

T.C

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NE BAŞVURAN
KAN DONÖRLERİNDE VE HIV(+) HASTALARDA
HUMAN HERPES VİRUS 8 SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr Ayfer YOLCU

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. İmre ALTUĞLU

İZMİR 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Feriha Çilli'ye; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tezdanişmanım sayın Prof. Dr. İmre Altuğlu'ya, tezimin istatistik çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Doç.Dr.Zeliha Öcek'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarından dolayı mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan başta Yüksel Akbaş olmak üzere tüm personele teşekkür ederim.

Yetişmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca hep yanımda olan, manevi olarak desteklerini esirgemeyen değerli annem ve babama teşekkür ederim.

Dr Ayfer Yolcu

KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.2 HUMAN HERPES VİRUS- 8	1
2.2.1.Sınıflandırma	1
2.2.2. Genomik özellikleri.....	2
2.2.3. HHV-8 biyoloji ve replikasyonu	4
2.2.4. Patogenez	5
2.2.5. Bulaşma yolları	6
2.2.5.1. Çocukluk döneminde bulaşma yolları.....	6
2.2.5.2. Erişkinlik döneminde bulaş	7
2.2.6. HHV-8 epidemiyolojisi ve HIV	9
2.2.6.1. HHV-8'in coğrafik ve etnik kökenlere göre prevalansının karşılaştırılması ..	9
2.2.7. Klinik Önemi.....	11
2.2.7.1.Primer Enfeksiyon.....	11
2.2.7.2.Kaposi Sarkomu	12
2.2.7.3. Primer efüzyonlu lenfomalar (PEL)	14
2.2.7.4. Multisentrik Castleman hastalığı (MCD)	14
2.2.8. HHV-8 tanısı	14
2.2.8.1. ELISA yöntemi	14
2.2.8.2. Immunofluorescence Assay (IFA)	15
2.2.8.3. Western Blot.....	15
2.2.8.4. İmmünohistokimyasal test.....	15

2.2.8.5. Moleküler tanı	15
2.2.9. Tedavi.....	16
3. GEREÇ YÖNTEM.....	17
3.1. Gereçler	17
3.1.1. Çalışma grubu	17
3.1.2. Örneklerin saklanması.....	18
3.2. Yöntem	19
3.2.1 Değerlendirme(sonuçların yorumu ve hesaplanması).....	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	35
7.KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR

AIDS :Acquired Immune Deficiency Syndrome

BCBL:Body cavity based lymphoma

CMV: Cytomegalovirus

DNA:Deoksiribonükleik asit

EBV: Epstein-Barr virüsü

EIA :Enzim Immun Assay

ELISA:Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FITC: Fluorescein isothiocyanate

ICTV :İnternational Committee on Taxonomy of Viruses

HHV8:Human herpes virüs 8

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HHV6:Human herpes virüs 6

HHV1,2: Human herpes virüs 1,2

İFA : Immun Floresan Antikor

PEL:Primer effüzyonlu lenfoma

PBMC: Peripheral blood mononuclear cell

LUR:Long unique region

LANA: Latent nükleer antijen

KS:Kaposi sarkom

KSHV:Kaposi sarkom ilişkili herpes virus

MCD:Multicentric Castleman disease

NASBA: Nükleik asit sekansbazlı amplifikasyon

ORFs: Open reading frames

PCR:Polymerase Chain Reaction

RDV: Rhadinovirus

TRs :Terminal repeat sequences

TABLO DİZİNİ

Tablo-1 HHV-8'e özgün ORF (açık okuma bölgeleri)	2
Tablo-2 HHV-8'in kanser gelişiminde rol oynayan genleri	6
Tablo-3 Farklı ülkelerde HHV-8 prevalansları.....	10
Tablo-4 HHV-8 ilişkili Hastalık Spektrumu	12
Tablo-5 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre dağılım	18
Tablo-6 Kan donörlerinde ve HIV (+) hastalarda cinsiyet dağılımı.....	18
Tablo-7 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 (+)'liği oranları	20
Tablo-8 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre HHV-8 pozitifliği..	21
Tablo-9 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 (+)'liği cinsiyete göre dağılımı	22
Tablo-10 HIV (+)'lik süresi ile HHV-8(+)' liği arasındaki ilişki.....	22
Tablo-11 HIV(+) hasta grubunda cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı ile HHV-8(+)'liği arasında ilişki.....	23
Tablo-12 HIV(+) hastalarda HIV RNA ile HHV-8(+)'liği ilişkisi.....	23
Tablo-13 HIV(+) hastalarda HHV-8 (+) liği ile CD4 ⁺ hücre (mm ³) sayısının ilişkisi	24
Tablo-14 HIV(+) hastalarda HHV-8 pozitifliği ile HBsAg, AntiHCV, Sifiliz birlikteliği ile olan ilişkisi	24

ÖZET

Giriş ve Amaç: Human Herpes Virus-8 (HHV-8), Herpesviridae ailesinden zarflı bir DNA virüsüdür. HHV-8, Kaposi sarkomu (KS), primer efüzyonlu lenfoma ve multisentrik Castleman hastalığının başlıca nedenidir. Genel popülasyonda HHV-8 seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde, KS önemli bir sorun oluşturmaktadır. HIV gibi immünyetmezliği olan kişiler, KS açısından risk altındadır. HHV-8 'in küresel yayılımı eşit değildir. Afrika'nın birçok yerinde HHV-8 prevalansı %50 iken, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da prevalans genellikle %10'dan azdır. Ülkemizde HIV (+) hastalarda ve normal popülasyonda, HHV-8 seroprevalansını araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan merkezine başvuran sağlıklı kan donörleri ve HIV(+) hastalarda HHV-8 görülme sıklığının araştırılması, bu iki grupta seroprevalans açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesi, böylece HHV-8 epidemiyolojisine katkıda bulunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ege Üniversitesinde kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 seroprevalansını araştırmak amacıyla kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Çalışma grubu HIV (+) hastalar ve sağlıklı kan donörleri olmak üzere iki gruptan oluşturuldu. EÜTF Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında, takip ve tedavi amacıyla müracaat eden ve katılmayı kabul eden, yaşları 18-65 arasında değişen 173 HIV(+) hasta ile iki aylık bir kesit içinde, Kan Merkezi'ne Aralık 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında gönüllü kan bağışi için müracaat eden yaşları 18-65 arasında değişen 551 kan vericisi çalışmaya dahil edildi. HIV(+) hasta grubunda hastalıklarının süresi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öykülerinin olup olmadığı sorgulandı. CD4⁺ lenfosit sayıları ve beraberinde geçmişlerine ait HBsAg, anti-HCV, HIV RNA sonuçlarına takip dosyalarından ulaşıldı. Bu çalışmada serum örneklerinde HHV-8 IgG antikorlarının tespiti için Enzim immünassay yöntemi (KSHV/HHV-8 IgG ELISA Kit, Advanced Biotechnologies Inc, Columbia, ABD) kullanıldı.

Bulgular : Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları kan donörlerinde %5.3, HIV(+) hastalarda %25.4 olarak bulundu. Kan donörlerinde ve HIV (+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi($p < 0.05$). Hem kan donörlerinde ve hem de HIV(+)'lerde yaş grupları, cinsiyet gibi parametrelerle HHV-8 seroprevalansı açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. HIV(+) hastalarda CD4⁺ hücre sayısı ile HHV-8 seropozitifliği arasında ilişki incelendi ve istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. HHV-8 pozitifliği ile HIV viral yük pozitifliği,HIV(+)’liği süresi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Her iki çalışma grubunda saptanan seroprevalans oranlarının Avrupa, Amerika, Asya ülkeleri ile benzer olduğu,Afrika ülkelerinden daha düşük olduğu belirlendi.HHV-8 seroprevalansının Ege Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi’ne başvuran hastalarda, HIV(+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: HHV-8/KSHV; HIV; kan donörü; seroprevalans



SUMMARY

Introduction: Human herpes virus-8 (HHV-8) is an enveloped DNA virus of the family Herpesviridae and the etiological agent of Kaposi's sarcoma (KS), primary effusion lymphoma and Multicentric Castleman's disease. In the general population, in areas with high seroprevalence of HHV-8, KS is a significant problem. Individuals with immunodeficiencies such as HIV infection are at increased risk for Kaposi's sarcoma. HHV-8 is not distributed evenly in different parts of the world. While the prevalence of HHV-8 in many parts of Africa is around 50%, in Europe, United States and Japan, the prevalences are less than 10%. In Turkey, the number of studies on the seroprevalence of HHV-8 in HIV(+) patients and in the general population are limited. The aim of this study is to determine HHV-8 seroprevalence in healthy blood donors and HIV(+) patients admitted to Ege University Medical Faculty Hospital, to determine whether there is a difference in the seroprevalences between these two groups and to contribute to the HHV-8 epidemiological data in Turkey.

Materials and methods: This study was designed as a cross-sectional study to investigate the seroprevalence of HHV-8 in two groups; healthy blood donors and HIV(+) patients. 173 HIV (+) patients admitted to Ege University Hospital Infectious Diseases Clinic within two months period, October 2013-January 2014, ages ranging 18-65 years and healthy blood donors, were included in the study. HIV(+) patients were questioned to record the duration of disease and history of sexually transmitted diseases. CD4⁺ lymphocyte counts along with HBsAg, anti-HCV and HIV RNA results were obtained from the patient records. In this study, ELISA method (KSHV/HHV-8 IgG ELISA Kit, Advanced Biotechnologies Inc, Columbia, ABD) was used for the detection of HHV-8 IgG antibodies from serum samples.

Results: HHV-8 seropositivity rate of blood donors and HIV(+) patients were found to be 5.3% and 25.4% respectively. HHV-8 seropositivity rate differences between these two groups were statistically significant ($p < 0.05$). In both study groups, no statistically significant difference was detected in HHV-8 antibody positivity with gender and age. In HIV(+) patients, no statistically significant difference was observed between HHV-8 seropositivity, duration of HIV positivity, HIV RNA status and history of sexually transmitted diseases and CD4⁺ cell count.

Conclusion: In both study groups seroprevalence rates determined were similar to the European, American and Asian countries, but lower than the African countries. HHV-8 seroprevalence rate was significantly higher in HIV(+) patients compared to the blood donors.

Keywords: HHV-8/KSHV; HIV; blood donors; seroprevalence



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Herpesviridae ailesinden zarflı bir DNA virüsü olan Human Herpes Virus-8 (HHV-8), ilk kez 1994'te Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)'li bir hastanın kaposi sarkomu (KS) dokusunda farklı bir viral DNA sekansının ‘representational difference analysis’ yöntemi ile tanımlanması ile tespit edilmiştir. Spesifik HHV-8 DNA sekansı, AIDS dışı vakalar da dahil KS dokularının büyük çoğunluğunda saptanmıştır. Son olarak virüs, kültürde izole edilmiştir(1). Bulaş yolları arasında tükürük, seksüel temas, vertikal yol, transplantasyon sorumlu tutulmaktadır(2).

HHV-8 'in küresel yayılımı eşit değildir. Afrika'nın bir çok yerinde HHV-8 prevalansı %50 iken, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da prevalans %10'dan azdır. Avrupa ve Amerika'da erkek homoseksüellerde, HHV-8 seroprevalansı %30-50 arasındadır. Yunanistan ve İtalya'da yapılmış çalışmalarda yetişkinlerde %5-20 arasında HHV-8 seropozitifliği bildirilmiştir(3).

Ülkemizde HIV(+) hastalarda ve normal popülasyonda HHV-8 seroprevalansını araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır. 2002 yılında Yılmaz ve arkadaşları 49 kan donöründe ve 50 HIV enfekte hastada HHV-8 IgG antikor pozitifliğini araştırmış, sırasıyla %4 ve %21 oranında seropozitiflik tespit etmiştir(4). 2013 yılında ise Karlı ve arkadaşları 85 anti-HIV-1 pozitif hastada HHV-8 IgG pozitifliği oranını %28.2 (24/85) olarak bulmuştur(5).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan merkezine başvuran sağlıklı kandonörleri ve HIV(+) hastalarda HHV-8 görülme sıklığının araştırılması, bu iki grupta seroprevalans açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesi, böylece HHV-8 epidemiyolojisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2.2 HUMAN HERPES VİRUS- 8

2.2.1 Sınıflandırma

Herpesviridae ailesi Alphaherpesvirinae, Gammaherpesvirinae, Betaherpesvirinae olmak üzere üç subfamilya altında gruplandırılır(6). Üç ayrı subfamilyanın ayrı biyolojik özellikleri ve ayrı dokulara tropizmi vardır. İleri sınıflama, genomik sekans dizilimi ve viral protein ilişkileri baz alınarak yapılmıştır(7). Gammaherpesvirüs virinae subfamilyasında Lymphocryptovirus, Rhadinovirus, Marcavirus ve Percavirus genusları bulunur. İnsana özgü türlerden Epstein-Barr virus (EBV) Lymphocryptovirus genusuna ve HHV-8 ise Rhadinovirüs

genusunadahildir.HHV-8, Kaposi sarkomu ile ilişkili Herpes virus (KSHV) olarakda isimlendirilir(8).

2.2.2 Genomik özellikleri

HHV-8 tipik herpes virüs morfolojisi göstermektedir.165-170 kb boyunda lipid zarf ve yoğun santral çekirdek yapısı mevcuttur (9,10).HHV-8 kapsidi ikozahedral yapıdadır ve 162 altıgen kapsomere sahiptir. Kapsid ve zarf arasındaki alan protein ile doludur ve buraya tegument denir. Çekirdek torus şeklindeki kompleks DNA ve protein içerir(11).Rhadinovirüs üyelerinin genom yapılarında ortak olarak, çoklu tekrarlayan yüksek G+C oranlı DNA, düşük G+C oranlı santral DNA segmentini yandan çevreler(12,13).HHV-8 genomu, 140,5 kb LUR'den (long unique region) meydana gelmektedir. Bu genom, G+C'den zengin 801 bp (baz çifti) uzunluğunda birçok tekrarlayıcı sekans (TR-terminal repeat sequences) içermektedir(14). HHV-8, 85'den fazla ORF kodlar.Tablo-1'deHHV-8'e özgün ORF'ler özetlenmiştir. 70'i diğer herpesvirüslere benzerken, yaklaşık 15 tanesi (K1-15) HHV-8'i için özgül diziler içermektedir. Bu genlerin çoğu hücre proteinlerinin homologunu kodlar ve KS patogeneğinde rol alan genlere transformlanır(15) .

Tablo-1 HHV-8' e özgün ORF (açık okuma bölgeleri)(16)

ORF	Alternatif isim	Fonksiyon
K1	VIP	Transformasyon,B hücre aktivasyonu,apoptoz inhibisyonu,B hücre yüzey reseptör downregülasyonu, fPI3 K/Akt/mTOR kinaz aktivasyonu
K2	vIL-6	IL-6 homologu,B hücre proliferasyonu,otokrin/parakrin sinyalizasyonu
K3	MIR1	E3 ubiquitin ligaz,immün kaçış,MHC klasI inhibisyonu ve T hücre ölümü
K4	vMIPII;Vmiip-1bve vCC-2	MIP-I homologu,anjiogenezis,CCR3ve CCR8'e bağlanma,TH2 ve monosit kemoatraksiyonu(immün modülasyon)
K4.1	vMIP-	TARC/eotaxinhomolog,VEGF-A indüksiyonu ve

	III;vBCK,vCCL3	anjiogenezis CCR4'e bağlanma; TH 2 kemoatraksiyonu
K5	MIR2	E3 ubiquitin ligaz,immün kaçınma, MHC klasI inhibisyonu;B7 ve ICAM ekspresyonu
K6	vMIP-1;vMIP-I avCCL-1	MIP-I homoloğu,anjiogenezis,CCR5 ve CCR8'e bağlanma; TH2 ve monosit kemoatraksiyonu
K7	Survivin; vIAP	Apoptosis protein inhibitör(API) homoloğu,vGPCR ekspresyonu ve fonksiyonunun inhibisyonu
K8	K-bZIP	KSHV litik siklusunun Rta transaktivasyonunu ve Rta indüksiyonunu baskılayan erken gen
K8.1		Viral glikoprotein (yapısal protein)
K9	vIRF-1	IRF homoloğu; tip I interferon, p300, p53, ve TGF-b inhibisyonu ve transformasyonu
K10.1	vIRF-4	IRF homoloğu
K10.5 ve K10.6	LANA2(K10.5)ve vIRF-3	IRF homoloğu; tip I interferon üretim ve apoptoz inhibisyonu; p53 ve NFkB inhibisyonu, CD95L yüzey inhibisyonu yoluyla Fas-bağımlı apoptoz inhibisyonu
K11,K11.1 ve K11.5	vIRF-2(K11.5)	IRF homoloğu; tip I interferon ve NFkB inhibisyonu, CD95L yüzey inhibisyonu yoluyla Fas-bağımlı apoptoz inhibisyonu
K12	Kaposin	Transformasyon (Kaposin A) ve p38 veya MK2 sinyal yolu ile sitokin indüklenmesi (Kaposin B)
K13	vFLIP	FLIP homoloğu; NFkBtransaktivatör, anti-pitotik fonksiyon; ve transformasyon
K14	vOx-2	Ox-2(CD200)homoloğu, myeloid hücre aktivasyonunun düzenlenmesi ve IL-1b,TNF-a, IL-8, IFN-c, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin düzenlenmesi.

K15	LAMP	Hücre içi sinyal yollarının (Ras/MAPK NFkB ve JNK/SAPK) aktivasyonu, IL-6, IL-8ve COX-2 indüksiyonu
------------	------	---

HHV8 latent enfeksiyonu ile ilişkili genleri LANA-1 (ORF 73), LANA-2(K10.5), Kaposin (ORF K12), v-cyclin D (ORF 72), vFLIP (ORF K13/ORF 71) iken, KSHV/HHV8 litik enfeksiyonu ile ilişkili genler ORF 50, vIL-6 (ORF K2), K1, K3, K8, K5, vIRF 1, vIL-6, vMIPs, vBcl-2, vGPCR, K15'dir(17).

K1 ve K15 gen analizlerine dayanılarak HHV-8'in beş varyantı (grup A-E) tanımlanmıştır. Grup A ve C, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, B Afrika'da, D ve E Pasifik ada popülasyonunda hakimdir(17,18).

2.2.3.HHV-8'in biyolojisi ve replikasyonu

HHV-8, hücre yüzeyindeki heparan sülfat ve integrin $\alpha 3\beta 1$ lere bağlanır(19,20). HHV-8 hem latent hem litik enfeksiyon yapma kapasitesindedir(21,22,23). Latent enfeksiyon yapma kapasitesi HHV-8'in diğer herpes virüsler gibi insanda persistan olarak kalmasına neden olur. Litik enfeksiyon sırasında hücre içerisinde oluşan virüslerin hücre dışına çıkışı hücre ölümüyle sonuçlanır. Yaklaşık 100 HHV-8 geni, sadece litik enfeksiyon sırasında ekspresse olur. Bu genler viral DNA'nın replikasyonu ve DNA'nın kapside yüklenmesinden sorumlu proteinleri kodlar. Viral genom lineer olup viral kapsid içinde paketlenildiğinde her iki uçta terminal tekrarları bulunmaktadır. Virüs replikasyonundan sorumlu genlerin yanı sıra litik enfeksiyon sırasında ekspresse edilen bazı genler immun sistemden kaçışta görevli olup konağın uygun immun yanıt vermesini önler(24,25,26).

Latent olarak enfekte hücrelerde viral genom terminal tekrarları ile epizomal olarak (ekstrakromozal olarak) multipl kopyalar halinde(10-50 kopya) nükleus içerisinde kalır. HHV-8 latent enfeksiyonu sırasında ortalama beş HHV-8 geni ekspresse edilir. Hücre ölümüne neden olmak yerine bu genler hücre yaşamının, canlılığını korumasını teşvik eder. Hücreleri ölümsüzleştirmesi tümörlerle ilişkisini açıklamaktadır(27). HHV-8'in kanser gelişiminde rol oynayan genleri Tablo-2'de özetlenmiştir. HHV-8 latent enfeksiyonu sırasında proliferen hücrelerdeki persistans için HHV-8 epizomlarının replike olması gerekir. Viral Latent Nükleer Antijen (LANA-ORF 73) HHV-8 DNA replikasyonunu yönetir. LANA aynı zamanda transkripsiyon regülasyonu ve hücre üremesi üstünde de etkilidir. Viral Cyclin D(ORF72) hücre cyclin D'si ile homolog olup, G1 nin S'ye geçmesini stimüle eder. Viral

Cyclin D,hücre cyclin D'sini inhibe eden inhibitörlere karşı dirençlidir. Bu da kontrolsüz hücre büyümesine neden olur. Viral flice inhibitör protein (Vflp veya K13) nükleer faktör KappaB'yi aktive eder ve apoptozu inhibe eder. Böylece hücrenin kendisini yok etmesini önler. Kaposi lokusu (gen bölgesi) ürünleri litik enfeksiyon sırasında indüklenir. K12' nin hücreyi transforme edici etkileri vardır ve Kaposin B sitokinlerin ekspresyonunu artırır.Latent Nükleer Antijen (LAMP veya K15),büyüme kontrol proteinleri ile etkileşime girer.LANA2 (VIRF3) B hücrelerde eksprese edilir ve apoptozu inhibe eder(28).

Tümör hücrelerinin küçük bir yüzdesinde (%1) litik enfeksiyon gözlenir. Bu hücrelerin tümör oluşumunda rolü olabilir. Litik enfeksiyon sırasında G protein reseptörü homoloğu (ORF 74) eksprese edilir. Bu da parakrin etkilere sahiptir. Bu yüzden hücre litik enfeksiyonsonucu ölsede yakın hücrelerde kronik üremeyi arttıran faktörler üretebilir(29,30).

HHV-8'in üretilebileceği en iyi hücre dizisi primer efüzyonlu lenfomalardan derive hücre dizileridir. Bu hücrelerin çoğu latent olarak enfekte olmakla birlikte farklı yöntemle litik enfeksiyon indüklenebilir ancak bu metotlarla düşük virüs titreleri elde edilir(23).

HHV-8 virüs enfeksiyonunun etkilerini incelemek için kullanılan uygun modellerden bir diğeri dermal mikrovasküler hücrelerdir. HHV-8 bu hücrelerde içsi hücre oluşumu gibi fenotipik değişikliklere neden olmakla birlikte tamamen transformasyona neden olmaz(28).

2.2.4.Patogenez

HHV-8 Kaposi sarkomu,PEL,MCHhastalığında etiyolojik role sahiptir. İnsan konağına iyi adapte olmuştur ve genellikle hastalık tablosu oluşturmaz. İmmun sistemin baskılanması,HHV-8 ve insan konağı arasındaki hassas dengeyi bozarak HHV-8 ile ilgili malignitelere neden olabilir. Ancak daha az anlaşılan bazı faktörlerinde tümör oluşumunda etkisi bulunmaktadır. Örneğin kaposi sarkomunun erkeklerde kadınlardan fazla görülmesinin nedeni açık değildir.Ek olarak HIV epidemisinden önce kaposi sarkomu Uganda ve Kamerun'da daha sık görülürken Bostvana ve Gambia'da daha az görülmekte idi (31). Bu bulgular kaposi sarkomu virüsünün kaposi sarkomunun indüklenmesinden başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir(28).Tablo-2'de HHV-8'in onkogeneizde işlevi olabilecek viral proteinler ve konak hücredeki homologları özetlenmiştir.

Tablo-2 HHV-8'in kanser gelişiminde rol oynayan genleri (32)

Konak hücrede homolog	HHV-8 kodladığı protein	Olası fonksiyon
D tip cyclin	v-Cyc	Hücre siklusu duraklamasının inhibisyonu
IL-8 GPCR	V-GPCR	Hücre sel büyüme sinyali
İnterferon regülatuar faktör	v-IRF	P21 inhibisyonu,MHC klas I inhibisyonu
CC kemokin	v- MIP-I,vMIP-II,v-MIP-1 β	Kemoatraksiyon,anjiogenezis
IL-6	v-iL-6	KS hücrelerinin büyüme faktörü
Bcl-2 family protein	v-bcl-2	Apoptoz inhibisyonu
Flice inhibitory protein	v-FLIP	TNF'nin indüklediği apoptoz ve CD95L inhibisyonu
N-CAM family protein	v-Ox-2	Selüler adezyon molekülü
CD21/CR2 kompleman bağlayan protein	ORF4	Konak bağışıklık tepkisinden kaçış

2.2.5. Bulaşma yolları

2.2.5.1. Çocukluk döneminde bulaşma yolları:

Endemik ülkelerde(Afrika, Güney Amerika) HHV-8 enfeksiyonunun, 1-12 yaş arası çocuklarda hızlı artışı çocukluk döneminde de HHV-8'in etkin bir biçimde bulaşabileceğinin göstergesidir (33,34).

Anne veya kardeşlerin enfeksiyonudurumunda küçük çocukların enfekte olma olasılıkları yüksek olduğundan aile içi bulaş önemlidir. Ancak HHV-8'in anne ve çocuklarda yapılan moleküler analizinde bulaşın hem aile içi hemde aile dışından olabileceğini göstermiştir.Yapılan birçok çalışmada aynı CMV'de olduğu gibi yakın temasla HHV-8'in bulaşının mümkün olduğu belirlenmiştir. Yüksek viral yüke sahip olması nedeniyle tükürüğün temel bulaş yolu olduğu düşünülmektedir(33,35). HHV-8 prevalansları, annelerinin tükürüğünde HHV-8 saptanan çocuklarda daha yüksektir(35). Butler ve arkadaşları Afrikalı çocukların tükürüğe maruz kalmasında ebeveynler, akrabalar ve/veya bakıcılar arasında bazı uygulamaları rapor etmiştir. Bu uygulamalar içerisinde yemeğin önce bebeğe bakan kişi tarafından çiğnenmesi ve çocuğa ilaç yerine verilen bitkilerin çiğnenip yedirilmesi mevcuttur (36).

Tükürük ile bulaş yanı sıra inutero ve perinatal HHV-8 bulaşı bildirilmiştir(37).Anne sütünde de düşük düzeyde HHV-8 DNA'sı bulunmakla birlikte seroprevalans daha çok süt çocukluğu

dönemi sonrası,1-2 yaş arasında hızlı bir artış gösterdiğinden anne sütüyle beslenmenin bulaşımında çok önemli olmadığı düşünülmektedir(38).

2.2.5.2. Erişkinlik döneminde bulaş:

Enfeksiyonun endemik ülkelerde puberte öncesinde bulaştığı,endemik olmayan bölgelerde ise bulaşımın erişkin yaş döneminde olduğu düşünülmektedir.Erişkinlerde vaginal,seminal ve prostatik sıvılarda tükürüğe göre daha düşük viral yüke rağmen, cinsel yolla bulaşın erişkinlerde en önemli yol olduğu düşünülmektedir(38,39). Çeşitli vücut sıvılarında HHV-8 varlığı araştırılmış ve en yüksek konsantrasyonlar kan ve tükürükte saptanmıştır. Semende daha az(%15) ve dışkıda hiç saptanmamıştır(40).Tükürük bezlerinin HHV-8 için rezervuar görevi görmekte olduğu(41) virüslerin aralıklı olarak salyaya geçtiği saptanmıştır(42). Gastrointestinal semptomları bulunan HIV pozitif hastaların %46'sının rektal biyopsilerinde HHV-8 bulunduğu dair bir çalışma mevcuttur (44). Biyopsilerde HHV-8'in bulunmasının muhtemelen dışkıyla atılım ile ilişkili değil, HHV-8'in endotel hücrelerine tropizmi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(44).Virüsün bireyler arasında taşınmasıyla ilgili bir diğer teori "taşıyıcı artropod hipotezi"dir.Artropod ısırması sonucu oluşankaşınma ve şişlik gibi cilt reaksiyonları olan kişilerde yara üzerine tükürme, emme, HHV-8 içeren tükürük sürme gibi davranışların HHV-8'in enflamatuar hücreleri enfekte etme özelliği nedeni ile enfeksiyonu tetikleyebildiği ortaya atılmıştır(45).Kalabalık ev nüfusu HHV-8'nin kişiden kişiye bulaşmasını kolaylaştırır (46). Genel popülasyona oranla hapisane gibi kalabalık yerlerde, seroprevalansın daha yüksek (%20.75) olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, HHV-8seroprevalansında hijyen ve ev nüfusunun yoğunluğunun önemini vurgulamaktadır(47).

Cinsel ilişki

HHV-8 eşcinsel erkeklerde, genel popülasyona oranla daha fazla görülmektedir. Cinsel partner sayısı arttıkça ve başka cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı arttıkça HHV-8 enfeksiyon oranının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (48,49,50). Heteroseksüel erişkinlerde cinsel yolla bulaş ise çok net değildir (38,51).

Diğer bulaşım şekilleri

HHV-8'in kan yoluyla geçişi konusu da tartışmalıdır. HHV-8 DNA enfekte kişilerin % 5-10'unun plazma ve serumunda saptanmıştır (44). Çok sayıda transfüzyon almış hastalarda bulaş ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (46). Bununla birlikte viral DNA'nın kanda bulunması kan transfüzyonu ile bulaşın olabileceğini düşündürmektedir(44).HHV-8 açısından endemik olan

Uganda’da yapılan çalışmada kısa süreli saklanmış (≤ 4 gün) kanların transfüzyonu artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bunun akut HHV-8 enfeksiyonuna bağlı olup olmadığı net olarak belirlenememiştir. Eğer bu ilişki doğrulanırsa, HHV-8 endemik bölgelerde özellikle sahra altı Afrika’da kan kaynaklarını belirgin olarak azaltacaktır sonucuna varılmıştır(52).

Diğer yandan seroprevalansın düşük olduğu (%2.8) ABD’de kan donörlerinde yapılan bir çalışmada, transfüzyon yapılan ve yapılmayan grupta HHV-8 serokonversiyonunda belirgin bir fark gözlenmediğinden kan transfüzyonu ile bulaşın nadir olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmacılar, kan transfüzyonu ile nadiren de olsa bulaş olup olmadığını belirlemek açısından geniş çalışmalara gereksinim olduğunu ancak böyle bir bulaş söz konusu ise de kan donörlerinin tümünün bu virüs açısından taranmasının önerilemeyeceğini, çünkü immün sistemi normal olan popülasyonlarda HHV-8’in nadiren hastalığa neden olduğunu belirtilmiştir. Kullanıma kolay ve güvenilir testler bulunduğunda, immünyetmezliği olan kişilere verilecek kanların taranması uygun olabilir. Rutin kan taraması yapıp yapılmayacağı kararı öncesinde uygulanacak testin güvenilirliği, maliyet etkinlik ve yarar açısından çalışmaların yapılması uygun olacaktır(53).

İV ilaç bağımlılarında HHV-8 seroprevalansı arasındaki ilişki konusunda çelişkili bulgular saptanmıştır(54). Hollanda’da yapılan bir çalışmada hiçbir ilişki saptanmamışken daha sonra yapılan benzer çalışmalarda uzun süreli damar içi uyuşturucu kullanımının HHV-8 seropozitivitesi için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (55,56,57). Hiladik ve arkadaşlarının çalışmasında Ugandalı alıcılarda HHV-8 pozitifliği riskinin seropozitif kan verilmesiyle arttığı gösterilmiştir(58). Organ transplantlı hastalarda donörden alıcıya bulaşın olduğunu gösteren olgu sunuları bulunmaktadır(59,60,61). Post-transplantasyon Kaposi Sarkomu olgularında, çeşitli çalışmalarla da desteklendiği üzere HHV-8 ile enfekte prekürsör hücrelerin transplante edilen organla geçişi (59,62) veya varolan virüsün reaktif olması, alıcıda ilerleyen dönemde KS lezyonuna dönüşebildiği öne sürülmüştür(63).

Kemik iliği ve solid organ vericileri veya immunsuprese hastalara transfüze edilecek kanın virüs açısından taranmasının gerekliliği tartışma konusudur.

2.2.6. HHV-8 epidemiyolojisi ve HIV

İmmün durum HHV-8 seroprevalansını etkilemektedir. HIV, organ transplantlı ve immünyüpresyon tedavisi almış olmak bireylerin immün durumunu ve HHV-8 enfeksiyon paternini etkiler(64).

HHV-8 enfeksiyonu HIV ile enfekte bireylerde HIV negatif gruplara oranla daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir(65,66,67). HIV-1 enfeksiyonunun ayrıca KS gelişimi riskini arttırdığı bildirilmiştir(68). İmmünyüprese bireyler arasında yapılan bir çalışmada KS riski kayda değer biçimde HIV-1 ile enfekte bireylerde diğer immünyüpresyon tiplerine oranla daha yüksek saptanmıştır. HIV-1, HHV-8 replikasyonunda ve ko-enfekte vakalarda Kaposi sarkomunun başlangıcında direkt etkilidir(69).

2.2.6.1. HHV-8'in Coğrafi ve etnik kökenlere göre prevalansının karşılaştırılması

HHV-8 enfeksiyonunun dünya çapında dağılımı yüksek oranda değişkenlik gösterir. Afrika'nın birçok yerinde HHV-8 prevalansı %50'den fazladır. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da seroprevalans %10'dan azdır(70). HHV-8 prevalansının Asya'da %2.4-%40, Amerika'da %1.2-%48, Avrupa'da %2-%28, Afrika'da %14.8-%71 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır. Farklı ülkelerdeki HHV-8 seroprevalansları tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3 Farklı ülkelerde HHV-8 prevalansları

Ülke	HHV-8 prevalansı (%)	Referans
ASYA		
Hindistan(kan donörleri)	3.7	71,72
Taiwan(kan donörleri)	11.7-13	71,72
Çin (kan donörleri)	47	73
Hindistan(HIV+ hastalarda)	2.4	72
Taiwan(HIV+ hastalarda)	40	74
AMERİKA		
Amerika(kan donörleri)	5-15	75,76,77,78
Amerika(HIV+ hastalarda)	30-48	79,80
Küba(kan donörleri)	1.2	81
Küba(HIV+ hastalarda)	21	82
Güney Amerika		
Brezilya(kan donörleri)	2.8	83
Arjantin(kan donörleri)	2.4-4	83
Arjantin (HIV+ hastalarda)	17.4	83
AVRUPA		
Türkiye (kan donörleri)	4	84
Türkiye(HIV+hastalarda)	21-28.2	84,85
Fransa(kan donörleri)	2	84
İspanya(kan donörleri)	6.5	85
Almanya(kan donörleri)	3	86
İtalya (kan donörleri)	3.5-18.7	79,87,88
Sicilya(genel popülasyon)	20	89
Sicilya(HIV+ hastalarda)	34.6	89
ORTA DOĞU		
İsrail	4.8	90
PASİFİK BÖLGESİ		
Japonya(kan donörleri)	0.2	91
Japonya(HIV+ hastalarda)	9.8-11.6	91
AFRİKA		

Zambia(HIV+ hastalarda)	44	76
Uganda(HIV+ hastalarda)	45.7-71	77,79
Tunus kan donörleri	13.8	92
Gana kan donörleri	23	93
Gana HIV+ hastalar	66	93

Toplumlar arasındaki farklılıkların büyük olasılıkla çocuk yetiştirme ve ailesel adetler, seksüel davranışlar ve olası viral ve/veya konak genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Virüs, Afrika'da daha çok anneye bağlı olarak erken yaşta edinilmektedir. Diğer bölgelerde ise erişkin dönem sonrasında artmaktadır (70).

2.2.7. Klinik Önemi

2.2.7.1. Primer Enfeksiyon

Primer HHV-8 enfeksiyonu hakkında bilgi sınırlıdır. Sağlıklı çocuklar, immün yetmezliği olan ve olmayan erişkinler arasında önemli farklılıklar vardır. Sağlıklı erişkinlerde semptomlar hafiftir. Akut hastalık tablosunda ateş, artralji, yorgunluk, ishal, lokalize döküntü, servikal ve submandibuler lenfadenopati, splenomegali ve sitopeni gibi bulgular olabilir veya hiçbir klinik bulgu görülmeyebilir(94).

Primer HHV-8 enfeksiyonu immün sistemi baskılanmış hastalarda, çocuklardaki mononükleoz benzeri febril bir sendrom, kemik iliği süpresyonu, hemofagositik sendrom ve hatta yaygın fulminan enfeksiyon tarzında klinik bulgu verebilir(95). HHV-8 enfeksiyonunun reaktivasyonu ateş, deri döküntüsü ve hafif hepatit bulgularıyla seyredebilir(96).

Tablo-4 HHV-8 İlişkili Hastalık Spektrumu^a

Hastalık tipi	Tanımlama
Primer enfeksiyon	Enfeksiyöz mononükleoz benzeri hastalık
HHV-8 ile çok kuvvetli ilişkili	KS(her tipi) endemik,klasik,AIDS ilişkili MultisentrikCastleman hastalığı(HIV enfekte olanlarda ve olmayanlarda) Primer efüzyonlu lenfoma Transplant alıcılarında PEL veya KS gelişimi
HHV-8 DNA tespit edilmiş	Transplant alıcılarında Kaposi sarkomu dışı deri lezyonu Pemphigus vulgaris HIV enfeksiyonu ile birlikte veya olmadan Noncleaved cell lymphoma Multipl myeloma Kikuchi's hastalığı (histositik nekrotizan lenfadenit) Sarkoidoz Hemofagositik sendrom Persistan HHV-8 viremisi ile birlikte HTLV tip I koinfeksiyonu ve miyelofibrozis Tükürük bezi tümörleri(HHV-8 seropozitif hastalarda parotis glandında bilateral MALT lenfoma) HIV enfekte hastalarda interstisyel pnömoni

a HHV-8 ile ilişkili hastalıklar listesi HHV-8 DNA PCR, IgG antikor cevabı, tümör hücrelerinde insitu hibridizasyon,doku kesitlerinde immunohistokimyasal inceleme ile monoklonal antikor testlerinde saptanmış olanları içermektedir(76).

2.2.7.2. Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu (KS) multisellüler, içsi tümör hücreli, anjiogenezi yapan(tümördeki kan damarlarının kontrolsüz büyümesi), ekstrasöz olmuş eritrositlerle, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonlu inflamasyonuyla karakterize mezenkimal bir neoplazmdir.Klasik KS,

endemik KS, iyatrojenik KS ve AIDS ilişkili KS olmak üzere dört tip kaposi sarkomu tanımlanmıştır(97,98).

Klasik KS

KS 1872 yılında tanımlanmış ve o dönemde idiyopatik multipl pigmente sarkom olarak adlandırılmıştır (99,100). Akdeniz bölgesi ve Doğu Avrupa kökenlilerde büyük oranda alt ekstremitelerde kutanöz lezyonlar şeklinde ve çok az bir oranı viseral organlarda görülmektedir(101,102).

Afrika endemik KS

Genç erkeklerde (ortalama 35 yaş) ve genç çocuklarda (ortalama 3 yaş) olmak üzere iki önemli yaş grubunda gözlenir. Bir immun yetmezlik söz konusu değildir. Nodüler,vegetan,infiltratif, lenfadenopatik olmak üzere dört klinik tipi vardır. Hastaların %90'ında gastrointestinal sistem tutulmakla birlikte semptomlar sadece %10'unda gözlenir(103).

İyatrojenik KS

İyatrojenik KS organ nakli alıcıları ve başka nedenlerle immunsupresif tedavi alan hastalarda ortaya çıkar, çoğunlukla yama, plak ve nodüllerle karakterizedir. Böbrek nakli yapılan hastalarda, immunosupresif tedavi uygulanan romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, polimiyozit/dermatomiyozit, vaskulitler, polimiyalja romatika, Behçet hastalığı, lösemi, lenfoma, hemolitik anemi,astım ve ülseratif kolit gibi diğer hastalıklarda görülebilmektedir. İyatrojenik KS'da immunosupresif tedavinin azaltılması ya da kesilmesi ile lezyonlar gerileyebilmektedir (104,105).

AIDS ile ilişkili KS

AIDS ilişkili KSlezyonları genellikle deride başlar, makül hızla ilerler. Papül, nodül ve plaklar baş, boyun, gövdeye yerleşme eğilimindedir.Ayrıca lezyonlar mukozal yüzeylerden başlayabilir.Mide ve bağırsaklar, lenf düğümlerinde ve akciğerlerde bulunabilir(103). KS, HIV enfeksiyonluhastalarda en sık görülen kanserdir. Genellikle immünosüpresyonun şiddetli olduğu HIV enfeksiyonunun ileri döneminde ortaya çıkar. Etkili antiretroviral tedavi ile günümüzde KS insidansında belirgin azalma görülmektedir(106,107,108,109).

2.2.7.3.Primer efüzyonlu lenfomalar (PEL’ler)

PEL’ler,nadir fakat agresif tabiatlı ‘‘body-cavity-based-lymphoma’’olarak bilinen lenfomaların bir alt grubu olup diffüz büyük B-hücreli lenfomadır(70).Primer efüzyonlu lenfoma, AIDS ilişkili lenfomaların nadir görülen bir tipidir ve esasen vücut kavitetlerinde lenfomatöz efüzyonların varlığı ve tanı konabilir bir tümör kitlesinin bulunmaması ile karakterizedir (112). PEL ayrıca HIV negatif hastalarda da bildirilmiştir (111,112,113).

HHV-8’in PEL patogeneğinde etken patojen olduğu gösterilmiştir (114,115).PEL olgularının büyük çoğunluğunda HHV-8 ve EBV ko-enfeksiyonu görülmektedir(115,116).PEL patogeneğinde EBV’nin rolü açık değildir(117,118,119,120,121).

2.2.7.4.Multisentrik Castleman hastalığı (MCD)

MCD,lenf nodlarının germinal merkezinde gelişen multisentrik anjiofoliküler B hücre hiperplazisidir. Hastalık ateş,bitkinlik,tekrarlayan lenfadenopati,hepatosplenomegali, kemik iliğinde plazmositozis ve poliklonal hipergammaglobulinemiye içeren sistemik bulgular gösterir. MCD çok sayıda sistemi etkilemekle beraber baskın olarak periferik lenf nodlarını tutan lenfadenopati ile karakterizedir(122). HHV-8 ilişkili MCD daha çok HIV enfekte bireylerde ortaya çıkar ve kötü prognoz gösterir(70).MCD ilk olarak 1956 yılında Benjamin Castleman tarafından tanımlanmıştır.Morfolojik prezentasyonuna göre hyalin vasküler, plazma hücresi ve mikstalt tiplerine ayrılır(123,124).

HHV-8 birçok farklı hastalıkla ilişkilendirilmiştir.İlişkili hastalıklar Tablo-4de özetlenmiştir.

2.2.8. HHV-8 tanısı

HHV-8’in serolojik tanısında ve seroprevalansının belirlenmesinde kullanılan dört yöntem bulunmaktadır. Bunlar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Immunofloresan Antikor(IFA),Western Blot (WB) veimmünohistokimyasal testlerdir(2,77,125).

2.2.8.1.ELISA yöntemi

Teknik olarak uygulaması daha kolay olup seroprevalans çalışmalarında seçilen yöntemdir. ELISA metotları kullanılan antijene göre rekombinant antijenler, sentetik peptidler, viral lizatlarıdır. HHV-8 rekombinan antijenlerinin kullanıldığı ELISA’lar kapsid proteinlerine karşı gelişen özgül humoral yanıtı saptadıklarından HHV-8 enfeksiyonu tanısında

yararlıdır(2,77).Şu anda kullanılan HHV-8 ELISA sistemlerinde üç antijenden birine karşı IgG türü antikorlar hedeflenmektedir. Bu antijenler K8.1, ORF65 veya ORF73' tür (126). Özellikle standardizasyon konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır(2).

2.2.8.2. Immunofluorescence Assay (IFA)

Primer latent antijene karşı antikorları saptamada IFA yaygın olarak kullanılan yöntemdir. IFA yönteminde genellikle antijen olarak LANA-1veya litik antijenler kullanılmaktadır. PEL hücre dizileri IFA da kullanılan temel antijen kaynağıdır (2,77,125,127).

2.2.8.3. Western Blot

Western Blot (WB) tekniğinde elektroforetik olarak ayrılmış viral lizatlar kullanılır. Analitik antikor testi olma avantajına sahiptir(2). Kaposi sarkomlu hastaların serumlarında immunodominant proteinlerin tanımlanmasında saflaştırılmış viral lizatın kullanıldığı WB testlerinden yararlanılmıştır(79). Bu metot, KS tanısında ve prognozu belirlemede yararlı olmakla birlikte diğer serolojik testlere göre iş yükü yoğun ve maliyet açısından pahalıdır. WB'da en sık saptanan glikoprotein 35-37 kd olup K8.1 ORF ile ilişkilidir(128). WB ile taramada en sık kullanılan rekombinant antijenler ORF-65,ORF-59,ORF-73'tür.Teknik problemlere rağmen yararlı serolojik metotlar içinde yer almaktadır(72).

2.2.8.4. İmmünohistokimyasal test

Güçlü bir serolojik yöntem olmakla birlikte WB gibi uygulaması zahmetli bir yöntemdir. İmmünohistokimyasal test, tespit edilmiş hücre ve dokularda, hangi hücrenin virüsü taşıdığını saptamada ve patogeneze ile ilgili bilgi edinilmesinde ve aynı zamanda Kaposi sarkomu tanısında yararlıdır(2,129).

2.2.8.5. Moleküler tanı

HHV-8'in saptanmasında kullanılabilecek PCR(Polymerase Chain Reaction) yönteminin iyi bir performans gösterebilmesi için bazı koşullara uyması gereklidir.Test HHV-8 genomunda bulunan ancak diğer herpesvirüslerde bulunmayan DNA dizileri için spesifik olmalıdır.Bu durum için K genleri oldukça iyi bir adaydır. K-6 bölgesini hedefleyen "Gerçek Zamanlı PCR" testleri geliştirilmiştir. Ancak PCR yöntemi HHV-8'insaptanmasında optimize hale getirilemediğinden serolojik testler tercih edilen yöntemler olarak kullanılmaktadır(2).

PCR materyeli olarak serum, plazma,tükrük ve periferal kan mononükleer hücrelerinin (PBMK) kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. PCR’da PBM hücreleri, plazma ve serum örneğinin kullanıldığı çalışmalarda seropozitif kişilerin ancak %10-20’sinde HHV-8 DNA saptanabilmektedir.KS varlığında bu oran artmaktadır.Yapılan çalışmalarda PCR ile tükürükte de, PBMK’de de HHV-8 DNA’nın saptanamayabildiği bildirilmektedir. Bunun bir nedeni de virüsün intermittan olarak bulunmasıdır. Revers transkriptaz PCR alternatif tanı testi(mRNA’nın saptanması)olarak denenmiştir(2).

Şu anda var olan HHV-8 tanı testleri klinik alanda çok fazla kullanılmamaktadır. Bunun nedeni, bu yöntemlerin standardize edilmemiş olmasıdır. Altın standart yöntemin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bir diğer sorun,tam hücre lizatlarıkullanıldığında, WB yönteminde, nonspesifik reaksiyonlar görüldüğünden tarama testi olarak kullanımı pratik değildir ve doğrulama amaçlı bir test henüz geliştirilememiştir(79,84). Kullanılan serolojik yöntemeye göre farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.Bu durum özellikle düşük riskli popülasyonlar için sorun oluşturabilmektedir(18).

Varolan testler arasında elde edilen farklı sonuçların olması tanı algoritması oluşturulmasını engellemektedir(2). HHV-8 diğer herpesvirüsler ile benzer olduğundan spesifik antijenleritanımlamak oldukça güçtür. HHV-8 için immünodominant bir antijen bulmak ve farklı coğrafi bölgelerde farklı HHV-8 tipleri için ortak olan antijenik yapıları saptamak gereklidir(128).HHV-8 tedavisi geliştirilmesi duyarlı ve özgül HHV-8 tanı testlerinin geliştirilmesine bağlıdır.

2.2.9. Tedavi

1996’da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)’nin kullanıma girmesiyle batı ülkelerinde AIDS ile ilişkili KS görülme oranı belirgin oranda düşmüştür. Bu durum, hastanın immun yanıtının artması sonucu HHV-8’e karşıda immun yanıtının artması ile ilgili olabilir. HIV proteaz inhibitörlerinden İndinavir’in direkt HHV-8 üzerine etkisi olduğu öne sürülmüştür (131). Anti-herpesviral ilaçlar sadece litik enfeksiyon üzerine etkilidir. Latent enfeksiyonüzerine etkili değildir. İnvitro çalışmalarda sidofovir, foskarnet ve gansiklovirin HHV-8’in replikasyonu üzerine de etkili olabileceği gösterilmiştir(132).Ancak klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İntravenöz gansiklovir, foskarnet ve sidofovir’in, CMV tedavisinde kullanılırken, bu ilaçların HHV-8(+) olan hastalarda HHV-8 viral yükünü etkilemediği görülmüş,diğer yandan bazı retrospektif çalışmalarda, foskarnet ve gansiklovirin KS gelişimini önlediği öne sürülmüştür(133,134).O yüzden gansiklovir ve

foskarnet'in KS gelişimini önlemede bir miktar aktivitesi olduğu ancak oluşmuş bir hastalık tablosunda sınırlı bir yararı olduğu öne sürülmüştür. Asiklovir'in herhangi bir etkisi gözlenmemiştir(135)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Araştırmaya alınan gönüllüler, HIV (+) hastalar ve sağlıklı kan donörleri olmak üzere iki gruptan oluşturuldu. EÜTF Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında takip ve tedavi amacıyla müracaat eden ve katılmayı kabul eden yaşları 18-65 yaş arasında değişen 173 HIV(+) hasta çalışmaya dahil edildi. HIV(+) hasta grubunda hastalıklarının süresi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öykülerinin olup olmadığı sorgulandı. CD4⁺ lenfosit sayıları ve beraberinde geçmişlerine ait HBsAg, antiHCV, sifiliz test sonuçlarına takip dosyalarından ulaşıldı.

Sağlıklı kan donörleri için iki aylık bir kesit içinde EUTF kan merkezine başvuran gönüllüleri temsil eden bir örnek oluşturuldu. Kan merkezi kayıtlarından aylık ortalama donör sayısı 2000 olarak belirlendi. İki ayda başvuracak olan 4000 gönüllüyü temsil edecek örnek büyüklüğü % 99 güven aralığı, % 5 hata payı ve % 50 görülme sıklığında yaklaşık 550 olarak hesaplandı. On iki işi günü boyunca, salı ve perşembe günleri, saat 11-18.00 arasında başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan tüm kan donörleri çalışmaya davet edildi. Sonuç olarak, kan merkezi'ne Aralık 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında gönüllü kan bağıışı için müracaat eden yaşları 18-65 arasında değişen 551 kan vericisi çalışmaya dahil edildi. Kan donörleri ve HIV(+) hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılım tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışma için EÜTF Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatistiksel analiz: Veri analizi için SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı ve verilerin analizinde pearson Chi-square (ki-kare) ve student t-test kullanıldı.

Kan donörlerinin ve HIV pozitif hastaların yaş aralığı 18-65 yaş olup, ortalama değer kan donörlerinde 34.75 ± 9.538 , HIV(+) hastalarda ise 39.35 ± 11.282 olarak bulundu

Tablo-5 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş grupları					
	18-24	25-34	35-44	45-54	55 -65	Toplam
Kan Donörü	90(%16.3)	187(%33.9)	184(%33.4)	75(%13.6)	15(%2.7)	551(%100)
HIV(+)	16(%9.2)	57(%32.9)	37(%21.4)	48(%27.7)	15(%8.7)	173(%100)
Toplam	106(%14.6)	244(%33.7)	221(%30.5)	123(%17.0)	30(%4.1)	724(%100)

Tablo-6 Kan donörlerinde ve HIV (+) hastalarda cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Kan Donörü	76 (%13.8)	475 %86.2)	551(%100)
HIV(+)	30 (%17.3)	143(%82.7)	173(%100)
Toplam	106(%14.6)	618((%85.4)	724(%100)

3.1.2.Örneklerin saklanması

Beşyüzellibir kan donöründen ve173 HIV(+) hastadan alınan 5 ml venöz kan örneği, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı.Her örnekten ayrı iki eppendorf tüpüne 1'er cc alikotlanarak çalışma anına kadar -80 °C'de saklandı.

3.2. Yöntem

Serum örneklerinde HHV-8 IgG antikor taraması Enzim immünassay yöntemi (KSHV/HHV-8 IgG ELISA Kit, Advanced Biotechnologies Inc, Columbia, ABD) ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji laboratuvarında yapıldı.

Kit, insan serum veya plazmasında HHV-8 IgG antikorlarının tespiti için, antijen olarak çözündürülmüş KSHV/HHV-8 tam virüs ekstraktlarının kaplı olduğu mikropalakların kullanıldığı ve litik antijenlerin tespit edilmesi için tasarlanmış bir ELISA yöntemidir. ELISA çalışması üretici firmanın önerdiği biçimde uygulandı.

Kit içeriğindeki yöntemle göre çalışma aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

1. -80 °C’de saklanan serum örnekleri oda ısısında eritilip, vortekslendi.
2. EIA kitlerindeki solüsyonlar ve mikropalaklar 2-8°C’den çıkartılarak, oda ısısına gelmeleri sağlandı.
3. 10 µl serum örnekleri 990µl dilüsyon solüsyonu ile (10 µl +990 µl) dilüe edildi.
4. Her plak içindeki 96 kuyucuğun bir kuyucuğu blank, iki kuyucuğu pozitif, iki kuyucuğu negatif kontroller için kullanıldı ve her biri hasta serumları gibi (10 µl +990 µl) dilüe edildi.
5. Her kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş hasta serumu ve kontroller konulduktan sonra, üzeri kapatılarak, 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
6. ELISA yıkama cihazında her bir kuyucuk 300 µl dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
7. Her kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş peroksidaz işaretli antihuman IgG konulduktan sonra, üzeri kapatılarak, 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
8. Uygun ELISA yıkama aletinde her bir kuyucuk 300 µl dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
9. Her kuyucuğa 100 µl kromojenik substrat tetrametilbenzidin solüsyonu eklendi ve oda ısısında karanlıkta 30 dakika bekletildi.
10. Son olarak reaksiyonu durdurmak için, her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi. Mikropalaklar spektrofotometrik okuyucuda (Organon Teknika, Microwell system, Durham, ABD) 450-650nm ‘de okutuldu.
11. Çalışma sonunda pozitif çıkan örnekler ikinci kez çalışılarak doğrulandı.

3.2.1. Değerlendirme(sonuçların yorumu ve hesaplanması)

Test geçerliliği aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

Negatif kontrol çukurlarının optik dansitesi (OD), ≤ 0.1 olmalıdır.

Pozitif kontrol çukurlarının optik dansitesi (OD), >0.3 olmalıdır.

Antikor değerleri kalitatif olarak kit prospektüsünde tariflenen formüle göre hesaplandı ve yorumlandı.Eşikdeğer ('cut-off';CO), üç negatif kontrol çukurunun OD'lerinin toplamının ortalamasının üç ileçarpılması ile bulundu.Örneğin OD'si cut-off değerine bölündü ve ≤ 0.75 negatif, ≥ 1.00 pozitif ve 0.75-0.99 sınır değer olarak yorumlandı.



4. BULGULAR

EUTF Hastanesi kan merkezine kan bağışı için gelen 551 kan donörü ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takip edilen 173 HIV(+) hastanın -80 °C’de saklanan serum örnekleri çalışmaya alındı.

Bu örneklerden kan donörlerine ait olanların 76’sıkadın (%13.8), 475 erkek(%86.2) donörlere aitti.HIV(+) hasta örneklerinin ise 30’u kadın(%17.3),143’ü erkek(%82.7) hastalara aitti.18-65 yaş arası HIV(+) hasta grubunda hastalıklarının süresi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öykülerinin olup olmadığı sorgulandı. CD4⁺ lenfosit sayıları ve beraberinde geçmişlerine ait HBsAg, antiHCV, sifiliz test sonuçlarına takip dosyalarından ulaşıldı.

Kan donörlerinde ve HIV (+) hastalarda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark tespit edilmedi(Ki-kare test: 0.249).

Bu çalışmada kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları kan donörlerinde %5.3 (551 kan donörünün 29’unda),HIV(+) hastalarda %25.4(173 HIV+ hastanın 44’ünde) bulundu. Kan donörlerinde ve HIV (+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi($p < 0.05$).(Tablo 7)

Tablo–7 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 (+)’liği oranları

HHV-8			
	Pozitif(%)	Negatif(%)	Toplam(%)
Kan donörü	29(%5.3)	522(%94.7)	551(%100)
HIV(+)	44(%25.4)	129(74.6)	173(%100)
Toplam	73(%10.1)	651(%89.9)	724(%100)

Ki-kare $p < 0.05$

Kan donörlerinde yaş ortalamasına göre HHV-8 pozitifliğinin oranına bakıldığında, HHV-8 (-) grupta $34,78 \pm 9,545$, HHV-8(+) grupta $34,24 \pm 9,572$ ($p=0.959$), HIV(+) hastalarda ise, HHV-8(-) grupta $39,44 \pm 11,327$, HHV-8(+) grupta $39,09 \pm 11,274$ olarak bulundu ($p=0.757$) ve her iki grupta da HHV-8(+) ve (-)'lerde yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre HHV-8 pozitifliği Tablo-8'de sunulmuştur.

Tablo -8 Kandonörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre HHV-8 pozitifliği

Yaş grubu	Kan donörleri			HIV(+) hastalar		
	HHV-8			HHV-8		
	Negatif	Pozitif	Toplam	Negatif	Pozitif	Toplam
18-24	86(%95.6)	4(%4.4)	90(%100)	12(%75.0)	4(%25.0)	16(%100)
25-34	176(%94.1)	11(%5.9)	187(%100)	43(%75.4)	14(%24.6)	57(%100)
35-44	175(%95.1)	9 (%4.9)	184(%100)	7(%73.0)	10(%27.0)	37(%100)
45-54	71(94.7)	4 (%5.3)	75(%100)	5(%72.9)	13(%27.1)	48(%100)
55-65	14(%93.3)	1(%6.7)	15(%100)	2(%80.0)	3(%20.0)	15(%100)
Toplam	522(%94.7)	29(%5.3)	551(%100)	9(%74.6)	44(%25.4)	173(%100)

Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı incelendi. Kan donörlerinde kadınlarda pozitiflik oranı %11.8 ile daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Yine HIV(+) erkeklerde pozitiflik oranı %28 ile daha yüksek bulunmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,110$) ($p>0.05$). (Tablo 9)

Tablo-9 Kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarında HHV-8 pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

	Kan donörü		HIV(+)	
	HHV-8 Negatif	HHV-8 Pozitif	HHV-8 Negatif	HHV-8 Pozitif
Kadın	67(%88.2)	9 (%11.8)	26(%86.7)	4 (%13.3)
Erkek	455(%95.8)	20 (%4.2)	103(%72.0)	40(%28.0)
Toplam	522(94.7)	29 (%5.3)	129(%74.6)	44(%25.4)

HIV (+) süresi ile HHV-8 (+) liği arasında ilişki incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Ki-kare:0.887). (Tablo 10).

Tablo-10 HIV (+) süresi ile HHV-8 (+)' liği arasında ilişki

Hastalık süresi	HHV8 (-) Sayı (%)	HHV8(+) Sayı (%)	Toplam
1 yılın altı	32(%72.7)	12(%27.3)	44(%100)
1-5 yıl	70(%76.1)	22(%23.9)	92(%100)
6 yıl ve üstü	27(%73.0)	10(%27.0)	37(%100)
Toplam	129(%74.6)	44(%25.4)	173(%100)

Ki-kare :0.887

HIV(+) hasta grubunda cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı ile HHV-8(+)'liği arasında ilişki incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Ki-kare: 0.452) (Tablo 11)

Tablo-11 HIV(+) hasta grubunda cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı ile HHV-8(+)'liği arasında ilişki

	HHV8 (-) Sayı (%)	HHV8 (+) Sayı (%)	Toplam
Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (-)	105(%73.4)	38(%26.6)	143(%100)
Cinsel yolla bulaşan Hastalık öyküsü(+)	24(%80)	6(%20)	30(%100)
Toplam	129(%74.6)	44(%25.4)	173(%100)

HIV(+) hastalarda HIV RNA ile HHV-8(+)'liği ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Ki-kare:0.259) (Tablo 12)

Tablo-12 HIV(+) hastalarda HIV RNA ile HHV-8(+)'liği ilişkisi

HIV RNA	HHV8 (-) Sayı (%)	HHV8(+) Sayı (%)	Toplam
Negatif	35(%71.4)	14(%28.6)	49(%100)
Pozitif	94(%75.8)	30(%24.2)	124(%100)
Toplam	129(%74.6)	44(%25.4)	173(%100)

HIV(+) hastalarda HHV-8 (+) liği ile CD4⁺ hücre sayısının (mm³) ilişkisi incelendi. CD4⁺ hücre sayısı düzeyi ile HHV-8 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Ki-kare :0.294). (Tablo 13)

Tablo-13 HIV(+) hastalarda HHV-8(+)'liği ile CD4⁺ hücre (mm³) sayısının ilişkisi

CD4 ⁺ sayısı (mm ³)	HHV8 (-) Sayı (%)	HHV8 (+) Sayı (%)	Toplam
<500	52(%70.3)	22(%29.7)	74(%100)
≥500	72(%77.4)	21(%22.6)	93(%100)
Toplam	124(%74.3)	43(%25.7)	167(%100)

HIV(+) hastalarda HHV-8 pozitifliği ile HBsAg, AntiHCV, Sifiliz birlikteliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Ki-kare:0.880).(Tablo14)

Tablo-14 HIV(+) hastalarda HHV-8 pozitifliği ile HBsAg, AntiHCV, Sifiliz birlikteliği ile olan ilişkisi

	HHV-8(-)	HHV-8(+)	Toplam
Negatif HBsAg±AntiHCV±Sifiliz	94(%76.4)	29(%23.6)	123(%100)
Pozitif	21(%77.8)	6(%22.2)	27(%100)
Toplam	115(%76.7)	35(%23.3)	150(%100)

Ki-kare :0.880

5. TARTIŞMA

HHV-8, Kaposi Sarkomu, Primer Efüzyonlu Lenfoma ve Multisentrik Castleman hastalığının başlıca nedenidir. Genel popülasyonda HHV-8 seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde, KS hastalığı önemli bir sorun oluşturmaktadır. HIV enfeksiyonu gibi immünyetmezliği olan kişiler KS açısından risk altındadır. Bu nedenle HHV-8'in küresel dağılımını tanımlamak, seroprevalans çalışmalarını yapmak ve değerlendirmek önemlidir(136). Ülkemizde HHV-8 seroprevalansı ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır.

Bu çalışma kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Araştırmaya alınan gönüllüler, HIV (+) hastalar ve sağlıklı kan donörleri olmak üzere iki gruptan oluşturuldu. EÜTF Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında takip ve tedavi amacıyla müracaat eden ve katılmayı kabul eden yaşları 18-65 yaş arasında değişen 173 HIV(+) hasta çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kan donörleri için iki aylık bir kesit içinde, Kan Merkezi'ne Aralık 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında gönüllü kan bağışi için müracaat eden 551 kan vericisi çalışmaya dahil edildi.

İnsan serum veya plazmasında HHV-8 IgG antikorlarının tespiti için, antijen olarak çözündürülmüş HHV-8 tam virüs ekstraktlarının kaplı olduğu mikropalakların kullanıldığı ve litik antijenlerin tespit edilmesi için tasarlanmış bir ELISA yöntemi kullanıldı ve ELISA çalışması üretici firmanın önerdiği biçimde uygulandı.

Bu örneklerden kan donörlerine ait olanlarının 76'sı kadın(%13.8), 475 erkek(%86.2), HIV(+) hasta örneklerinin ise 30'u kadın (%17.3), 143'ü erkek(%82.7) hastalara aitti. Çalışmaya alınan kan donörlerinin ve HIV(+) hasta grubunun hastaneye başvuru zamanı Ekim 2013-Ocak 2014 arasında değişmekte idi. Kan donörü olma kriteri taşıyan 551 donöre standart donör sorgulama formu dışında herhangi bir sorgulama yapılmadı. HIV(+) hasta grubunda ise hastalıklarının süresi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öykülerinin olup olmadığı sorgulandı. CD4⁺ lenfosit sayıları ve beraberinde geçmişlerine ait HBsAg, anti-HCV, HIV viral yük sonuçlarına takip dosyalarından ulaşıldı.

Çalışmamızda kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları sırası ile %5.3 (551 kan donörünün 29'unda), %25.4 (173 HIV+ hastanın 44'ünde) olarak bulundu. Kan donörlerindeki HHV-8 seroprevalansının HIV(+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu belirlendi.

Kan donörlerinde HHV-8 seroprevalansının ülkeler arasında gösterdiği değişiklik incelendiğinde, bu çalışmada bulduğumuz seroprevalans değerlerinin Avrupa ülkelerindeki sonuçlarla benzerlik gösterdiği izlenmiştir. Yılmaz ve arkadaşları kan donörlerinde HHV-8 seropozitifliğini araştırmış ve kan donörlerinde %4 seropozitiflik tespit etmiştir(84). Avrupa ülkelerindeki seroprevalans çalışmalarından donörlerinde veya sağlıklı popülasyonda seropozitiflik oranları genellikle %2–7.6 arasında iken(84,85,86,137,138), bu oranın İtalya’da 18.7’ye (79,87,88),Sicilya’da %20’ye (89),Arnavutluk’ta ise %28’e çıktığı (137,138) tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi, Batı Avrupa’da HHV-8 seroprevalansının genel popülasyonda ve kan donörlerinde düşük olduğu, Akdeniz ülkelerinde özellikle Sicilya, Arnavutluk ve Yunanistan’dayükseldiği gözlenmektedir.

HHV-8 enfeksiyonunun serolojik prevalansı dünya çapında diğer kıtalarda da farklı toplumlarda incelenmiş, yaygınlıkları latent ve litik antijenler kullanılarak araştırılmıştır. Kuzey, Güney ve orta Amerika’da da HHV-8 seroprevalansları Avrupa kıtasındaki seroprevalanslara benzer görülmektedir. Kuzey Amerika’da değişik popülasyonlardan donörlerinde yapılan çalışmalarda %5-15 arasında seropozitiflik tespit edilmiştir(79,141). Orta Amerika’da ve Karayipler’de kan donörlerinde % 1.2 -3.6 arasında seropozitiflik tespit edilmiştir(76,142). Güney Amerika’da kan donörlerinde HHV-8 seroprevalansı %2.8-4 bulunmuştur(84).

Asya ülkelerinden Tayland, Malezya ve Sri Lanka’da kan donörlerinde seroprevalans %4.4 ‘ü aşmazken ve Tayvan’da %11.7-13 arasında bulunmuştur. Çin anakarasında HHV-8 seroprevalansı % 0.5-7.8 arasında düşük bir değerken, dikkat çekici olarak Kuzey doğu Çin’de Uygur genel popülasyonunda %47 oranında tespit edilmiştir. Pasifik bölgesinde Japonya’da kan donörlerinde seroprevalans %0.2 oranında bulunmuştur(71,72,143,144).

En yüksek seroprevalans Afrika ülkelerinde görülmektedir. Prevalans ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Tunus’ta kan donörlerinde HHV-8 seroprevalans pozitifliği %13.8 bulunurken (145). Güney Afrika’da %25-%90 oranında bulunmuştur(65,146,147,148,149).

HIV(+) hastalarda yapılan HHV-8 seroprevalans araştırmalarına gelince, ülkemizde Yılmaz ve arkadaşlarının HIV(+) hastalarda yaptıkları araştırmada %21 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir(4). Yine Karlı ve arkadaşları İstanbul’da Anti-HIV(+) 85 hastada HHV-8 seroprevalansını %28.2(24/85) bulunmuştur(5).

Avrupa ülkelerinde HIV(+)’lerde seroprevalans çalışmaları ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, Sicilya’da, HIV(+)’lerde %34.6 (91), Hırvatistan da yapılan çalışmada HHV-8 prevalansı, HIV ile enfekte hastalarda %13.3 bulunmuştur(137).

Kuzey, güney ve orta Amerika’da HIV enfeksiyonlu veya AIDS hastalarında ise %25.9 ile %48 arasında değişen yüksek seroprevalans oranları tespit edilmiştir(48,76,80,153). HIV enfeksiyonlu hastalarda Trinidad, Honduras, ve Küba’da prevalans oranları sırasıyla %0, %24, ve %21 pozitiflik bulunmuştur (65,81,142,152,153).

Asya ülkelerinde HIV(+)’lerde HHV-8 seroprevalansı %0.6-%40 oranında değişkenlik göstermektedir (65,72,154,155).

Orta Afrika’da HHV-8 seroprevalansı HIV(+) kişilerde %38.7--%79 gibi yüksek prevalans göstermektedir(65,79,126,156). Güney Afrika ülkelerinden Zambia’da ise oran %44-51.1 arasındadır(76,148, 149,150,151).

Özel gruplarda HHV-8 seroprevalansları da araştırılmış ve normal popülasyona göre yüksek seropozitifliğin olduğu gösterilmiştir. Yunanistan’da 288 intravenöz ilaç bağımlısında HHV-8 seroprevalansı %24.3 oranında bulunmuştur(p:003) (159). Arjantin’de HIV(+) intravenöz ilaç bağımlılarında HHV-8 seropozitifliği %17.4, HIV(-) intravenöz ilaç bağımlılarında seroprevalans %11.1 olarak saptanmıştır (83). HIV(-) eşcinsel erkekte yapılan çalışmada %16 olarak tespit edilmiştir(158).

İzmir’de yapılmış bu seroprevalans çalışması HIV(+) hastalarda HHV-8 seroprevalansının kan donörlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve HIV(+) hastalarda seroprevalans oranlarının Avrupa ülkeleri ile benzer olduğunu göstermektedir. Afrika ülkeleri kadar yüksek seroprevalans oranları tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada, kan donörlerinde, yaş ortalamasına göre HHV-8 pozitifliğinin oranı HHV-8(-) grupta $34,7 \pm 9,5$, HHV-8(+) grupta $34,2 \pm 9,5$ olarak bulundu(p=0.959). Yine HIV(+) hastalarda yaş ortalamasına göre HHV-8 seropozitifliği oranları incelendiğinde HHV-8(-) grupta $39,4 \pm 11,3$, HHV-8(+) grupta 39 ± 11 olarak bulundu(p=0.757). En yüksek seropozitiflik oranları, kan donörlerinde 55-65 yaşta % 6.7, HIV(+) hastalarda da 45-54 yaşta en yüksek %27.1 olmakla birlikte her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu çalışmada, hem kan donörlerinde ve hem de HIV(+)’lerde yaş grupları arasında HHV-8 seroprevalansı açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ülkemizde yaş gruplarına göre HHV-8 seroprevalans dağılımının incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Karlı ve arkadaşları, HHV-8 seropozitifliğini yaş gruplarına göre incelemişler ve en yüksek seropozitiflik oranını 41-50 yaş grubunda (9/24,%37.5) bulmuş, bunu 31-40 yaş grubu izlemiş (7/24,%29.2) ve diğer yaş gruplarıyla aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$) (5). Aynı coğrafi bölgede bulunduğumuz Yunanistan’da genel popülasyonda yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları karşılaştırıldığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş iken (159), yine Yunanistan’da sağlıklı popülasyonda HHV-8prevalansının 30 yaş altında %6.5 iken artan yaşla birlikte özellikle 50 yaş ve üstünde yükseldiği tespit edilmiştir($p=0.006$)(160). Diğer bir çalışmada ise Yunanistan’da intravenöz ilaç bağımlılarında HHV-8 seroprevalansının yaşla arttığı 30 yaşın altında %19.4 iken 40 yaşında %52.9’a yükseldiği görülmüştür($p=0.03$) (161). Cattani ve arkadaşları İtalya ve Arnavutluğu içeren Akdeniz bölgesinde yaş spesifik HHV-8(+)’ liğini araştıran seroprevalans araştırmasında, seropozitifliği 0-14 yaş grubunda %9.7 ve 59 yaş üstü grupta % 26.3 olarak arttığını göstermişler ve artan yaşla birlikte seropozitifliğin artmasında cinsel aktivitenin artması ve bu yolla bulaşın, virüsün yayılmasında sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır(161). Regameyve arkadaşları İsviçre’deHIV(+)bireylerdeyaşla birlikteprevalanstaartanbireğilimolduğunubildirmişlerdir.30-40 yaş grubunda %15 olan seropozitiflik her dekatta sırasıyla %23 ve daha sonra %50’ye yükselmiştir(84).Benzer bir etki,Macaristan’da kan donörlerindegözlenmiştir.Yaş arttıkça her on yıl için seropozitiflik oranı($p=0.048$) yükselmiştir(162). Benzer örnekler Afrika, Sardunya ve İtalya’dan bildirilmiştir(163,164,165).Hırvatistan’da HIV ile enfektehastalardaHHV-8 prevalansınınileri yaşlardaanlamlı olarak yüksek bulunmuştur(137). Kuzey Brezilya’da yaşla birlikte seropozitifliğin arttığı ve özellikle 21-30 yaş grubunda seropozitifliğin arttığını ve yaş büyüdükçe HHV-8 (+)’ liği oranı %12’den %33’e çıktığı gösterilmiştir(166). Nijerya’da ise HIV (+) hastalarda HHV-8 pozitifliği ile yaş grupları arasındaki farklılık incelenmiş ve 19-40 yaş ve >40 yaş üstünde seropozitiflik oranı sırasıyla %62.7, %60 ($p=0.83$) olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak yaş grupları arasında seropozitiflik açısından fark gözlenmemiştir(149). Nijerya’da aynı çalışmada HIV(-) erişkinlerde HHV-8 pozitifliği ile yaş grupları arasındaki farklılık incelenmiş ve 19-40 yaş ve >40 yaş üstünde seropozitiflik oranı sırasıyla %21.7, %43.8 ($p=0.07$) olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak yaş grupları arasında seropozitiflik açısından fark gözlenmemiştir(149). Zhang ve arkadaşları yaş grupları arasında HHV-8 seropozitifliği açısından farklılık olup olmadığı incelemiş 0-18, 19-49ve50 yaş üstü gruplar

arasında seropozitiflik açısından fark olmadığını bulunmuştur($p=0.530$)(169).Tayvan'da HIV(+)hastalardada HHV-8 seropozitifliği 40 yaş ve altında %10.8 ve 40 yaş üstünde ise % 8.5 oranında bulunmuş ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir($p:0.45$)(168).

Bu çalışmada, kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda yaş gruplarına göre seropozitiflikte belli bir yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı. Çalışmaya alınan grupta yaş sınırlamasının olması ve kan donörü kriterlerine uyma nedeniyle 18 yaş altındaki sağlıklı kişilerin ve 65 yaş üstünün çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın bir sınırlılığı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Cinsiyet ve HHV-8 seropozitifliği ilişkisi araştırıldığında, bu çalışmada, HHV-8 seropozitifliği kan donörlerinde kadınlarda %11.8(67/9), erkeklerde % 4.2(455/20), HIV(+) kadınlarda %13.3(26/4), erkeklerde %28 (103/40) bulunmakla beraber gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,110$) ($p>0.05$). Cinsiyete göre HHV-8 oranları ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizde kısıtlı olarak yapılan seroprevalans çalışmalarında, Karlı ve arkadaşlarının çalışmasındaanti-HIV pozitif 85 hastadan, HHV-8 seropozitif hastanın %25'i kadın, %75 'i erkek olarak saptanmıştır(5).

Avrupa'da yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, Yunanistan'da genel popülasyonda HHV-8 pozitifliği araştırılmış erkeklerde %8.9, kadınlarda %10.4 pozitiflik saptanmış ($p=0.672$) istatistiksel fark tespit edilmemiştir (159).İtalya'da kan donörlerinde HHV-8 seropozitifliği kadınlarda %5.6, erkeklerde %23.5, HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği erkek hastalarda ile %46.3, kadın hastalarda %18.4 olarak tespit edilmiştir(169). Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada ise HHV-8 seropozitifliği açısından cinsiyet vecoğrafikökenlere göre fark tespit edilmemiştir (137) .

Amerika'da yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, Kuzey Brezilya'da kadın ve erkeklerde seropozitiflik oranları sırasıyla %23.3 ve %6.1 olarak tespit edilmiş ve kadınlardaki yüksek seropozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.03$)(166). Brezilya'da HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitiflik erkeklerde %27.5, kadınlarda %9.5 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$) (151). Kuzey Brezilya'da yapılan diğer bir çalışmada ise cinsiyet ve HHV-8(+)'liği arasında fark gözlenmemiştir(166).

Afrika ülkelerinden Nijerya'da HIV(+)’lerde HHV-8 seropozitifliğinde kadınlar ve erkekler arasında farklılık olup olmadığı incelenmiş seropozitiflik erkeklerde %60.9, kadınlarda %62.5

oranında($p=0.89$); HIV(-) lerde ise erkeklerde %25.6, kadınlarda %26.1 oranında bulunmuştur ($p=0.96$)(149).Asya ülkelerinden Tayvan'da ise kadın ve erkeklerde seropozitiflik karşılaştırıldığında erkeklerde %9.4 ve kadınlarda %4.2 seropozitiflik bulunmuştur($p=0.04$) (168).

HIV, zarf glikoproteinleri ile, yüzeyinde $CD4^+$ taşıyan hücreleri (T-lenfositler, monosit, makrofaj ve dentritik hücreler) enfekte eder,kontROLSÜZ çoğalır ve enfekte T hücrelerini parçalayarak yeni virus partikülü hücre dışına çıkar. Bu dönemde sitotoksik T hücreleri birçok virusla enfekte hücreyi ve virus partiküllerini parçalayarak viral büyümeyi sınırlar. HIV enfeksiyonunun başlangıcında, günler içerisinde $CD4^+$ T hücre sayısında akut azalma sonucu lenfopeni gelişir. Akut faz, asemptomatik dönem ve latent dönem boyunca $CD4^+$ T hücre sayısında düşme devam eder. Plazma HIV RNA düzeyi düşük ve $CD4^+$ lenfosit sayısı normale yakın olanlarda enfeksiyon yavaş bir seyir gösterirken, plazma viral yükü fazla olanlarda (HIV RNA'nın 50.000-100.000 kopya/ml'den fazla olduğu durumlar) klinik hızlı ilerler. HIV enfeksiyonunun kategorileri CDC tarafından $CD4^+$ lenfosit sayıları, konstitüsyonel semptomlar, fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplaziler esas alınarak belirlenmiştir. Erken dönemde $CD4^+$ sayısı genellikle 200-500 hücre/mm³'tür. $CD4^+$ sayısı 200 hücre/mm³'ün altına düşenlerde fırsatçı enfeksiyon ve malignensi riski artar(170). $CD4^+$ hücre kaybı ve HIV RNA düzeyi yüksekliği KS oluşumunu belirgin olarak arttırmaktadır (171).

HIV(+) hastalarda KS gelişimi ile $CD4^+$ hücre sayısı (genellikle <200 hücre/mm³) düşüklüğü ve ART yokluğunun ilişkili olduğunu bildirmiştir. 1990'larda HIV(+) hastalarda %67'lere kadar çıkan oranda KS gelişimi bildirilmiştir(172). Son yıllarda KS, ART kullanımının artması ile daha nadir olarak görülmeye başlamıştır(173). KS, HIV enfeksiyonunun herhangi bir döneminde görülebilirse de yüksek $CD4^+$ hücre varlığında KS gelişimine dair olgular daha az sayıda olmakla beraber bildirilmiştir. Bazı hastalarda persistan HHV-8 enfeksiyonunu kontrol edilebilmesi ve böylece KS gelişiminin önlenmesinin nedeni tam olarak anlaşılmamış büyük olasılıkla HHV-8'espesifik immün T hücre yanıtına bağlı olduğu düşünülmüştür(174).

Bu çalışmada, HIV(+) hastalarda $CD4^+$ hücre sayısı ile HHV-8 seropozitifliği arasında ilişki incelendi. HIV(+) fakat HHV-8 (-) 124 hastanın 52'sinde $CD4^+$ hücre sayısı <500 hücre/mm³ altında, 72'sinde $CD4^+$ hücre sayısı ≥ 500 hücre/mm³ üzerinde tespit edildi. Yine HIV(+)'liği ile birlikte HHV-8 (+) 43 hastanın 22'sinde $CD4^+$ hücre sayısı <500 hücre/mm³ altında, 21'inde ≥ 500 hücre/mm³ üzerinde tespit edildi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada $CD4^+$ hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan hasta sayısı çok sınırlı olduğundan böyle bir istatistiksel analiz yapılamadı.

Nijerya’da yapılan bir çalışmada $CD4^+$ hücre sayısının <200 altında olduğu hastalarda HHV-8(+)’liği %73.3, ≥ 200 üzerinde ise %58.9(p:0.31)(151), Çin’de, $CD4^+$ sayısı >200 olan grupta %8, ≤ 200 altında olan grupta %14.0 seropozitiflik bulunmuştur(p:0.006)(167) Mozambik’te HIV(+) hastalarda HHV-8(-) ve HHV-8(+) gruplar arasında $CD4^+$ hücre sayıları incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur(p <0.05)(175).

$CD4^+$ hücre sayısı düşüklüğü (150 hücre/mm³ altında)KS gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (178). AIDS ile ilişkili KS gelişimi ile, HIV ile ilişkili immun baskılanma(örneğin düşük $CD4^+$ hücre sayısı yanısıra yüksek HIV RNA viral yük gibi) ilişkisi olduğunu öne süren çalışmalar bulunduğundan(177) bu çalışmada HIV viral yük pozitifliği ile HHV-8 antikor varlığı arasında bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Değerlendirilen diğer bir parametre HIV(+)'lik süresi ve seroprevalans arası ilişki idi.

Bu çalışmada,HIV viral yükü negatif olan 49 hastanın 35’inde(%71.4) HHV-8 negatif, 14’ünde (%28.6) HHV-8 pozitifliği bulundu. Viral yükü pozitif bulunan 124 hastanın 94’ünde (%75.8) HHV-8 negatif, 30’unda (%24.2) HHV-8 pozitif bulundu. Çalışmada HIV RNA pozitifliği ile HHV-8 seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.55).

Zhang ve arkadaşları HIV viral yük (kopya/ml) ile HHV-8 seropozitifliği arasında ilişkiyi araştırmıştır. Viral yük ≤ 400 kopya/ml olan grupta LANA antijenlerine karşı, pozitiflik oranı % 16, viral yük >400 kopya/ml olan grupta LANA antijenlerine karşı pozitiflik oranı %10 (p:0.287) bulmuşlardır. HIV viral yük ≤ 400 kopya/ml olan grupta ORF antijenlerine karşı pozitiflik oranı %24,viral yük >400 kopya/ml olan grupta ORF antijenlerine karşı pozitiflik oranı %11.7 bulunmuş(p:0.143), istatistiksel olarak fark bulunmamış ve viral yük ile HHV-8 pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır(167).

Tayvan’da HIV viral yük (log₁₀) ile HHV-8 seropozitiflik arasında ilişki incelenmiş viral yük sırasıyla ≤ 3 altında, 3-4 arasında, >4 üzerinde seropozitiflik sırasıyla %12.1, %8.1, %2.1 bulunmuştur(p:0.03)(168). Maurer ve arkadaşları viral yükün, 10⁴ kopya /ml üzerinde olması ile kaposi sarkomu gelişimi arasında ilişki saptamıştır(176).

Zhang ve arkadaşları, HIV hastalık süresi (yıl) ile HHV-8 seropozitifliği arasında ilişkiyi incelemiş, hastalık süresi ≤ 10 yılın altında olanlarda LANA antijenlerine karşı %14.4, >10

yılın üstünde olanlarda %8.7 HHV-8 antikor pozitifliği (p:0.220),ORF antijenlerine karşı hastalık süresi ≤ 10 yılın altında olanlarda %18.6, >10 yılın üstünde olanlarda HHV-8 antikor pozitifliği %10 tespit edilmiştir(p= 0.120) ve bu çalışmadaki ile benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(167).

HHV-8'in cinsel ilişki ile bulaşına ilişkin veriler bulunmaktadır. ABD ve batı Avrupa'da özellikle erkeklerle ilişkide bulunan erkeklerde artmış oranda HHV-8(+)'liği görülür(50,79,178).Heteroseksüel geçiş ile ilişkili bulgular ise çok net değildir(179,180,181,182).

Bu verilerden yola çıkarak, bu çalışmada, HIV(+) hasta grubunda diğer cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ve HHV-8 pozitifliği arasındaki ilişki de araştırıldı. Benzer yollarla bulaş olasılığı nedeni ile HIV(+)'lerdeHBsAg, antiHCV, sifiliz ile HHV-8(+)'liği birlikteliği hastaların dosya bilgilerinden ve öyküleri sorgulanarak araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(Ki-kare:0.880). Ancak bu bilgilere dosya taraması ve öykü sorgulanması ile ulaşıldığından elde edilen sonuçların gerçek sayıyı yansıtmayabileceği düşünülmektedir.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada, HIV(+) hastalarda HSV2(+)'liği %61.4, antiHbc(+)'liği %39.6, sifiliz(+)'liği %19.8 oranında bulunmuştur. HHV-8(+)'liği ile birliktelikleri incelendiğinde, antiHbc(+)/HHV8(+)'liği %36.3, sifiliz(+)/HHV8(+)'liği %40 oranında ve olarak her iki karşılaştırmada da anlamlı bulunmuştur (p<0.05)(151). Çin'de HIV enfekte hastalarda diğer viral enfeksiyonlarla birliktelik araştırılmış (HBsAg, HCV, EBV, HSV1, HSV2), HHV-8(+)'liği ile birliktelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p >0.05) (167).

Nijerya'daki çalışmada, geçmişte cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü varlığı ve yokluğu ile birlikte HHV-8 pozitifliği birlikteliği araştırılmış, cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü olan HIV(+)'lerde HHV-8 seroprevalansı, öyküsü negatif olanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur(p:0.04)(149).

HHV-8'ekarşı gelişen özgül antikorların saptanması, enfeksiyonu ve seroprevalansı saptamak için kullanılabilen basit, ucuz ve etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Antikor taramasında kullanılabilecek IFA, Western Blot, immunohistokimyasal yöntem ve ELISA olmak üzere farklı yöntemler tanımlanmıştır(2). Ancak seroprevalans seçilen yöntemle göre farklılık gösterebilmektedir. Aynı zamanda yöntemlerde kullanılan antijenlere (rekombinant,

viral lizat veya sentetik peptit) veya latent/litik antijenlerin kullanımına göre de farklılık gözlenebilmektedir(127). Örneğin, LANA-1 antijeninin kullanıldığı testlerin duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile düşük titreli topluluklarda, tarama amacına uygun olmadığı gösterilmiştir(126).

Bu çalışmada serum örneklerinde HHV-8 IgG antikor taraması Enzim immünassay yöntemi (KSHV/HHV-8 IgG ELISA Kit, Advanced Biotechnologies Inc, Columbia, ABD) ile yapıldı. Bu yöntem antijen olarak çözündürülmüş HHV-8 tam virüs ekstraktlarının kaplı olduğu mikropakların kullanıldığı ve litik antijenlerin tespit edilmesi için tasarlanmış bir ELISA yöntemidir.

Batı Avrupa şehirlerinde kan donörlerinde HHV-8 seroprevalansı oranı İFA ile % 3, ELISA ile % 2, HIV enfekte hastalarda İFA ile %15.7- % 23.3 ve ELISA ile % 13.7 -% 17.8 oranında tespit edilmiştir(183). Brezilya'da HHV-8 seropozitifliği olan HIV(+) hastalarda latent antikor pozitifliği %23.7, litik antikor pozitifliği %55.9 pozitif bulunmuştur(151). Çin'de HIV enfekte hastalarda HHV-8 latent antikor pozitifliği %6.5-15.1 pozitiflik tespit edilmiş, ORF65 antijenlerine karşı %10.6- %15.1 arasında seropozitiflik bulunmuştur(167). Görüldüğü gibi farklı ELISA yöntemleri ile saptanan HHV-8 seroprevalanslarında farklılıklar gözlenmektedir. Spira ve arkadaşları yedi farklı test arasındaki uyumun %69 ile %94 arasında değiştiğini göstermiştir(184,185).

Viral lizat antijenlerin kullanıldığı ELISA testlerinin oldukça başarılı olduğu öne sürülmüştür(186). Yine litik antijenlerin başarılı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (187).

HHV-8 testleri arasında uyumun olmamasının nedeni, primer olarak enfekte olan kişilerin aynı anda tüm HHV-8 antijenlerine karşı antikor geliştirememesidir(18). Bu nedenle özgüllüklerde çeşitlilikler gözlenmektedir. HHV-8 yanıtında her zaman eş zamanlı olarak hem latent hem de litik antijenlere karşı yanıt oluşmamaktadır. Litik antikorların latent antikorlardan daha sık geliştiği düşünülmektedir(2).

Sonuç olarak, testlerde standardizasyon sorunu olduğundan sözedilebilir. Güncel HHV-8 testlerinin klinik alanda kullanımı kısıtlıdır. Bunun nedeni işlemlerin standardize olmaması ve hangi popülasyonda uygulanabileceğinin net olarak belirlenmemiş olmasıdır. Henüz net altın standart olarak kabul edilebilecek bir test bulunmamaktadır. Şu anda var olan test sonuçları

arasındaki çeşitlilik ve test edilen popülasyonlar arasındaki çeşitlilik testler arasındaki uyumu saptamada güçlük yaratmaktadır.

6.SONUÇ

Son 20 yılda HHV-8 virolojisi, oluşturduğu hastalıklar ve patogenezi hakkında bilgi edinilmiş, hem KS tedavisi hem de onkojenik virüsler,tümörigenezis konusunda gelişmeler kaydedilmiştir. KS, AIDS ile ilişkili malignitelerde ön sıralarda yer almakta özellikle Afrika,Haiti ve gelişmekte olan bazı ülkelerde sorun oluşturmaktadır.Antiretroviral tedavi ile KS insidansı belirgin olarak azalmış olmakla beraber tamamen elimine edilememiştir.İyatrojenik olarakimmunsüprese hastaların artması, transplant ile ilişkili KS'un tanımlanmasına yol açmıştır. KS,MCD ve PEL'in kesin ve etkin tedavisi tam olarak bulunamamıştır.HHV-8 bulaş şeklinin çok net olarak belirlenmemiş olması, bulaş önleme stratejilerinin geliştirilmesine engel teşkil etmektedir.Bütün bu alanlar HHV-8 ve ilişkili hastalıklar konusundaki çalışmaların devamını gerektirmektedir.

Ülkemizde HHV-8 seroprevalansı ile ilgili oldukça kısıtlı çalışmalar içinde bu çalışmada, kan donörlerinde ve HIV(+) hastalarda HHV-8 seropozitifliği oranları sırası ile % 5.3, %25.4 olarak bulundu ve HHV-8 seropozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0.05$). Yine bu çalışmada hem kan donörlerinde ve hem de HIV(+)'lerde yaş grupları ve cinsiyet açısından HHV-8 seroprevalansında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.HIV(+)'lerde CD4⁺ hücre sayısı, HIV RNA pozitifliği, HIV(+)'liği süresi, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ile HHV-8 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışma, Türkiye'de Ege bölgesinde yapılmış ilk ve tek çalışma olması açısından önemlidir. Kan donörleri ve HIV(+) hastalar olmak üzere iki farklı grup, HHV-8 seroprevalansı açısından araştırılmış, HHV-8 epidemiyolojisine katkıda bulunulmuştur.

7.KAYNAKLAR

- 1-Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Çeviri Editörü, Prof. Dr.İsmail Hakkı Dündar. Nobel Tıp.Baskı Tarihi,2004. Herpesviruslar. Çeviri:Dr. Dilek Arman.Sayfa: 400-412 .
- 2- Edelman D C. Human herpesvirus 8 – A novel human pathogen. Virol J. 2005; 2: 78.
- 3-Gambus, G; Bourboulia, D; Esteve A et al. Prevalence and distribution of HHV-8 in different subpopulations, with and without HIV infection, in Spain. AIDS,2001 Jun 15, (9) ;1167–1174.
- 4- Yılmaz G., Özkan E., Başaran P., Küçükbaşmacı Ö: Investigation of HHV-8 Infection in HIV infected people in Istanbul Turkey,XIV International AIDS Conference 2002,Monduzzi Editore,p.43 (2002).
- 5- Karlı B, Önel M, Eraksoy H, Ağaçfıdan A.Investigation of HHV-8 Prevalence in Anti-HIV-1 Positive Patients in Istanbul, Turkey.Mikrobiyol Bul 2013; 47(3): 493-499
- 6- Spear P.G., and R. Longnecker. 2003. Herpes virus entry: an update. J. Virol. 77:10179–10185 .
- 7- Roizman B., Knipe DM., and Whitley RJ., (2007). The replication of Herpes simplex viruses. Fields' Virology 5th Edition. Knipe D,M, Howley P, Griffin DE., Lamb RA,Martin MA., Roizman B. et al, Editors. Lippincott-Williams and Wilkins, New York,N.Y. pp2501-2601.
- 8- Moore PS., Boshoff C., Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine-response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274:1739-44.
- 9- Renne R., Lagunoff M., ZhongW., and GanemD., (1996) The size and conformation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) DNA in infected cells and virions.J.Virol.,70,8151-8154.
- 10- Zhong W., Wang H., Herndier B., Ganem D., Restricted expression of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma. Proc Natl Acad Sci U SA1996;93(13):6641-6646.
- 11-Sarid R., Olsen SJ., and Moore, P.S. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: epidemiology, virology and molecular biology. Adv. Virus Res. 1999; 52: 139–232
- 12- Neipel F., Albrecht JC.,Fleckenstein, B. (1997b). Cell-homologous genes in the Kaposi's sarcoma-associated rhadinovirus human herpesvirus 8: determinants of its pathogenicity? Journal of Virology 71, 4187-4192

- 13- Nickoloff BJ, Foreman KE. Etiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:332-342
- 14-Russo JJ., Bohenzky RA., Chien MC., et al. (1996). Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma associated herpesvirus (HHV8). *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93, 14862-14867.
- 15- Nickoloff BJ.,Foreman KE., Etiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Cancer Res.* 2002;160:332-42.
- 16- Wen KW., Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis. *Cancer Lett* 2010 Mar28;289(2):140-50 .
- 17- Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H et al. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. *Front. Microbiol.*, 25 August2011 ;25;2:175.
- 18- Schulz TF., Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. *J. Antimicrob Chemother* 2000, 45(Suppl T3):15-27.
- 19- Kaleeba JA., Berger EA. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus fusion-entry receptor: cystine transporter xCT. *Science.* 2006;311:1921-1924.
- 20- Akula SM., Pramod NP., Wang FZ., et al. Integrin alpha-3 beta1 (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell.* 2002;108:407-419.
- 21- Ablashi DV., Chatlynne LG., Whitman JE Jr., et al. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:439-464.
- 22- Verma SC., Robertson ES. Molecular biology and pathogenesis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *FEMS Microbiol Lett.* 2003;222:155-163.
- 23- Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D, et al. Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:175-212.
- 24- Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: two sides of the same coin? *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:609-639.
- 25- Means RE., Choi JK., Nakamura H., et al. Immune evasion strategies of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002;269:187-201.
- 26- Liang C., Lee JS., Jung JU., Immune evasion in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated oncogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2008;18:423-436.
- 27- Cesarman E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-the high cost of viral survival. *N Engl J Med.* 2003;349:1107-1109.

- 28- Kenneth M. Kaye. Chapter 143 :Kaposi's Sarcoma–Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) Bennett: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases .8th ed.2015;1777-1782.
- 29- Holst PJ., Rosenkilde MM., Manfra D., et al. Tumorigenesis induced by the HHV8-encoded chemokine receptor requires ligand modulation of high constitutive activity. *J Clin Invest.* 2001;108:1789-1796.
- 30- Yang TY., Chen SC., Leach MW., et al. Transgenic expression of the chemokine receptor encoded by human herpesvirus 8 induces an angioproliferative disease resembling Kaposi's sarcoma. *J Exp Med.* 2000;191:445-454.
- 31- Dedicoat M., Newton R., Review of the distribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in Africa in relation to the incidence of Kaposi's sarcoma. *Br J Cancer.* 2003;88:1-3.
- 32- Leao JC et al. Human herpesvirus 8 (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 57(4):175-186, 2002.
- 33- Andreoni M., Sarmati L., Nicastrì E., et al. : Primary human herpes virus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 287:1295-1300, 2002.
- 34- Plancoulaine S., Abel L., van Beveren M., et al. (2000). Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet* 356, 1062–1065.
- 35- Dedicoat M., Newton R., Alkharsah KR., et al. (2004). Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa. *J Infect Dis* 190, 1068–1075.
- 36- Butler LM., Willy A. Were., Steven Balinandi., et al. Human Herpesvirus 8 Infection in Children and Adults in a Population-based Study in Rural Uganda. *JID* 2011;203, 625-634.
- 37- Brayfield BP., Saul Phiri.,Chipepo Kankasa.,et al. Postnatal Human Herpesvirus 8 and Human Immuno deficiency Virus Type 1 Infection in Mothers and Infants from Zambia• *JID* 2003;187,559-568.
- 38- Plancoulaine S., Gessain A., van Beveren M., Tortevoie P., Abel L.,Evidence for a recessive major gene predisposing to human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in a population in which HHV-8 is endemic.*J Infect Dis.* 2003 Jun 15;187(12):1944-50
- 38- De Sanjose S., Marshall V., Sola J., et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in sex workers and women from the general population in Spain. *Int J Cancer.* 2002;98(1):155–158.
- 39- Pauk J., Huang ML., Brodie SJ., et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med.*2000;343(19):1369-377

- 40- Martin JN., Ganem DE., Osmond DH., et al. : Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998, 338(14):948-954
- 41- Plancoulaine S., Abel L., Tregouet D., et al. (2004). Respective roles of serological status and blood specific antihuman herpesvirus 8 antibody levels in human herpesvirus 8 intrafamilial transmission in a highly endemic area. *Cancer Res* 64(23), 8782-7
- 42- Pauk J., Huang ML., Brodie SJ., et al. (2000). Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 343(19), 1369-77. *Lancet* 347(9011)1337-8
- 43-Thomas JA., Brookes LA., McGowan I., et al. (1996). HHV8 DNA in normal gastro intestinal mucosa from HIV seropositive people
- 44- Whitby D., Howard MR., Tenant-Flowers M et al. (1995) Detection of Kaposi sarcoma associated herpes virus in peripheral blood of HIV infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 346(8978), 799-802
- 45-Coluzzi M, Calabrò ML, Manno D et al. HHV-8 transmission via saliva to soothe blood-sucking arthropod bites. *Br J Cancer*. 2004 Aug 31;91(5):998-9
- 46- Mbulaiteye SM., Pfeiffer RM., Engels EA et al (2004). Detection of kaposi sarcoma-associated herpesvirus DNA in saliva and buffy coat samples from children with sickle cell disease in Uganda. *J Infect Dis* 190(8), 1382-6.
- 47- Sarmati L., Babudieri S., Longo B., et al.(2007). Human herpesvirus 8 and human herpesvirus 2 infections in prison population. *J Med Virol* 79(2), 167-73.
- 48- Gao SJ., King sley L., Hoover DR., et al. (1996a). Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *New England Journal of Medicine* 335, 233-241.
- 49-Kedes DH., Operskalski E., Busch et al.(1996). The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nature Medicine* 2, 918-924.
- 50-O'Brien TR., Kedes D., Ganem D., et al. Evidence for Concurrent Epidemics of Human Herpes virus 8 and Human Immuno deficiency Virus Type 1 in US Homosexual Men: Rates, Risk Factors and Relationship to Kaposi's Sarcoma *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180:1010-17
- 51- Perna AM., Bonura F., Vitale F., et al.(2000). Antibodies to human herpesvirus type 8 (HHV8) in general population and individuals at risk for sexually transmitted diseases in Western Sicily. *Int J Epidemiol.* 29, 175-179.

- 52- Hladik W., Philip E. Pellett et al.(2012). Association Between Transfusion With Human Herpesvirus 8 Antibody–Positive Blood and Subsequent Mortality. *The Journal of Infectious Diseases*;206:1497–503
- 53- Cannon MJ., Eva A. Operskalski., et al. Lack of Evidencefor Human Herpesvirus–8 Transmission via Blood Transfusion in a Historical US Cohort. *JID* 2009;199:1592-1598
- 54- Simpson GR., Schulz TF., Whitby D et al.:Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996, 348(9035):1133-1138
- 55- Renwick N.,Dukers NH., Weverling GJ., et al.(2002). Risk factors for human Herpesvirus-8 infection in a cohort of drug users in the Netherlands, 1985–1996. *J Infect Dis*185: 1,808–1,812
- 56- Atkinson J., Edlin BR, Engels EA., et al.. Seroprevalence of human herpesvirus 8 among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis* 2003;187:974-81.
- 57- Cannon MJ., Dollard SC., Smith DK., et al. (2001) Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 344: 637–643.
- 58- Hladik W., Dollard SC., Mermin J., et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006; 355:1331–8.
- 59- Barozzi P., Luppi M., Facchetti F., et al. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat. Med.* 2003;9:554–561
- 60- Luppi M., Barozzi P., Santagostino G., et al. *Blood*. 2000a;96:3279-81.
- 61- Regamey N., Cathomas G., Schwager M., et al. High human herpesvirus 8 seroprevalence in the homosexual population in Switzerland. *J Clin Microbiol*1998; 36: 1784-86.
- 62- Luppi M., Barozzi P., Guaraldi G., et al. 2003. Human herpesvirus 8-associated diseases in solid-organ transplantation: importance of viral transmission from the donor *Clin. Infect. Dis.* 37606–607.
- 63- Moore PS.,Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: two sides of the same coin?.*Annu Rev Microbiol.* 2003;57: 609-39.
- 64- Malope BI., Pfeiffer RM., Mbisa G., et al. Transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus between mothers and children in a South African population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Mar 1;44(3):351-5.
- 65- Ablashi D, Chatlynne L, Cooper HD., et al. Seroprevalence of human herpesvirus-8 (HHV-8) in countries of Southeast Asia compared to the USA, the Caribbean and Africa. *British Journal of Cancer* (1999) 81(5), 893–897.

- 66- Adjei AA., Armah HB., Gbagbo F., et al. Seroprevalence of HHV8, CMV and EBV among the general population in Ghana, West Africa. *BMC Infectious Dis* 2008; 8:111
- 67- Larocca L., Leto D., Celesta BM., et al. Prevalence of antibodies to HHV-8 in the general population and in individuals at risk for sexually transmitted and blood-borne infections in Catania, Eastern Sicily. *Infez Med.* 2005 Jun;13(2):79-85.
- 68- Varthakavi V., Smith RM., Deng H., et al. 2002. Human immunodeficiency virus type-1 activates lytic cycle replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through induction of KSHV Rta. *Virology* 297:270–280.
- 69- Merat R., Amara A., Lebbe C., et al. (2002). HIV-1 infection of primary effusion lymphoma cell line triggers Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) reactivation. *Int J Cancer* 97, 791–795.
- 70- Ertürk M. İnsan Herpesvirüsler 6,7 ve 8. In: Başustaoglu A ed. *Klinik Mikrobiyoloji*. Çev: Murray PR. *Manual of Clinical Microbiology*. 9. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: Cilt 2; 1574-1588.
- 71- Huang LM., Huang SY., Chen M., et al. Geographical differences in human herpesvirus 8 seroepidemiology: a survey of 1,201 individuals in Asia. *J Med Virol* 2000, 60(3):290-293.
- 72- Wang YF., Lee SB., Cheng LC., et al. Detection of serum antibodies to three different recombinant antigens of human herpesvirus 8 by immunoblotting: seroprevalence studies in Taiwan. *Clinica Chimica Acta* 2002, 320(1–2):37-42
- 73- Dilmur P., Katano H., Wang ZH., et al. Classic type of Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China. *Pathol Int* 2001, 51(11):845-852.
- 74- Ayuthaya PI., Katano H., Inagi R., et al. The seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in the Thai population. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health* 2002, 33(2):297-305.
- 75- Baillargeon J, Deng J, Hettler E et al. Seroprevalence of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection among Blood Donors from Texas. *Annals of Epidemiology*, Volume 11, Number 7, October 2001, pp. 512-518(7)
- 76- Ablashi D., Chatlynne L., Cooper H., et al. Seroprevalence of human herpesvirus-8 (HHV-8) in countries of Southeast Asia compared to the USA, the Caribbean and Africa. *Br J Cancer* 1999, 81(5):893-897
- 77- Simpson GR., Schulz TF., Whitby D., et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996, 348(9035):1133-1138

- 78- Pellett PE., Wright DJ., Engels EA., et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors *Transfusion* 2003, 43(9):1260-1268
- 79- Gao SJ., Kingsley L., Li M., et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996, 2(8):925-928
- 80- Martin JN., Ganem DE., Osmond DH., et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998, 338(14):948-954
- 81- Kouri V., Eng SM., Rodriguez ME., et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in various populations in Cuba. *Pan American Journal of Public Health* 2004, 15(5):320-325
- 82- Sosa C., Klaskala W., Chandran B., et al. Human herpesvirus 8 as a potential sexually transmitted agent in Honduras. *J Infect Dis* 1998, 178(2):547-551.
- 83- Perez C., Tous M., Gallego S., et al. Seroprevalence of human herpesvirus-8 in blood donors from different geographical regions of Argentina, Brazil, and Chile. *Journal of Medical Virology* 2004, 72(4):661-667.
- 84- Regamey N, Cathomas G, Schwager M et al. High human herpesvirus 8 seroprevalence in the homosexual population in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1998, 36(6):1784-1786.
- 85- Gambus G., Bourboulia D., Esteve A., et al. Prevalence and distribution of HHV-8 in different subpopulations, with and without HIV infection, in Spain. *AIDS* 2001, 15(9):1167-1174. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
- 86- Preiser W., Szep NI., Lang D., et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus seroprevalence in selected german patients: evaluation by different test systems. *Medical Microbiology & Immunology* 2001, 190(3):121-127.
- 87-Andreoni M., El-Sawaf G., Rezza G., et al. High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in Egyptian children: evidence of nonsexual transmission. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(5):465-469
- 88-Calabro ML., Sheldon J., Favero A., et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in several regions of Italy. *J Hum Virol* 1998, 1(3):207-213
- 89- Perna AM., Bonura F., Vitale F., et al. : Antibodies to human herpes virus type 8 (HHV8) in general population and in individuals at risk for sexually transmitted diseases in Western Sicily. *Int J Epidemiol* 2000, 29(1):175-179.
- 90- Iscovich J., Fischbein A, Fisher-Fischbein J., et al.: Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in healthy adults in Israel. *Anticancer Res* 2000, 20(3B):2119-2122.

- 91- Fujii T., Taguchi H., Katano H, et al. : Seroprevalence of human herpesvirus 8 in human immunodeficiency virus 1-positive and human immunodeficiency virus 1-negative populations in Japan. *J Med Virol* 1999, 57(2):159-162.
- 92- Hannachi N., Ben Fredj N Samoud., et al. Seroprevalence and risk factors of human herpes virus 8 infection in Central-East Tunisia. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 Oct; 60 (5): 282-6.
- 93-Adjei AA., et al. Seroprevalence of HHV-8, CMV, and EBV among the general population in Ghana, West Africa. *BMC Infect Dis*. 2008;8 :111. doi: 10.1186/1471-2334-8-111.
- 94-Wang QJ., Jenkins FJ, Jacobson LP, et al. Primary human herpesvirus 8 infection generates a broadly specific CD8(+) T-cell response to viral lytic cycle proteins. *Blood*. 2001 Apr 5; 97(8): 2366-73
- 95-Rimar D., Rimar Y., Keynan Y., Human herpesvirus-8: beyond Kaposi's. *Isr Med Assoc J*. 2006 Jul; 8(7):489-93.
- 96-Luppi M., Barozzi P., Schulz TF., et al. Nonmalignant disease associated with human herpesvirus 8 reactivation in patients who have undergone autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 2355–7.
- 97- Foreman KE., (2001). Kaposi's sarcoma: the role of HHV-8 and HIV-1 in pathogenesis. *Exp Rev Mol Med* 26 March, <http://www.wormm.cbcu.cam.ac.uk/01002733h.htm>.
- 98- Kang HW., Cho YG., Yoon UH., Eun MY., (1998). A rapid DNA extraction method for RFLP and PCR analysis from a single dry seed. *Plant Mol. Biol. Rep*. 16: 90
- 99- Rothman S., Some clinical aspects of Kaposi's sarcoma in the European and North American populations. *Acta UICC*, 18, 364–371(1962) .
- 100- IARC. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans, Vol. 67, pp. 65–131, IARC, Lyon (1996).
- 101- Iscovich J; Boffetta P; Winkelmann, et al (Oct 22, 1998). "Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961-1989: a population-based incidence study" . *AIDS* 12 (15): 2067–72.
- 102- Katz A; Sulkes A., (October 1998). "Classic Kaposi sarcoma: experience at Rabin Medical Center in Israel" . *Am J Clin Oncol* 21 (5): 498–500.
- 103- James William; Berger Timothy; Elston Dirk., (2005). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. (10th ed.). Saunders. ISBN 0-7216-2921-0.
- 104-Ersoy Evans S., Şahin S., Kaposi Sarcoma. *Türkiye Klinikleri. J Int Med* 2007;3:38-43.

- 105- Louthrenoo W., Kasitanon N., Mahanuphab P., et al. Kaposi's sarcoma in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:326-33.
- 106-Montaner JS., Le T., Hogg R., Ricketts M., et al. The changing spectrum of AIDS index diseases in Canada. *AIDS*. 1994 May;8(5):693-6
- 107- Chokunonga E., Levy LM., Bassett MT., et al. Cancer incidence in the African population of Harare, Zimbabwe: second results from the cancer registry 1993-1995. *Int J Cancer*. 2000 Jan 1;85(1):54-9.
- 108- Jacobson LP., Yamashita TE., Detels R., et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 Aug;21 Suppl 1:S34-41
- 109- Jones JL., Hanson DL., Dworkin MS., et al. Incidence and trends in Kaposi's sarcoma in the era of effective antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000Jul;24(3):270-4
- 110- Nador RG., Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*, 1996 88, 645–656.
- 111- Said, JW., Tasaka T., Takeuchi S., et al. (1996) Primary effusion lymphoma in women: report of two cases of Kaposi's sarcoma herpes virus associated effusion-based lymphoma in human immunodeficiency virus-negative woman. *Blood*, 88, 3124–3128.
- 112- Carbone A. and Gaidano G.,(1997) HHV-8 positive body cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *British Journal of Haematology*, 97, 515–522.
- 113- Cobo F., Hernández S., Hernández L.,et al.(1999). Expression of potentially oncogenic HHV-8 genes in an EBV-negative primary effusion lymphoma occurring in an HIV-seronegative patient. *J Pathol*, 189:288–293.
- 114-Fan W., Bubman D., Chadburn A, Harrington WJ Jr., Cesarman E., Knowles DM., Distinct subsets of primary effusion lymphoma can be identified based on their cellular gene expression profile and viral association. *J. Virol* 2005;79(2):1244–1251.
- 115- Horenstein MG., Nador RG., Chadburn A., et al. Epstein–Barr virus latent gene expression in primary effusion lymphomas containing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8. *Blood*. 1997;90(3):1186–1191
- 116-C. Mack A., Sickmann D. Lembo., W. Brune., Inhibition of proinflammatory and innate immune signaling pathways by a cytomegalovirus RIP1-interacting protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105 (2008), pp. 3094–3099

- 117- Cesarman E., Gloghini A, Drexler HG., Understanding pathogenetic aspects and clinical presentation of primary effusion lymphoma through its derived cell lines. *AIDS*. 2010 Feb 20;24(4):479-90.
- 118-Cobo F., Hernandez S., Hernandez L., et al. Expression of potentially oncogenic HHV-8 genes in an EBV-negative primary effusion lymphoma occurring in an HIV-seronegative patient. *J Pathol* 1999;189: 288–293.
- 119-Jones KD., Aoki Y., Chang Y., et al. Involvement of interleukin-10 (IL-10) and viral IL-6 in the spontaneous growth of Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated infected primary effusion lymphoma cells. *Blood*. 1999;94(8):2871–2879
- 120- Brimo F., Michel, RP., Khetani, K., and Auger, M. (2007). Primary effusion lymphoma: a series of 4 cases and review of the literature with emphasis on cytomorphologic and immunocytochemical differential diagnosis. *Cancer* 111(4), 224-33.
- 121- Wies E., Mori Y., Hahn A., et al.(2008). The viral interferon-regulatory factor-3 is required for the survival of KSHV-infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 111(1), 320-7.
- 122- Frizzera G. (1988) Castleman's disease and related disorders. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 5, 346–364
- 123- Palestro CJ.; Torres MA., (1999), Radionuclide imaging of nonosseous infection. *Q J Nucl Med.*,43, 46-60.
- 124-Bradamante., M.; Dominis M., (1998) [Castleman's disease]. *Lijec.Vjesn.*, 120, 327-330.
- 125- Hudnall S.D., Chen T., Tying SK., (2004) Species identification of all eight human herpesviruses with a single nested PCR assay. *J.Virol.Methods.*, 116, 19-26.
- 126- Engels EA., Sinclair MD., Biggar RJ., et al.(2000) Latent class analysis of human herpesvirus 8 assay performance and infection prevalence in sub-saharan Africa and Malta. *Int.J.Cancer.*, 88, 1003-1008.
- 127- Chatlynne LG, Ablashi DV. (1999) Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). *Semin Cancer Biol.* 9(3):175-185
- 128- Chandran B., Bloomer, S., Chan, SR., et al. (1998). Human herpesvirus-8 ORF K8.1 gene encodes immunogenic glycoproteins generated by spliced transcripts. *Virology* 249,140-149.
- 129- Katano H., et al. *J Hum Virol.* 2001 Mar-Apr;4(2):96-102
- 130-Pau CP.,Lam LL, Spira TJ., et al.1998. Mapping and serodiagnostic application of a dominant epitope within the human herpesvirus 8 ORF 65-encoded protein. *J. Clin. Microbiol.*36:1574-1577.

- 131-Sgadari C., Barillari G., Toschi E., et al. HIV protease inhibitors block angiogenesis and promote regression of Kaposi's Sarcoma. In: 14. International AIDS Conference. Knowledge and Commitment for Action. Book of Abstract; July 7-12, 2002; Barcelona. 2002. p.17.
- 132- Kedes., DH., Ganem D., Ameli N., Bacchetti P., Greenblatt, R.(1997). The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. *Journal of the American Medical Association* 277, 478-481
- 133-Mocroft A., Johnson MA., Phillips AN., Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS*. 1996 Sep;10(10):1057–1065.
- 134-Glesby MJ., Hoover DR., Weng S., et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 1996 Jun;173(6):1477–1480
- 135- Cornelia Henke-Gendo., Abel Viejo Borbolla., Thomas F. Shultz.(2009). Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus (Human Herpes virus 8). *Principles and Practice of Clinical Virology*. Sixth edition. 245-272 .
- 136- Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye SM., Egger M., Novak U., Zwahlen M, Bohlius J. HHV-8 seroprevalence: a global view. *Syst Rev*. 2014 Feb 12;3:11. doi: 10.1186/2046-4053-3-11.
- 137-O. Dakovic Rode, S. Židovec Lepej., and J. Begovac., Low Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 Infection in Croatia. *Clin Infect Dis*.(2005) 40 (8): 1208.
- 138- Assimina Zavitsanou., Vana Sypsa., Maria Petrodaskalaki., Victoria Kalapothaki., Denise Whitby and Angelos Hatzakis. Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in healthy urban employees from Greece: Seroprevalence and associated factors. *Journal of Medical Virology*. Volume 79, Issue 5, pages 591–596, May 2007
- 139- Schinaia N., Kodra Y., Sarmati L., Androni M., Bino S., Qyra S., Rezza G. (2004). Prevalence of HHV-8 infection in Albanian adults and association with HBV and HCV. *Eur J Epidemiol*. 19, 467-469.
- 140- Chironna M., Tosatti MA., DI Gangi IM., et al. (2006). High human herpesvirus 8 seroprevalence in population from western Balkan countries. *J Med Virol*. 78, 933-937.
- 141-Baillargeon J., Deng JH., Hettler E., Harrison C., Grady JJ, Korte LG., Alexander J., Montalvo E., Jenson HB., Gao SJ., Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors from Texas. *Ann Epidemiol*. 2001 Oct;11(7):512-8.
- 142- Manns A., Strickler HD., Hanchard B., et al. Age and sex-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Jamaica. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jul 15;90(14):1102-4.

- 143- He F, X. Wang, Zhang Y, et al. The epidemiological study on Kaposi's sarcoma associated herpesvirus among Han patients in Xinjiang. *Journal of Xinjiang Medical University*. 2007;103-6.
- 144- Wang G., Xu H., Zhao Y., et al. Detection of Human Herpesvirus 8 in Healthy Blood Donors in Northeast China. *Chin J Derm Venereol*. 2002;16:83–6.
- 145- Hannachi N., Ben Fredj N., Samoud S., et al. Seroprevalence and risk factors of human herpes virus 8 infection in Central-East Tunisia. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 Oct;60(5):282-6.
- 146- Whitby D., Marshall V.A., Bagni RK., et al. (2004) Genotypic characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in asymptomatic infected subjects from isolated populations. *J. Gen. Virol.*, 85, 155-163.
- 147- Engels EA., Sinclair MD., Biggar RJ., et al. Latent class analysis of human herpesvirus 8 assay performance and infection prevalence in sub-saharan Africa and Malta. *Int J Cancer* 2000, 88(6):1003-1008
- 148- He J., Bhat G., Kankasa C., et al. Seroprevalence of human herpesvirus 8 among Zambian women of childbearing age without Kaposi's sarcoma (KS) and mother-child pairs with KS. *J Infect Dis*. 1998 Dec;178(6):1787-90.
- 149- D Ogoina., G Onyemelukwe., BO Musa., and A Babadoko., Seroprevalence and determinants of human herpes virus 8 infection in adult Nigerians with and without HIV-1 infection. *Afr Health Sci*. Jun 2011; 11(2): 158–162.
- 150- Serraino D, Toma L, Andreoni M, et al. A seroprevalence study of human herpesvirus type 8 (HHV8) in eastern and Central Africa and in the Mediterranean area. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(9):871-6.
- 151- Dias Batista Mariana; Ferreira Suzete; Sauer Mariana M.; et al. High Human Herpesvirus 8 (HHV-8) Prevalence, Clinical Correlates and High Incidence among Recently HIV-1-Infected Subjects in Sao Paulo, Brazil. *PLoS ONE*; 2009, Vol. 4 Issue 5, p1
- 152- Manns A., Strickler HD., Hanchard B., et al. Age- and sex-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Jamaica [letter; comment] *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1102–1104.
- 153- Kouri V., Eng SM., Rodriguez ME., et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in various populations in Cuba. *Pan American Journal of Public Health*. 2004;15:320–325
- 154- Ayuthaya PI., Katano H., Inagi R., et al. The seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in the Thai population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002 Jun; 33(2):297-305.

- 155- Rezza G., Danaya RT., Wagner TM., et al. Human herpesvirus-8 and other viral infections, Papua New Guinea. *Emerg Infect Dis*. 2001 Sep-Oct; 7(5):893-5.
- 156- Gessain A., Maucière P., van Beveren M., et al.. Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int J Cancer*. 1999 Apr 12; 81(2):189-92.
- 157- Zavitsanou A., Malliori M., Sypsa V., et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in injecting drug users. *Epidemiol Infect*. 2010 Mar;138(3):403-8
- 158- Casper C., Wald A., Pauk J., et al. Correlates of prevalent and incident Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2002 Apr 1;185(7):990-3.
- 159- George Zavos., Maria Gazouli., Ioannis Papaconstantinou., et al. Prevalence of Human Herpesvirus 8 DNA Sequences in Human Immunodeficiency Virus-negative Individuals without Kaposi's Sarcoma in Greece. *in vivo* 19: 729-732 (2005)
- 160- Zavitsanou A., Sypsa V., Petrodaskalaki M., et al. Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in healthy urban employees from Greece: seroprevalence and associated factors. *J Med Virol*. 2007 May;79(5):591-6.
- 161- Cattani P., Cerimele F., Porta D., et al. Age-specific seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Apr;9(4):274-9.
- 162- Juhász A., Remenyik E., Kónya J., et al. Prevalence and age distribution of human herpesvirus-8 specific antibodies in Hungarian blood donors. *J Med Virol*. 2001 Aug; 64(4):526-30
- 163- Mayama S., Cuevas LE., Sheldon J., et al. Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents. *Int J Cancer*. 1998 Sep 11; 77(6):817-20.
- 164- Sitas F., Carrara H., Beral V., et al. Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17; 340(24):1863-71
- 165- Angeloni A., Heston L., Uccini S., et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis*. 1998 Jun; 177(6):1715-8.
- 166- Ronaldo B. Freitas., Maria Rute Freitas., et al. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belém, Pará, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 44 (6):309-313, November-December, 2002

- 167- Zhang TJ.,He N., Ding YY., et al.(2012) Antibody responses to lytic and latent human herpesvirus 8 antigens among HIV-infected patients in central China.Biosci Trends. 2012 Jun; 6(3): 122–129.
- 168- Cheng-Wen Lin., Chun-Pin Chang., Fang-Yang Wu., Chao-Li Liu., Comparative prevalence of plasma human herpesvirus 8 DNA in sexual contact and intravenous injection routes of HIV transmission FEMS Immunology & Medical Microbiology. Volume 52, Issue 3, pages 428–430, April 2008.
- 169- Diego Serraino., Luigi Toma., Massimo Andreoni., et al. A seroprevalence study of human herpesvirus type 8 (HHV8) in eastern and Central Africa and in the Mediterranean area. European Journal of Epidemiology 17: 871–876, 2001
- 170- Uzun Ö., Ünal S., Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Bilimsel Tıp, Ankara; 2002:903-999
- 171-.Jacobson LP.,Jenkins FJ., Springer G., et al. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 and human herpesvirus type 8 infections on the incidence of Kaposi's sarcoma. J Infect Dis. 2000 Jun;181(6):1940-9.
- 172- Schwarcz L., Chen MJ., Vittinghoff E., et al. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. AIDS 2013;27:597-605
- 173- Franceschi S., Maso LD., Rickenbach M., et al.. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. Br J Cancer 2008;99:800-4.
- 174- Lambert M., Gannage M., Karras A., et al. Differences in the frequency and function of HHV8 specific CD8 T cells between asymptomatic HHV8 infection and Kaposi sarcoma. Blood 2006;108:3871-80
- 175- Ceffa S., Buonomo E., Altan AM., Erba F., et al. Seroprevalence of HHV8 in a cohort of HIV-negative and HIV-positive patients in Mozambique. Ann Ig. 2007 Nov-Dec;19(6):519-23.
- 176- Toby Maurer., Maya Ponte., Kieron Leslie., HIVAssociated Kaposi's Sarcoma with a High CD4 Count and a Low Viral Load.N Engl J Med 2007; 357:1352-1353
- 177-Engels EA.,Biggar RJ., Marshall VA, et al. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma.AIDS. 2003 Aug 15;17(12):1847-51.

- 178- Melbye M., Cook PM., Hjalgrim H, et al.. Risk factors for Kaposi's-sarcoma-associated herpes virus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981–1996. *Int J Cancer* 1998;77:543-8.
- 179- Crum NF., Wallace MR., Stephan K., et al.. Correlates of human herpesvirus-8 seropositivity among U.S. military members recently infected with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 2003;30:713-8.
- 180- Smacchia C., Parolin A., Piselli P., et al. Infection with human herpesvirus type-8 among foreign female sex workers in Italy. *Infection* 2004;32:303-5.
- 181-Smith NA, Sabin CA, Gopal R, et al. Serologic evidence of human herpesvirus 8 transmission by homosexual but not heterosexual sex. *J Infect Dis* 1999;180:600-6.
- 182-Goedert JJ., Charurat M., Blattner WA., et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among HIV-1-infected pregnant women in the USA. *AIDS* 2003;17:425-33.
- 183-W Preiser., N I Szép., D Lang., H W Doerr., HF Rabenau. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus seroprevalence in selected german patients: evaluation by different test systems. *Med Microbiol Immunol* 2001 Dec;190(3):121-7
- 184- Spira TJ., Lam L., Dollard SC., et al. Comparison of serologic assays and PCR for diagnosis of human herpesvirus 8 infection. *J Clin Microbiol* 2000, 38(6):2174-2180
- 185- Rabkin CS., Schulz TF., Whitby D., et al. Interassay correlation of human herpesvirus 8 serologic tests. HHV-8 Interlaboratory Collaborative Group. *J Infect Dis* 1998, 178(2):304-309.
- 186- Chatlynne LG., Lapps W., Handy M., et al. Detection and titration of human herpesvirus 8 specific antibodies in sera from blood donors, acquired immunodeficiency syndrome patients, and Kaposi's sarcoma patients using a whole virus enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood* 1998, 92(1):53-58
- 187-Yu Y., Black JB., Goldsmith CS., et al. Induction of human herpesvirus-8 DNA replication and transcription by butyrate and TPA in BCBL-1 cells. *J Gen Virol* 1999, 80(Pt 1):83-90