

سرواپیدمیولوژی ویروس هرپس هشت انسانی (HHV-8) در اهداکنندگان خون بیماران همودیالیزی و افراد HIV مثبت در شهر تهران

دکتر احمد قره باغیان: استادیار، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران - نویسنده رابط: gharebaghian@ibto.ir
اعظم زغل: کارشناس ارشد، گروه هماتولوژی و بانک خون، بیمارستان امام خمینی (ره)
دکتر محمد فرهادی لنگرودی: استادیار، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
دکتر غریب کریمی: استادیار، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
دریافت: ۱۳۸۴/۳/۳۱ پذیرش: ۱۳۸۵/۳/۱۶

چکیده:

زمینه و هدف: ویروس هرپس مرتبط با سارکوم کاپوسی (KSHV) که به عنوان ویروس هرپس هشت انسانی (HHV-8) نیز شناخته می شود، عامل بیماری سارکوم کاپوسی است و ارتباط آن با چند بیماری دیگر نیز مطرح می باشد. این ویروس از راه های مختلفی مانند تماس جنسی، بزاق و خون منتقل می شود و ممکن است استفاده از فرآورده های خون نیز یکی از راههای انتقال ویروس باشد. به منظور بررسی میزان شیوع آنتی بادی بر علیه این ویروس این مطالعه برای اولین بار در کشور در جمعیت اهداکنندگان خون به ظاهر سالم، بیماران HIV مثبت و بیماران همودیالیزی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه که به روش مشاهده ای - تحلیلی بود، آنتی بادی های ضد HHV-8 در سرم ۱۱۸ بیمار همودیالیزی، ۳۵ فرد HIV مثبت و ۲۵۶ اهداکننده به ظاهر سالم خون به روش ELISA بررسی شدند و نتایج مثبت ELISA با روش ایمونوفلوروسنس غیر مستقیم مورد تأیید قرار گرفت. نمونه هایی که دارای نتایج مثبت در هر دو روش بودند به عنوان مثبت تلقی شدند.

نتایج: فراوانی نسبی آنتی بادی تأیید شده در بیماران همودیالیزی ۱۶/۹٪، در افراد HIV مثبت ۴۵/۷٪، و در اهداکننده خون ۲٪ بود. در بیماران همودیالیزی اختلاف معنی داری بین وجود آنتی بادی و تزریق خون ($p=0/36$) و تعداد واحدهای تزریق شده خون ($p=0/73$) مشاهده نشد. در جمعیت اهداکنندگان خون نیز بین وجود آنتی بادی و جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p=0/24$). بین حضور آنتی بادی و گروه سنی جمعیت های شرکت کننده در این مطالعه ارتباط مثبت و ضعیفی مشاهده شد ($p=0/01$)

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که شیوع سرمی HHV-8 در اهداکنندگان خون به عنوان افراد به ظاهر سالم کمتر از سایر مطالعات و در مواردی مطابق با شیوع در سایر کشورها است. درصد بالای وجود آنتی بادی در بیماران HIV مثبت می تواند ناشی از وجود رفتارهای پر خطر در این گروه از بیماران و مواجهه مکرر آنها با عامل بیماری زا باشد. همچنین وجود درصد بالاتر آنتی بادی های ضد HHV-8 در بیماران همودیالیزی در مقایسه با اهداکنندگان خون به ظاهر سالم می تواند ناشی از فرآیند دیالیز باشد که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: KSHV, HHV-8, سارکومای کاپوسی، همودیالیز، اهداکنندگان خون، HIV

مقدمه:

علاوه بر سارکوم کاپوسی به عنوان عامل بیماری لنفوم افیوژن اولیه (Primary Effusion Lymphoma, PEL) و multicentric castleman Disease (MCN) نیز مطرح

ویروس هرپس مرتبط با سارکوم کاپوسی در سال ۱۹۹۴ در بیماران مبتلا به سارکوم کاپوسی توسط Chang و همکارانش شناسایی شد. این ویروس

روش کار:

جمعیت تحت مطالعه: ۲۵۶ اهداکننده خون از ۵ مرکز انتقال خون در سطح شهر تهران، بطور تصادفی به روش آسان انتخاب شدند. ۱۱۸ نمونه از بیماران همودیالیزی که طی سال ۱۳۸۳ به بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه می کردند به روش تصادفی آسان انتخاب شدند.

در مورد افراد HIV مثبت، ۳۵ نمونه از افرادی که در طی مرداد ۸۲ تا خرداد ۸۳ به بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده و دارای نتیجه آزمایش تأییدی مثبت HIV بودند، بشکل تصادفی آسان انتخاب شدند.

روش های سرولوژیک: برای تشخیص و ردیابی HHV-8، روشهای متنوعی مانند روشهای سرولوژیک و PCR وجود دارد. بر اساس مطالعات انجام شده، برای پژوهشهای اپیدمیولوژیک، بهترین راهکار روش سرولوژیک است که البته حساسیت این روشها یکسان نیست و اختلاف زیادی بین نتایج و آمارهای بدست آمده از آنها دیده می شود (Hoffman L.J. et al. 2004; Chatlyne L.G. et al. 1998; Ablashi D.V. et al. 1999). مشکلی که در استفاده از روشهای سرولوژی وجود دارد، فقدان پانل های سرم مرجع بین المللی و استاندارد طلایی (Gold standard) آن می باشد (Ablashi D. et al. 1999). همچنین روشهای رایج برای شناسایی آنتی بادیهای ضد HHV-8 دقت لازم را در موارد بدون علامت (Asymptomatic) ندارد که این موارد با روشهایی که اسیدنوکلئیک یا پروتئینهای ویروسی را ردیابی می کنند شناسایی شده، برای پی بردن به روش انتقال ویروس و اثبات ارتباط ایجاد بیماریها مرتبط و HHV-8 از روشهای کیفی، و برای غربالگری، کنترل و بررسی سیر بیماری روشهای کمی مفید است (Tedeschi R. et al. 2002; Suchankova A. et al. 2003).

در این مطالعه روش بررسی آزمایشگاهی، ELISA بود که نتایج مثبت آن با روش تأییدی IFA مورد ارزیابی و تأیید قرار گرفت. کیت ELISA پپتیدی HHV-8 بکار رفته در مطالعه بر پایه ترکیبی از پپتیدهای ایمونو دو مینانت بوده و آنتی بادی های IgG

می باشد. راه اصلی انتقال KSHV از طریق تماس جنسی در مردان هم جنس باز است ولی انتقال از راههای غیر جنسی نیز مطرح می باشد. مواردی از انتقال بین اعضای یک فامیل نیز به اثبات رسیده است. انتقال از طریق بزاق، پیوند اعضای توپر و مادر به نوزاد نیز گزارش شده است. به نظر می رسد میزان انتقال از طریق فرآورده های خون اندک باشد (Kenneth M. 2005). بین ۲ تا ۱ درصد اهداکنندگان خون به ظاهر سالم در نظر آنتی بادی HHV-8 مثبت هستند؛ در حالی که فراوانی آنتی بادی در مردان آلوده به HIV، ۳۵ تا ۳۰ درصد و در زنان آلوده به HIV حدود ۴ درصد بوده است (Martin S. et al. 2005).

شیوع عفونت در جمعیت عادی در مناطق مختلف جهان متفاوت است. در ناحیه زیر صحرای آفریقا بیشترین میزان عفونت دیده می شود؛ در این مناطق تا حدود ۵۰٪ جمعیت آلوده هستند. شیوع سرمی در منطقه مدیترانه در حدود ۱۰٪، در ایالات متحده و اروپای شمالی در حدود ۵٪ و در ژاپن فقط ۰/۲٪ می باشد. بر خلاف جمعیت عادی حدود ۱۰۰-۹۰ درصد افراد مبتلا به سارکوم کاپوسی آزمایش سرمی مثبت دارند (Dharam V. et al. 2002, Kennt M. 2005, Martin S. et al. 2005).

با توجه به این که این ویروس، قابلیت انتقال از طریق خون را دارد و هم چنین ژنوم ویروس در سلولهای تک هسته ای خون محیطی افراد ناقل یافت می شود (Whitby D. et al. 1995) و از سوی دیگر، در کشور ما آمار دقیقی از شیوع این ویروس در افراد سالم جامعه و همچنین افراد دارای رفتارهای پرخطر وجود ندارد، این مطالعه برای اولین بار در کشور به منظور بررسی شیوع آنتی بادی این ویروس در جمعیت اهداکننده خون به عنوان افراد به ظاهر سالم، بیماران همودیالیزی که تحت تزریق مکرر خون هستند و افراد HIV مثبت که به عنوان افراد دارای رفتارهای پرخطر تلقی می شوند، انجام شد.

فلورسنت از سلولهای آلوده شده به عنوان واکنش منفی تلقی می شد.

روش های آماری: داده ها پس از جمع آوری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و از آنجا که متغیرها از نوع کیفی بودند، از آزمون های آماری Chi-square و آزمون دقیق فیشر (با سطح اطمینان ۹۵ درصد) جهت بررسی آماری استفاده شد.

نتایج:

از ۲۵۶ اهدا کننده، ۲۸ نفر با روش ELISA مثبت شدند که از این تعداد، ۵ نمونه (۰/۰۳-۰/۰۳ CI، ۰/۹۵=۰/۰۳) IFA مثبت بودند که چهار نفر از آنها مرد و یک نفر زن بود. از ۳۵ فرد HIV مثبت تحت مطالعه، ۲۸ نفر آزمایش ELISA مثبت داشتند که از این تعداد، ۱۶ نفر (۰/۶۲-۰/۲۹، CI، ۰/۹۵=۰/۴۵/۷) IFA مثبت و همگی مذکر (P=۰/۴۸) بودند. اختلاف معنی داری بین جنس و وجود آنتی بادی ضد HHV-8 در این دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۲۴، P=۰/۴۸).

از ۱۱۸ بیمار همودیالیزی، ۳۸ نفر با روش ELISA مثبت شدند که از این تعداد، ۲۰ نفر (۰/۲۳-۰/۱۶/۹، CI، ۰/۹۵=۰/۱) IFA مثبت داشتند، که ۸ نفر از آنها مرد و ۱۲ نفر زن بودند. با بررسی نتایج، اگر چه در صد مثبت زنان در این جمعیت تحت مطالعه بیشتر از مردان بود، ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری بین جنس و مثبت شدن نتیجه آزمایش دیده نشد (P=۰/۱۹). بیماران همودیالیزی از نظر داشتن سابقه تزریق خون مورد ارزیابی قرار گرفتند و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین سابقه تزریق خون و مثبت شدن وجود آنتی بادی ضد HHV-8 مشاهده نشد (P=۰/۳۶). همچنین این بیماران بر اساس تعداد واحدهای خون دریافت شده به ۳ گروه تقسیم شدند، گروه اول بیمارانی که هیچ فرآورده خونی دریافت نکرده بودند، گروه دوم بیمارانی که بین ۱ تا ۵ واحد فرآورده خونی دریافت کرده بودند و گروه سوم، بیمارانی که ۶ واحد یا بیشتر فرآورده خونی دریافت کرده بودند. با بررسی نتایج، از نظر آماری اختلاف معنی داری بین تعداد واحدهای

بر علیه آنتی ژنهای لیتیک را در سرم یا پلاسما انسانی بطور کیفی ارزیابی می کرد. کیت IFA نیز بر پایه رده سلولی بود که آنتی ژنهای لیتیک را عرضه می کرد و اجازه میداد که آنتی بادهای ضد پروتئینهای لیتیک ویروسی ردیابی شوند. ظهور آنتی بادهای ضد آنتی ژنهای لیتیک مقدم بر ظهور آنتی بادهای ضد آنتی ژنهای نهفته (Latent) است؛ به همین علت، روشهایی که بر پایه آنتی ژن لیتیک هستند در ارزیابیها دارای حساسیت بیشتری می باشند (TEDESCHI R. et al. 2002; Cannon M.J. et al. 2001; Suchankova A. et al. 2003).

روش ELISA با استفاده از کیت تجاری (Biotrin, Ireland) مبتنی بر تجسس آنتی بادی IgG تولید شده بر علیه پپتیدهای لیتیک ویروس HHV-8 انجام شد و نتایج با ELISA Reader در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شدند. برای تفسیر نتایج و تعیین حضور یا فقدان آنتی بادی Anti- HHV-8 (IgG) از کالیبراتور Cut off استفاده شد. مقدار جذب نوری (Cut off) جمع، و میانگین جذب نوری محاسبه شده به عنوان ارزش C.O.C (cut off Calibrator) استفاده گردید. نمونه های با جذب نوری بیشتر یا مساوی C.O.C×۰/۸، نمونه های منفی یا بدون واکنش محسوب شدند و نمونه های با جذب نوری کمتر یا مساوی C.O.C×۰/۲ به عنوان نمونه های مشکوک محسوب و مجدداً مورد آزمایش قرار می گرفتند. اگر نتیجه آزمایش دوباره مشکوک بود، نتیجه نهایی منفی در نظر گرفته می شد.

نمونه هایی که جذب نوری بالاتر از C.O.C×۱/۲ داشتند به عنوان نمونه های مثبت یا واکنش دهنده برای Anti HHV-8 (IgG) محسوب می گشتند که روش IFA با استفاده از کیت بیوترین تجاری (Biotrin, Ireland) برای تأیید نتایج ELISA بکار رفت و در صورت وجود آنتی بادی بر علیه HHV-8 یک واکنش فلورسانس سبز روشن (apple green) دیده می شد که به کمک میکروسکوپ فلورسنت بررسی گردید.

درجه واکنش فلورسانس با معیار شدت نور به ترتیب، ۴+ برای درخشنده، ۳+ برای شفاف، ۲+ برای متوسط و ۱+ برای ضعیف بود. عدم رنگ آمیزی

زمینه ساز بیماری آنان باشد بسیار بالاتر از سایر گروه ها است. نکته دیگری که در یافته های ما حائز اهمیت است، عدم وجود ارتباط آماری بین سابقه تزریق خون و تعداد واحدهای تزریق شده در گروه بیماران در معرض تزریق مکرر خون است.

میزان شیوع سرمی HHV-8 در جمعیت به ظاهر سالم کشورهای مختلف با توجه به روس سرولوژی بکار رفته و منطقه جغرافیایی مورد مطالعه متفاوت است. مطالعه انجام شده در آمریکا توسط Chatlyne و همکاران در سال ۱۹۹۸ شیوع سرمی آنتی بادی های ضد HHV-8 را در اهداکنندگان خون، ۱۱٪ نشان داد (Chatlyne L.G. et al. 1998). در تحقیق انجام شده توسط Ablashi و همکاران در سال ۱۹۹۹ میزان آن را در کشورهای آفریقایی و حوزه دریای کارائیب ۵/۲٪ (Ablashi D.V. et al. 1999) و در مطالعه Hoffman و همکاران در سال ۲۰۰۴ شیوع این آنتی بادی ها در اهداکنندگان خون آمریکایی ۵/۱۱٪ گزارش شد (Hoffman L.J. et al. 2004). در برخی مقالات برای مقایسه شیوع سرمی آنتی بادی بر علیه HHV-8 بیماران و افراد سالم از جمعیت نرمال به جای اهداکنندگان استفاده شده است، به گونه ای که شیوع سرمی آنتی بادی علیه ویروس HHV-8 در جمعیت نرمال هند ۴٪ (Ablashi D.V. et al. 1999)، چکسلواکی ۲/۴٪ (۸)، مالتی ۴/۴٪ (Ablashi D.V. et al. 1999)، آلبانی ۲۰٪ (Graffeo R. et al. 2002)، زامبیا ۳۷/۵٪ (Ablashi D.V. et al. 1999) و غنا ۴۱/۹٪ (Ablashi D.V. et al. 1999) بدست آمده است. همچنین شیوع سرمی آن در جمعیت اهداکنندگان خون مورد مطالعه در کشور ترینیداد ۱/۳٪ (Ablashi D. et al. 1999)، تایوان ۳٪ (Hsu Y.H. et al. 2002)، برزیل ۲/۸٪ (Perez C. et al. 2002)، آرژانتین ۴٪ (۱۳)، اوگاندا ۴۰٪ (Hladik W. et al. 2003) و تانزانیا ۴۸٪ (Enbom M. et al. 2003) مشاهده شده است. همانگونه که ملاحظه می شود میزان شیوع سرمی آنتی بادی علیه ویروس HHV-8، چه در

خون دریافت شده و مثبت شدن IFA مشاهده نشد ($p=0/۷۳$).

از مجموع ۴۰۹ نمونه مورد مطالعه در این پژوهش، ۴۱ نمونه با هر دو روش IFA و ELISA مثبت ارزیابی شدند. در واقع، ۱۰٪ از کل نمونه های مورد مطالعه دارای آنتی بادی ضد HHV-8 بودند. ارتباط بین مثبت شدن IFA با جنسیت از طریق آزمون مجذور کای بررسی گردید که ارتباط معنی داری وجود داشت ($P=0/01$, $X^2=6/5$).

زمانیکه جمعیت های مختلف تحت مطالعه در این تحقیق به ۴ گروه سنی: زیر ۲۰ سال، ۲۱-۴۰، ۴۱-۶۰ و ۸۰ تا ۶۱ سال تقسیم و موارد مثبت IFA در هر گروه بررسی شد، اختلاف معنی داری بین گروه های سنی مشاهده گردید ($P=0/039$, $X^2=8/30$)، به طوری که بیشترین موارد مثبت در گروه سنی ۲۱-۴۰ سال بود.

بحث:

بیماری هایی که توسط خانواده ویروس های هرپس ایجاد می شود شایع است و به خصوص، در افراد دچار اختلال ایمنی باعث عوارض جدی می شوند. عفونت با ویروس هرپس مرتبط با سارکوم کاپوسی (KSHV) در افرادی که دچار اختلال ایمنی نیستند اغلب بدون علامت است و اختلالات نئوپلاستیک فقط پس از ایجاد ایمنی ایجاد می شود (Kenneth M. 2005). با توجه به متفاوت بودن شیوع عفونت در مناطق مختلف جهان و اهمیت اطلاع از شیوع سرمی آن در رابطه با طب انتقال خون، این تحقیق که اولین مطالعه کشوری به منظور بررسی میزان فراوانی آلودگی به HHV-8 است، در سه جمعیت مختلف شامل اهداکنندگان به ظاهر سالم خون، بیماران همودیالیزی و افراد HIV مثبت انجام شد. نتایج ما نشان داد که شیوع کلی آنتی بادی تأیید شده ضد HHV-8 در گروه های تحت مطالعه این پژوهش ۱۰ درصد می باشد. وجود فراوانی ۲٪ در اهداکنندگان به ظاهر سالم خون به عنوان نمونه ای از جمعیت عمومی و افزایش موارد مثبت در گروه سنی ۲۱-۴۰ سال از نکات قابل توجه است. هم چنین مطالعه ما نشان داد که میزان شیوع در افرادی که رفتارهای پر خطر می توان

بررسی علت بیشتر شیوع سرمی آنتی بادی ضد HHV-8 در آنان انجام شود.

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان دهنده وجود فراوانی قابل توجه آنتی بادی HHV-8 در بیماران HIV مثبت و همودیالیزی است و از سوی دیگر مبین این واقعیت است که مصرف خون های اهدایی در بیماران همودیالیزی به عنوان عامل خطر انتقال ویروس محسوب نمی شوند. با توجه به نتایج بدست آمده در بیماران همودیالیزی، جهت مشخص شدن علت آن در انجام مطالعات اختصاصی در این گروه از بیماران ضرورت دارد.

تشکر و قدردانی:

این تحقیق با حمایت های مالی مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران انجام و کارهای عملی آن نیز در همین مرکز و آزمایشگاه های تشخیص طبی پایگاه منطقه ای آموزشی و سازمان انتقال خون استان تهران به انجام رسیده است که از همکاری تمامی این عزیزان تشکر و قدردانی می گردد. همچنین جای دارد از تمامی پرسنل محترم پایگاه منطقه ای آموزشی سازمان انتقال خون استان تهران، بخش های دیالیز و عفونی بیمارستان امام خمینی (ره) که در جمع آوری نمونه ما را یاری دادند، تشکر و سپاسگزاری نمایم.

جمعیت عمومی و چه اهداکنندگان، در کشورهای افریقایی به مراتب بیشتر از سایر مناطق می باشد.

میزان شیوع ۲٪ در جمعیت اهداکننده به ظاهر سالم، مراجعه کننده به مراکز انتقال خون شهر تهران، در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده از کشورهای مختلف کمتر است و تنها از آمار بدست آمده از کشور ترینیداد بیشتر و تقریباً برابر با آمار کشورهای برزیل، چکسلواکی و تایوان می باشد (Enbom Hladik W. et al. 2003 M. et al. 2002 Perez C. et al. 2004; Hsu Y.H. et al. 2002; Graffeo R. et al. 2003, Ablashi ;Suchankova; A. et al.2003 (D.V. et al. 1999, اهداکننده خون را در گروه سنی ۶۵-۱۷ سال، می توان به عنوان نمونه ای از جمعیت نرمال کشور به حساب آورد، شیوع دو درصدی در اهداکنندگان می تواند نشانگر میزان شیوع در جمعیت عمومی کشور باشد.

تعداد بیماران همودیالیز شرکت کننده در این مطالعه، ۱۱۸ نفر بود که ۱۶/۹٪ از آنها از نظر آنتی بادی ضد HHV-8، مثبت بودند. اگر چه موارد مثبت در زنان تحت همودیالیز بیشتر از مردان بود، اما از نظر آماری اختلاف معنی داری بین جنس و نتیجه مثبت IFA در این گروه مشاهده نشد ($P=0/19$). همچنین نتایج نشان داد که بین انتقال خون و مثبت شدن IFA، و بین تعداد واحدهای خون تزریق شده و مثبت شدن IFA اختلاف معنی دار وجود ندارد (به ترتیب، $P=0/36$ و $P=0/73$). با توجه به شرایط خاص بیماران همودیالیزی و سیر بیماری آنان لازم است مطالعات بیشتری در خصوص

References:

- Ablashi D.V., Chatlyanne L.G., Whitman J.E. and Jr, Cesarman E. (2002) Spectrum of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus or Human Herpesvirus 8, Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. **15**(3): 439-464.
- Ablashi D., Chatlyanne L., Cooper H., Thomas D., Yadav M. and Norhanom A.W. (1999) Seroprevalence of human herpesvirus 8 (HHV-8) in Countries of Southeast Asia compared to the United States, the Caribbean and Africa. *Br.J.Cancer*. **81**(5): 893-897.
- Cannon M.J., Dollard S.C., Smith D.K., Klein R.S., Schuman P. and Rich D.J. (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.
- Chatlyanne L.G., Lapps W., Hardly M., Huang Y.O., Massod R. and Hamilton A.S. (1998) Detection and titration of human herpesvirus-8 specific antibodies in sera from blood donors, aquaired immunodeficiency syndrom patients, and kaposi's sarcoma patients using a whole virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Blood*. **92**(1): 53-58.
- Elservier-churchil livengstone (2005) 1827-1828.
- Enbom M., Urassa W., Massambu C., Thorstensson R., Mhalu F. and Linde A. (2002) Detection of human herpes virus 8 DNA in serum from blood donors with HHV-8 antibodies indicates possible bloodbourne virus transmission. *J Med Virol*. **62**(1):264-267.
- Graffeo R., Ranno S., Marchetti S., Capodicasa N., Schito A.M. and Fuga L. (2003) HHV-8 seroprevalence and transmission within Albanian family groups. *New Microbiol*. **26**(1):1-6.
- Hladik W., Dollard S.C., Downing R.G., Kataaha P., Pellete P.E. and Karon J.M. Kaposi's sarcoma in Uganda: risk factors for human herpesvirus 8 infection among blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **33**(2): 206-210.
- Hoffman L.J., Bunker C.H., Pellett P.E., Trump D.L., Patrick A.L. and Dollard S.C. (2004) Elevated seroprevalence of human herpesvirus 8 among men with prostate cancer. *J. Infect. Dis*. **189**(1): 15-20.
- Hsu Y.H. Lin D.Y. and Liou H.H. (2002) Human herpesvirus-8infection in hemodialysis patients from eastern Taiwan-Huaien. *Kaohsiung J Med Sci*. **18**(8):393-396.
- Kenneth M., Kaye, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in: Mandell, Douglas, Bennetts-principles and practice of infections disease. 6th ed.
- Martin S. (2005) Hirsch Cytomegalovirus and human Herpesvirs types 6,7 and 8 in: Kasper, Braunwald, Fauci. *Harrisons Princeples of internal medicine 16th ed* New York megrow-Hill. 1052, 1098
- Perez C., Tous M., Gallego S., Zala N., Rabinovich O. and Gabiero S. (2004) Seroprevalence of human herpesvirus - 8 in blood donors from different geographical regions of Argentina, Brazil, and Chile. *J Med Virol*. **72**(4): 661-667.
- Suchankova A., Stankova M., Roubalova K., Vadasova J. and Bruckova M. (2003) Seroprevalence of HHV-8 antibodies among the general population and HIV positive persons in the Czech Republic. *J Clin Virol*. **28**(1):70-76.
- Tedeschi R., Dillner J. and Paoli P. (2002) Laboratory diagnosis of human hepesvirus 8 infection in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **21**(12): 831-844.
- Whitby D., Howard M.R., Tenat-Flowers M., Brink N.S., Copas A. and Boshoff C. (1995) Detection of kaposi's sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to kaposi sarcom. *Lancet*. **346**: 799-800.