



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TİBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**BÖBREK TRANSPLANT ALICILARINDA HUMAN
HERPESVIRUS 8 (KAPOSI SARKOMU İLİŞKİLİ
HERPESVIRUS) SEROPREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI +**

Dr. Filiz KIZILATEŞ

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dilek ÇOLAK

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

“Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2004.04.0103.008 numaralı proje ile desteklenmiştir ”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında emeği geçen, karşılaştığım güçlükleri aşmama yardımcı olan saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Dilek Çolak başta olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Gönül Mutlu, Prof. Dr. Tümer Vural, Prof. Dr. Meral Gültekin, Doç. Dr. Dilara Ögünç ve Yrd. Doç. Dr. Gözde Öngüt'e, tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin planlama, çalışma ve yazma aşamalarındaki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Levent Dönmez'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakan Gülkesen'e, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Uzm. Dr. Erol Gürpınar'a ve Uzm. Dr. Yeşim Şenol'a, Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi Koordinatörü Dr. Levent Yüce'tin'e, çalışma arkadaşım Semra Tunç'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca bana verdikleri destek ve duydukları güven ile her zaman yanımda olan başta annem olmak üzere aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Taksonomi	3
2.2. Virusun Genel Özellikleri	3
2.3. Patogenezi	6
2.4. Replikasyon	13
2.5. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları	14
2.6. HHV 8'in Etken Olduğu Hastalıklar	18
2.7. Laboratuvar Tanısı	27
2.8. Tedavi	31
2.9. Korunma	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Örneklerin Sayı ve Özelliklerinin Belirlenmesi	34
3.2. Örneklerin Toplanması	34
3.3. Veri Toplama ve Anket Formu	35
3.4. HHV 8 Latent Antikor Saptama Yöntemi	36
3.5. HHV 8 Litik Antikor Saptama Yöntemi	37
3.6. HHV 8 Total IgG Antikor Saptama Yöntemi	39
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	39
4. BULGULAR	40
4.1. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Cinsiyete Göre Dağılımı	41
4.2. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	43

4.3 HHV 8 Antikor Seroprevalansının Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı	50
4.4 HHV 8 Antikor Seroprevalansının Transplantasyon Tipine Göre Dağılımı	51
4.5 HHV 8 Antikor Seroprevalansının Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile İlişkisi	54
4.6 HHV 8 Seroprevalansı ile Kan Transfüzyonu Arasındaki İlişki	56
4.7 HHV 8 Seroprevalansının Medeni Durum ile İlişkisi	57
4.8 HHV 8 Seroprevalansı ile HbsAg Arasındaki İlişki	60
4.9 HHV 8 Seroprevalansı ile Anti-HCV Ab Arasındaki İlişki	61
4.10 HHV 8 Seroprevalansı ile EBV IgG Arasındaki İlişki	62
4.11 Böbrek Donörleri ve Böbrek Alıcılarında HHV 8 Antikor Seroprevalansı	62
4.12 Primer HHV 8 Enfeksiyonu ve HHV 8 Reaktivasyonunun Değerlendirilmesi	63
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
6.1. Sonuçlar	70
6.2. Öneriler	71
ÖZET	72
KAYNAKLAR	74
EK - 1	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HHV 8	Human herpesvirus 8
MCH	Multisentrik Castleman hastalığı
PEL	Primer efüzyonlu lenfoma
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ABD	Amerika Birleşik Devleti
HIV-1	Human Immunodeficiency virus-1
EBV	Epstein-Barr virus
HVS	Herpesvirus saimiri
HSV-1	Herpes simplex virus 1
HSV-2	Herpes simplex virus 2
VZV	Varicella zoster virus
CMV	Cytomegalovirus
HHV 6	Human herpesvirus 6
HHV 7	Human herpesvirus 7
ORF	Open Reading Frame
G+C	Guanine+ Cytosine
DNA	Deoksiribonükleik asit
nm	Nanometre
kb	Kilobaz
bp	baz çifti
LNA-1	Latent nükleer antijen-1
IFA	İmmünfloresan test
vCyc	Viral siklin D
vFLIP	Viral FLICE inhibitör proteini
LNA-2	Latent nükleer antijen-2
LAMP	Lysosome-associated membrane protein: Lizozom ile ilişkili membran proteini

CREB	cAMP response element binding protein: cAMP bağlayıcı protein
c-Jun	Proto-onkojen protein
PF-8	Precessivity factor: Üretim faktörü
vBcl-2	Viral B cell leukemia protein: viral B hücre lösemi proteini
vIRF-1	Viral interferon-1
vIRF-2	Viral interferon-2
vIRF-3	Viral interferon-3
vIRF-4	Viral interferon-4
MHC-I	Major Histocompatibility Complex-I: Doku Uygunluk Antijenleri
HLA-A	Human Leukocyte Antigen- A: İnsan lökosit antijeni-A
HLA-B	Human Leukocyte Antigen- B: İnsan lökosit antijeni-B
HLA-C	Human Leukocyte Antigen- C: İnsan lökosit antijeni-C
HLA-E	Human Leukocyte Antigen- E: İnsan lökosit antijeni-E
ICAM-1	Intracelluler Adhesion Molecule-1: İntraselüler adhezyon molekülü
NK	Natural killer: Doğal öldürücü
vGPCR	Viral G-protein coupled receptor: Viral G reseptör bağlayıcı proteini
IL-8	İnterlökin-8
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor: Vasküler endotelial büyüme faktörü
vMIP-I	Viral major intrinsic protein-I: Viral major intrinsek protein-I
vMIP-II	Viral major intrinsic protein-II: Viral major intrinsek protein-II
vMIP-III	Viral major intrinsic protein-III: Viral major intrinsek protein-III
Th-1	T helper-1: Yardımcı T hücresi-1
Th-2	T helper-2: Yardımcı T hücresi-2
v IL-6	Viral İnterlökin 6
γ IFN	Gamma-interferon
PAF	Primaz ilişkili faktör
sVCA	Kapsomer ile etkileşen protein

PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HBV	Hepatit B virus
ELISA	Enzyme Immun Assay
rhMP-1	İnsan anti-interlökin 6 reseptör antikoru
HbsAg	Hepatit B yüzey antijeni
Ab	Antikor
HCV	Hepatit C virus
IgG	İmmünglobülin G
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. HHV 8'in şematik yapısı	5
Şekil 4.1 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı	45
Şekil 4.2. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının dağılımı	53
Şekil 4.3. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 latent antikor seroprevalansının dağılımı	53
Şekil 4.4. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 litik antikor seroprevalansının dağılımı	54
Form	
Ek-1 Özelliklerin sorgulandığı anket formu	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1 Herpesvirusların sınıflandırılması	4
2.2 HHV 8'e ait genlerin kodladığı önemli proteinler ve fonksiyonları	11
2.3 Kaposi sarkomu patogeneğinde rol oynayan HHV 8 genleri	20
4.1 Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 total, latent ve litik antikor seroprevalansı	40
4.2 Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı	41
4.3 Hasta grubu ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı	42
4.4 Hasta grubu ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı	43
4.5 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı	44
4.6 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı	46
4.7 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı	47
4.8 HHV 8 total IgG antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	48
4.9 HHV 8 latent antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	49

Çizelge	Sayfa
4.10 HHV 8 litik antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	50
4.11 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının öğrenim durumuna göre dağılımı	51
4.12 Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının transplantasyon tipine göre dağılımı	52
4.13 HHV 8 total IgG antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	55
4.14 HHV latent antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	55
4.15 HHV 8 litik antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	56
4.16 Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplara göre dağılımı	57
4.17 Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının dağılımı	58
4.18 Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 latent antikor seroprevalansının dağılımı	59
4.19 Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 litik antikor seroprevalansının dağılımı	60

Çizelge	Sayfa
4.20 Böbrek transplant alıcılarında HbsAg ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi	61
4.21 Böbrek transplant alıcılarında anti-HCV Ab ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi	61
4.22 Böbrek transplant alıcılarında EBV IgG ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi	62
4.23 HHV 8 seropozitif böbrek donörleri ve onların alıcılarının HHV 8 serolojilerinin karşılaştırılması	63

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Transplantasyon sonrası uygulanan iyatrojenik immünsüpresyonun komplikasyonlarından birisi de viral ve bakteriyel infeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini artırmasıdır. Bu sebeple transplant alıcılarının operasyon öncesi ve sonrasında hayatı tehdit edici infeksiyonlara neden olan viral ve bakteriyel etkenler açısından izlenmesi gereklidir (1).

Herpesviruslar, transplantasyon sonrası alıcıda graft kaybı ya da ölüm ile sonuçlanabilecek infeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Human herpesvirus 8 (HHV 8), 1994 yılında tanımlanan ve Kaposi sarkomu, Multisentrik Castlemann Hastalığı (MCH) ve Primer Efüzyonlu Lenfoma (PEL) ile ilişkisi kanıtlanmış onkojenik potansiyele sahip bir herpesvirustur. Kaposi sarkomu, HHV 8 infeksiyonunun endemik olarak görüldüğü bölgeler dışında kalan yerlerde doğal veya iyatrojenik immünsüpresyonu olan kişilerde görülmektedir. Transplant alıcılarında en sık görülen tümörlerden birinin Kaposi sarkomu olduğu dikkate alındığında, transplant alıcısının HHV 8 serolojisini bilmenin önemi ortaya çıkmaktadır.

Dünya çapında HHV 8 seroprevalansı bölgelere ve ülkelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Batı ve Kuzey Avrupa ülkelerinde HHV 8 seroprevalansı %1-5 civarındadır (2, 3, 4). İtalya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde HHV 8 seroprevalansı %4-35 arasında değişmektedir (2, 3, 5). Afrika'da seroprevalans çok yüksektir ve %30-60 olarak bildirilmektedir (3, 5) Dünya çapında ise en düşük seroprevalans oranları Asya ülkelerinden bildirilmektedir (6, 7).

HHV 8 başta cinsel yol olmak üzere tükürük ve yakın temas ile bulaşabilmektedir. Ayrıca çok nadiren de olsa kan ve kan ürünleri, organ transplantasyonu ile bulaş da bildirilmektedir (5, 8).

HHV 8 diğer herpesviruslar gibi dokularda latent olarak kaldığından, iyatrojenik immünsüpresyon gibi vücut direncinin azaldığı durumlarda reaktif olarak çeşitli klinik durumlara yol açabilir. Bu sebeple Kazanılmış immünyetmezlik sendromlu (Acquired Immunodeficiency Syndrome:AIDS) hastalar ve organ transplantasyonu yapılan hastalar HHV 8 infeksiyonu açısından risk altındadır.

AIDS'lu hastalarda ve transplant alıcılarında transplantasyon sonrası en sık görülen tümör Kaposi sarkomu'dur (9, 10, 11, 12)

Organ transplant alıcılarında HHV 8 ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla Kaposi sarkomu olguları ele alınmıştır. Ancak son zamanlarda HHV 8 ile Kaposi sarkomu arasındaki ilişki net olarak ortaya konulduktan sonra araştırmacılar transplant alıcılarının HHV 8 serolojilerini inceleyen çalışmalara yönelmişlerdir. Kaposi sarkomu'nun endemik olarak görüldüğü bölgeler ile HHV 8 seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde transplant alıcılarında Kaposi sarkomu daha sık ortaya çıkmaktadır. Transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı İtalya'da %20-26, Fransa'da %1-3, Polonya'da %1 olarak bulunmuştur (13, 14, 15, 16). Şimdiye kadar Türkiye'de Kaposi sarkomu olguları hariç toplumda ya da transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış alıcılarda, kan donörlerinde ve böbrek donörlerinde HHV 8 seroprevalansını saptamak, Kaposi sarkomu açısından riskli olguları ortaya koymak ve ülkemizde bu konuda bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Taksonomi

Kaposi sarkomu; ilk kez 1872 yılında Macar dermatolog Moritz Kaposi tarafından tanımlanmış, vasküler hücrelerden kaynaklanan ve sıklıkla cildi nadiren iç organları ve lenf nodlarını tutan bir tümördür (17, 18, 19, 20). Bindokuzyüzseksen yılından önce Doğu Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde yaşayan yaşlı erkeklerde klasik Kaposi sarkomu tanımlanmıştır. Aynı yıllarda Afrika ülkelerinde yaşayanlarda endemik Kaposi sarkomu ve immünsüprese organ transplant alıcılarında iyatrojenik Kaposi sarkomu vakaları bildirilmiştir (17, 21, 22, 23).

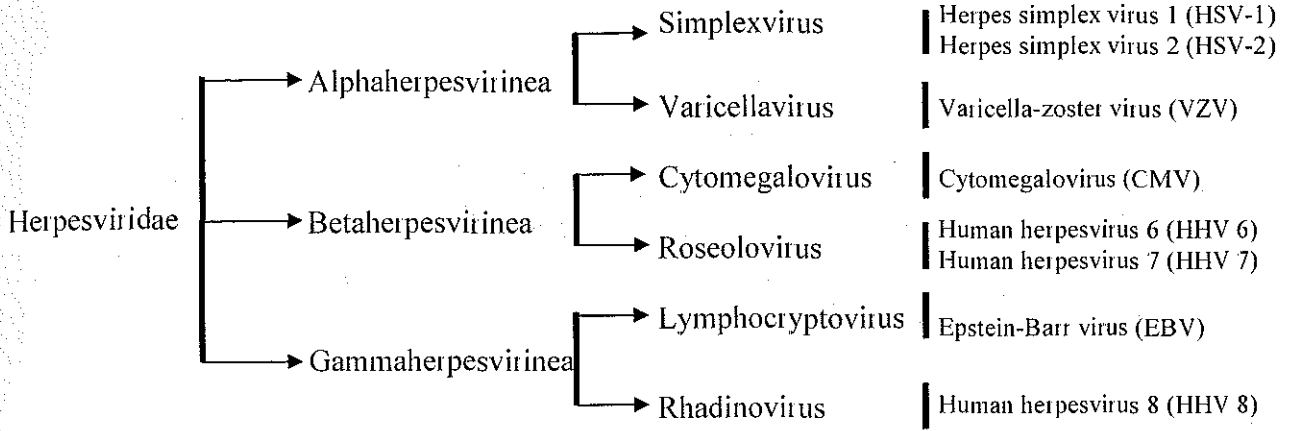
Bindokuzyüzseksen yılının başlarından itibaren Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) AIDS'lu genç homoseksüel erkeklerde yaygın ve agresif seyirli Kaposi sarkomu olguları saptanmış ve epidemik Kaposi sarkomu olarak adlandırılmıştır. Human Immunodeficiency virus-1 (HIV-1) ile infekte homoseksüel erkeklerin yaklaşık %30'unda AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu gelişmektedir (22, 23). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında bu nadir görülen malign tümörün etiyolojisinde infeksiyöz bir ajanın olabileceğinden şüphelenilmiştir. Bindokuzyüzdoksandört yılında Chang ve Moore adlı iki araştırmacı, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu olan bir hastanın doku örneğinde herpesvirus yapısına benzer DNA dizileri saptamışlardır. İlk kez tanımlanan bu virus, önceleri Kaposi sarkomu-ilişkili herpesvirus olarak adlandırılmış ve daha sonra şu ana kadar tanımlanan sekizinci herpesvirus olmasından dolayı Human herpesvirus 8 (HHV 8) adını almış ve gammaherpesvirus grubundaki Epstein-Barr virus (EBV) ve Herpesvirus saimiri (HVS) ile benzerliği tanımlanmıştır (3, 5, 21, 24, 25). Kaposi sarkomu etiyolojisinde rol oynadığı ortaya konulduktan sonra, HHV 8'in Primer efüzyonlu lenfoma ve Multisentrik Castelman hastalığı ile ilişkisi de kanıtlanmıştır (19, 23, 24).

2.2. Virusun Genel Özellikleri

HHV 8, Herpesviridae familyasında yer alır. Herpesviruslar, zarflı, konak hücre çekirdeğinde replike olan DNA viruslarıdır ve doku tropizmi, patojenite ve laboratuvarında kültür koşullarındaki davranış özelliğine göre; alfa, beta ve

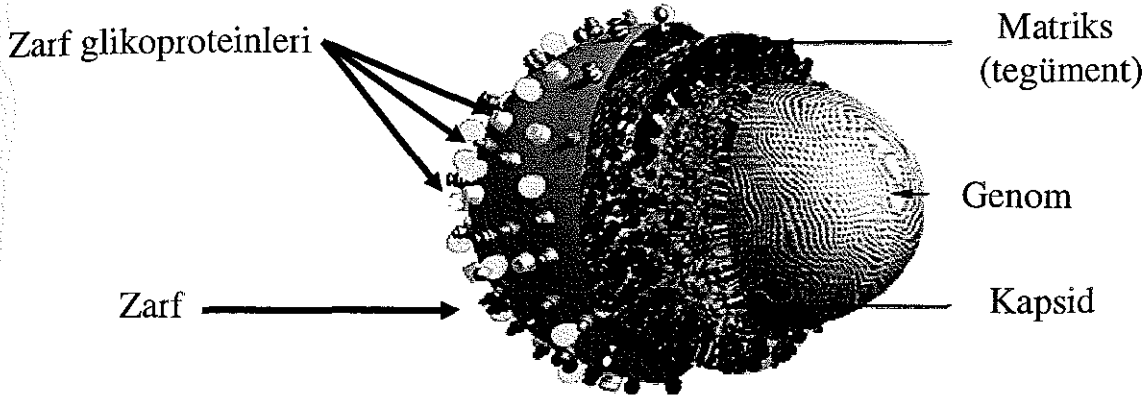
gammaherpesviruslar olarak üç grupta sınıflandırılırlar. Gammaherpesvirusların genel özellikleri; lenfoid dokuda replike olmaları ve bu dokularda latent olarak kalmalarıdır (23, 25) HHV 8, gammaherpesviruslar grubunda Rhadinovirus cinsi içinde yer alır (Çizelge 2 1)

Çizelge 2 1. Herpesvirusların Sınıflandırılması (18, 21, 23, 24, 25)



HHV 8, yaklaşık 120-150 nm çapında çift sarmal bir DNA virusudur. DNA içeren çekirdek, 162 hekzagonal kapsomerden oluşmuş 110 nm çapında ikozahedral bir kapsid ile sarılmıştır (5, 18, 20, 26) Kapsid dışında, tegüment veya matriks olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen lipid zarf bulunur (Şekil 2.1). Kapsid, dört yapısal proteinden oluşur. Bunlardan üçü, Open Reading Frame (ORF) 25, 26 ve 62 gen bölgeleri tarafından kodlanır ve alfa herpesviruslar ile beta herpesvirusların kapsid proteinlerine yapısal olarak önemli derece benzer. ORF 65 gen bölgesinin kodladığı kapsid proteini ise farklıdır (5, 23).

Şekil 2.1. HHV 8'in şematik yapısı (<http://www.pnn.org/models/kshv.png> adresinden alınmıştır)



Viral genom, lineer yapıda çift sarmal DNA molekülünden oluşur. HHV 8 genom yapısı diğer gammaherpesviruslara benzer. Genom 165 kb DNA içerir. Santral bölgede 140.5 kb büyüklüğünde, Guanine Cytosine (G+C) içeriği % 53.5 olan tek bir segment yer alır. Bu santral segmenti, G+C içeriği % 84.5 olan ve 35- 45 kez tekrarlayan 801 bp'lik birimlerden oluşmuş segment çevreler (10, 20, 27). Santral tek segmentte, 85 civarında ORF gen bölgesi yer alır. Bu ORF yapılarından 66 tanesi, Rhadinovirus cinsi içinde yer alan HVS ile homolog yapıdadır. HHV 8, aminoasit seviyesinde EBV ve HVS ile %30-50 benzer yapıdadır (10).

Sadece HHV 8'de bulunan genler "K genleri" olarak adlandırılır. HHV 8 genomunda replikasyon ve virion oluşumunda görevli genlerin yanı sıra hücresel genler ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzer homolog genler de bulunur. Bu genler muhtemelen viral gelişim esnasında konak hücreden alınmıştır. Bu genler, nükleotid

metabolizmasında görevli enzimler veya hücre büyümesini regüle eden ya da immün sistem ile etkileşen proteinleri kodlar (10, 20, 23).

HHV 8 genomundaki K1 gen bölgesi aminoasit seviyesinde %40 farklılık göstermektedir. Bu farklılıklara göre; HHV 8'in A, B, C, D, E ve N olarak adlandırılan altı alt tipi tanımlanmıştır. A ve C alt tipleri Avrupa'da, ABD'nde ve Batı Asya'da, B alt tipi ise Afrika'da baskın olarak görülürken, diğer alt tipler Avustralya ve Güney Amerika'da nadir görülmektedir (5, 10).

2.3. Patogenez

Diğer herpesviruslar gibi HHV 8 de dokularda, başlıca B lenfositlerde ve endotel hücrelerinde latent olarak kalır ve zaman zaman litik replikasyon döngüsüne girerek reaktivasyona sebep olurlar (19, 20, 28). HHV 8'in tropizm gösterdiği diğer hücreler; keratinositler ve kemik iliği stromal hücreleridir (10). Latent olarak infekte hücrelerde HHV 8 genomu epizomal formda bulunur. Diğer gammaherpesviruslara benzer şekilde, Ori-P adı verilen DNA sekansı varlığında epizom, hücrelerde persisten olarak kalır. HHV 8'de Ori-P bölgesi DNA sekansının 5' ucunda yer alır. Bu DNA dizisi, üç kopya terminal tekrar dizisinden oluşur ve 600 bp büyüklüğündedir (20, 23, 29). Replikasyon esnasında, viral DNA lineer formda sentezlenir (23, 29).

HHV 8 gen yapısı tam olarak ortaya konulmuştur. HHV 8 genlerinin kodladığı proteinler, infeksiyonun farklı aşamalarında görev alırlar (Çizelge 2.2). HHV 8, konak hücre büyümesinde düzenleyici etkileri gösterilmiş yedi latent gene sahiptir. Latent gen ürünleri, genel anlamda hücre siklusu ve apoptoza etki ederek latent infeksiyonun devamını sağlarlar (20, 30). Bunlardan ORF 73, ORF 72 ve K13 aynı gen loküsünde yer alır. HHV 8 genomunda yer alan ORF 73 geni, 1162 aminoasitten oluşan, yüksek molekül ağırlıklı latent nükleer antijen-1'i (LNA-1) kodlar. LNA-1, HHV 8 genomunun epizomal formda persisten olarak kalmasını, viral ve hücre gen ekspresyonunu düzenler. Ayrıca hücre bölünmesi esnasında viral genomun konak hücre kromozomuna integre olmasını sağlar (10, 19, 40). Spesifik antikorların kullanıldığı immünfloresan testlerde (IFA) küçük, fazla sayıda subnükleer noktacıklar şeklinde görülür (20). ORF 73 geni tarafından kodlanan

LNA-1 proteini transkripsiyonu hem aktive eder hem de baskılar. Tümör süpresör genleri p53 ve RB1'i bloke eder ve apoptozisi engeller, hücresel transformasyonu stimüle eder (10, 20, 31) LNA-1 ayrıca konak hücre kromatini, histon proteini ve DNA ile etkileşime girerek viral epizomun konak hücre genomuna bağlanmasında rol oynar (10, 31).

ORF 72 geninin kodladığı viral siklin-D (viral cyclin-D:vCyc), hücresel siklin-D2 proteinine %54 oranında benzer. vCyc, hücre proliferasyonunu düzenler, hücre siklusunu stimüle eder ve latent viral genomun replikasyonunu sağlar vCyc, hücre siklusunun çeşitli aşamalarında kontrol mekanizmalarına etki ederek, HHV 8 ile ilişkili olduğu kanıtlanmış malign olayların patogenezinde görev alır (18, 23) Diğer latent genlerden K13 geninin kodladığı viral FLICE-inhibitör proteini (viral FLICE-inhibitory protein:vFLIP) apoptozisi inhibe eder. vFLIP, Kaposi sarkomu patogenezinde önemli role sahiptir. Bu protein Kaposi sarkomu'nun ileri evre lezyonlarında saptanmış ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (30). K12 geninin kodladığı kaposin A proteini hücrenin transformasyonu ve karsinogeneziste rol oynar. Latent nükleer antijen-2 (LNA-2) proteini K10.5 geni tarafından eksprese edilir ve p53 aracılı transaktivasyon ve apoptozisi inhibe eder. LNA-2 proteini latent infeksiyon esnasında sadece B lenfositlerden eksprese edilir, Kaposi sarkomu dokusunda bulunmaz. K15 geninin kodladığı lizozom ile ilişkili membran proteini (lysosome-associated membrane protein:LAMP) ise hücre büyümesinde görevli proteinler ile etkileşir (22, 23).

Latent virus reaktif olarak litik replikasyon siklusuna girebilir. Litik replikasyon esnasında eksprese edilen genlerin fonksiyonları, viral progeni oluşumu ve konak antiviral cevabının inhibisyonu şeklinde özetlenebilir. Bu gen ürünleri komşu hücreleri etkileyerek ya da hücre içi sinyalleri inhibe ederek görev yaparlar. Litik siklus aktivasyonu için HHV 8 ORF50 geninin kodladığı Rta (Lyta) proteini gereklidir. HHV 8 reaktivasyonunda hücresel faktörler de önemlidir. Hücresel proteinlerden cAMP bağlayıcı protein (cAMP response element binding protein:CREB) ve proto-onkojen proteini (c-Jun), Rta'ya bağlanarak Rta bağımlı transkripsiyonu artırır.

ORF 50, K8, ORF 57 ve ORF 45 gibi ilk grup genler, litik replikasyon indüksiyonundan hemen sonra eksprese edilir. İndüksiyon sonrası 10'uncu saatte, ORF 9'un kodladığı DNA polimeraz ve ORF 59'un kodladığı üretim faktörü (processivity factor:PF-8) gibi viral DNA replikasyonunda etkili proteinler salınır. Yine ilk 10'uncu saatte eksprese edilen ORF 10, ORF 11, ORF 58 ve ORF 67'nin kodladığı proteinler viral replikasyonun en erken evrelerinde görev alırlar. Genellikle litik infeksiyonunun başlangıcından 24 saat sonrasında ise yapısal genler ve virus olgunlaşmasında görevli genler eksprese edilir. Kaposi sarkomu gelişen ya da gelişme riski yüksek olan hastalarda HHV 8 litik antijenlerine karşı yüksek titrede antikor saptanmaktadır. Litik infeksiyon esnasında eksprese edilen gen ürünleri parakrin mekanizmalar aracılığı ile Kaposi sarkomu erken hiperplazi evresi patogeneğinde rol oynamaktadır (23, 30).

Herpesviruslar ve Poxviruslar gibi büyük DNA virusları, hücresel proteinler ile homolog yapıda proteinleri kodlayan genler içerirler. Hücre regülasyonu ve sinyal iletiminde görevli hücresel genlerin homologları genellikle DNA replikasyonu öncesinde viral transaktivatörlerden sonra eksprese edilir (19). HHV 8 genomunun, litik siklusta eksprese edilen gen ürünlerinden biri proto-onkojen proteini olan viral B hücre lösemi proteini-2'dir (viral B cell leukemia protein:vBcl-2). Bu protein hem apoptozisi inhibe eder, hem de litik replikasyon esnasında DNA replikasyonuna karşı konak yanıtını inhibe ederek virusun progeni oluşturmaya olanak sağlayacak şekilde hücre yaşamını uzatır (30).

HHV 8 insan interferonları ile homolog olan dört gen ürününe sahiptir. Bunlardan ORF K9 viral interferon-1'i (vIRF-1) kodlarken, ORF K11 viral interferon-2'yi (vIRF-2), ORF K10.5 ve K10 7 viral interferon-3'ü (vIRF-3), ORF K10 ve K10.1 ise viral interferon-4'ü (vIRF-4) kodlar. Bu viral interferonlar, Tip 1 ve Tip 2 interferonu bloke ederek konakta interferon aracılı transkripsiyonu engeller (30).

HHV 8'e ait K3 ve K5 genleri, aminoasit seviyesinde %40 benzerlik gösterirler ve kodladıkları proteinler hücrelerdeki doku uygunluk antijenleri (Major histocompatibility complex-1:MHC-1) molekülleri ile etkileşirler ve MHC-1

moleküllerinin düzeyini azaltırlar. K5 proteini, insan lökosit antijeni-A (human leukocyte antigen-A:HLA-A) ve insan lökosit antijeni-B (human leukocyte antigen-B:HLA-B) düzeyini, K3 proteini ise insan lökosit antijeni-C (human leukocyte antigen-C:HLA-C) ve insan lökosit antijeni-E (human leukocyte antigen-E: HLA-E) düzeyini azaltır. Ayrıca K5 proteini, intrasellüler adhezyon molekülü-1 (intracellular adhesion molecule-1:ICAM-1) ve B7-2 düzeyini de azaltır ve böylece doğal öldürücü (natural killer:NK) hücre aracılı sitotoksitesiteyi inhibe eder (30).

HHV 8'in kodladığı viral G-protein bağlayıcı reseptör proteini (viral G-protein coupled receptor:vGPCR), insan interleükin-8 (IL-8) reseptörleri ile benzerlik gösterir. Bu protein hem transformasyonda görev alır, hem de vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor:VEGF) salınımını artırır. VEGF, hem otokrin bir büyüme faktörüdür hem de anjiyogeniktir ve Kaposi sarkomu patogeneğinde rol oynar (30).

HHV 8'in K6, K4 ve K4.1 genleri, viral major intrinsek protein-1 (viral major intrinsic protein-1:vMIP-1), viral major intrinsek protein-2 (viral major intrinsic protein-2:vMIP-II) ve viral major intrinsek protein-3 (viral major intrinsic protein-3:vMIP-III) adı verilen üç kemokin kodlar. Bunlar hücrel kemokinlere benzerdir, anjiyogenik etkiye sahiptirler ve Kaposi sarkomu patogeneğinde rol oynarlar. Viral enfeksiyonlara konak cevabında temel olarak yardımcı T lenfositler-1 (T helper-1:Th-1) görev alırlar ve bazı viruslar Th-1 cevabını sınırlamak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Yardımcı T-2 (T helper:Th-2) hücrelerinden salınan sitokinler Th-1 cevabını azaltır. Th-2 hücrelerinde bulunan vMIP reseptörleri aracılığı ile HHV 8 kemokinleri, HHV 8 ile enfekte hücreleri Th-1 immün yanıtından korurlar (30).

HHV 8 litik enfeksiyon esnasında viral interleükin-6 (vIL-6) üretir. vIL-6, B hücre yaşam süresi ve proliferasyonunu artıran insan interleükin-6 (IL-6) sitokinine benzer yapıdadır. Bu sitokin, plazma hücrelerini apoptozisten korur ve myeloma hücrelerine proliferasyonunu başlatır (30). Kaposi sarkomu olgularında vIL-6, iğsi hücrelerden değil de hematopoetik ve lenf nodu hücrelerinden eksprese edilmektedir. ORF K1, HHV 8 genomunda en solda yer alır ve bir transmembran proteinini kodlar. Bu protein sitokin salınımını stimüle eder (18).

HHV 8 ile infekte Kaposi sarkomu öncü hücreleri, monositler ve B hücrelerinde gamma-interferon (γ -IFN) gibi inflamatuvar sitokinler ile HHV 8 reaktivasyonu gerçekleşir. HHV 8 erken litik genleri eksprese edilir. HHV 8'in eksprese ettiği vIL-6'nın etkisi ile VEGF artar. VEGF etkisi ile anjiyogenezis gerçekleşir ve eksprese edilen diğer gen ürünleri aracılığı ile HHV 8 ile infekte bu hücreler Kaposi sarkomu içsi hücrelerine farklılaşırlar (28).

Çizelge 2.2. HHV 8'e ait genlerin kodladığı önemli proteinler ve fonksiyonları (3, 8, 30)

Gen yapısı	Protein ürün	Fonksiyonu	Ekspresyonu
ORF 4	Kompleman bağlayan protein		Litik replikasyon
K1		B hücre sinyal aktivasyonu, onkojenik	Litik replikasyon
ORF 6	ssDNA bağlayan protein	DNA replikasyonu	Litik replikasyon
ORF 8	Glikoprotein B	Glikoproteinleri viriona yerleştirir	Litik replikasyon
ORF 9	DNA polimeraz		Litik replikasyon
K 2	vIL-6	Anjiyojenik, otokrin büyüme faktörü	Litik replikasyon
ORF 2	Dihidrofolat redüktaz	Timidilat yapımı	Litik replikasyon
K 3		MHC sınıf I reseptörlerinin azalması	Litik replikasyon
ORF 70	Timidilat sentaz		Litik replikasyon
K 4	vMIP-II	Sitokin reseptör antagonisti, lökosit kemotaksisini inhibe eder	Litik replikasyon
K 4.1	vMIP-III	Anjiyojenik	Litik replikasyon
K 5		MHC sınıf I reseptörlerinin azalması	Litik replikasyon
		NK hücre aracılı lizisin inhibisyonu	
K 6	vMIP-I	Anjiyojenik	Litik replikasyon
ORF 16	vBCL-2	Apoptozisi inhibe eder	Litik replikasyon
ORF 17	Proteaz ve Assembly proteini		Litik replikasyon
ORF 21	Timidin kinaz	Timidilat yapımı	Litik replikasyon
ORF 22	Glikoprotein H		Litik replikasyon
ORF 25	Major kapsid proteini	Kapsid	Litik replikasyon

Çizelge 2.2.'nin devamı. HHV 8'e ait genlerin kodladığı önemli proteinler ve fonksiyonları (3, 8, 30)

Gen yapısı	Protein ürün	Fonksiyonu	Ekspresyonu
ORF 26	Minör kapsid proteini	Kapsid	Litik replikasyon
ORF 37	Alkalın ekzonükleaz		Litik replikasyon
ORF 39	Glikoprotein M		Litik replikasyon
ORF 40	PAF (Primaz ilişkili faktör)	DNA replikasyonu	Litik replikasyon
ORF 41	PAF (Primaz ilişkili faktör)	DNA replikasyonu	Litik replikasyon
ORF 43	Minör kapsid proteini		Litik replikasyon
ORF 44	Helikaz	DNA replikasyonu	Litik replikasyon
ORF 46	Urasil DNA glukozidaz	DNA onarımı, DNA'dan dUTP ayrılması	Litik replikasyon
ORF 50	Rta (Lyta)	Litik transaktivatör	Litik replikasyon
ORF 56	Primaz	DNA replikasyonu	Litik replikasyon
ORF 57	KS-SM	Transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunun düzenlenmesi	Litik replikasyon
K 9	vIRF-1	İnterferon blokajı, onkojenik	Litik replikasyon
ORF 60	Ribonükleotid redüktaz		Litik replikasyon
ORF 62	TRI-1	Kapsid proteini	Litik replikasyon
ORF 65	sVCA (SCIP)	Kapsomer ile etkileşen protein	Litik replikasyon
K 12	Kaposin A	Onkojenik	Latent siklus
ORF 71	v-FLIP	Apoptozisi inhibe eder, onkojenik	Latent siklus
ORF 72	v-siklin	CDK6 aktivasyonu	Latent siklus
ORF 73	Latent nükleer antijen (LNA-1)	Epizom bağlanması, transkript regülasyonu, onkojenik	Latent siklus

2.4. Replikasyon

HHV 8 primer olarak endotel hücreleri ile B lenfositlere tropizm gösterir ve genellikle bu hücrelerde latent olarak kalır. K1, K8.1 ve K14 glikoproteinleri herpesviruslar arasında sadece HHV 8'de bulunur ve zarf ile ilişkilidir. Bu glikoproteinler, virusun bağlanması ve hücre içine girişinde görev almaktadır. Hücre yüzeyindeki heparan sülfat reseptörlerine tutunma zarfı bulunan bu glikoproteinler ile olmaktadır. Hücre yüzeyindeki glikozaminoglikanlar da HHV 8'in konak hücre tarafından tanınmasında rol oynamaktadır (26, 32). ORF 22 geninin kodladığı glikoprotein H virusun hücreye yapışması ve hücreden hücreye yayılmasında görevlidir (33). Viral replikasyon konak hücrenin çekirdeğinde meydana gelir. Dolaşımdaki CD45+ B lenfositleri virusun aktif replikasyonunun gerçekleştiği temel hücrelerdir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV 8 DNA'sının saptanması klinik önem taşımaktadır (29).

Latent enfeksiyon esnasında HHV 8 genomu çok az miktarda gen eksprese eder. Eksprese edilen bu latent genler, genomun epizomik formda persisten olarak kalmasını, viral ve hücresel gen ekspresyonunu düzenlerler. Bu latent genlerden LNA-1, hücre bölünmesi esnasında viral genomun hücre kromozomuna integre olmasını sağlar ve böylece genom yeni hücrelere de aktarılmış olur. Litik replikasyonda ilk eksprese edilen genler, ORF 50 (Rta), K8 (Zta) ve ORF 57 (post transkripsiyonel gen ekspresyonu düzenleyici proteini) gibi çok erken transaktivatörlerdir. ORF 50 geninin kodladığı Rta proteini latent virusun reaktivasyonu için gereklidir. Rta, HHV 8 enfeksiyonu patogenezinde rol oynayan kaposin, vIL-6, vMIP-1, vGPCR'i kodlayan genlerin ve K1 geninin transaktivasyonunu sağlar (22). Rta proteini, hücresel IL-6'yı aktive ederken, p-53'ün indüklediği apoptozisi bloke eder ve böylelikle hücresel büyümeyi de kontrol eder. İkinci sırada eksprese edilen genler DNA polimeraz gibi viral DNA replikasyonunda görevli proteinleri kodlar. Virusun yapısal proteinlerini kodlayan genler ise enfeksiyonun 24'üncü saatinden sonra eksprese edilir (19).

Periferik kanda B ve T lenfositler, monositler, Kaposi sarkomu dokusunda

atipik endotel hücreleri ve iğsi hücrelerde, Multisentrik Castleman Hastalığı'nda interfoliküler B hücrelerinde ve kronik intersitisyel pnömonide pnömositlerde HHV 8 DNA saptanmaktadır. Kaposi sarkomu ve Multisentrik Castleman Hastalığı doku hücrelerinin %5-10'unda litik viral replikasyon gerçekleşmektedir. Dolaşımda bulunan, HHV 8 ile infekte B hücrelerinin çoğunda ise litik viral replikasyon gözlenmektedir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV 8 DNA viral yükü, klinik hastalığa paralel şekilde farklılık gösterir. HIV-1 ile infekte kişilerde mononükleer hücrelerde HHV 8 DNA saptanması, Kaposi sarkomu gelişme riskinde artış ile beraberdir (29). Kaposi sarkomu gelişen erkek hastaların yaklaşık %50'sinde prostat dokusunda HHV 8 DNA saptanmaktadır. Prostatta HHV 8 enfeksiyonu, genital enfeksiyonun yayılımına, primer enfeksiyon sonucu viremiye ya da immünsüpresif olgularda tekrarlayan viremiye bağlı gelişebilmektedir (34).

Virusun spontan reaktivasyonu latent olarak infekte hücrelerin çok az bir kısmında gözlenir. HHV 8'in reaktivasyonuna sebep olan sitokinler tanımlanmıştır. Bu sitokinler; onkostatin M, hepatosit büyüme faktörü, IFN- γ , IL-6, HIV-1 Tat proteinidir (22).

HHV 8 primer ve latent enfeksiyonda hücrel immün yanıt oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar, HHV 8 K1, K8.1 ve K12 genlerinin kodladığı proteinlere karşı sitotoksik T hücre cevabını ortaya koymuştur (10).

2.5. Epidemiyoloji ve bulaş yolları

HHV 8 enfeksiyonu epidemiyolojisi ve bulaş yollarını tanımlamak amacı ile hem moleküler hem de serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Kaposi sarkomu'nun endemik olarak görüldüğü bir toplumdaki HHV 8 seropozitifliği, o toplumdaki Kaposi sarkomu riski ile doğru orantılıdır ve yapılan çalışmalar Kaposi sarkomu gelişmesi için kişinin HHV 8 ile infekte olması gerektiğini göstermektedir (35).

Dünya çapında HHV 8 seroprevalansı demografik ve coğrafik özelliklere ve hatta kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüklerine göre değişmektedir. Kaposi sarkomu'nun endemik olduğu, sık görüldüğü bazı bölgelerde HHV 8 seroprevalansı yüksektir. Kaposi sarkomu'nun en sık görülen malignite olduğu Orta

Afrika, Uganda ve Kenya'da HHV-8 seroprevalansı %40-50 olarak saptanmıştır (19, 27, 36). Orta Afrika ülkelerinden Kongo ve Botswana'da HHV 8 seroprevalansı %70-80 olarak bildirilmektedir (5, 37). Güney Avrupa'da özellikle İtalya ve Yunanistan'da, genel popülasyonda HHV 8 seroprevalansı %20-30 civarındadır (38, 39). Ancak bu bölgelerde endemik (klasik) Kaposi sarkomu gelişme oranı çok düşüktür (5). Gelişmiş ülkelerde HHV 8 seroprevalansının puberteden sonra artış göstermesi cinsel yol ile bulaşı desteklemektedir (17). Batı ülkelerinde değişik gruplarda HHV 8 seroprevalansı farklılıklar göstermektedir. Seropozitiflik oranı, homoseksüel erkeklerde %20-40 iken, intravenöz ilaç bağımlıları, kadınlar ve hemofili hastalarında %5-10 civarındadır (27). HIV-1 ile infekte bireyler arasında HHV 8 seroprevalansı homoseksüel erkeklerde en yüksek, çocuklarda en düşüktür (5).

Dünya çapında HHV 8 seroprevalansı Asya'da en düşüktür. Japonya'da kan donörlerinde %0.2 seropozitiflik saptanırken, bu oran ABD'nde kan donörlerinde %1-3, İtalya'da kan donörlerinde %25-30'dur (19). ABD ve İngiltere'de bildirilen HHV 8 seroprevalans oranları benzerdir. Bu iki ülkede yapılan çalışmalarda kan donörlerinde HHV 8 latent antikor pozitifliği %0-3, litik antikor pozitifliği ise %0-25 olarak bulunmaktadır. İki Akdeniz ülkesi olan ve benzer HHV 8 seroprevalans oranlarına sahip olan İtalya ve Yunanistan'da ise HHV 8 latent antikor pozitifliği %4-35, litik antikor pozitifliği %10-25'dir (39, 40). ABD, İngiltere ve Fransa'da sağlıklı bireylerde periferik kan mononükleer hücrelerinde ve semen örneklerinde Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HHV 8 DNA saptanmadığı bildirilmiştir (39). HHV 8 seroprevalansının daha yüksek olduğu İtalya'da ise sağlıklı bireylerin lenfoid dokularında %10 oranında HHV 8 DNA saptanmaktadır (35).

Tayland'da yetişkinlerde HHV 8 litik antikor seroprevalansı %24.4 olarak bildirilmektedir. Ayrıca PCR ile tükürük salgısında HHV 8 DNA viral yükü genital sekresyonlara göre daha yüksektir, bu da Tayland'da bulaşın daha sıklıkla oral sekresyonlarla olduğunun göstergesidir (7).

HHV 8 bulaş yolları, infeksiyonun endemik ve sporadik olarak gözlemlendiği ülkelere göre değişmektedir (5). İtalya ve Afrika gibi endemik bölgelerde bulaş

çocukluk çağında olmaktadır (5, 41, 42). Afrika'da çocukluk çağında yüksek seroprevalansın saptanması, primer HHV 8 infeksiyonunun infantil dönem dahil puberte öncesinde geçirildiğinin göstergesidir (22). Uganda'da HHV 8 seroprevalansı, 5 yaş altı çocuklarda %37, 5-9 yaş arasında %58 olarak saptanmıştır (43). Afrika ülkelerinde HHV 8 infeksiyonunun puberte öncesi seropozitiflik oranı, EBV ve Hepatit B virus (HBV) infeksiyonlarına benzemektedir. Mısır'da çocuklar arasında HHV 8 litik antikor pozitifliği 1 yaş civarında %16.6, 12 yaş civarında %58 olarak bulunmuştur (5, 44). Çeşitli çalışmalarda, Afrika'da latent antikor pozitifliği %6-53, litik antikor pozitifliği %35-60 olarak saptanmıştır (36).

Tüm dünyada iki yaş altı çocuklarda HHV 8 seropozitifliği nispeten daha düşüktür. İki yaşından sonra seroprevalansın artması, HHV 8'in temel olarak aile üyeleri arasında ve yakın temasla horizontal olarak bulaştığının göstergesidir (5). Aile içi bulaş daha çok anne ve çocuk arasında ya da kardeşler arasında olmaktadır. Anneden çocuğa bulaş özellikle 10 yaş altı çocuklarda görülmektedir. PCR ve insitu hibridizasyon yöntemleri ile yanak ve dil epitel hücrelerinde HHV 8 DNA viral yükü, eş zamanlı periferik kan ve genital sekresyonlardakinden daha yüksek bulunmuştur. Bu da tükürük ile bulaşı desteklemektedir (45, 46). Hamilelik sırasında veya emzirme ile bulaşma daha nadir olarak görülmektedir (5).

HIV-1 ile infekte bireylerde HHV 8 temel olarak cinsel yol ile bulaşır (9). Cinsel davranış alışkanlıkları AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Genel popülasyona göre HIV-1 ile infekte homoseksüel erkeklerde Kaposi sarkomu gelişme olasılığı normal popülasyona göre 1000 kat daha fazladır. Hemofili hastaları ve intravenöz ilaç bağımlısı olan AIDS'lu kişilerde HHV 8 seroprevalansı ve Kaposi sarkomu gelişme riski homoseksüellere göre daha düşüktür (9, 22). Diğer immünsüprese hastalarla karşılaştırıldığında homoseksüel erkeklerde Kaposi sarkomu riski 300 kat daha fazladır (22). HHV 8 infeksiyonun bulaşmasında en riskli cinsel davranışlar orogenital ve anogenital ilişkilerdir. HHV 8 seropozitif homoseksüel erkeklerin orofaringeal hücrelerinde %30 oranında HHV 8 DNA saptanmaktadır (47). Bu olgularda oral sekresyonlardaki viral yük diğer doku örneklerine göre iki kat daha yüksektir. HHV 8 seroprevalansının benzer olduğu

ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde HHV-8 latent antikor ve litik antikor pozitifliği HIV-1 ile infekte homoseksüel erkeklerde sırası ile % 22-35; %80-90, intravenöz ilaç bağımlılarında %0-1; %20-25 olarak bildirilmektedir (35).

ABD’nde homoseksüel erkeklerde HHV 8 seroprevalansı %25.8 olarak bildirilmektedir. HHV 8 ile infekte bu bireylerde 10 yıllık süre içinde Kaposi sarkomu gelişme oranı ise %4 6’dır. Kaposi sarkomu gelişen bu hastaların tümünün HIV-1 ile infekte olması, bu iki viral hastalığın birlikteliğinin Kaposi sarkomu gelişme riskinin artırdığının göstergesidir (35).

HHV 8 infeksiyonunda cinsel yolla bulaş önemlidir. HHV 8 seroprevalansının düşük olduğu ülkelerde, sık olmasa da HHV 8 heteroseksüel yolla bulaşabilmektedir. Düşük miktarlarda da olsa, vajinal sekresyon, semen ve prostat sıvılarında HHV 8 DNA’nın bulunması bunu desteklemektedir (9, 35, 44). Sağlıklı erkeklerde semende %23 oranında HHV 8 DNA saptanmaktadır (48). Prostat glandüler epitel hücrelerinde HHV 8 latent genlerinin varlığının saptanması, prostat dokusunun virusun latent olarak kaldığı dokulardan biri olduğu düşündürmektedir (9, 26). Cinsel yolla bulaş olasılığı, cinsel partner sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ayrıca cinsel ilişki alışkanlıkları da doğrudan etkilidir. Tükürük salgısında infeksiyöz HHV 8 varlığı oral-genital ilişkisinin bulaştaki rolünü ortaya koymaktadır. Tükürük salgısı ile bulaş, homoseksüel erkekler arasında infeksiyonun yayılımında rol oynamaktadır (9, 49, 50).

HHV 8’in kan ve kan ürünleri ile bulaşması da mümkündür ancak çok nadir görülmektedir (3, 4). Nadiren transplante edilen organ ile bulaş da bildirilmektedir (4, 25).

Fransa’da HHV 8 seroprevalansı latent antikorları saptayan IFA yöntemi ile kalp transplantasyonu yapılan hastalarda %2 7, kan donörlerinde %2 olarak bildirilmiştir (15). Yine Fransa’da organ donörleri ve alıcılarında HHV 8 seroprevalansı %8 olarak saptanmıştır ve bu seropozitiflik oranının normal popülasyon ile aynı olduğu bildirilmiştir (4). ABD’nde solid organ transplant alıcılarında HHV 8 litik antikor pozitifliği %20 iken sağlıklı erişkinlerde %9.9 olarak saptanmıştır (51).

Transplant alıcılarının transplantasyondan önce HHV 8 ile infekte olma olasılıkları daha yüksektir. Transplante edilen organ ile bulaş çok nadirdir. Bir çalışmada transplantasyon sonrası Kaposi sarkomu gelişen 28 olgudan 23'ünde (%82) transplantasyon sonrası HHV 8 reaktivasyonu, 5'inde (%18) primer infeksiyon geliştiği bildirilmektedir (52). İtalya'da böbrek transplant alıcılarında transplantasyon öncesi HHV 8 seroprevalansı %14,8 iken, transplantasyon sonrası seroprevalans %26'ya yükselmektedir (13).

HHV 8 infeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde transplantasyon alıcılarında HHV 8 antikörlerinin saptanması, Kaposi sarkomu ve diğer HHV 8 ile ilişkili hastalıklar açısından yüksek riskli hastaların saptanmasında önemlidir (15)

2.6. HHV 8'in Etken Olduğu Hastalıklar

2.6.1. Primer İnfeksiyon

Primer HHV 8 infeksiyonu kişinin immün sistemine bağlı olarak farklı klinik bulgularla seyretmektedir. Primer HHV 8 infeksiyonu immün sistemi normal olan kişilerde sıklıkla belirtisiz geçirilmektedir. İmmün sistemi normal olan bireylerde HHV 8 infeksiyonu nadiren hastalık tablosu oluşturur (25, 27). Çok nadir diyare, halsizlik, lokalize döküntü ve lenfadenopati gibi nonspesifik semptomlarla karakterize infeksiyona sebep olmaktadır. Çok sık olmasa da immün sistemi normal olan çocuklarda ateş ve yaygın döküntü ile seyreden hastalık tablosu gelişebilmektedir (25, 33).

Organ transplant alıcıları ve AIDS'lu hastalar HHV 8 infeksiyonun daha ciddi bulgularla seyrettiği hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda semptomların HHV 8'e ait olduğunu göstermek zordur. Asemptomatik veya normal konaklardakine benzer nonspesifik bulgularla da geçirilebilmektedir. İmmünyetmezliğin derecesi arttıkça HHV 8 infeksiyonu daha ciddi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Ani başlangıçlı ateş, eklem ağrısı, servikal lenfadenopati, splenomegali ve sitopeni ile seyredebilmektedir. Ayrıca dissemine Kaposi sarkomu ve beraberinde ateş, splenomegali, sitopeni, plazmositozis ve kemik iliği yetmezliği bulguları gözlenen vakalar da bulunmaktadır (25, 33).

Primer HHV 8 infeksiyonu HIV-1 ile infekte bireylerde , organ transplant alıcıları gibi iyatrojenik immünsüpresyon uygulanan hastalara göre daha ağır seyirli ve HIV-1 ile infekte olgularda primer HHV 8 infeksiyonu Kaposi sarkomu açısından daha fazla riske sahiptir. Organ transplant alıcılarında ise latent virusun reaktivasyonu Kaposi sarkomu riskini artırmaktadır (22).

2.6.2. Kaposi sarkomu

Kaposi sarkomu, nadir görülen koyu mor lezyonlarla karakterize, poliklonal ve multifokal yerleşimli bir tümördür. Lezyonlardaki dominant hücreler endotel orijinli içsi hücrelerdir. Kaposi sarkomu lezyonları farklı, infiltratif inflamatuvar hücreler ve neovasküler yapılar içerir (53).

HIV-1 ile infekte olgularda inkübasyon zamanı yani HHV 8 infeksiyonu ile Kaposi sarkomu lezyonlarının belirmesi arasındaki süre 5-10 yıl arasında değişmektedir (35). İnkübasyon süresindeki bu farklılık hastaların immünitesi ve tanıda kullanılan serolojik testlere göre değişmektedir (3).

Kaposi sarkomu immün sistemi normal olan konakta yavaş ilerleyen ve düşük malign potansiyele sahip bir tümördür. İmmünyetmezliği olan hastalarda daha yaygındır ve daha agresif seyirli, hatta ölümcül olabilir. İmmünyetmezlik düzeldiğinde, tümör tam remisyona girebilme özelliğindedir. Batı ülkelerinde Kaposi sarkomu, genellikle HIV-1 ile infekte hastalarda görülür. HHV 8'in Kaposi sarkomu etiyolojisinde rol oynadığı kesin olarak kanıtlanmıştır. HHV 8 genlerinin kodladığı bazı proteinler, normal hücrelerin kanser hücrelerine farklılaşmasında etkili olmaktadır (Çizelge 2.3).

Kaposi sarkomu gelişiminde HHV 8 infeksiyonunun yanı sıra, kişinin yaşadığı çevre, immün sistemi, cinsel alışkanlıkları da etkili faktörlerdir (35).

Çizelge 2.3. Kaposi sarkomu patogenezinde rol oynayan HHV 8 genleri (30)

Gen bölgesi	Protein ürünü	KS patogenezindeki rolü
K1	transmembran glikoproteini	onkoprotein
K2	viral IL-6	iğsi hücrelerin parakrin büyüme stimülasyonu
K4, K4.1, K5	vMIPs	anjiyogenezis
K9	v IRF	İnterferonun antiproliferatif etkisini engeller
K12		transformasyon
ORF 16	vbcl-2	infekte hücrelerin litik infeksiyonunun devamı
ORF 71	vFLIP	infekte hücrelerin latent infeksiyonunun devamı
ORF 72	v- cyclin	hücre siklusunun bozulması
ORF 73	LNA-1	
ORF 74	vIL-8	anjiyogenezis, endotel hücrelerinin transformasyonu

Kaposi Sarkomu Evrelendirilmesi:

Evre I: Tek bir ekstremitede sınırlı cilt lezyonları

Evre II: Birden fazla ekstremitede yaygın cilt lezyonları

Evre III: Yaygın tutulum (iç organ ve/veya lenf nodu ve/veya cilt)

Evre IV: Evre III'e ek olarak hayatı tehdit eden infeksiyon veya başka bir malignite

Kaposi sarkomu'nun dört klinik formu vardır:

1 Klasik Kaposi sarkomu: Özellikle Akdeniz ülkeleri ve Doğu Avrupa ülkelerinde yaşlı erkeklerde görülür. Sıklıkla alt ekstremiteleri, nadiren iç organları tutar. Akdeniz ülkelerinde Kaposi sarkomu insidansı, Avrupa ülkeleri ve ABD'ne göre 10 kat daha fazladır (22). İtalya'da insidans yaşla beraber artmaktadır ve Kaposi sarkomu özellikle 50 yaş üzerinde erkeklerde görülmektedir (30)

2 Endemik Kaposi sarkomu: Ekvator bölgesi, Doğu ve Güney Afrika'da görülen klasik Kaposi sarkomu'ndan klinik olarak daha agresif seyirli formdur. Çocuk ve genç erişkinlerde iç organlar ve/veya lenfatik dokuları tutar. Ortalama 35 yaş civarındaki genç erkekler ve ortalama 3 yaş civarındaki küçük çocuklar olmak üzere temelde iki yaş grubunu etkiler

3 İyatrojenik (transplant sonrası) Kaposi sarkomu: Organ transplantasyonu sonrası graft rejeksiyonunu önlemek için uygulanan immünsüpresif tedavi alan hastalarda gelişir. Kronik veya hızlı seyirli olabilmektedir. İmmünsüpresif tedavinin azaltılması ile gerileyebilmekte ve hatta tamamen iyileşebilmektedir. ABD'nde ve Batı Avrupa ülkelerinde transplant alıcılarında %0.4 oranında görülmekte iken, Suudi Arabistan'da böbrek transplant alıcılarında görülme sıklığı %5 olarak bildirilmektedir (11). Mısır'da, Kaposi sarkomu, transplantasyon sonrası görülen kanserlerin %87.5'ini, Türkiye'de ise %80'ini oluşturmaktadır (54). Böbrek transplant alıcılarında farklı immünsüpresif tedavi rejimleri HHV 8 reaktivasyonunu etkilemektedir. Özellikle siklosporin tedavisi uygulanan transplant alıcıları daha riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Doku kültürlerinde siklosporinin latent durumdaki HHV 8'in litik replikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (51, 55)

Transplant alıcılarında iyatrojenik Kaposi sarkomu sıklıkla transplantasyon öncesi HHV 8 seropozitif olan olgularda immünsüpresif tedavi sonrası virusun reaktivasyonu sonucu gelişmektedir (22, 51, 56). Yapılan bir çalışma ile böbrek alıcıları arasında, transplantasyon öncesi seropozitif olanlarda Kaposi sarkomu gelişme riski seronegatif olanlara göre 34.4 kat yüksek olarak saptanmıştır (13). Transplant alıcılarında bayan cinsiyeti, Afrikalı olma, ciddi bakteriyel veya Pneumocystis carinii enfeksiyonu bulunmasının Kaposi sarkomu riskini artırdığını

bildiren çalışmalar vardır (22). Bununla birlikte bir başka çalışmada transplant alıcılarında Kaposi sarkomu riski, transplante edilen organın cinsi ile ilişkili bulunmamıştır (51).

Genel anlamda böbrek transplantasyonu sonrası Kaposi sarkomu gelişme riski %1-3'dür. Transplant alıcılarına HHV 8 infeksiyonunda iki temel mekanizma rol oynamaktadır. Bunlardan birincisi virusun donörden alıcıya bulaşması, diğeri ise transplantasyon öncesi seropozitif olan alıcıda virusun immünsüpresif tedavi ile beraber reaktifte olmasıdır (15, 56).

4 AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu: En agresif formdur. Sıklıkla homoseksüel erkeklerde ve yüksek riskli cinsel yaşantısı olan biseksüel erkeklerde görülür. Yaygın cilt ve iç organ tutulumu ile seyreder (17, 19). Diğeri formlara göre mukozal tutulum daha fazladır. Sıklıkla baş, boyun gibi vücudun üst bölgelerinde çoklu odaklar şeklinde görülür. Kaposi sarkomu AIDS'lu homoseksüel ve biseksüel erkeklerde en sık görülen malignitedir. HIV-1 ile infekte olgularda CD4+ hücre sayısı azaldıkça HHV 8 replikasyonu artmaktadır (22). HIV-1 infeksiyonu sonrası HHV 8 ile infekte olan bireylerde Kaposi sarkomu gelişme riski daha yüksek olmaktadır.

Kaposi sarkomu olgularında farklı klinik seyir görülse bile, aynı histopatolojik olaylar gözlenir. Bunlar; neoanjiyogenezis, dem, eritrosit ekstrasvazasyonu, lenfomononükleer hücrelerin infiltrasyonu ve iğsi hücrelerde büyümedir (17).

İmmün sistemi normal olan HHV 8 seropozitif bireylerde Kaposi sarkomu çok nadir görölmektedir. Yaş ve cinsiyete bağlı olarak risk değişmektedir. İleri yaş ve erkek cinsiyet riski artıran faktörlerdir. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde erkek/kadın oranı 10/1'dir. HHV 8 infeksiyonunun endemik olduğu bölgeleri dışında Kaposi sarkomu genellikle 50 yaş üzerinde görölmektedir. Kaposi sarkomu gelişme riskini etkileyen konağa ait faktörler konusunda çalışmalar devam etmektedir. Özellikle seroprevalansın yüksek olduğu Afrika ölkelerinde malnutrisyonun etkili olduğu, etnik orijin ve HLA DR5 pozitifliğinin de riski artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (33).

Organ transplantasyonu sonrası Kaposi sarkomu insidansı normal popülasyona göre 500-1000 kat artmaktadır (5, 33, 57). Transplant alıcılarında organ

transplantasyonu sonrası coğrafik özelliklere ve immünsüpresyonun derecesine göre %0 5-5 oranında Kaposi sarkomu gelişmektedir (11, 57) Yapılan bir çalışmada; 220 transplant alıcısından 25'inde (%8) transplantasyon sonrası ortalama 26-28 aylık sürede Kaposi sarkomu geliştiği gözlenmiştir (58) Özellikle endemik bölgelerde transplantasyon öncesi HHV 8 seropozitif olan alıcılarda transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi nedeniyle HHV 8 reaktivasyonu Kaposi sarkomu gelişme riskini artırmaktadır (55, 58). Solid organ alıcılarında özellikle iç organ tutulumu olan vakalarda Kaposi sarkomu'na bağlı graft kaybı görülebilmektedir (3).

HHV 8 seroprevalansının düşük olduğu ABD'nde transplant alıcılarında Kaposi sarkomu gelişme olasılığı %1'den düşüktür Bu ülkelerde transplant alıcılarında gözlenen maligniteler arasında Kaposi sarkomu %3-10'luk bir bölümü oluşturmaktadır (12) Güney Afrika ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde ise transplant alıcılarında Kaposi sarkomu %5 olarak bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası Kaposi sarkomu ortalama 22. aydan itibaren görülmektedir (12, 59). En sık cilt tutulumu olmaktadır ancak transplant alıcılarında %40 oranında iç organ tutulumu da bildirilmektedir. İyatrojenik Kaposi sarkomu, immünsüpresif tedavi dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesi ile remisyona girmektedir. Ancak bu hastaların %65'inde graft kaybı olmaktadır (12) Transplant alıcılarında malignite olasılığı aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında 4-5 kat daha fazladır (60). Yunanistan'da böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası gelişen maligniteler arasında birinci sırayı %24.3 oranı ile Kaposi sarkomu almaktadır (61). İtalya'da böbrek transplantasyonu sonrası alıcılarda ortalama %6.5 oranında malign tümör geliştiği ve bunların yaklaşık %20'sini Kaposi sarkomu'nun oluşturduğu bildirilmektedir (62) Türkiye'de ise, bu konuda ulaşabildiğimiz tek çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası malignite görülme oranı %4.7, bunların içinde Kaposi sarkomu oranı %30 olarak rapor edilmiştir (54).

Böbrek transplant alıcılarının yanı sıra nadiren de olsa diğer solid organ alıcılarında da Kaposi sarkomu geliştiği bildirilmektedir. Akciğer transplantasyonu sonrası ortalama altıncı ayda sadece cilt lezyonları ile karakterize nadir olgular bildirilmiştir (63).

Genel popölasyona göre Kaposi sarkomu gelişme riski HIV-1 ile infekte bireylerde 1000 kat daha yüksektir. Bu olguların %50'sinde periferik kan mononükleer hücrelerde HHV 8 DNA saptanmasından sonraki 3-5 yıl içinde Kaposi sarkomu gelişmektedir (63). HIV-1 ile infekte bireylerde HHV 8 serokonversiyonu sonrası 10'uncu yılda Kaposi sarkomu gelişme olasılığı %49.6 olup, HHV 8 serokonversiyonu sonrası HIV-1 ile infekte olan bireylerde ise bu oran %30 olarak bildirilmektedir (27, 35, 52, 64).

HIV-1 seropozitifliği sonrası HHV 8 serokonversiyonun gelişmesi ile Kaposi sarkomu riski yaklaşık 1.6-2.5 kat artmaktadır. HIV-1 ile infekte bireylerde Kaposi sarkomu gelişme riski; düşük CD4+ hücre sayısı, yüksek HHV 8 antikor titresi ve yüksek HHV 8 viral yük ile doğru orantılı olarak artmaktadır (33).

2.6.3. Primer Efüzyonlu Lenfoma (PEL)

İlk kez 1989 yılında Knowles tarafından AIDS'lu hastalarda efüzyonlu lenfoma tanımlanmıştır. Daha sonra Walt, benzer vakalar bildirmiştir. Kaposi sarkomu biyopsi örneklerinde HHV 8 varlığı tanımlandıktan sonra Chang, lenfoma dokularında da HHV 8'i göstermiştir (18). PEL nadir görülen, hızla ölümcül olabilen ve HHV 8 infeksiyonu ile ilişkili B hücre kökenli bir non-Hodgkin lenfoma formudur. Genellikle periferik lenfadenopati veya solid tümör kitlesi olmaksızın plevral veya perikardiyal lenfomatöz efüzyon ile karakterizedir. Yanı sıra nadiren lenf nodları, akciğerler ya da gastrointestinal sistemde solid kitle şeklinde gözlenebilir. Sıklıkla HIV-1 ile infekte bireylerde rastlanır. PEL hücreleri sıklıkla EBV ve HHV 8 ile koinfektidir. HHV 8 infeksiyonunun yanı sıra immünyetmezliğin derecesi, sitokin sentezindeki dengesizlikler, kanser ile ilişkili genlerin varlığı ve adhezyon molekülleri ile sinyal iletim bozuklukları da PEL gelişiminde etkilidir (5). PEL çoğunlukla B hücrelerinin post germinal merkezinden kaynaklanır. HHV 8 genomu, PEL hücrelerinde, Kaposi sarkomu iğsi hücrelerine oranla daha yüksek kopyada saptanmaktadır (19, 25). Kaposi sarkomu gibi PEL da sıklıkla homoseksüel erkeklerde görülür (18).

PEL hücreleri sıklıkla epitelyal membran antijeni CD30 pozitifdir. HHV 8, hücrede proto-onkogen genlerden c-myc aktivasyonuna etki ederek hücre

transformasyonunu başlatır ve B hücre aktivasyonunda rol alan hücrel genleri aktive eder (5). HHV 8 ile infekte hücrelerde CD23, CD25 ve CD38 ekspresyonu artar. Bu hücrelerde HHV 8 genomu epizom şeklinde bulunmaktadır. PEL hücrelerinin çok az bir kısmında HHV 8 litik antijenlerinin ekspresyonu gerçekleşir. MCH'nda olduğu gibi bazı hücrelerden aşırı vIL-6 salgısı parakrin etki ile B hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşmaya etkili olmaktadır (10).

2.6.4. Multisentrik Castleman hastalığı (MCH)

Castleman hastalığı, IL-6'nın aşırı salgılanması ile ilişkili olduğu düşünülen, nadir görülen, poliklonal lenfoproliferatif bir bozukluktur. Klinik olarak iki formda görülür. Lokalize Castleman hastalığı, genellikle mediastende tek bir anjiyofoliküler hiperplazi şeklindedir ve rezeksiyon ile gerilemektedir. Multifokal veya multisentrik Castleman hastalığı, birçok organı tutan jeneralize lenfadenopati ile seyretmektedir. Histolojik olarak ise, hyalin vasküler tip ve plazma hücreli tip olmak üzere iki formda incelenir. Daha sık görülen hyalin vasküler tip, çoğunlukla mediasten ya da retroperitoneumda solid kitle şeklindedir. Plazma hücreli tip ise yaygın lenfadenopati ve immünolojik bozukluklar ile seyreder (10).

Sistemik tutulumun görüldüğü MCH, plazma hücreli bir formdur. Hastalarda çok sayıda lenfadenopati mevcuttur. Lenf nodlarının germinal merkezlerinde multisentrik anjiyofoliküler B hücre hiperplazisi görülmektedir. HHV 8 ile ilişkili MCH olgularında prognoz kötüdür. Castleman hastalığı olgularında hiperplastik lenf nodlarının germinal merkezlerinden aşırı miktarlarda B hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan IL-6 salgılandığı saptanmıştır. Germinal merkezlerde HHV 8 K2 geni tarafından kodlanan vIL-6 da bulunmaktadır (65, 66). Bunlarda sıklıkla otoimmün hemolitik anemi ve poliklonal gammapatiler gibi komplikasyonlar gelişmektedir (10, 18). HIV-1 ile infekte olgulardaki MCH vakalarının hemen hepsinde, HIV-1 negatif olan MCH vakalarının yaklaşık %40'ında HHV 8 genomu saptanmaktadır (25). Daha çok yaşlı kişilerde ve erkeklerde görülür (17, 67). MCH'nda semptomların alevlenmesi, genellikle hastanın periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV 8 viral yükün artması ile korelasyon göstermektedir (10).

MCH'nda görülen sistemik semptomlar; ateş, halsizlik, jeneralize lenfadenopati ve serumda IL-6'nın yükselmesine bağlı olarak hipergamaglobülinemidir (10). Bu hastaların bir kısmında non-Hodgkin lenfoma gelişmektedir. HHV 8 ile infekte hücreler morfolojik olarak çekirdeği kenara itilmiş immünoblastlardır.

2.6.5. HHV 8 ile İlişkili Olduğu Düşünülen Hastalıklar

HHV 8 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar; anjiyosarkom, eozinofili ile beraber anjiyolenfoid hiperplazi, immünsüprese hastalarda ciltte skuamöz hücreli karsinom ve Bowen hastalığı, sarkoidozis, multipl myeloma, pemfigus vulgaris, AIDS ile ilişkili immünoblastik lenfoma, primer Santral Sinir Sistemi lenfoması, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar ve pulmoner inflamatuvar myofibroblastik tümörlerdir (22).

Bu hastalıklar ile HHV 8'in etiyolojik ilişkisi net olarak kanıtlanamamıştır. Multipl myeloma ve HHV 8 arasındaki bağlantıyı ortaya koymak amacı ile birçok çalışma yapılmıştır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında multipl myeloma hastalarında kemik iliği stromal hücrelerde daha sık oranda HHV 8 DNA saptanmıştır (68). HHV 8'e ait vIL-6 proteininin myeloma plazma hücrelerinde proliferasyonu stimüle ettiği düşünülmektedir.

Pemfigus vulgaris, etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış, derinin dermis ve epidermis tabakasında ayrılma ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastaların cilt lezyonlarında sıklıkla HHV 8 DNA saptanmaktadır (69). Bu hastalarda en sık görülen tümör Kaposi sarkomu'dur.

Çeşitli cilt tümörleri ile HHV 8 arasında ilişki olup olmadığı araştırılmaktadır. Bowen hastalığı lezyonlarında %70 oranında, skuamöz hücreli karsinom lezyonlarında %50 oranında HHV 8 DNA saptanmaktadır. Hemanjiyom, anjiyosarkom gibi endotel hücrelerinden kaynaklanan vasküler tümörlerde de düşük oranlarda da olsa HHV 8 DNA saptanmaktadır. HHV 8 endotel hücrelerine tropizm gösterdiğinden virusun bu tümörlerin patogenezinde rol oynadığı ya da tesadüfen bu hücrelerde bulunduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur (26).

Sarkoidozis etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, sistemik bir hastalıktır. Birçok dokuda epitelooid hücre granülomları ile karakterizedir. Bu granülomlarda HHV 8 DNA normal dokulara oranla daha sık oranda saptanmaktadır ancak HHV 8 ile sarkoidozis arasında kesin bir ilişkinin varlığı ortaya konulamamıştır (26).

Böbrek transplant alıcılarında; ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, hipofibrinemi ve karaciğer disfonksiyonu ile seyreden, kemik iliği ve organların eritrositleri fagosite etmiş makrofajlarla infiltrasyonu ile karakterize hemofagositik sendromun da HHV 8 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (70).

2.7. Laboratuvar Tanısı (26)

HHV 8 infeksiyonunun laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler aşağıdaki şekilde sıralanabilir (26).

Tanı yöntemleri:

1. Nükleik asit saptama yöntemleri
2. İmmünohistokimyasal yöntemler
3. Serolojik yöntemler

HHV 8 infeksiyonu laboratuvar tanısı esas olarak serolojik ve nükleik asit saptayan yöntemler ile konur. Bu testler, virusun epidemiyolojik özelliklerini tanımlamada, HIV-1 ile infekte ya da organ transplantasyonu yapılan olgularda klinik yaklaşımı planlamada ve özellikle transplantasyon sonrası Kaposi sarkomu riskini tahmin etmede oldukça değerlidir (5).

2.7.1. Nükleik asit saptama yöntemleri

Çeşitli klinik örneklerde HHV 8 DNA'nın saptanması için farklı kalitatif ve kantitatif amplifikasyon teknikleri geliştirilmiştir. HHV 8 DNA'nın saptanmasında sıklıkla moleküler testlerden PCR tercih edilmektedir. PCR, doku ve vücut sıvılarında kalitatif olarak HHV 8 DNA'yı ve kantitatif olarak viral yükü saptamak amacı ile kullanılmaktadır (17). PCR, HHV 8 ile Kaposi sarkomu ve diğer hastalıklar arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koymada, bulaş yollarını tanımlamada ve HIV-1 ile infekte asemptomatik hastalarda Kaposi sarkomu gelişme riskini değerlendirmede yarar sağlamaktadır. Moleküler testlerde, Kaposi sarkomu doku örnekleri, periferik

kan mononükleer hücreleri, plazma, tükürük ve genital sekresyonlar klinik örnekler olarak kullanılabilir (71). HHV 8 DNA parafinlenmiş Kaposi sarkomu dokusunda, MCH biyopsi örneklerinde, PEL lenfoid dokularında, semen, plazma, periferik kanda ve tükürükte saptanabilir. Kaposi sarkomu olgularında HHV 8 DNA %95 oranında saptanmaktadır (18, 26). HHV 8 ile infekte ve Kaposi sarkomu gelişmemiş bireylerin periferik kan mononükleer hücrelerinde ise %10-20 oranında HHV 8 DNA saptanabilmektedir (3, 5). Moleküler tanı yöntemleri ile genital sekresyonlara göre oral mukoza örnekleri, plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV 8 daha fazla oranla saptanmaktadır (5).

HHV 8 PCR testlerinde sıklıkla ORF 26 gen bölgesinin 233 bp'lik fragmanı araştırılır. Bununla birlikte çeşitli araştırmacılar tarafından farklı primer setleri ve hedef sekanslar tanımlanmıştır. Farklı primerlerin kullanıldığı PCR testleri duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırılmış ve ORF K1 gen bölgesini hedefleyen primerlerin kullanıldığı testlerin duyarlılığının en düşük, ORF 26 ve ORF 72 gen bölgesini hedefleyen primer setlerinin kullanıldığı testlerin duyarlılığının en yüksek olduğunu ortaya konmuştur. HHV 8 ORF K1, K9 ve 74 gen bölgelerindeki farklılıklar, bu bölgelere uygun primerlerin kullanıldığı testlerdeki yüksek yanlış negatif sonuç oranını açıklayabilir (71).

Kantitatif moleküler testler ile klinik örneklerde hedef nükleik asitin miktarını ölçmek mümkün olabilmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kantitatif testlerin önemi büyüktür (71).

Kantitatif testlerde duyarlılık alt sınırı 10-100 kopya olarak bildirilmektedir. Ancak şu ana kadar HHV 8 DNA saptanmasında kullanılan kantitatif testlerde internal kontrol standardı oluşturulamamıştır ve testlerin tekrarlanabilirliği tam olarak optimize edilememiştir (5, 71). Kaposi sarkomu dokusundaki hücrelerde HHV 8 DNA'yı saptamak için insitu hibridizasyon tekniği de kullanılabilir (26).

Moleküler tanı yöntemleri ile latent ve litik infeksiyon ayırımı yapılamamaktadır. Aktif replikasyonun gösterilmesinde, plazma örneğinde HHV 8 DNA'nın saptanmasının periferik kan mononükleer hücrelerine göre daha değerli olduğu gösterilmiştir (71).

2.7.2. İmmünohistokimyasal yöntemler

Virusun dokulardaki lokalizasyonunu saptamak amacı ile immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Formalin ile fikse edilmiş ya da parafinlenmiş dokularda, HHV 8'in farklı antijenlerini saptamaya yönelik monoklonal antikorlar mevcuttur. Bu teknik ile Kaposi sarkomu lezyonlarında içgi hücrelerde ve bazı epitel hücrelerinde, PEL tümör hücrelerinde, MCH hücrelerinde HHV 8'i saptamak mümkündür. Bu tekniğin laboratuvarlar arası uyumu iyidir (26).

2.7.3. Serolojik yöntemler

HHV 8'in kodladığı proteinlere karşı oluşan spesifik antikorlar yaşam boyu kalıcıdır ve enfeksiyonu belirlemede PCR'dan daha duyarlıdır (19). Serolojik testler ile HHV-8 latent ve litik antikorlarının saptanması hem epidemiyolojik çalışmalar için hem de kanser patogeneğinde virusun rolünü araştırmada önemlidir (5). IFA, ELISA ve Western blot teknikleri kullanılabilir. Bunların bir kısmında spesifik HHV-8 antijenleri kullanılırken bir kısmında da tüm virus kullanılmaktadır (26). HHV 8 antijenlerine karşı oluşan antikorları saptamaya yönelik ilk serolojik testler 1996'da kullanıma girmiştir. İlk kullanılan testler; ORF 73 (LNA-1) IFA , ORF 65 ELISA ve Western blot testleridir (27).

Serolojik testlerde HHV 8'e spesifik ORF 6, ORF 8, ORF 9, ORF 25, ORF 26, ORF 39, ORF 59, ORF 65, ORF 68, ORF 73 ve ORF K8 1 proteinleri kullanılmaktadır. Bu proteinlerden ORF 73, ORF 65 ve ORF K8 1'in en immünolojik antijenler olduğu saptanmıştır. HHV 8 ORF 73'ün kodladığı LNA-1 proteini serolojik testlerde ilk kullanılan ve en önemli antijenlerden biridir. ORF 65'in kodladığı küçük viral kapsid antijeni litik enfeksiyonda eksprese edilen bir proteindir. ORF K8 1'in kodladığı spesifik glikoproteinler diğer herpesviruslarda bulunmadıklarından ve bu glikoproteinlerin kullanıldığı serolojik testlerin özgüllükleri yüksektir (71).

Serolojik testlerin performansları, özellikle düşük riske sahip toplumlarda seroprevalans oranlarını çok etkilemektedir. Örneğin ABD'nde sağlıklı bireylerde HHV 8 seroprevalansı latent antijenlerin kullanıldığı testler ile %0, litik antijenlerin

kullanıldığı testlerle %20 olarak bildirilmektedir (71). Yani serolojik testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü ortaya koymada altın standart bir test yoktur.

HHV 8 latent antijenlerini saptamaya yönelik serolojik testlerin duyarlılıkları %80-95 arasında değişmektedir. Litik antikorların kullanıldığı IFA yöntemleri ve tüm virusun kullanıldığı ELISA yöntemlerinde duyarlılık %100'e yaklaşmaktadır (3). Bununla birlikte serolojik testlerde duyarlılık arttıkça özgüllük azalmakta ve yanlış pozitif sonuç olasılığı artmaktadır (18, 72).

IFA ile latent ve litik antikorları saptamak için genellikle PEL hücre serileri BCP-1, KS-1, BC-3 ve BCBL-1 kullanılmaktadır. Latent antikor saptayan testler sıklıkla LNA-1 içermektedir. IFA yönteminde, anti-LNA-1 antikorları varlığında hücre nükleusunda noktasal floresan görünümü olmaktadır. Son yıllarda rekombinan ORF 73 ELISA yöntemi geliştirilmiştir. Bu test ile de hastalarda ve kan donörlerinde anti-LNA-1 antikorları başarı ile saptanmaktadır. Rekombinan ORF 73 ELISA ve ORF 73 IFA yöntemleri duyarlılık ve özgüllükte benzer sonuçlar vermektedir (5, 18, 72). ORF 73 ELISA yönteminin özgüllüğü yüksektir ve ORF 73 IFA yöntemine göre %10 daha fazla duyarlıdır (26).

HHV 8 litik antikorlarını saptamak için hem IFA hem de ELISA yöntemleri mevcuttur. IFA yöntemi ile litik antikorlar sitoplazmada yaygın olarak görüntülenirler (25). ELISA ile HHV 8 litik antijenlerine yönelik antikorları saptamak için çeşitli rekombinan antijenler kullanılmaktadır. ELISA testlerinde tek bir sentetik peptidin kullanılması ile testin özgüllüğü yükselir ancak aynı oranda duyarlılığı azalır. Bu sebeple tek bir testte birkaç antijenin kombinasyon halinde kullanımı ile duyarlılık artırılmaktadır (71). Major kapsid proteinine yönelik rekombinan ORF 65 ELISA ile iyi sonuçlar alınmaktadır (73). Tüm virusun kullanıldığı ELISA testi ile hasta ve kontrol gruplarında yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. ORF 65 ve ORF K8.1'e yönelik HHV 8 ELISA yöntemi de sık kullanılmaktadır (26).

Serolojik testlerde kullanılacak viral antijenin seçimi, saptanacak seroprevalans oranına direkt olarak etki etmektedir. Genel anlamda latent antijenler içeren testlerin duyarlılığı litik antijenler içeren testlere göre daha düşüktür. Litik

viral antijenlere karşı oluşan antikorların saptandığı yöntemlerin duyarlılığı arttıkça özgüllüğü azalmaktadır. LNA-1'in kullanıldığı testler en özgül olarak bilinse de, ORF 65 ve ORF K8.1 gibi litik antijenlerin kullanıldığı testler daha duyarlıdır ve özgüllükleri de LNA-1'in kullanıldığı testlere yakındır (22, 25).

Şu ana kadar HHV 8 infeksiyonu tanısında herhangi bir tanı yöntemi duyarlılık ve özgüllük açısından altın standart olarak tanımlanmamıştır. Serolojik testlerin performanslarının değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli hasta gruplarında farklı testlerin duyarlılık ve özgüllükleri karşılaştırıldığında, testler arasındaki uyumun Kaposi sarkomu hastalarında en yüksek olduğu görülmüştür (17). HHV 8 seroprevalansını saptamada en iyi tanı yöntemi latent ve litik antikorları saptamaya yönelik serolojik testlerin beraber kullanımıdır. Genel kanı, özellikle latent HHV 8 infeksiyonu tanısında serolojik testlerin moleküler testlere göre daha duyarlı olduğudur (22).

HHV 8 antikorları pozitif olan hastaların belli aralıklarla periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV 8 viral yük takibi önerilmektedir (4).

2.8. Tedavi

2.8.1. Antiviral Tedavi

DNA polimeraz inhibitörleri olan foskarnet ve gansiklovir, viral DNA replikasyonuna etkilidir. Bu antiviral ajanlar latent viral genlerin ekspresyonuna etki etmezler. AIDS'lu veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda litik HHV 8 infeksiyonu ya da Kaposi sarkomu gelişimini önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanılmaktadırlar (17). Yapılan çalışmalar transplantasyon sonrası CMV infeksiyonu profilaksisi için oral veya intravenöz gansiklovir tedavisi uygulanan hastalarda Kaposi sarkomu insidansının önemli derecede azaldığını göstermektedir (12).

2.8.2. Kaposi Sarkomu Tedavisi

Transplant alıcılarında Kaposi sarkomu tedavisi dört basamaktan oluşur:

1. İmmünsüpresif tedavi dozu %50 azaltılır
2. Değişiklik olmazsa immünsüpresif tedavinin dozu biraz daha azaltılır.

3. Eğer ilerleme devam ediyorsa immünsüpresif tedavi kesilir ve radyoterapi uygulanır.
4. Eğer değişiklik yoksa kemoterapiye başlanır (11)

2.8.3. MCH Tedavisi

HHV 8 ile ilişkili MCH sıklıkla ölümcüldür. Sistemik kortikosteroid tedavisi ve kemoterapiye genellikle cevap vermez. Son yıllarda kullanıma giren insan anti-interlökin 6 reseptör antikorı (rhMP-1) ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca anti-CD20 monoklonal antikorı ile bazı hastalarda remisyonlar bildirilmektedir. HIV-1 ile infekte olgularda MCH tedavisinde interferon- α tedavisi uygulanmaktadır (11).

2.9. Korunma

Viral enfeksiyonlar transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Transplantasyon öncesinde alıcı ve donörün enfeksiyöz ajanlar açısından araştırılması ile; belirtisiz aktif enfeksiyonların tanı ve tedavisi, operasyon sonrası immünsüpresif tedavi ile aktif hale geçerek nakledilen organın kaybına sebep olabilecek ve hatta alıcının hayatını tehdit edebilecek olan latent enfeksiyonların ortaya konulması ve bunlara uygun profilaktik tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi mümkün olabilecektir.

Transplant alıcılarında primer enfeksiyon ya da reaktivasyon enfeksiyonlarına sebep olarak ciddi hastalıklara neden olan herpesviruslar; HSV, CMV, VZV, EBV, HHV 6 ve HHV 8'dir. Hemen hemen tüm transplantasyon merkezlerinde operasyon öncesi alıcı ve donörler HSV, VZV, EBV, HHV 6 açısından araştırılmaktadır. Günümüzde transplant alıcılarında Kaposi sarkomu'nun giderek daha sık görülmesi ve önem kazanması nedeni ile birçok merkezde alıcı ve donörler HHV 8 enfeksiyonu açısından taramaktadır (53, 74)

HHV 8 enfeksiyonu ve ona bağlı hastalıklardan korunmak için özellikle yüksek riskli olarak tanımlanan organ transplant alıcıları, HIV-1 ile infekte bireyler ve partnerleri, kan donörleri ve endemik bölgelerdeki immünsüpresif tedavi alan hastaların serolojik ve moleküler yöntemler ile takip edilmesi önerilmektedir (17, 53).

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda gansiklovir, foskarnet ve sidofovir ile kemoproflaksi etkili olabilmektedir. Bu antiviral ajanlar viral DNA replikasyonuna etkili iken latent viral genlerin ekspresyonuna etki etmezler. AIDS'lu hastalarda veya organ transplant alıcılarında oral veya intravenöz gansiklovir tedavisinin Kaposi sarkomu riskini azalttığı gösterilmiştir (17) Şu ana kadar HHV 8'e etkili aşı geliştirilememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Sayı ve Özelliklerinin Belirlenmesi

Bu çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış hastalarda ve böbrek donörleri ile kan donörlerinden oluşan kontrol grubunda HHV 8 latent ve litik antikor varlığını ve bazı değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçlayan bir araştırmadır.

Türkiye'de bugüne kadar HHV 8 seroprevalansının araştırıldığı bir çalışma yapılmadığı için, Türkiye bir Akdeniz ülkesi olarak kabul edilerek, bu ülkelerde beklenen seroprevalans oranına göre (yaklaşık %20) çalışma ve kontrol gruplarındaki olgu sayısı belirlenmiştir. Örnek büyüklüğünün hesaplanması için aşağıdaki formül uygulanmıştır.

$$n = (t_{1-\alpha})^2 (p.q) / S^2$$

n = Örneklem alınacak kişi sayısı

($t_{1-\alpha}$) = Belirli güven düzeyinde t tablosundan “sonsuz” serbestlik derecesinde bulunacak değer (Bu araştırmada seroprevalans %95 güvenilirlik ile hesaplanmak istendiğinden $t_{1-95} = 1.96$ olarak alınmıştır)

p = Önceki araştırmalardan elde edilen oran (Akdeniz ülkelerinde ortalama seroprevalans yaklaşık %20)

q = İncelenen olayın meydana gelmeme olasılığı (1-p)

S = Araştırmada belirlenecek oranın standart sapması (Olayın görülme sıklığına göre standart sapma 0.05 olarak kabul edilmiştir)

Bu formül ile n = 245 bulunmuştur

Bu sayı göz önüne alınarak; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde 1978-2004 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olup ulaşılabilen 305 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Örneklerin Toplanması

Hastalar:

Mart 2004-Haziran 2004 tarihleri arasında Organ Nakli Merkezi'ne rutin kontrol amacı ile başvuran, böbrek nakli yapılmış 305 hastadan kan örneği alınmıştır.

Kontrol grubu:

Mart 2004-Haziran 2004 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Kan Merkezi'ne kan donörü olarak başvurmuş ve kabul edilmiş 114 sağlıklı kişi ile Eylül 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında böbrek vericisi olarak operasyona alınmış 91 böbrek donöründen oluşan toplam 205 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

Araştırma için Akdeniz Üniversitesi Daimi Etik Kurulu'na başvurulmuş ve Etik Kurul onayı alınmıştır. Kan alma aşamasında her hastaya Aydınlatılmış Onam Formu okutulmuş ve hastalar yapılan işlem, karşılaşılabilecek sorunlar ve çalışmanın yararları konusunda bilgilendirilmişlerdir.

Üçyüzbeş böbrek transplant alıcısı ve 205 kan ve böbrek donöründen 5 ml. venöz kan Etilen Diamin Tetra Asetik Asit'li (EDTA) tüplere alınmış ve plazma fraksiyonu ayırıştırılarak çalışma zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır.

Araştırmada kullanılan bağımlı değişkenler; HHV 8 latent antikor varlığı, HHV 8 litik antikor varlığı ve HHV 8 total IgG antikor varlığıdır. Araştırmada kullanılan bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni hali, bireyin niteliği (böbrek alıcısı/böbrek donörü/kan donörü), transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen süre, transplantasyon tipi (canlı-kadavra), kan transfüzyonu, Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), Hepatit C antikor (anti-HCV Ab) ve EBV Ig G antikor varlığıdır.

3.3. Veri Toplama ve Anket Formu

Çalışmaya alınan her kişi için yukarıda belirtilen bağımsız değişkenlere ait bilgilerin kaydedileceği bir anket formu doldurulmuştur (ek-1) Anket formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; kişilere sosyal ve ekonomik durumlarına ilişkin sorular sorulmuştur. Bu bölümde kişilerin yaşı, medeni hali, niteliği, cinsiyeti, öğrenim durumu soruları yer almaktadır. İkinci bölümdeki sorular böbrek transplant alıcılarına yöneliktir. Yapılan transplantasyonun tipi (canlı donör/kadavra), transplantasyondan sonra geçen süre, kan transfüzyonu, HbsAg varlığı, anti-HCV Ab varlığı ve EBV IgG varlığı sorularını içermektedir.

3.4. HHV 8 Latent Antikor Saptama Yöntemi

Seçilen olguların plazma örneklerinde HHV 8 ORF 73 geninin kodladığı LNA-1'e karşı oluşan anti-LNA-1 antikorları ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Bu amaçla ABI IgG Antibody ELISA kiti (Advanced Biotechnologies Incorporated Rivers Park II, 9108 Guilford Road Columbia, Maryland 21046 U.S.A) kullanılmıştır. Antikor düzeyi üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Testler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

3.4.1. Kit İçeriği

1. HHV 8 ORF 73 rekombinan proteini ile kaplı mikrolak
2. Konsantre inkübasyon tamponu
3. Konsantre yıkama solusyonu
4. Pozitif kontrol serumu
5. Negatif kontrol serumu
6. Konjugat (anti-human IgG peroksidaz içerir.)
7. Substrat (tetrametilbenzidin içerir.)
8. Stop solüsyonu (1 N sülfirik asid içerir.)

3.4.2. Testin Yapılışı

1. Tüm reagenler ve örnekler oda ısısına getirilmiştir.
2. Pozitif kontrol serumu, negatif kontrol serumu ve plazma örnekleri 1:101 oranında inkübasyon tamponu ile dilüe edilmiştir (5 µl'ye 500 µl inkübasyon tamponu).
3. Negatif kontrol serumları üç, pozitif kontrol serumları iki ve plazma örnekleri birer kuyuda çalışılmıştır.
4. 100'er µl dilüe kontrol serumları ve örnekler antijen kaplı kuyulara pipetlenmiştir.
5. Yapışkan bant ile kuyuların üzeri kapatılarak 37°C'de ($\pm 2^\circ\text{C}$) 30 $\pm$ 5 dakika inkübe edilmiştir.

6. Otomatik yıkayıcıda, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Kuyularda sıvı kalmaması sağlanmıştır (Yıkama solüsyonu 1:20 oranında distile su ile dilüe edilerek hazırlanmıştır.)
7. Tüm kuyulara 100 µl konjugat eklenmiştir.
8. Yapışkan bant ile kuyuların üzeri kapatılarak 37°C'de ($\pm 2^\circ\text{C}$) 30 ± 5 dakika inkübe edilmiştir.
9. Otomatik yıkayıcıda, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Kuyularda sıvı kalmaması sağlanmıştır
10. Tüm kuyulara substrat solüsyonundan 100 µl eklenmiştir.
11. Kuyuların üstü kapatılmadan, karanlıkta ve oda ısısında ($20-25^\circ\text{C}$) 30 ± 5 dakika inkübe edilmiştir.
12. İnkübasyonun sonunda kuyulara 100 µl stop solüsyonu eklenmiştir.
13. Onbeş dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda 620 nm dalga boyu referans alınarak kuyuların absorbens değerleri okutulmuştur.

3.4.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

HHV 8 anti-LNA-1 antikor varlığına veya yokluğuna eşik değer (cut-off) standardı değeri ile örneklerin absorbens değerleri karşılaştırılarak karar verilmiştir. Testin cut-off değeri prospektüste belirtildiği gibi, 0.17 olarak alınmıştır. Belirlenen cut-off değerinin ± 0.03 sınırları arasında kalan sonuçlar tekrar edilmiştir. Bu sınırın altındaki sonuçlar negatif, üstündeki sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.5. HHV 8 Litik Antikor Saptama Yöntemi

Plazma örneklerinde HHV 8 K8.1 ve ORF 65 proteinleri ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Bu amaçla Biotrin Human Herpesvirus 8 IgG EIA kiti (Biotrin The Rise, Mount Merrion, Dublin, Ireland) kullanılmıştır. Antikor düzeyi üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Testler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

3.5.1. Kit İçeriği

1. HHV 8 K8.1 ve ORF 65 rekombinan litik proteinleri ile kaplı mikropalak
2. Kullanıma hazır inkübasyon tamponu

3. Konsantre yıkama solusyonu
4. Pozitif kontrol serumu
5. Negatif kontrol serumu
6. Cut-off kalibratör (Dilüe edilmiş zayıf pozitif kontrol serumu)
7. Konjugat dilüenti
8. Konsantre enzim konjugat (anti-human IgG peroksidaz içerir)
9. Substrat (tetrametilbenzidin içerir)
10. Stop solüsyonu (0.5M sülfirik asid içerir.)

3.5.2. Testin yapılışı

1. Tüm reagenler ve örnekler oda ısısına getirilmiştir.
2. Plazma örnekleri 1:101 oranında inkübasyon tamponu ile dilüe edilmiştir (10 µl'ye 1000 µl inkübasyon tamponu).
3. Negatif kontrol serumları iki, cut-off kalibratör iki, pozitif kontrol serumları iki ve plazma örnekleri birer kuyuda çalışılmıştır.
4. 100'er µl kullanıma hazır kontrol serumları ve cut-off kalibratör ile dilüe edilmiş örnekler antijen kaplı kuyulara pipetlenmiştir.
5. Yapışkan bant ile kuyuların üzeri kapatılarak 37°C'de ($\pm 2^\circ\text{C}$) 30 $\pm$ 5 dakika inkübe edilmiştir.
6. Otomatik yıkayıcıda, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Kuyularda sıvı kalmaması sağlanmıştır. (Yıkama solüsyonu 1:25 oranında distile su ile dilüe edilerek hazırlanmıştır.)
7. Tüm kuyulara kullanımdan hemen önce hazırlanan konjugattan 100 µl eklenmiştir (Konsantre enzim konjugat solusyonu 1:10 oranında konjugat dilüent ile dilüe edilerek hazırlanmıştır)
8. Yapışkan bant ile kuyuların üzeri kapatılarak 37°C'de ($\pm 2^\circ\text{C}$) 30 $\pm$ 5 dakika inkübe edilmiştir.
9. Otomatik yıkayıcıda, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Kuyularda sıvı kalmaması sağlanmıştır.
10. Tüm kuyulara substrat solüsyonundan 100 µl eklenmiştir.

11. Yapışkan bant ile kuyuların üzeri kapatılarak 37°C'de ($\pm 2^\circ\text{C}$) 30 ± 5 dakika inkübe edilmiştir.
12. İnkübasyonun sonunda kuyulara 100 µl stop solüsyonu eklenmiştir.
13. Onbeş dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda 620 nm dalga boyu referans alınarak kuyuların absorbans değerleri okutulmuştur.

3.5.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

HHV 8 K8.1 ve ORF 65 litik antijenlere karşı antikor varlığına veya yokluğuna karar vermek için örneklerin indeks değerleri prospektüste belirtilen cut-off standardı indeks değeri ile karşılaştırılmıştır. İndeks değeri, prospektüste belirtildiği gibi, şu formülle hesaplanmıştır.

$$\text{İndeks değeri} = \frac{\text{Örnek absorbans değeri}}{\text{Ortalama cut-off kalibratör absorbans değeri}}$$

Prospektüste cut-off standardı indeksi 0.8-1.2 olarak belirtilmektedir. İndeks değeri 0.8'in altında olan örnekler negatif, 1.2'nin üstünde olan örnekler pozitif kabul edilmiştir. İndeks değeri 0.8-1.2 arasında olan örnekler tekrar edilmiştir.

3.6. HHV 8 Total IgG Antikor Saptama Yöntemi

Hasta ve kontrol grubundaki her olgunun plazma örneğinde hem HHV 8 ORF 73 latent antikor hem de HHV 8 K8.1 ve ORF 65 litik antikorları araştırılmıştır. Latent veya litik antikordan herhangi birisi pozitif saptanan olgular, HHV 8 total IgG antikor pozitif olarak adlandırılmıştır.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler Windows Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0 programı ile yapılmıştır. T Testi, Ki Kare Testleri ve Varyans Analizi Testleri kullanılmıştır. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Güvenlik aralığı %95 olarak kabul edilmiştir. Anlamlılık düzeyi, $p=0.05$ alınmıştır. p değeri 0.05'den küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; 1978-2004 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde böbrek transplantasyonu yapılmış ve Mart 2004-Haziran 2004 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'ne rutin kontrol amacı ile başvurmuş 305 böbrek transplant alıcısında HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı araştırılmış ve %7.2 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı %9.8'dir ($p=0.327$) HHV 8 latent antikor seroprevalansı böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında sırası ile %6.9 ve %7.8 ($p=0.729$); HHV 8 litik antikor seroprevalansı böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında sırası ile %2.3 ve %2.0 ($p=0.527$) olarak saptanmıştır (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 total, latent ve litik antikor seroprevalansı*

Çalışma grubu (n)	HHV 8 Antikor Seroprevalansı					
	Total Ig G Antikor ^a		Latent Antikor ^b		Litik Antikor ^c	
	Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)
Böbrek alıcıları (305)	22(7.2)	283(92.8)	21(6.9)	284(93.1)	7(2.3)	298(97.7)
Kontrol grubu (205)	20(9.8)	185(90.2)	16(7.8)	189(92.2)	4(2.0)	201(98.0)
Kan donörleri (114)	8(7.0)	106(93.0)	6(5.2)	108(94.8)	2(1.7)	112(98.3)
Böbrek donörleri (91)	12(13.1)	79(86.9)	10(10.9)	81(89.1)	2(2.1)	89(97.9)
Toplam (510)	42(8.2)	468(91.8)	37(7.3)	473(92.7)	11(2.2)	499(97.8)

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (*Poz:pozitif, Neg:negatif, ^a $p=0.327$, ^b $p=0.729$, ^c $p=0.527$).

4.1. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Cinsiyete Göre Dağılımı

Hasta grubundaki 305 böbrek alıcısının 95'i kadın (%31.2), 210'u (%68.8) erkek; kontrol grubundaki 205 kişinin 58'i kadın (%28.2), 147'si erkektir (%71.8). HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı kadın ve erkek böbrek transplant alıcılarında ve kadın ve erkek kontrol grubu olgularında sırası ile %7.4, %7.1 ve %12.1, %8.8 olarak saptanmıştır (sırası ile $p=1.0$ ve $p=0.601$) (Çizelge 4.2)

HHV 8 total IgG antikor pozitif olan böbrek transplant alıcısı kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar ve HHV 8 total IgG antikor pozitif olan böbrek transplant alıcısı erkekler ile kontrol grubundaki erkekler karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile $p=0.329$, $p=0.557$).

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı

HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı				
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları ^a	kadın	7 (7.4)	88 (92.6)	95
	erkek	15 (7.1)	195 (92.9)	210
	toplam	22 (7.2)	283 (92.8)	305
Kontrol Grubu ^b	kadın	7 (12.1)	51 (87.9)	58
	erkek	13 (8.8)	134 (91.2)	147
	toplam	20 (9.7)	185 (90.3)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (^a $p=1.0$, ^b $p=0.601$)

HHV 8 latent antikor seroprevalansı kadın ve erkek böbrek transplant alıcılarında ve kadın ve erkek kontrol grubu olgularında sırası ile %6.3, %7.1 ve %8.6, %7.5 olarak saptanmıştır (sırası ile $p=0.503$ ve $p=0.492$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı

		HHV 8 Latent Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları ^a	kadın	6 (6.3)	89 (93.7)	95
	erkek	15 (7.1)	195 (92.9)	210
	toplam	21 (6.8)	284 (93.2)	305
Kontrol Grubu ^b	kadın	5 (8.6)	53 (91.4)	58
	erkek	11 (7.5)	136 (92.5)	147
	toplam	16 (7.8)	189 (92.2)	205

İstatistiksel değerlendirilmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.503, ^bp=0.492).

HHV 8 litik antikor seroprevalansı kadın ve erkek böbrek transplant alıcılarında ve kadın ve erkek kontrol grubu olgularında sırası ile %2.1, %2.4 ve %3.4, %1.4 olarak saptanmıştır (sırası ile p=0.503 ve p=0.492) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansının cinsiyete göre dağılımı

		HHV 8 Litik Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları ^a	kadın	2 (2.1)	93 (97.9)	95
	erkek	5 (2.4)	205 (97.6)	210
	toplam	7 (2.2)	298 (97.8)	305
Kontrol Grubu ^b	kadın	2 (3.4)	56 (96.6)	58
	erkek	2 (1.4)	145 (98.6)	147
	toplam	4 (1.9)	201 (98.1)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.503, ^bp=0.492).

4.2. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Hasta ve kontrol grubundaki kişiler yaşlarına göre beş gruba ayrılmıştır. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Hasta grubunda 0-25 yaş arasında 56 kişi, 26-35 yaş arasında 93 kişi, 36-45 yaş arasında 76 kişi, 46-55 yaş arasında 63 kişi, 56 yaş ve üzerinde 17 kişi bulunmaktadır. Kontrol grubunda 0-25 yaş arasında 36 kişi, 26-35 yaş arasında 51 kişi, 36-45 yaş arasında 58 kişi, 46-55 yaş arasında 43 kişi, 56 yaş ve üzerinde 17 kişi bulunmaktadır. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularında HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı sırası ile 0-25 yaş grubunda %7.1, %5.6 (p=0.414); 26-35 yaş grubunda %6.5, %5.9 (p=0.401); 36-45 yaş grubunda %5.3, %10.3 (p=0.210); 46-55 yaş grubunda %9.5, %11.6 (p=0.323); 56 ve üzeri yaş grubunda ise %11.8, %23.5 (p=0.328) olarak saptanmıştır. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı yaşla birlikte artmasına

rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0.633$, $p=0.342$) (Çizelge 4.5).

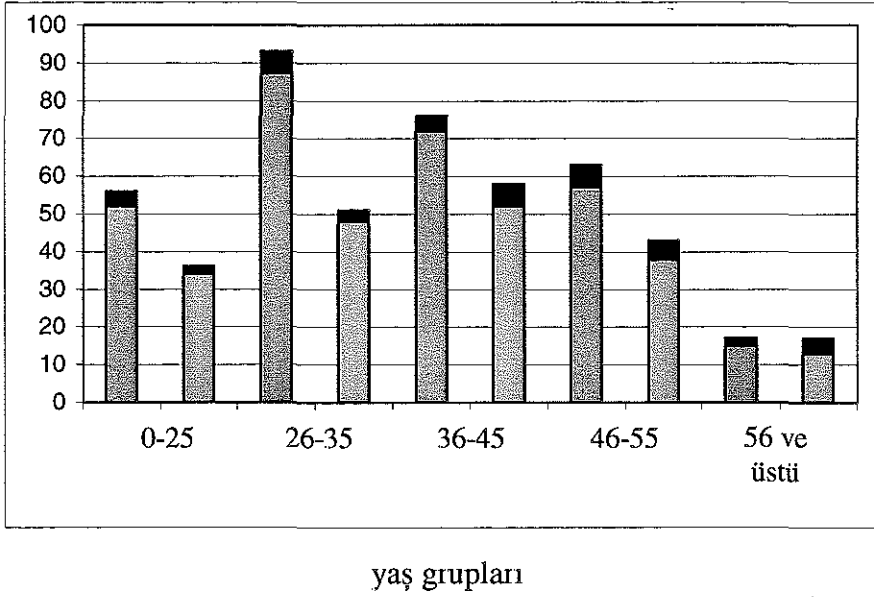
Çizelge 4.5 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı

		HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları	0-25 y	4 (7.1)	52 (92.9)	56
	26-35 y	6 (6.5)	87 (93.5)	93
	36-45 y	4 (5.3)	72 (94.7)	76
	46-55 y	6 (9.5)	57 (90.5)	63
	56 y ve üstü	2 (11.8)	15 (88.2)	17
	Toplam	22 (7.2)	283 (92.8)	305
Kontrol Grubu	0-25 y	2 (5.6)	34 (94.4)	36
	26-35 y	3 (5.9)	48 (94.1)	51
	36-45 y	6 (10.3)	52 (89.7)	58
	46-55 y	5 (11.6)	38 (88.4)	43
	56 y ve üstü	4 (23.5)	13 (76.5)	17
	Toplam	20 (9.8)	185 (90.2)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır.

Şekil 4.1. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı

Kişi sayısı



mavi: hasta grubu
turuncu: kontrol grubu

Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularında HHV 8 latent antikor seroprevalansı sırası ile 0-25 yaş grubunda %5.4, %2.8 ($p=0.312$); 26-35 yaş grubunda %6.5, %3.9 ($p=0.297$); 36-45 yaş grubunda %5.3, %10.3 ($p=0.241$); 46-55 yaş grubunda %9.5, %9.3 ($p=0.632$); 56 ve üzeri yaş grubunda ise %11.8, %17.6 ($p=0.342$) olarak saptanmıştır.

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansı yaşla birlikte artmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0.721$, $p=0.432$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı

		HHV 8 Latent Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları	0-25 y	3 (5.4)	53 (94.6)	56
	26-35 y	6 (6.5)	87 (93.5)	93
	36-45 y	4 (5.3)	72 (94.7)	76
	46-55 y	6 (9.5)	57 (90.5)	63
	56 y ve üstü	2 (11.8)	15 (88.2)	17
	Toplam	21 (6.9)	284 (93.1)	305
Kontrol Grubu	0-25 y	1 (2.8)	35 (97.2)	36
	26-35 y	2 (3.9)	49 (96.1)	51
	36-45 y	6 (10.3)	52 (89.7)	58
	46-55 y	4 (9.3)	39 (90.7)	43
	56 y ve üstü	3 (17.6)	14 (82.4)	17
	Toplam	16 (7.8)	189 (92.2)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır.

Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularında HHV 8 litik antikor seroprevalansı sırası ile 0-25 yaş grubunda %1.8, %2.8 ($p=0.324$); 26-35 yaş grubunda %1.1, %2.0 ($p=0.453$); 36-45 yaş grubunda %1.3, %0.0 ($p=0.221$); 46-55 yaş grubunda %4.8, %2.3 ($p=0.245$); 56 ve üzeri yaş grubunda ise %5.9, %5.9 ($p=1.0$) olarak saptanmıştır.

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansı yaşla birlikte artmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0.872$, $p=1.0$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımı

		HHV 8 Litik Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek Alıcıları	0-25 y	1 (1.8)	55 (98.2)	56
	26-35 y	1 (1.1)	92 (98.9)	93
	36-45 y	1 (1.3)	75 (98.7)	76
	46-55 y	3 (4.8)	60 (95.2)	63
	56 y ve üstü	1 (5.9)	16 (94.1)	17
	Toplam	7 (2.3)	298 (97.7)	305
Kontrol Grubu	0-25 y	1 (2.8)	35 (97.2)	36
	26-35 y	1 (2.0)	50 (98.0)	51
	36-45 y	0 (0.0)	58 (100.0)	58
	46-55 y	1 (2.3)	42 (97.7)	43
	56 y ve üstü	1 (5.9)	16 (94.1)	17
	Toplam	4 (2.0)	201 (98.0)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır.

HHV 8 total IgG antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 38.64 ± 13.06 , ortanca 40.50 yaş (aralık: 17.00-63.00); HHV 8 total IgG antikor pozitif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 43.85 ± 13.34 , ortanca 43.00 yaş (aralık: 20.00-66.00) ($p=0.208$); HHV 8 total IgG antikor negatif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 36.88 ± 11.26 , ortanca 36.00 yaş (aralık: 14.00-73.00), HHV 8 total IgG antikor negatif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 38.05 ± 11.94 , ortanca 38.00 yaş (aralık: 15.00-67.00) ($p=0.281$) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8). Böbrek alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor pozitif ve negatif

olgular arasında yaş ortalaması ve ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Çizelge 4.8. HHV8 total IgG antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 total IgG antikor	Yaş	Böbrek alıcıları	Kontrol grubu
Pozitif ^a	ortalama±standart sapma	38.64±13.06	43.85±13.34
	ortanca	40.50	43.00
Negatif ^b	ortalama±standart sapma	36.88±11.26	38.05±11.94
	ortanca	36.00	38.00

İstatistiksel değerlendirmede t testi kullanılmıştır (^ap=0.208, ^bp=0.281).

HHV 8 latent antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 39.33±12.96, ortanca 42.00 yaş (aralık: 17.00-63.00); HHV 8 latent antikor pozitif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 44.88±11.88, ortanca 43.00 yaş (aralık: 24.00-66.00) (p=0.190); HHV 8 latent antikor negatif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 36.83±11.27, ortanca 36.00 yaş (aralık: 14.00-73.00), HHV 8 latent antikor negatif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 38.09±12.08, ortanca 38.00 yaş (aralık: 15.00-67.00) (p=0.248) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.9). Böbrek alıcıları grubunda ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor pozitif ve negatif olgular arasında yaş ortalaması ve ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Çizelge 4.9. HHV 8 latent antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 latent antikor	Yaş	Böbrek alıcıları	Kontrol grubu
Pozitif ^a	ortalama±standart sapma	39.33±12.96	44.88±11.88
	ortanca	42.00	43.00
Negatif ^b	ortalama±standart sapma	36.83±11.27	38.09±12.08
	ortanca	36.00	38.00

İstatistiksel değerlendirmede t testi kullanılmıştır (^ap=0.190, ^bp=0.248).

HHV 8 litik antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 44.29±13.71, ortanca 47.00 yaş (aralık: 24.00-63.00); HHV 8 litik antikor pozitif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 39.75±19.84, ortanca 39.00 yaş (aralık: 20.00-61.00) (p=0.648); HHV 8 litik antikor negatif böbrek transplant alıcılarında yaş ortalaması ve standart sapma 36.83±11.30, ortanca 36.00 yaş (aralık: 14.00-73.00), HHV 8 litik antikor negatif kontrol grubu olgularında yaş ortalaması ve standart sapma 38.60±12.05, ortanca 38.00 yaş (aralık: 15.00-67.00) (p=0.096) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.10). Böbrek alıcılarında ve kontrol grubu olgularında HHV 8 litik antikor pozitif ve negatif olgular arasında yaş ortalaması ve ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Çizelge 4.10. HHV 8 litik antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularının yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 litik antikor	Yaş	Böbrek alıcıları	Kontrol grubu
Pozitif ^a	ortalama±standart sapma	44.29±13.71	39.75±19.84
	ortanca	47.00	39.00
Negatif ^b	ortalama±standart sapma	36.83±11.30	38.60±12.05
	ortanca	36.00	38.00

İstatistiksel değerlendirmede t testi kullanılmıştır (^ap=0.648, ^bp=0.096).

4.3. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları eğitim durumlarına göre ilkökul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve yüksekokul mezunu olmak üzere dört gruba ayrılmış ve HHV 8 seroprevalansı ile eğitim durumunun ilgisi olup olmadığı araştırılmıştır. Böbrek transplant alıcıları grubunda ilkökul mezunu 124 kişi (%40.65), ortaokul mezunu 57 kişi (%18.68), lise mezunu 95 kişi (%31.14) ve yüksekokul mezunu 29 kişi (%9.50) bulunmaktadır. Kontrol grubunda ilkökul mezunu 81 kişi (%39.51), ortaokul mezunu 32 kişi (%15.60), lise mezunu 58 kişi (%28.29) ve yüksekokul mezunu 34 kişi (%16.58) bulunmaktadır.

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı sırası ile; ilkökul mezunlarında %5.6, %12.3 (p=0.800); ortaokul mezunlarında %12.3, %3.1 (p=0.147); lise mezunlarında %8.4, %8.6 (p=0.965) ve yüksekokul mezunlarında %0.0, %11.8 (p=0.070) olarak saptanmıştır.

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında HHV 8 latent antikor seroprevalansı sırası ile; ilkökul mezunlarında %4.8, %11.1 (p=0.900); ortaokul mezunlarında %12.3, %3.1 (p=0.143); lise mezunlarında %8.4, %5.2 (p=0.340) ve yüksekokul mezunlarında %0.0, %8.8 (p=0.150) olarak saptanmıştır.

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında HHV 8 litik antikor seroprevalansı sırası ile; ilkokul mezunlarında %1.6, %1.2 ($p=0.786$); ortaokul mezunlarında %7.0, %0.0 ($p=0.321$); lise mezunlarında %1.1, %3.4 ($p=0.423$) ve yüksekokul mezunlarında %0.0, %2.9 ($p=0.456$) olarak saptanmıştır. (Çizelge 4.11).

HHV 8 antikor seropozitifliği, eğitim durumu ile ilişkili bulunmamıştır.

Çizelge 4.11. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubu olgularında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının öğrenim durumuna göre dağılımı *

		HHV 8 total IgG Ab		HHV 8 Latent Ab		HHV 8 Litik Ab		Toplam
		Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)	
Böbrek alıcıları	İlkokul	7(5.6)	117(94.4)	6(4.8)	118(95.2)	2 (1.6)	122 (98.4)	124
	Ortaokul	7(12.3)	50 (87.7)	7(12.3)	50(87.7)	4(7.0)	53(93.0)	57
	Lise	8(8.4)	87 (91.6)	8(8.4)	87(1.6)	1(1.1)	94(98.9)	95
	Yüksekokul	0(0.0)	29 (100.0)	0(0.0)	29 (100.0)	0(0.0)	29 (100.0)	29
	Toplam	22(7.2)	283 (92.8)	21(6.9)	284(93.1)	7(2.3)	298(97.7)	305
Kontrol grubu	İlkokul	10(12.3)	71(87.7)	9(11.1)	72(88.9)	1(1.2)	80(98.8)	81
	Ortaokul	1(3.1)	31(96.9)	1(3.1)	31(96.9)	0(0.0)	32(10.0)	32
	Lise	5(8.6)	53(91.4)	3(5.2)	55(94.8)	2(3.4)	56(96.6)	58
	Yüksekokul	4(11.8)	30(88.2)	3(8.8)	31(91.2)	1(2.9)	33(97.1)	34
	Toplam	20(9.8)	185(90.2)	16(7.8)	189(92.2)	4(2.0)	201(98.0)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (*Ab: Antikor).

4.4. HHV 8 Seroprevalansının Transplantasyon Tipine Göre Dağılımı

Böbrek transplant alıcıları, yapılan transplantasyon tipine göre canlı donörden nakil olanlar ve kadavradan nakil olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Canlı

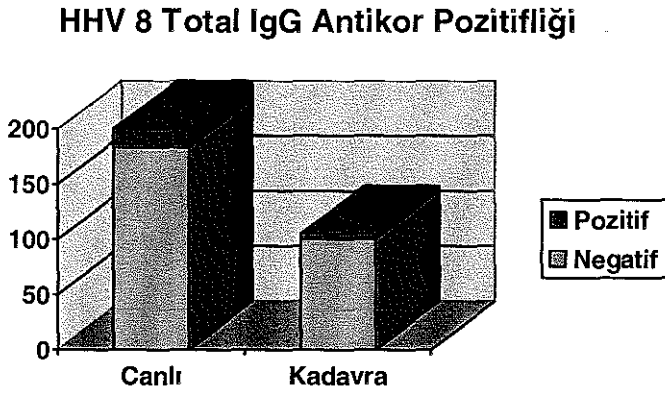
donörden nakil yapılan 200 böbrek transplant alıcısı, kadavradan nakil yapılan 105 böbrek transplant alıcısı bulunmaktadır. Canlı donörden nakil yapılan böbrek transplant alıcılarında ve kadavradan nakil yapılan böbrek transplant alıcılarında HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı sırası ile; %8.5, %4.8 (Şekil 4.2); latent antikor seroprevalansı sırası ile; %8.0, %4.8 (Şekil 4.3); litik antikor seroprevalansı sırası ile %2.0, %2.9 (Şekil 4.4) olarak bulunmuştur (sırası ile $p=0.231$, $p=0.289$, $p=0.455$) (Çizelge 4.12).

HHV 8 seropozitifliği ile transplantasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

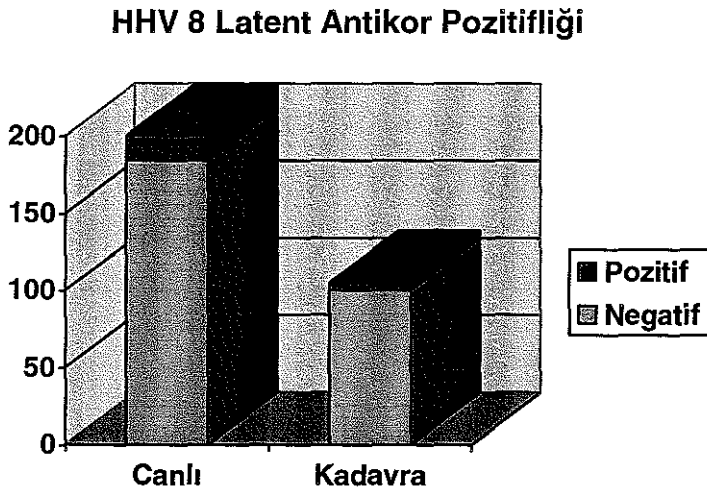
Çizelge 4.12. Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının transplantasyon tipine göre dağılımı

HHV 8 Antikor Seroprevalansı							
	HHV 8 Total IgG Ab		HHV 8 Latent Ab		HHV 8 Litik Ab		Toplam
	Poz	Neg	Poz	Neg	Poz	Neg	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Canlı donörden nakil	17(8.5)	183(91.5)	16(8.0)	184(92.0)	4(2.0)	196(98.0)	200
Kadavradan nakil	5(4.8)	100(95.2)	5(4.8)	100(95.2)	3(2.9)	102(97.1)	105
Toplam	22(7.2)	283(92.8)	21(6.9)	284(93.1)	7(2.3)	298(97.7)	305

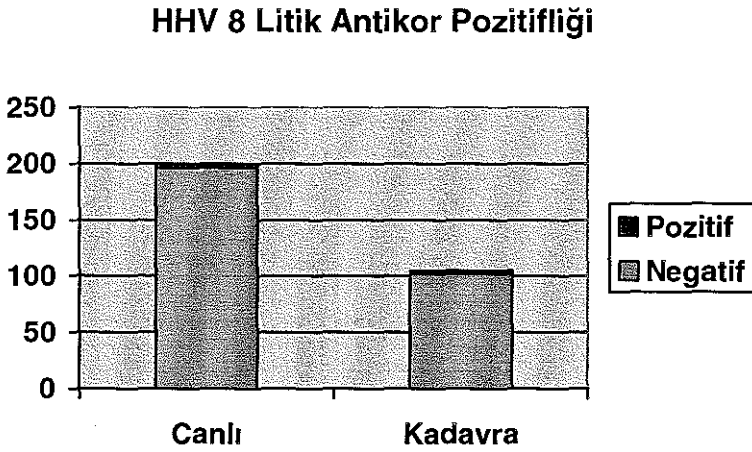
Şekil 4.2. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının dağılımı



Şekil 4.3. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 latent antikor seroprevalansının dağılımı



Şekil 4.4. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipine göre HHV 8 litik antikor seroprevalansının dağılımı



4.5. HHV 8 Antikor Seroprevalansının Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile İlişkisi

HHV 8 total IgG antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalaması 54.64 ± 13.50 ay, ortanca 32.50 ay (aralık: 5.00-218.00), HHV 8 total IgG antikor negatif olgularda transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalaması 38.79 ± 2.98 ay, ortanca 19.00 ay (aralık: 5.00-264.00) olarak hesaplanmıştır ($p=0.010$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. HHV 8 total IgG antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 Total IgG Antikor	Transplantasyon sonrası geçen süre (ay)	
	ortalama±standart sapma	ortanca
Pozitif	54.64±13.50	32.50
Negatif	38.79±2.98	19.00

İstatistiksel değerlendirmede t kare testi kullanılmıştır (p=0.010).

HHV 8 latent antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalaması 55.38±14.40 ay, ortanca 32.00 ay (aralık: 5.00-218.00), HHV 8 latent antikor negatif olgularda transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalaması 38.79±2.98 ay, ortanca 19.50 ay (aralık: 5.00-264.00) olarak hesaplanmıştır (p=0.010) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. HHV 8 latent antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 Latent Antikor	Transplantasyon sonrası geçen süre (ay)	
	ortalama±standart sapma	ortanca
Pozitif	55.38±14.40	32.00
Negatif	38.79±2.98	19.50

İstatistiksel değerlendirmede t kare testi kullanılmıştır (p=0.010).

HHV 8 litik antikor pozitif böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalaması 61.00±28.50 ay, ortanca 32.00 ay (aralık: 5.00-215.00), HHV 8 litik antikor negatif olgularda transplantasyon sonrası geçen sürenin

ortalaması 39.44±2.94 ay, ortanca 20.50 ay (aralık: 5.00-264.00) olarak hesaplanmıştır (p=0.023) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15 HHV 8 litik antikor düzeyine göre böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen sürenin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

HHV 8 Litik Antikor	Transplantasyon sonrası geçen süre (ay)	
	ortalama±standart sapma	ortanca
Pozitif	61.00±28.50	32.00
Negatif	39.44±2.94	20.50

İstatistiksel değerlendirilmede t-kare testi kullanılmıştır (p=0.023).

Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon sonrası geçen süre ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı, latent antikor seroprevalansı ve litik antikor seroprevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

4.6. HHV 8 Seroprevalansı ile Kan Transfüzyonu Arasındaki İlişki

Böbrek transplant alıcıları kan transfüzyonu yapılanlar ve yapılmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kan transfüzyonu yapılan grupta 49 (%16.05), kan transfüzyonu yapılmayan grupta 256 (%83.95) böbrek transplant alıcısı bulunmaktadır. Transfüzyon yapılan grupta ve transfüzyon yapılmayan grupta HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı sırası ile; %4.1, %7.8; HHV 8 latent antikor seroprevalansı sırası ile %4.1, %7.4 ve HHV 8 litik antikor seroprevalansı sırası ile; %2.0, %2.3 olarak saptanmıştır (sırası ile p=0.548, p=0.546, p=0.687) (Çizelge 4.16).

HHV 8 seropozitifliği ile kan transfüzyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.16 Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 total IgG antikor, latent antikor ve litik antikor seroprevalansının kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplara göre dağılımı

Transfüzyon	HHV 8 Antikor Seroprevalansı						Toplam
	Total IgG Ab ^a		Latent Ab ^b		Litik Ab ^c		
	Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)	Poz n (%)	Neg n (%)	
Evet	2(4.1)	47(95.9)	2(4.1)	47(95.9)	1(2.0)	48(8.0)	49
Hayır	20(7.8)	236(92.2)	19(7.4)	237(92.6)	6(2.3)	250(97.7)	256
Toplam	22(6.9)	283(93.1)	21(6.9)	284(93.1)	7(2.3)	298(97.7)	305

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.548, ^bp=0.546, ^cp=0.687).

4.7. HHV 8 Seroprevalansının Medeni Durum ile İlişkisi

Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubundaki olgular medeni durumlarına göre evli ve bekar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Böbrek transplant alıcılarında evli 204 (%66.8) olgu, bekar 101 (%33.2) olgu; kontrol grubunda evli 163 olgu (%82.4), bekar 42 olgu (%17.6) bulunmaktadır.

HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı evli ve bekar böbrek transplant alıcılarında ve evli ve bekar kontrol grubu olgularında sırası ile; %7.8, %5.9 ve %11.0, %4.8 olarak saptanmıştır (sırası ile p=0.643, p=0.222) (Çizelge 4.17)

HHV 8 total IgG antikor pozitif olan evli böbrek transplant alıcıları ve HHV 8 total IgG antikor pozitif olan evli kontrol grubu olguları ile HHV 8 total IgG antikor pozitif olan bekar böbrek transplant alıcıları ve HHV 8 total IgG antikor pozitif olan bekar kontrol grubu olguları karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırası ile p=0.293, p=0.567)

Çizelge 4.17. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 total IgG antikor seroprevalansının dağılımı

		HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek alıcıları ^a	Evli	16(7.8)	188(92.2)	204
	Bekar	6(5.9)	95(94.1)	101
	Toplam	22(7.2)	283(92.8)	305
Kontrol grubu ^b	Evli	18(11.0)	145(89.0)	163
	Bekar	2(4.8)	40(95.2)	42
	Toplam	20(9.8)	185(90.2)	205

İstatistiksel değerlendirilmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.643, ^bp=0.222).

HHV 8 latent antikor seroprevalansı evli ve bekar böbrek transplant alıcılarında ve evli ve bekar kontrol grubu olgularında sırası ile; %7.4, %5.9 ve %9.2, %2.4 olarak saptanmıştır (sırası ile p=0.811, p=0.202) (Çizelge 4.18).

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 latent antikor seroprevalansı ile medeni durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 4 18. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 latent antikor seroprevalansının dağılımı

		HHV 8 Latent Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek alıcıları ^a	Evli	15(7.4)	189(92.6)	204
	Bekar	6(5.9)	95(94.1)	101
	Toplam	21(6.9)	284(93.1)	305
Kontrol grubu ^b	Evli	15(9.2)	148(90.8)	163
	Bekar	1(2.4)	41(97.6)	42
	Toplam	16(7.8)	189(92.2)	205

İstatistiksel değerlendirilmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.811, ^bp=0.202).

HHV 8 litik antikor seroprevalansı evli ve bekar böbrek transplant alıcılarında ve evli ve bekar kontrol grubu olgularında sırası ile; %2.5, %5.9 ve %1.8, %2.4 olarak saptanmıştır (sırası ile p=0.576, p=0.603) (Çizelge 4 19).

Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor seroprevalansı ile medeni durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.19. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda medeni duruma göre HHV 8 litik antikor seroprevalansının dağılımı

		HHV 8 Litik Antikor Seroprevalansı		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Böbrek alıcıları ^a	Evli	5(2.5)	199(97.5)	204
	Bekar	2(2.0)	99(98.0)	101
	Toplam	7(2.3)	298(97.7)	305
Kontrol grubu ^b	Evli	3(1.8)	160(98.2)	163
	Bekar	1(2.4)	41(97.6)	42
	Toplam	4(2.0)	201(98.0)	205

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır (^ap=0.576, ^bp=0.603).

4.8. HHV 8 Antikor Seroprevalansı ile HbsAg Arasındaki İlişki

Böbrek transplant alıcılarında dört olgu (%0.13) HbsAg pozitifdir. HbsAg pozitif olguların bir tanesi (%25) HHV 8 total IgG antikor pozitifdir. HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı HbsAg pozitif ve HbsAg negatif böbrek transplant alıcılarında sırası ile; %25 ve %7.0 olarak saptanmıştır (p=0.260) (Çizelge 4.20).

Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 antikor seroprevalansı ile HbsAg seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 4.20. Böbrek transplant alıcılarında HbsAg ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi

HbsAg	HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı		
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Pozitif	1(25.0)	3(75.0)	4
Negatif	21(7.0)	280(93.0)	301
Toplam	22(7.2)	283(92.8)	305

İstatistiksel değerlendirilmede ki kare testi kullanılmıştır (p=0.260)

4.9. HHV 8 Seroprevalansı ile anti-HCV Ab Arasındaki İlişki

Böbrek transplant alıcılarında 14 olgu (%4.5) anti-HCV Ab pozitifdir. HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı anti-HCV Ab pozitif ve anti-HCV Ab negatif böbrek transplant alıcılarında sırası ile; %7.1 ve %7.0 olarak saptanmıştır (p=0.733) (Çizelge 4.21).

Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 antikor seroprevalansı ile anti-HCV Ab seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 4.21. Böbrek transplant alıcılarında anti-HCV Ab ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi

Anti-HCV Ab	HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı		
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Pozitif	1(7.1)	13(92.9)	4
Negatif	21(7.0)	270(93.0)	291
Toplam	22(7.2)	283(92.8)	305

İstatistiksel değerlendirilmede ki kare testi kullanılmıştır (p=0.733).

4.10. HHV 8 Seroprevalansı ile EBV IgG Arasındaki İlişki

Böbrek transplant alıcılarında 15 olgu (%4.9) EBV IgG negatiftir. HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı EBV IgG pozitif ve EBV IgG negatif böbrek transplant alıcılarında sırası ile; %7.6 ve %0.0 olarak saptanmıştır ($p=0.652$) (Çizelge 4.22).

Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 antikor seroprevalansı ile EBV IgG seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 4.22. Böbrek transplant alıcılarında EBV IgG ile HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı ilişkisi

EBV IgG	HHV 8 Total IgG Antikor Seroprevalansı		
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	Toplam
Pozitif	22(7.6)	268(92.4)	290
Negatif	0(0.0)	15(100.0)	15
Toplam	22(7.2)	283(92.8)	305

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi kullanılmıştır ($p=0.652$).

4.11. Böbrek Donörleri ve Böbrek Alıcılarında HHV 8 Antikor Seroprevalansı

Bu çalışmada kontrol grubunda 91 böbrek donörü bulunmaktadır. Böbrek donörleri ve bu donörlerden transplantasyon yapılan 91 böbrek alıcısı HHV 8 serolojileri açısından karşılaştırılmışlardır.

Böbrek donörlerinin %10.98'inde (10/91) HHV 8 latent antikor, %2.19'unda (2/91) HHV 8 litik antikor pozitif olarak saptanmıştır. HHV 8 latent antikor pozitif olan böbrek donörlerinden transplantasyon yapılan böbrek alıcılarından sadece birinde hem HHV 8 latent antikor hem de HHV 8 litik antikor pozitif olarak

bulunurken, HHV 8 litik antikor pozitif olan donörlerden böbrek nakli yapılan alıcılarda HHV 8 antikor pozitifliği saptanmamıştır (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.23. HHV 8 seropozitif böbrek donörleri ve onların alıcılarının HHV 8 serolojilerinin karşılaştırılması

Grup	HHV 8 serolojisi				Alıcıda transplantasyon sonrası geçen süre (gün)
	Donör		Alıcı		
	Latent Ab	Litik Ab	Latent Ab	Litik Ab	
1	+	-	-	-	235
2	+	-	+	+	153
3	+	-	-	-	213
4	+	-	-	-	215
5	+	-	-	-	216
6	+	-	-	-	230
7	+	-	-	-	235
8	+	-	-	-	241
9	+	-	-	-	244
10	+	-	-	-	290
11	-	+	-	-	274
12	-	+	-	-	348

4.12. Primer HHV 8 Enfeksiyonu ve HHV 8 Reaktivasyonunun

Değerlendirilmesi

Böbrek transplant alıcıları grubunda yedi hastada HHV 8 litik antikor pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastalardan altısında aynı zamanda HHV 8 latent antikorları da pozitifdir. Sadece litik antikor pozitif olan hasta primer enfeksiyon, hem latent hem de litik antikor pozitif olan altı hasta reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir. Kontrol

grubunda dört olgu HHV 8 litik antikor pozitifdir ve tamamı primer infeksiyon olarak değerlendirilmiştir (22, 25, 52).

HHV 8 litik antikor pozitif olguların antikor indeks değerleri karşılaştırılmış ve böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda HHV 8 litik antikor indeks değerleri ortalama±standart sapma ve ortanca değerleri sırası ile; 6.51 ± 4.63 , 7.51 (1.38-13.95); 1.73 ± 0.47 , 1.69 (1.27-2.25) olarak bulunmuştur ($p=0.075$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde 1978-2004 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış olup, ulaşılabilen 305 hastada HHV 8 IgG antikor seroprevalansı araştırılmış ve toplam seroprevalans %7.2 olarak bulunmuştur. HHV 8 seroprevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda sıklıkla latent ve litik antikorları saptayan kitler beraber kullanılmaktadır (75, 76). Bu şekilde seropozitif olguları saptama olasılığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda da hem HHV 8 litik antijenleri ORF 65 ve K8.1'e yönelik, hem de latent antijeni LNA-1'e yönelik antikorları saptayan ticari kitler kullanılmıştır.

Dünyada transplant alıcılarında HHV 8 antikorlarının araştırıldığı çalışmalar Kaposi sarkomu olguları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, Kaposi sarkomu'nun transplant alıcılarında en sık görülen tümörlerden biri olduğu dikkati çekmektedir (61, 62). Yunanistan'da Zavos'un (61) araştırmasına göre, böbrek transplantasyonu sonrası gelişen tümörlerin %24.3'ünü Kaposi sarkomu oluşturmaktadır. Türkiye'den Moray ve arkadaşları (54) ise böbrek transplantasyonu sonrası gelişen malign tümörlerin %32'sinin Kaposi sarkomu olduğunu bildirmişlerdir. Kaposi sarkomu'nun endemik olarak görüldüğü bölgeler ile HHV 8 seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde transplant alıcılarında Kaposi sarkomu daha sık ortaya çıkmaktadır. Portekiz'de Weigert ve arkadaşları (57) böbrek transplantasyonu sonrası Kaposi sarkomu gelişen 11 olgunun hepsinde HHV 8 IgG antikor pozitif olarak saptamışlardır. Transplant alıcılarında iyatrojenik Kaposi sarkomu sıklıkla transplantasyon öncesi HHV 8 seropozitif olan olgularda immünsüpresif tedavi sonrası virusun reaktivasyonu sonucu gelişmektedir (22, 51, 56).

HHV 8 antikor seroprevalansı tüm dünyada bölgeler ve ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. En yüksek seroprevalans oranları Afrika ve İtalya'dan bildirilmektedir (38, 77). Batı Avrupa ülkelerinde ve ABD'nde ise özellikle HIV-1 ile infekte homoseksüel erkeklerde yüksek HHV 8 antikor seroprevalansı göze çarpmaktadır (78). İtalya'da Cattani'nin (13), 100 böbrek transplant alıcısında yaptığı çalışmada transplantasyon sonrası HHV 8 seroprevalansı

%26 olarak bulunmuştur. Yine İtalya'dan Andreoni (14), böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansını %22.6 olarak bildirmektedir. Daha önce de vurgulandığı gibi, İtalya HHV 8 infeksiyonunun endemik olarak görüldüğü bir ülkedir ve bu sebeple transplant alıcılarında yüksek HHV 8 seroprevalans oranı saptanması doğaldır. Üçyüzbeş böbrek transplant alıcısını dahil ettiğimiz çalışmamızda, böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı %7.2 olarak bulunmuştur ve bu oran İtalya'da saptanan seroprevalans oranlarından düşüktür. Fransa'da Emond (15), kalp transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansını %3.3, Polonya'da Deborska (16), böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansını %1.1 olarak saptamışlardır. ABD'nde HHV 8 seroprevalansı; iki çalışma dışında HIV-1 ile infekte homoseksüel erkekler dışında çok düşük olarak bildirilmektedir. Farklı çalışmalardan biri, Hudnall'ın (55) 58 böbrek transplant alıcısında HHV 8 seroprevalansını %50 olarak bildirdiği çalışmadır. Diğerleri ise Jenkins'in (51), 100 solid organ transplant alıcısında %20, 19 böbrek alıcısında %15.8 seroprevalans oranı saptadığı çalışmadır. Her iki çalışmada antikor saptamada kullanılan yöntem ve antijenler aynı olmasına rağmen, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda hasta sayılarının az olması sonuçlardaki farklılığı nispeten açıklamaktadır.

Çalışmamızda, hem hasta hem de kontrol grubunda HHV 8 antikor seroprevalansı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, yaş ile artmaktadır. Benzer bir bulgu Cattani (13) ve Andreoni (14) tarafından rapor edilmiştir. Jenkins ve arkadaşları (51) ise yaş ile seroprevalans arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda HHV 8 total IgG antikor pozitif ve negatif olguların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; her iki grupta da antikor pozitif olguların yaş ortalamalarının negatif olgulara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Emond'un (15) kalp transplantasyonu yapılan hastalarda HHV 8 seroprevalansını araştırdığı çalışmasında da antikor pozitif olguların yaş ortalamalarının negatif olgulara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. HHV 8 seropozitifliği ile yaş ilişkisinin daha büyük gruplarda incelenmesi, bu konunun anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Araştırmamızda, HHV 8 seroprevalansı ile transplantasyon tipi ve cinsiyet arasında bir ilişki bulunmamıştır. İtalya, ABD, Polonya ve Fransa'da yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve HHV 8 seroprevalansı ile kişinin cinsiyeti ve transplantasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (13, 14, 51, 55).

Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 antikor seropozitifliğinin transplantasyon sonrası geçen süre ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.13). Bilindiği üzere immünsüpresif tedavi, hastaların infeksiyonlara daha duyarlı hale gelmelerine neden olmaktadır. Transplant alıcılarına da ömür boyu ve özellikle viral infeksiyonlara karşı savunmada etkili olan hücresel immüniteyi baskılayan immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır. İmmünsüpresif tedavinin yoğunluğu ve süresi infeksiyonların sıklığı ve şiddeti ile yakından ilgilidir (1).

Araştırmamızda Cattani ve arkadaşları ile benzer olarak HHV 8 antikor seroprevalansı ile transfüzyon ve diyaliz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13). Benzer olarak transplant alıcılarında HbsAg ve anti-HCV pozitifliği ile HHV 8 antikor seroprevalansı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçların nedenlerinden biri HHV 8 seropozitif olgu sayısının azlığı olabilir. Diğer yandan bu sonuçlar, HHV 8'in kan ve kan ürünleri ile bulaşma olasılığının düşük olduğunu ve bulaşın muhtemelen daha farklı yollarla olduğunu düşündürmektedirler (13). EBV ile HHV 8 arasında %30-50 oranında genom homolojisi bulunmaktadır (10). Çalışmamızda HHV 8 seropozitif olan olguların tümünde EBV IgG saptanmıştır. Olası bir çapraz reaksiyon durumunun irdelenmesi için DNA dizi analizi gibi daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bununla birlikte bugüne kadar herhangi bir çapraz reaksiyon bildirilmemiştir.

Normal popülasyonda olduğu gibi transplant alıcılarında da primer HHV 8 infeksiyonu ve reaktivasyon sıklıkla asemptomatik ya da nonspesifik bulgularla seyretmektedir (25, 52). Luppi ve arkadaşları (52) transplantasyon sonrası ateş, splenomegali ve sitopeni ile seyreden primer HHV 8 infeksiyonu tanımlamıştır. Ayrıca yine aynı araştırmacı tarafından, otolog kemik iliği transplant alıcısında ateş, plazmositozis ve kemik iliği aplazisi bulguları ile seyreden HHV 8 reaktivasyonu

bildirilmiştir (52). Çalışmamızda yedi böbrek transplant alıcısında HHV 8 litik antikorları pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastaların altısında aynı zamanda HHV 8 latent antikorları da pozitifdir. Latent ve litik antikorların birlikte saptanması latent enfeksiyonun reaktifte olduğunun göstergesidir (22). Bu sebeple altı hasta reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir. Bir hastada ise sadece litik antikor pozitif olduğundan primer HHV 8 enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir (22, 25). Yedi hastanın dosya bilgilerine ulaşılmış ve kan alındığı dönemde hastalarda herhangi bir klinik semptom ve bulgu saptanmamıştır. Bu hastaların eş zamanlı kan örneklerinde moleküler yöntemler ile viremi düzeyinin belirlenmesi gereklidir. Bu yedi hastadan altısının donörlerine ait kan örnekleri elimizde bulunmadığı için incelenememiştir. Cattani ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada; böbrek transplantasyonu sonrası Kaposi sarkomu gelişme oranı %4.0 (7/175) olarak bulunmuş ve Kaposi sarkomu, olguların %85.71'nde (6/7) HHV 8 reaktivasyonu sonrası, %14.29'unda (1/7) HHV 8 primer enfeksiyonu sonrası gelişmiştir. Bu sebeple reaktivasyon ve primer HHV 8 enfeksiyonu olduğunu düşündüğümüz böbrek transplant alıcılarının Kaposi sarkomu gelişme olasılığı nedeni ile daha sıkı takip edilmesinin faydalı olacağı kanısındayız.

Jenkins (51), HHV 8 litik antikor titrelerinin sağlıklı olgulara oranla, böbrek transplant alıcılarında daha yüksek olduğunu saptamıştır. Araştırmamızda HHV 8 litik antikor indeksi, böbrek transplant alıcılarında kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (ortanca değer sırası ile; 7.51 ve 1.69, $p=0.075$). Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması hasta sayısının az olması nedeni ile olabilir. Ancak transplant alıcılarında daha yüksek antikor indeksinin saptanması Jenkins'in (51) çalışması ile uyumludur. Kaposi sarkomu gelişen ya da gelişme riski yüksek olan hastalarda HHV 8 litik antijenlerine karşı yüksek titrede antikor saptandığı başka çalışmalar da bildirilmektedir (23, 30). Bu sebeple HHV 8 litik antikor titreleri yüksek olarak saptanan transplant alıcılarının Kaposi sarkomu açısından daha dikkatli ve sık aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki 91 böbrek donöründe HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı %13.18, latent antikor seroprevalansı %10.98, litik antikor seroprevalansı ise %2.19 olarak bulunmuştur. HHV 8 latent antikor pozitif saptanan

donörden böbrek nakli yapılan alıcılardan sadece bir tanesinde HHV 8 latent antikor ve litik antikor pozitif olarak saptanmıştır. Nadir de olsa HHV 8'in transplante edilen organ ile bulaşını destekleyen çalışmalar mevcuttur (4, 25). Ancak bunun için vericinin ve alıcının transplantasyon öncesinde alınmış örneklerinde viral nükleik asidin gösterilerek DNA dizi analizi gibi yöntemlerin yapılması gerekmektedir. Bu hastada böyle bir olanağımız olmamıştır.

Çalışmamızda kan donörlerinde HHV 8 antikor seroprevalansı %7.0 olarak bulunmuştur. Whitby ve arkadaşları (39), geniş kapsamlı araştırmalarında kan donörlerinde HHV 8 antikor seroprevalansını; Kuzey İtalya'da %13.2, Güney İtalya'da %35.0 olarak bildirmektedirler. Akdeniz ülkelerinden Yunanistan ve Mısır'da ise HHV 8 seroprevalansı sırası ile; %10-25, %40-50 olarak saptanmıştır (5, 39, 40, 44). Türkiye bir Akdeniz ülkesi olmasına rağmen, seroprevalans İtalya, Yunanistan ve Mısır'a oranla daha düşük saptanmıştır. Davidovici ve arkadaşları (79), İsrail'de HHV 8 seroprevalansını %9.9 olarak bildirmektedir. Bu seroprevalans oranı bizim çalışmamızda böbrek ve kan donörlerinden oluşan kontrol grubumuzda saptadığımız %9.8'lik seroprevalans oranı ile uyumludur.

Bu çalışma; Türkiye'de transplant alıcıları ve sağlıklı böbrek ile kan donörlerinde HHV 8 seroprevalansının araştırıldığı ilk çalışmadır. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubunda saptadığımız seroprevalans oranları benzerdir ve HHV 8 enfeksiyonunun ülkemizde diğer Akdeniz ülkelerindeki kadar yaygın olmadığını düşündürmektedir. Bu konuda toplum temelli ve daha büyük gruplarla yapılacak çalışmalara gereksinim vardır ve seropozitiflik saptanan olguların takibi büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı böbrek transplant alıcılarında %7.2, kontrol grubunda %9.8 olarak bulunmuştur.
2. HHV 8 total IgG antikor seroprevalansı kan donörlerinde %7.0, böbrek donörlerinde %13.1 olarak bulunmuştur.
3. Böbrek transplant alıcıları ile kontrol grubu arasında HHV 8 seroprevalansı açısından anlamlı bir fark yoktur.
4. HHV 8 latent antikor pozitif böbrek donörlerinden birinden nakil yapılan alıcıda hem HHV 8 latent antikor hem de HHV 8 litik antikor pozitif bulunmuştur.
5. Böbrek transplant alıcıları grubunda bir hastada, kontrol grubunda dört olguda HHV 8 litik antikor pozitif olarak bulunmuş ve primer HHV 8 infeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.
6. Böbrek transplant alıcıları grubunda altı hastada hem latent hem de litik antikor pozitif bulunmuş ve reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir.
7. HHV 8 seroprevalansı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
8. Böbrek transplant alıcıları grubunda ve kontrol grubunda HHV 8 seropozitif olguların yaş ortalamaları seronegatif olgulara oranla daha yüksek bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
9. Böbrek transplant alıcıları ve kontrol grubunda eğitim durumunun HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.
10. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipinin HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
11. Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı ile transplantasyon sonrası geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
12. Böbrek transplant alıcılarında ve kontrol grubu olgularında medeni durumun HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

13. Böbrek transplant alıcılarında kan transfüzyonunun HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır
14. Böbrek transplant alıcılarında HbsAg seropozitifliğinin HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
15. Böbrek transplant alıcılarında anti-HCV Ab seropozitifliğinin HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır
16. Böbrek transplant alıcılarında EBV IgG seropozitifliğinin HHV 8 seroprevalansına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6.2. Öneriler

1. Yurdumuzda HHV 8 infeksiyonlarına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Gerek normal popülasyonda gerekse transplant alıcılarında Kaposi sarkomu görülme sıklığı ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Ayrıca ülkemizde HHV 8 seroprevalansı ile ilgili toplum temelli bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu nedenle bu tür geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılması HHV 8 seroprevalansı açısından ülkemiz verilerinin ortaya konulması gereklidir.
2. CMV ve EBV gibi HHV 8'in de immünsüpresyonun etkisi ile reaktif olduğu bilinmektedir. Bu nedenle seçilmiş immünsüpresif hasta gruplarında HHV 8 serolojisinin bilinmesi ve bu olguların takibi ile kendi toplumumuza ait Kaposi sarkomu riski hakkında bilgi sahibi olunabilir.

ÖZET

Viral infeksiyonlar, transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Özellikle herpesvirusların transplant alıcılarında akut infeksiyon ya da reaktivasyon sonucu ciddi klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir.

Human herpesvirus 8, ilk kez 1994 yılında Chang ve Moore adlı iki araştırmacı tarafından AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu olan bir hastanın tümör doku örneğinden izole edilmiştir. Kaposi sarkomu etiyolojisinde rol oynadığı ortaya konulduktan sonra, HHV 8'in Plevral Efüzyonlu Lenfoma ve Multisentrik Castleman Hastalığı ile ilişkisi de kanıtlanmıştır.

HHV 8 seroprevalansı dünya genelinde %1-5 arasında değişmektedir. Farklı coğrafik bölgelerden ve ülkelerden farklı seroprevalans oranları bildirilmektedir. Seroprevalans Batı ve Kuzey Avrupa ile Asya ülkelerinde %1-2, Akdeniz ülkelerinde %20-40 ve Afrika ülkelerinde %60-80'dir.

Bu çalışmanın amacı; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış alıcılarda, kan donörlerinde ve böbrek donörlerinde HHV 8 seroprevalansını saptamak ve Kaposi sarkomu açısından riskli olguları ortaya koymaktır. Bu amaçla; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış 305 hasta seçilmiştir. Ayrıca kontrol grubu olarak 91 böbrek donörü ve 114 kan donörü çalışmaya dahil edilmiştir. Plazma örneklerinde HHV 8 latent ve litik antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. HHV 8 seroprevalansı böbrek transplant alıcılarında %7.2, kontrol grubunda %9.8 olarak bulunmuştur. Böbrek transplant alıcılarında, böbrek donörlerinde ve kan donörlerinde total HHV 8 IgG antikor seroprevalansı sırası ile; %7.2, %13.1 ve %7.0, HHV 8 latent antikor seroprevalansı sırası ile; %6.9, %10.9 ve %5.2, HHV 8 litik antikor seroprevalansı sırası ile; %2.3, %2.1 ve %1.7 olarak saptanmıştır.

Kişinin yaşı, cinsiyeti, medeni hali ve öğrenim düzeyinin HHV 8 seroprevalansına etkisi bulunmamıştır. Böbrek transplant alıcılarında transplantasyon tipi, kan transfüzyonu ve diyaliz süresinin; HbsAg, anti-HCV Ab ve EBV IgG seropozitifliğinin HHV 8 seroprevalansına etkisi bulunmamıştır.

Böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı ile transplantasyon sonrası geçen süre arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Böbrek alıcıları ve böbrek donörleri karşılaştırıldığında HHV 8 antikor pozitif donörlerden böbrek nakli yapılan alıcılardan birinde HHV 8 antikor pozitif olarak bulunmuştur.

Böbrek transplant alıcılarında altı hastada hem HHV 8 latent antikor, hem de HHV 8 litik antikor pozitif olarak saptanmıştır. Bu olgular reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir ve bu hastalar Kaposi sarkomu gelişimi açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanmıştır. Böbrek transplant alıcılarından bir hastada, kontrol grubundan dört olguda HHV 8 litik antikorları pozitif olarak saptanmış ve bu olgular primer infeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Primer HHV 8 infeksiyonu saptanan böbrek transplant alıcısında herhangi bir klinik semptom ve bulgu tespit edilmemiştir. Reaktivasyon ve primer infeksiyon saptanan hastaların Kaposi sarkomu gelişimi açısından daha sıkı takip edilmesi gereklidir.

Sonuç olarak; Türkiye’de böbrek transplant alıcılarında HHV 8 seroprevalansı toplumdakine benzerdir ve Akdeniz ülkeleri olan İtalya ve Yunanistan ve Mısır’dan daha düşüktür. Bununla birlikte; sonuçlarımızın ülkemizde yapılacak benzer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Somers GR, Chow CW. Infections and tumours associated with iatrogenic immunosuppression. *Curr Diagn Pathol*. 2003; 9: 114-123.
- 2- Muralidhar S, Veytsmann G, Chandran B, Ablashi D, Doniger J, Rosenthal LJ. Characterization of the human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) oncogene, Kaposin (ORF K12). *J Clin Virol*. 2000; 16: 203-213.
- 3- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. *J Am Chem*. 2000; 45: Topic T3, 15-27.
- 4- Cannon MJ, Laney AS, Pellet PE. Human herpesvirus 8: Current issues. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 82-7.
- 5- De Paoli P. Human herpesvirus 8: an update. *Microbiol Infect* 2004; 6: 328-335.
- 6- Huang L, Huang S, Chen MY, Chao MF, Lu C, Tien H et al. Geographical differences in human herpesvirus 8 seroepidemiology: A survey of 1201 individuals in Asia. *J Med Virol*. 2000; 60; 290-293.
- 7- Chen N, Nelson KE, Jenkins FJ, Suriyanon V, Duerr A, Costello C et al. Seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in Northern Thailand. *Clin Infect Dis* 2004; 39; 1052-8.
- 8- Schulz TF, Moore PS. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a new human tumor virus, but how? *Trends Microbiol*. 1999; 7: 196-204.
- 9- Leao J C, Araujo AC, Porter SR, Scully C. Human herpesvirus 8 (HHV 8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev Hosp Clin Fac Med. S Paulo* 2002; 57(4): 175-186.
- 10- Hengge U, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV 8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis*. 2002; Vol 2: 344-352.

- 11- Hmida MB, Hachicha J, Jarraya F, Kharrat M, Kamoun K, Grati Z et al. Kaposi's sarcoma in a kidney transplant patient receiving cyclosporine: case report and review of the literature. *Dial Transplant*. 1997; 26: 294-296.
- 12- Singh N. Human herpesviruses 6, 7 and 8 in organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2000; 6: 453-459.
- 13- Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D et al. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2001; 506-508.
- 14- Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, Pozetto A, Monini P, Sarmati L et al. Prevalence, incidence and correlates of HHV 8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. *J Infect* 2001; 43: 195-199
- 15- Emond J, Marcelin A, Dorent R, Milliancourt C, Dupin N, Frances C et al. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in heart transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002; 2217-2219
- 16- Deborska D, Durluk M, Sadowska A, Matlosz B, Baczkowska I, Paczek L et al. Human herpesvirus-8 and Human herpesvirus-8 seroprevalence in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34: 673-674.
- 17- Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, Sirianni MC, Stürzl M, Monini P. Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 1251-1269.
- 18- Boshoff C, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: A new DNA tumor virus. *Annu Rev Med* 2001; 52: 453-461
- 19- Verma SC, Robertson ES. Molecular biology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *FEMS Microbiol Lett*. 2003; 222: 155-163.
- 20- Gruffat H, Sergeant A, Maner e. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma. *Microbiol Infect*. 2000; 2: 671-680.
- 21- Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tying SK et al. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol* 2002; 641-655.

- 22- Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D, Schwartz RA, Lukac D. Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Rev*. 2003; 175-212.
- 23- Neipel F, Fleckenstein B. The role of HHV 8 in Kaposi's sarcoma. *Cancer Biol*. 1999; 9: 151-164.
- 24- Sarid R, Klebfish A, Schattner A. Virology, pathogenetic mechanisms and associated diseases of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus(human herpesvirus 8). *Mayo Clin Proc*. 2002; 9: 941-952.
- 25- Pellet PE, Tipples G. Human herpesviruses 6, 7 and 8. In: Murray PR (eds): *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press Washington DC 2003, 1341- 1359.
- 26- Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE, Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus 8. diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 439-464.
- 27- Schulz IF, Sheldon J, Greensill J. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) or human herpesvirus 8 (HHV 8). *Virus Res*. 2002; 82: 115-126.
- 28- Mersi EA. Inflammatory reactivation and angiogenicity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/HHV 8: A missing link in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Blood* 1999; Vol 93: 4031-4033.
- 29- Tedeschi R, Dillner J, DePaoli P. Laboratory diagnosis of human herpesvirus 8 infection in humans. *Eur J Clin Microbiol*. 2002; 836-861.
- 30- Jenner RG, Boshoff C. The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Biochem Biophys Acta*. 2002; 1602: 1-22.
- 31- Sarid R, Wiezorek JS, Moore PS, Chang Y. Characterization and cell cycle regulation of the major Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) latent genes and their promoter. *J Virol*. 1999; 1438-1446.
- 32- Naranatt PP, Akula SM, Chandran B. Characterization of γ 2- human herpesvirus 8 glycoproteins gH and gL. *Arch Virol*. 2002; 147: 1349-1370.
- 33- Duckers N, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS* 2003; 17: 1717-1730.

- 34- Diamond C, Broddie SJ, Krieger JN, Huang M, Koelle DM, Diem K et al. Human herpesvirus 8 in the prostate glands of men with Kaposi's sarcoma. *J Virol*. 1998; 6223-6227.
- 35- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Schafer KA, Macrea D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *The N Engl J Med*. 1998; 948-952.
- 36- Serraino D, Toma L, Andreoni M, Butto S, Tchangmena O, Sarmati L et al. A seroprevalence study of human herpesvirus type 8 (HHV 8) in Eastern and Central Africa and in the Mediterranean area. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17: 871-874.
- 37- Engels EA, Clark E, Aledort LM, Goedert JJ, Whitby D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in elderly Jews and non-Jews from New York City. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 946-950.
- 38- Cattani P, Capuano M, Cerimele F, Parola IL, Santangelo L, Masini C et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence by detection of DNA in Clinical specimens from Human immunodeficiency virus-seronegative patients from Central and Southern Italy, with and without Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol*. 1999; 1150-1153.
- 39- Whitby D, Luppi M, Barozzi P, Boshoff C, Weiss RA, Torelli G. Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 395-396.
- 40- Perna AM, Bonura F, Vitale F, Viviano E, Di Benedetto MA, Ajello F et al. Antibodies to human herpesvirus type 8 (HHV 8) in general population and in individuals at risk for sexually transmitted diseases in Western Sicily. *Int J Epidemiol*. 2000; 29: 175-181.
- 41- Parravicini C, Chandrian B, Corbellino M, Berti E, Paulli M, Moore P et al. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases. *Am J Pathol*. 2000; 156: 743-748.
- 42- Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M, Gessain A. High titers of anti-human herpesvirus 8 antibodies in elderly males in an endemic population. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1353-1354.

- 43- Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bakaki PM, Pfeiffer RM, Whitby D, Owor AM et al. Human herpesvirus 8 infection and transfusion history in children with sickle-cell disease in Uganda. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1330-1331.
- 44- Rezza G, Andreoni M, Dorrucchi M, Pezzotti P, Monini P, Zerboni R et al. Human herpesvirus 8 seropositivity and risk of Kaposi's sarcoma and other acquired immunodeficiency syndrome-related diseases. *J Natl Cancer Inst* 1999; 17: 1468-1469.
- 45- Andreoni M, El-Sawaf G, Rezza G, Ensoli B, Nicastrì E, Ventura L et al. High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in Egyptian children: Evidence of nonsexual transmission. *J Natl Cancer Inst* 1999; 5: 465-466.
- 46- Serraino D, Tedeschi RM, Caggiari L, Songini M, Cebulic M, Bonevski A et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in children from Sardinia and Croatia. *Infect* 2000; 5: 336-341.
- 47- Blackbourn DJ, Osmond D, Levy JA, Lennette ET. Increased human herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners. *J Infect Dis* 1999; 179: 237-238.
- 48- Blackbourn DJ, Levy JA. Human herpesvirus 8 in semen and prostate. *AIDS* 1997; 11: 249-250.
- 49- Vieira J, O'Hearn PM. Use of the red fluorescent protein as a marker of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic gene expression. *Virology* 2004; 325: 225-240.
- 50- Gandhi M, Koelle DM, Ameli N, Bacchetti P, Greenspan JS, Navazesh M et al. Prevalence of human herpesvirus 8 salivary shedding in HIV increases with CD4 count. *J Dent Res* 2004; 83: 639-643.
- 51- Jenkins FJ, Hoffman LJ, Liegey-Dougall A. Reactivation of and Primary infection with human herpesvirus 8 among solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 185: 1238-1243.
- 52- Luppi M, Barozzi P, Santagostino G, Trovato R, Schulz TF, Marasca R et al. Molecular evidence of organ-related transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus-8 in transplant patients. *Blood* 2000; 96: 3279-3282.

- 53- Rooney A. Kaposi sarcoma transferred through organ transplantation. *Lancet Oncol* 2003; 267-268.
- 54- Moray G, Başaran Ö, Yağmurdur MC, Emiroğlu R, Bilgin N, Haberal M. Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 36: 168-170.
- 55- Hudnall SD, Rady PL, Tying SK, Fish JC. Serologic and molecular evidence of human herpesvirus 8 activation in renal transplant recipients. *J Infect Dis*. 1998; 178: 1791-1794.
- 56- Rezza G. Immunosuppression, timing of human herpesvirus 8 infection and risk of Kaposi's sarcoma among Human immunodeficiency virus type 1-infected persons and transplant recipients. *J Infect Dis*. 2000; 182: 1809-1810.
- 57- Weigert AL, Pires A, Adragao I, Cardoso E, Sancho R, Trindade H et al. Human herpesvirus 8 serology and DNA analysis in recipients of renal allografts showing Kaposi's sarcoma and their respective donors. *Transplant Proc*. 2004; 36: 902-904.
- 58- Regamey N, Hess V, Passweg J, Hess C, Steiger J, Erb P et al. Transplantation 2004; 77: 1551-1554.
- 59- Pellet C, Chevret S, Frances C, Euvrard S, Hurault M, Legendre C et al. Prognostic value of quantitative Kaposi sarcoma-associated herpesvirus load in posttransplantation Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2002; 186: 110-113.
- 60- Marcen R, Pascual J, Tato AM, Teruel JL, Villafruela JJ, Fernandez M et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1714-1716.
- 61- Zavos G, Bokos J, Papaconstantinou J, Boletis J, Gazouli M, Pappas P et al. Study of de novo malignancies among Greek renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1399-1403.
- 62- Veroux M, Puliatti C, Fiamingo P, Cappello D, Macarone M, Puliatti D et al. Early de novo malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 718-720.

- 63- Huang PM, Chang YL, Chen JS, Hsu HH, Ko WJ, Kuo SH et al. Human herpesvirus 8 associated Kaposi's sarcoma after lung transplantation: A case report. *Transplant Proc.* 2003; 35: 447-449.
- 64- Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, Poli F, Sirchia G, Gao S et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 2826-2829
- 65- Moore PS, Chang Y. Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Bio Sci.* 2001; 356: 499-516
- 66- Chang Y. Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): Where are we now? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1829-1835
- 67- Hengge U, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV 8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 281-292.
- 68- Tedeschi R, Kvarnung M, Knecht P, Schulz TF, Szekely L, De Paoli P. A prospective seroepidemiological study of human herpesvirus 8 infection and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 2001; 84: 122-125.
- 69- Ayuthaya PI, Inagi R, Auwanit W, Warachit P, Kullavanijaya P, Wessagovit V. The association of skin diseases with human herpesvirus 8 infection in HIV carriers. *Arch Virol.* 1998; 1881-1892
- 70- Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: Report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004; 238-243.
- 71- Tedeschi R, Dillner J, Paoli P. Laboratory diagnosis of human herpesvirus 8 infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21: 831-844.
- 72- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol.* 1998; 79: 1573-1591.
- 73- Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, Cook PM, Boshoff C, Rainbow L et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996; 1133-1134.

- 74- Avery RK. Recipient screening prior to solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1513-1519
- 75- Delorme S, Houde I, Deschenes L. Seroprevalence of antibodies against human herpesvirus 8 in a population of renal transplant recipients at Hotel-Dieu de Quebec Hospital. *J Clin Microbiol*. 2003; 5207-5208.
- 76- Sheldon J, Henry S, Mourad M, Bodeus M, Squifflet JP, Schulz TF et al. Human herpesvirus 8 infection in kidney transplant patients in Belgium. *Dial Transplant* 2000; 15: 1443-1445.
- 77- Brayfield BF, Phiri S, Kankasa C, Muyanga J, Mantina H, Kwenda G et al. Postnatal human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 infection in mothers and infants from Zambia. *J Infect Dis* 2003; 187: 559-565.
- 78- Melbye M, Cook PM, Hjalgrim H, Begtrup K, Simpson GR, Biggar RJ. Risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981-1996. *Int J Cancer* 1998; 543-548
- 79- Davidovici B, Karakis I, Bourboulia D, Ariad S, Benharroch D, Dupin N et al. Seroepidemiology and molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among Jewish population groups in Israel. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 194-197.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE BÖBREK
TRANSPLANTASYONU YAPILAN BİREYLERDE /BÖBREK DONÖRLERİNDE VE KAN
DONÖRLERİNDE HUMAN HERPESVİRUS 8 (HHV 8) SIKLIĞI VE ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

Adı soyadı:

Anketin doldurulduğu tarih:

Adres:

Tel:

Cinsiyet:

a) erkek b) kadın

Niteliği:

a) Böbrek alıcısı b) Böbrek donörü c) Kan donörü

Medeni durumu:

a) hiç evlenmemiş b) evli c) dul

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Eğitim durumu:

- a) Okur yazar değil
- b) Okur yazar
- c) İlkokul mezunu
- d) Ortaokul mezunu
- e) Lise mezunu
- f) Yüksekokul mezunu

Meslek:

Kan grubu:

Transfüzyon: sayısı:

Diyaliz: süresi:

Transplantasyon sonrası geçen süre:

Transplantasyon tipi:

a) Canlı

b) Kadavra

HbsAg Anti-HCV Ab

EBV IgG

AKTİVİZ UNIVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ