's sarcoma from its mimics. *Ann Pathol*, 2002;22(4):267-276.
212. Pak F, Pyakural P, Kokhaei P, Kaaya E, Pourfathollah AA, Selivanova G, et al. HHV-8/KSHV during the development of Kaposi's sarcoma: evaluation by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Cutan Pathol*, 2005;32(1):21-27.
213. Tatlıdil F. Kaposi Sarkomlarında Konvansiyonel Endotel Belirleyicileri ve Prox, Fli 1 ve D2-40'ın Farklı Evrelerdeki İfadesinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, On Dokuz Mayıs Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, 2018.
214. Mohanlal RD, Pather S. Variability of HHV8 LNA-1 Immunohistochemical Staining Across the 3 Histologic Stages of HIVAssociated Mucocutaneous Kaposi Sarcoma: Is There a Relationship to Patients' CD4 Counts? *The American Journal of Dermatopathology*, 2015;37(7):530-534.
215. Hasby EA, El Mashad N, Elatawy R. C-Kit, CD34 & α -SMA Immunohistochemical Features in Classic Kaposi Sarcoma and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2017;5(1):49-57.
216. Sivriköz ON, Uyar B, Dağ F, Taşlı F, Sanal SM. CXCR-4 and COX-2 Expression in Basal Cell Carcinomas and Well-Differentiated Squamous Cell

- Carcinomas of the Skin; Their Relationship with Tumor Invasiveness and Histological Subtype. *Turkish Journal of Pathology*, 2015;31:30-35.
217. Higashi Y, Kanekura T, Kanzki T. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. *Int J Cancer*, 2000;86(5):667-671.
 218. Wu Y, Liu H, Li J. Expression of p63 and cyclooxygenase-2 and their correlation in skin tumors. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2007;27:206-208.
 219. Janelle ME, Gravel A, Gosselin J, Tremblay MJ, Flamand L. Activation of monocyte cyclooxygenase-2 gene expression by human herpesvirus 6: role for cyclic AMP-responsive element-binding protein and activator protein-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2002;277(34):30665-30674.
 220. Shelby BD, Nelson A, Morris C. γ - Herpesvirus neoplasia: A growing role for COX- 2. *Microscopy research and technique*, 2005;68(3- 4):120-129.
 221. Steer SA, Corbett JA. The role and regulation of COX-2 during viral infection. *Viral immunology*, 2003;16(4):447-460.
 222. Paul AG, Chandran B, Sharma-Walia N. Cyclooxygenase-2-prostaglandin E2-eicosanoid receptor inflammatory axis: a key player in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated malignancies. *Translational Research*, 2013;162(2):77-92.
 223. Sharma-Walia N, Raghu H, Sadagopan S, Sivakumar R, Veettil MV, Naranatt PP, et al. Cyclooxygenase 2 induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus early during in vitro infection of target cells plays a role in the maintenance of latent viral gene expression. *Journal of virology*, 2006;80(13), 6534-6552.
 224. Naranatt PP, Krishnan HH, Svojanovsky SR, Bloomer C, Mathur S, Chandran B. Host gene induction and transcriptional reprogramming in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8)-infected endothelial, fibroblast, and B cells: insights into modulation events early during infection. *Cancer research*, 2004;64(1):72-84.

225. Gurzu S, Ciortea D, Munteanu T, Kezdi-Zaharia I, Jung I. Mesenchymal-to-endothelial transition in Kaposi sarcoma: a histogenetic hypothesis based on a case series and literature review. *PloS one*, 2013;8(8):e71530.
226. Karahan N, Baspinar S, Bozkurt KK, Caloglu E, Ciris IM, Kapucuoglu N. Increased expression of COX-2 in recurrent basal cell carcinoma of the skin: a pilot study. *Indian J Pathol Microbiol*, 2011;54(3):526–531.
227. Karagece Yalçın U, Seçkin S. The expression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis cases. *Turk Patoloji Derg*, 2012;28(2):119–127.
228. Maeda T, Hiura A, Uehara J, Toyoshima R, Nakagawa T, Yoshino K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with survival and sentinel lymph node positivity in invasive cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2022;86(3):615-620.
229. Di Raimondo C, Caposiena Caro RD, Spallone D, Silvaggio D, Lombardo P, Del Duca E, et al. Baseline neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) correlate with advanced stages in cutaneous squamous cell carcinoma, 2022.
230. Zhan H, Ma JY, Jian QC. (Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: a meta-analysis. *Clinica chimica acta*, 2018;484:136-140.
231. Qi Y, Zhang Y, Fu X, Wang A, Yang Y, Shang Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in peripheral blood: a novel independent prognostic factor in patients with melanoma. *International immunopharmacology*, 2018;56:143-147.
232. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysisprognostic role of PLR in solid tumors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2014;23(7):1204-1212.
233. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PloS one*, 2014;9(6):e101119.

234. Cao W, Yao X, Cen D, Zhi Y, Zhu N, Xu L. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*, 2020;20(1):1-9.
235. Cen RX, Li YG. Platelet-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Medicine*, 2019;98(38).
236. Zhang F, Gong W. Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in patients with melanoma: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 2020;10:1116.
237. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2014;83:97-101.
238. Tuncel T, Ozgun A, Emirzeoglu L, Celik S, Bilgi O, Karagoz B. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-combined chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15:6421-3.