

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

118466

ELAZIĞ YÖRESİNDE  
EPSTEİN-BARR VIRÜSÜ  
SEROPREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

118466

Dr. Aydın ÖZKAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ELAZIĞ-2002

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ**

**DEKAN**

*S. Sırrı KILIÇ*

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ**

**İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı Başkanı**

*S. Sırrı KILIÇ*

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

*Ahmet KALKAN*

**Doç. Dr. Ahmet KALKAN**

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Ayhan AKBUĞUT

Doç. Dr. Ahmet KALKAN

Yrd. Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Yrd. Doç. Dr. Süleyman AKARSU

*Ahmet KALKAN*  
Doç. Dr. Ahmet KALKAN  
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**Doç. Dr. Ahmet KALKAN**

Doğ. No: E-01026

İmza No: 249

*Ahmet KALKAN*  
Yrd. Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN  
İnfeksiyon Hastalıkları ABD  
Öğretim Üyesi

Dr. Sırrı KILIÇ

İmza No: 249-2422

*En zor günlerimde maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen ve  
beni mesleğime tekrar kazandıran  
Sayın hocam Prof.Dr. S. Sırrı KILIÇ'a  
en içten minnet duygularıyla...*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yıllarım boyunca hoşgörü, yakın ilgi ve her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm başta Sayın hocam Prof.Dr. S. Sırrı KILIÇ olmak üzere, Sayın tez hocam Doç.Dr. Ahmet KALKAN'a, Sayın hocam Prof.Dr. Süleyman FELEK'e, Sayın hocam Prof.Dr. Ayhan AKBULUT'a ve Sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Kudbettin DEMİRDAĞ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte acı tatlı günleri hep beraber paylaştığımız kıymetli ağabeyim Uzm.Dr. İlhami ÇELİK'e, çok değerli dostum Uzm.Dr. Mehmet ÖZDEN'e, her zaman yardımını ve desteğini gördüğüm canım kardeşim Dr. Mustafa CİHANGİROĞLU'na, ayrıca bana gösterdikleri dostluk ve ilgi için Dr. Affan DENK'e, Dr. Pınar YÜCE'ye ve Dr. Erol SEVİM'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yanımda olan ve gece gündüz demeden yardımlarını esirgemeyen personellerimiz, başta Mustafa ŞEKER ve Ahmet DERE olmak üzere Osman KAR'a, Alaattin CEVHER'e, Mehmet YILDIZ'a, Emin ÖZBAL'a en derin sevgilerimi sunarım.

Tezimin yazım ve basımındaki yardımlarından dolayı klinik sekreterimiz Hıdır SEÇGİN'e teşekkürlerimi bildiririm.

Tezimin kan örnekleri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hemşire hanımlar; Raziye ARAR'a, Derya ERDOĞAN'a, Ayşe KURŞUN'a, Gülay YILDIZ'a, Fatma YILDIRIM'a, Mehtap ÇELİK'e, Fatma TÜRKMEN'e şükranlarımı bildiririm.

Ayrıca tezimin laboratuvar çalışması aşamasında emek veren hemşire hanımlar; Semra BOYRAZLI'ya, Gülten BAYRAKTAR'a, Hacer ERGÜVEN'e ve Sabahat SOLMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım ve en zor günlerimde beni yalnız bırakmayan kötü gün dostlarım Ahmet ALTUNBULAT'a ve Macit BARIŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında beni sabırla destekleyen eşim Nursema'ya en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GENEL BİLGİLER	4
3.1. Epstein-Barr virüsü	4
3.1.1. Tarihçe	4
3.1.2. Viroloji	5
3.2. Patogenez ve İmmünite	7
3.3. Epidemiyoloji	9
3.4. Klasik İnfeksiyöz Mononükleoz	11
3.4.1. Semptomlar	12
3.4.2. Belirtiler	13
3.4.3. Komplikasyonlar	13
3.4.5. Ayırıcı Tanı	15
3.4.6. Küçük Çocuklarda İnfeksiyöz Mononükleoz	15
3.5. Kronik veya Persistan EBV İnfeksiyonu	16
3.6. Atipik Primer EBV İnfeksiyonu	17
3.7. EBV ve Lenfoproliferatif Hastalıklar	17
3.8. Konjenital EBV İnfeksiyonu	22
3.9. Laboratuvar	22
3.9.1. Hematolojik Bulgular	22
3.9.2. Heterofil Antikorlar	23
3.10. Serolojik Testler	25
3.11. EBV'nin Saptanmasına Yönelik Yöntemler	27
3.12. Tedavi	28
3.13. Cerrahi Tedavi	29
3.14. Korunma	30
3.14.1. Genel Önlemler	30
3.14.2. İmmünizasyon	30
4. GEREÇ VE YÖNTEM	31
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	48
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZGEÇMİŞ	58

## **KISALTMALAR**

<b>BL</b>	:	Burkitt lenfoma
<b>EBNA</b>	:	Epstein-Barr virüsü nükleer antijeni
<b>EBV</b>	:	Epstein-Barr virüsü
<b>EMA</b>	:	Erken membran antijeni
<b>INF</b>	:	İnterferon
<b>İM</b>	:	İnfeksiyöz mononükleoz
<b>KYS</b>	:	Kronik yorgunluk sendromu
<b>LYDMA</b>	:	Lenfosit-detected membran antijeni
<b>MA</b>	:	Membran antijeni
<b>NPC</b>	:	Nazofaringeal karsinoma
<b>PAA</b>	:	Fosfonoasetik asit
<b>SED</b>	:	Sosyoekonomik durum
<b>TP</b>	:	Terminal Protein
<b>VCA</b>	:	Viral kapsid antijeni

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo-1	: İnfeksiyöz mononükleoz semptomları	12
Tablo-2	: EBV infeksiyonlarının klinik tipleri	19
Tablo-3	: Tümörlerde EBV gen ekspresyonu	19
Tablo-4	: EBV ilişkili hastalıklar	22
Tablo-5	: EBV ile ilişkili durumlarda serolojik profiller	27
Tablo-6	: Yaş gruplarına göre erkek-kadın oranları	34
Tablo-7	: Yaş gruplarına göre EBV VCA pozitiflik oranları	36
Tablo-8	: Yaş gruplarına göre EBV VCA IgG değerleri	36
Tablo-9	: Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar	38
Tablo-10	: Gelir düzeyine göre kişilerin dağılımı	39
Tablo-11	: Gelir düzeylerine göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	39
Tablo-12	: Toplu yaşam yerlerinde bulunmaya göre kişilerin dağılımı	40
Tablo-13	: Toplu yaşam yerlerine göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	41
Tablo-14	: Kan nakli yapılmasına göre kişilerin dağılımı	42
Tablo-15	: Kan nakli yapılmasına göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	42
Tablo-16	: Yaşadığı evde bulunan birey sayısına göre kişilerin dağılımı	43
Tablo-17	: Birey sayısına göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	44
Tablo-18	: Cinsiyete göre kişilerin dağılımı	45
Tablo-19	: Cinsiyete göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	45
Tablo-20	: Eğitim durumuna göre kişilerin dağılımı	46
Tablo-21	: Eğitim düzeyine göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları	47

## **ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil-1</b>	: Absorban değerlerinin değerlendirilmesi	33
<b>Şekil-2</b>	: Yaş grupları ortalamalarının dağılımı	35
<b>Şekil-3</b>	: Yaşlara göre EBV VCA IgG düzeyi eğrisi	38
<b>Şekil-4</b>	: Yaş gruplarına göre EBV VCA IgG düzeyleri	40
<b>Şekil-5</b>	: Gelir düzeyi gruplarına göre EBV VCA IgG değerleri	41
<b>Şekil-6</b>	: Toplu yaşam yerlerinde bulunmasına göre EBV VCA düzeyleri	41
<b>Şekil-7</b>	: Kan nakli yapılmasına göre EBV VCA düzeyleri	46
<b>Şekil-8</b>	: Birey sayısına göre EBV VCA IgG düzeyleri	48
<b>Şekil-9</b>	: Cinsiyete göre EBV VCA IgG düzeyleri	50
<b>Şekil-10</b>	: Eğitim düzeyine göre EBV VCA IgG düzeyleri	52



## 1- ÖZET

Bu çalışmada, bölgemizdeki Epstein-Barr virüsü (EBV) seropozitifliği ve seropozitifliği etkileyen epidemiyolojik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Elazığ il merkez ve çevre yerleşim birimlerinde yaşayan toplam 540 kişi alındı. Bu kişilerin serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum örneklerinde EBV viral kapsid antijenine (VCA) karşı IgG antikorları ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Çalışılan 3 serum örneğinde EBV VCA IgG negatif olarak, geriye kalan 537 serum örneğinde EBV VCA IgG antikor pozitif olarak sonuçlandı. İlk iki yaş grubunda % 96.2 oranında seropozitiflik saptandı. İlk 10 yaşta seropozitiflik %97.5 olarak bulundu. Tüm yaş gruplarındaki seropozitiflik oranı ise % 99.44 olarak saptandı. Seropozitiflik oranının sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam ve toplu yaşanan yerlerde bulunma gibi faktörlerden etkilenmediği ve bu gruplarda bulunan kişilerde %98.8-100 arasında değiştiği saptanmıştır. Yaş artışı, kalabalık ailede yaşam ve toplu yaşam yerlerinde bulunma ve gelir düzeyi düşüklüğü ile anti-VCA IgG antikor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ancak, cinsiyet, kan nakli yapılması ve eğitim durumu ile anti-VCA IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak; EBV infeksiyonlarının toplumumuzda yaygın olduğu, Elazığ yöresinde EBV infeksiyonunun yaşamın erken döneminde kazanıldığı görülmüştür. Bölgemizde, kalabalık aile, toplu yaşam ve düşük gelir düzeyinin EBV infeksiyonunun kazanılmasında önemli rol oynadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler :** Epstein-Barr virüsü, EBV VCA IgG, Seroprevalans, ELISA

## 2- ABSTRACT

In the present study, it was aimed to evaluate EBV (Epstein-Barr virus) seropositivity and the epidemiologic factors affecting this seropositivity. Totally 540 subjects who live in the center and around of Elazig were enrolled in the study. The sera were collected and stored  $-20^{\circ}\text{C}$  in deep freeze. IgG antibodies against viral capsid antigen of EBV was detected by ELISA.

Of the subjects, 3 had EBV VCA IgG negative. Whereas remaining 537 subjects were EBV VCA IgG seropositive. The proportion of 96.2% seropositivity was determined in 0-2 age group. When evaluated in all age groups, the proportion of seropositivity was 99.44%. Seropositivity was not affected by following factors; socioeconomic level, living in crowded family and being institutionalized. There was a positive correlation between the levels of anti-VCA IgG antibody including increased age, crowded life conditions, low socioeconomic level and being institutionalized ( $p < 0.05$ ). However no relationship between the level of anti-VCA IgG antibody and each of gender, blood transfusion and educational status ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, the present study suggests that EBV infection is prevalent and is acquired early ages in Elazig region. It has been considered that crowded family and life styles and low income status seem to be associated with acquiring EBV infection.

**Key words:** Epstein-Barr virus, EBV VCA IgG, Seroprevalance, ELISA

### 3- GİRİŞ

Epstein-Barr virüsü (EBV) herpesvirüs ailesinin üyesidir. Bu ajanla gelişen infeksiyonlar daha çok çocukluk döneminde asemptomatik olarak geçirilmekte, immün yetmezlikliler ve konjenital infeksiyon gibi bazı durumlarda ise ağır klinik tablolar oluşabilmektedir (85,89).

Birçok malign hastalıkta EBV-DNA'nın saptanması, bu hastalıkların patogeneğinde Epstein-Barr virüsünün rol oynadığını göstermektedir. EBV'nün etyolojik ajan olarak gösterildiği veya patogeneğinde rol oynadığı düşünülen hastalıkların en önemlileri; Burkitt lenfoma, nazofaringeal karsinoma, immün yetmezliklilerde ve AIDS'li hastalardaki lenfoproliferatif hastalıklar ve Hodgkin hastalığıdır (5,54,60).

Virüsün kazanılmasında ve klinik infeksiyonun gelişmesinde etkisi olan başlıca faktörler; yaş, kalabalık aile, kötü hijyen koşulları, konağın immün durumu, kan nakli, organ nakli ve cinsel temastır (11,88).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, yukarıdaki faktörlerin etkisiyle, farklı antikor sıklıkları bildirilmektedir. EBV'ne ait çalışmalarda genellikle 5 yaşın altındaki yüksek sosyoekonomik düzeyli çocuklarda sıklık %50 civarındayken, aynı yaşlardaki düşük sosyoekonomik düzeyli çocuklarda oran %90'ın üzerinde bulunmaktadır (18,86).

Bu çalışmada değişik yaş gruplarında EBV VCA IgG antikorları araştırılmıştır. Her yaş grubunda EBV VCA IgG düzeyleri ve bunu etkileyen faktörler incelenmiştir.

### **3- GENEL BİLGİLER**

Epstein-Barr virüsü, çocukluk çağında sık görülen infeksiyon etkeni olup patogenezi, oluşturduğu klinik tablolar, laboratuvar incelemeleri, tedavi ve profilaksi yaklaşımları ayrı başlıklar altında incelenmiştir.

#### **3.1. EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ**

Epstein-Barr virüsü (EBV) insan herpes virüslerinden biri olup (HHV-4) sık rastlanan ve genellikle erken çocukluk döneminde subklinik infeksiyona neden olan bir DNA virüsüdür (85,97). EBV, infeksiyöz mononükleozun etyolojik ajanıdır. Ve bunun yanında Burkitt lenfoma (BL) ile nazofaringeal karsinoma (NPC) dahil çeşitli tümörlerle birlikteliğine ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır (5,23,29,60).

##### **3.1.1. Tarihçe**

Yorgunluk, ateş, farenjit, lenfadenopati, splenomegali ve mononükleer lökositozla karakterize olan hastalık; ilk olarak 1889'da Pfeiffer tarafından glandüler ateş ve 1920'de Sprunt-Evans tarafından infeksiyöz mononükleoz (İM) olarak tanımlanmıştır (5,19,22,44). 1932'de Paul ve Bunnell, İM ile heterofil antikorların birlikteliğine dikkat çektiler. 1964'de Epstein ve arkadaşları, Burkitt tümör örneklerinin hücre kültürlerinde elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemelerde, bazı lenfoblastlarda herpesvirüs ailesine benzer viral partiküller saptadılar.1966'da Gertrude ve Henle, EBV olarak adlandırılan bu virüse karşı antikorların saptanması için immünfloresan antikor (İFA) testini geliştirdiler. 1968'de Henle, İM ve EBV'nün ilişkisini öne sürdü ve bu yaklaşım daha sonraki birçok araştırmacı tarafından da desteklendi (24,29).

### **3.1.2. Viroloji**

#### **3.1.2.1 Fiziksel Özellikler**

EBV, doku kültürlerindeki davranışına göre gama herpesvirüs grubundan olup diğer herpesvirüslerin karakteristik morfolojisini gösterir (23,95,99). Virionlar 180-200 nm çapındadır ve çift sarmallı DNA içeren santral kor (=nükleotid), ikozahedral kapsid ve konak hücre membranından kaynaklanan dış zar olmak üzere üç komponentten oluşurlar (5,54,89). Virionda genom lineer; latent olarak infekte hücrede ise sirküler bir plazmidir. Bazı hücrelerde EBV-DNA, konak hücre kromozomuna entegre olur (29,89).

EBV, Epstein-Barr virüsü nükleer antijeni-2 (EBNA-2) geninin sekans farklılığına göre A ve B (veya 1 ve 2) olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. Her bir tipin coğrafik davranış, doku tropizmi ve biyolojik davranış yönünden farklılıkları vardır. Virüsün A tipi daha yaygın olarak görülmektedir (38,54).

#### **3.1.2.2. Biyolojik Özellikler**

EBV, B lenfositlere, faringeal epitel hücrelerine ve tükürük bezi hücrelerine yerleşme eğilimi gösterir. EBV nükleik asit serileri; orofaringeal epitel hücrelerinde, parotis bezi kanalı epitelinde, servikal epitelde neoplastik dokularda (NPC, BL, timoma, immünosupressif hastalardaki B hücreli lenfomalarda) ve dolaşan B lenfositlerinde saptanmıştır (23,26).

EBV, B lenfositleri ve diğer hücreleri CD21 reseptörleri aracılığıyla infekte eder (11,26). Infekte hücrelerde litik veya latent infeksiyonla sonlanan olayları başlatır. Litik (prodüktif) siklusta B lenfositlerinin EBV ile infeksiyonu hücrenin ölümüyle sonlanır. Infekte hücrede eksprese olan ilk antijenler; Epstein-Barr virüsü nükleer antijeni (EBNA), erken membran antijeni (EMA) ve lenfosit-detected membran antijenidir (LYDMA) (85).

Bundan sonra iki erken antijen (EA) oluşur ve bunlar viral DNA sentezine neden olurlar. Viral DNA, viral kapsid antijeni (VCA) ve geç membran antijeni (LMA) oluşumunu yönetir. Sonunda virüs toplamı oluşarak hücre lizisine yol açar. Daha sık olarak ise latent infeksiyon oluşur (38).

Virüsle infekte B lenfositleri in vitro uygun koşullarda sınırsız replikasyona izin verirler ve bu lenfositler "transforme" (veya ölümsüz) olarak adlandırılırlar. Transforme lenfositlerde plazmidlere veya hücre DNA'sına lineer olarak entegre olmuş şekilde birçok viral DNA kopyaları bulunur. Eksprese edilen proteinler ise; EBNA-1,2,3, LMP-1 ve Terminal Proteindir (TP). Transforme hücrelerin bir kısmı yaşam boyu dolaşımında kalırken, bir kısmı T lenfositleri tarafından parçalanır, bir kısmı da spontan litik sıklusa girer. Parçalanan transforme lenfositlerden salınan antijenler, antikor cevabına neden olurlar (26,29,85,89).

Latent EBV, konak B hücrelerinin bazı kimyasal maddelerle veya yüzey immünoglobulinlerine karşı olan antikorlarla karşılaşması sonucu uyarılır. Bu uyarıdan sonra EBV'nün çok erken proteini (EBV-BZLF-1) aktive olur. Bu proteinin ekspresyonu, viral replikasyondan sorumlu olan EA ve VCA üretimine yol açarak hücreyi, yeni virionlar üretimi ve konak hücre yıkımıyla sonuçlanacak olan litik sıklusa sokar. Latent olarak infekte hücrenin yeniden litik sıklusa girmesi EBV infeksiyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanır. Transforme B lenfositlerinde viral antijenler yanında immünoglobulinler (Ig) de sentezlenip salınır. Bu olay T hücrelerinden bağımsız olup başlıca IgM, ayrıca IgG ve IgA da üretilir (38,54).

EBV-transforme lenfoblastoid hücre serilerinin B hücre büyüme faktörü aktivitesi gösterdiği ve böylece B hücrelerinin kendiliğinden proliferasyonuna izin verdiği saptanmıştır. Bu bağımsız büyüme için gereken majör büyüme faktörlerinden birisi CD23/Blast-2 molekülüdür. Ayrıca son yıllarda gösterilen ve insan interlekin-10'a (IL-10) çok benzeyen, transforme hücrelerde erken dönemde eksprese edilen viral BCRF-1 (veya viral IL-10) güçlü bir B hücre büyüme faktörüdür. Viral IL-10'un transformasyonunun başlangıcı ve devamında kritik bir rolü olduğu düşünülmektedir (26,29,38,54).

Asiklovir ve diğer antiviral nükleotid analoglara duyarlı olan infeksiyonun litik evresi olup bunun nedeni timidin kinaz ve viral DNA polimerazın sadece bu evrede eksprese edilmesidir (5,11,26,89).

### 3.2. Patogenez ve İmmünite

EBV infeksiyonunun olağan giriş yolu orofarinkstir. Bulaşmada tükürükle temas önemlidir. EBV infeksiyonuna karşı savunma mekanizmaları mukus, epitelyal dokular, infekte hücreden interferon (INF) salınması, natürel killer (NK) aktivitesi, sitotoksik T hücreleri ve nötralizan antikordır. Orofarinkse gelen virüs, buradaki lenfoid dokularda bulunan B lenfositlerini infekte eder. 30-50 gün süren kuluçka döneminde lenforetiküler sistemde viral replikasyon ve disseminasyon olur (54,85). İnfeksiyonun hiçbir döneminde viremi saptanmamıştır, ancak EBNA eksprese eden infekte B hücreleri akut ve reaktif infeksiyonda kanda saptanabilirler. Ayrıca nazofarinksten servikse kadar birçok yerde virüs ekskresyonu saptanmıştır (41). EBV infeksiyonuna karşı immün yanıt karışık olup hem humoral, hem de hücresel mekanizmaları kapsamaktadır (5,29).

#### 3.2.1. Humoral İmmünite

İnfeksiyonun 4-6. haftası içinde anti VCA antikoru belirir. Genellikle anti VCA IgM ve IgG aynı zamanda oluşursa da bazen IgM antikoru birkaç gün daha erken görülür. IgM antikoru birkaç haftada kaybolurken anti VCA IgG yaşam boyu saptanabilir düzeyde kalır. Akut EBV infeksiyonlu hastaların üçte ikisinde geçici olarak anti VCA IgA antikoru üretilir. Hastaların yaklaşık %85'inde EA kompleksine (genellikle D komponentine) karşı IgG antikor belirmektedir. Anti EA-D nadiren 1-2 yıl üretilirken, anti EA-R birkaç ay ve geçici olarak üretilir. Anti EBNA antikoru, genellikle başlangıçtan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar ve birçok hastada düşük titrede devamlı bulunur (85,89).

İnfeksiyöz mononükleozda viral antijenlere karşı dolaşan antikoru sentezlenmesi dışında, koyun, at ve sığır eritrositlerinde bulunan antijenlere karşı da antikoru saptanır. Bu antikoru "heterofil antikoru" olarak adlandırılır ve başlıca IgM tipinde olup hastalığın patogenez ve seyirindeki rolleri bilinmemektedir. Spesifik EBV antijenlerine karşı oluşan antikoruyla çapraz reaksiyon göstermezler. Ayrıca heterofil antikor titresıyla hastalığın şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Primer EBV infeksiyonunda

başka antikolar da saptanır. Bunlar; trombosit, nötrofil, lenfosit ve nükleer antijene karşı oluşan antikolar ve ampisilin bağlayan antikolardır (54,89).

İM'da ayrıca protein 542'ye karşı IgM otoantikoları oluşur. Protein 542 EBNA-1 ile çapraz reaksiyon verir. Normal kişilerde anti p542 IgG çok nadir bulunurken, progresif sistemik skleroz ve ülseratif kolit başta olmak üzere birçok kollajen doku hastalığında anti p542 IgG düzeyi yüksektir. Yüksek anti p542 IgG antikor düzeyleri, bu hastalarda EBV'nün indükleyici rolü olduğunu desteklemektedir (39).

### 3.2.2. Hücresel İmmünite

Akut EBV infeksiyonunda oluşan hümoral yanıtla beraber veya daha önce hücresel immün yanıt oluşur. Hastalığın ilk birkaç haftasında mononükleer lökositoz vardır. Periferik kanda görülen atipik lenfositler başlıca T hücre proliferasyonuna bağlıdır. Hem helper (yardımcı), hem de supresör (sitotoksik = baskılayıcı) T lenfositler artmış olup supresör T lenfositlerdeki artış daha fazla olduğundan T helper / T supresör oranında geçici bir tersine dönme olur. Atipik lenfositoz da supresör (CD8<sup>+</sup>) T hücre artışını yansıtmaktadır. İM'da supresör T hücrelerindeki (CD8<sup>+</sup>) artış normalin 100 katına kadar olabilmektedir. Hematolojik malignitelerde, viral infeksiyonlarda ve kollajen doku hastalıklarında da CD8<sup>+</sup> artışı olursa da İM'daki seviyeye genellikle ulaşmaz. T hücrelerindeki artışın nedeni, EBV ile oluşan B hücre proliferasyonunu ve poliklonal aktivasyonu durdurmaktadır (85,89).

Akut infeksiyonda supresör T hücreleri, Ig sekresyonunu da inhibe ederler. Hücresel immünitedeki fonksiyonel değişiklikler nedeniyle tüberkülin testi ve *Candida albicans*'a kutanöz yanıt negatifleşir ve bu durum 6 hafta kadar sürebilir. İn vitro olarak da mitojenlere yanıt azalır (5,23). Hastalığın kontrolünde NK hücre aktivitesi de önemli rol oynamaktadır. XLPS'da bu hücrelerin eksikliği nedeniyle EBV infeksiyonundan sonra lenfoproliferatif malignite gelişir (60).

Klinik iyileşme olmasına ve hücresel-humoral immünitenin varlığına rağmen, EBV konaktan elimine edilemez ve latent olarak kalır. İM iyileştikten 12-18 ay sonra dahi orofarinksten virüs izole edilebilir. Sağlıklı ve immün yetmezlikli kişilerde reaktivasyon görülebilir. Virüsün konaktan tamamen



elimine edilmemesi şeklindeki virüs-konak dengesinin nasıl kontrol edildiği bilinmemektedir. Ancak uzun süre immüno-supressif tedavi alan böbrek transplant alıcılarında yapılan çalışmalarda EBV replikasyonunun kontrolünün büyük oranda hücrel immünite ile olduğu görülmüştür. Bu hastalarda orofaringeal virüs salınımı artmakta olup, EBV-litik siklus antijenlerine karşı yüksek antikor titreleri saptanmaktadır. Ayrıca dolaşan EBV-infekte B lenfositlerin sayısında da artma olması immün denetim mekanizmasında bir azalmaya bağlıdır. Immüno-supressif olan bu hastalarda EBV ile ilgili B hücrelerinin lenfoproliferatif hastalığı ve lenfoma insidansı da yüksektir. Bu da hücrel immünite eksikliğinde olan B lenfosit proliferasyonu ve poliklonal aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Bu vakalarda, düzensiz ekspresyonlu c-myc onkojeni olduğu ve kromozomal translokasyon taşıyan B hücrelerinin EBV enfeksiyonu ile tamamen malign potansiyel taşıyan bir hücre klonuna dönüştükleri ileri sürülmektedir (5,26,29,89).

### **3.3. Epidemiyoloji**

#### **3.3.1. Yayılım Yolu**

En muhtemel bulaşma yolu çocuklarda oral olarak tükürük yoluyla ve genç erişkinlerde yakın oral temastır. Enfeksiyöz virüs tükürükte taşınır. Akut İM'da tükürükte virüs salınımı %100 olup bu 18 aya kadar sürebilir (29).

EBV enfeksiyonu geçiren seropozitif kişilerde tükürükte viral ekskresyon oranı %15 iken, immüno-supressiflerde bu oran %50'den fazladır. Enfeksiyon ayrıca, EBV enfekte lenfositler yoluyla kanla da bulaşabilmektedir. EBV geni ve antijenleri parotis kanalı ve serviks epitelinde de gösterilmiştir, ancak bunların bulaşmadaki rolleri henüz bilinmemektedir. EBV nispeten labil bir virüstür. Bu nedenle bulaştırıcılığı düşüktür ve gerçek İM epidemileri pek mümkün görünmemektedir (29,54,85).

#### **3.3.2. Serum Antikor Prevalansı**

EBV, çalışılan tüm popülasyonlarda antikorları sık olarak saptanan bir virüstür. Topluluğun yaşama şartlarına ve sosyoekonomik durumuna (SED)

bağlı olarak EBV infeksiyonunun 3 seroepidemiolojik şekli saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde ve kalabalık toplumlarda (Çin,Japonya gibi) çocukların %90'ından fazlasında 3. yaşta EBV antikorları saptanır. Gelişmiş ülkelerde ve özellikle SED'u yüksek olan ailelerde infeksiyon, sıklıkla geç çocukluk ve puberte döneminde görülmektedir. İngiltere ve ABD'de 5 yaş altında antikor sıklığı %50 olup ikinci pik ise 2. dekatta görülmektedir (18,54,85). Yüksek SED'lu kişiler arasında infeksiyon kazanımı eğrisi bifazik olup yaşamın ilk iki yılında ve geç puberte dönemlerinde pik yapar. Genellikle genç erişkinlerde antikor sıklığı %50-90 olup, SED'a bakmaksızın 3. dekatın sonunda yaklaşık %100'dür ( 18,77).

### **3.3.3. İnfeksiyon İnsidansı**

İnfeksiyöz mononükleoz, en sık primer EBV infeksiyonuna maruz kalma yaşının 2. dekata kadar geciktiği toplumlarda görülür. En sık, gelişmiş ülkelerdeki yüksek SED'lu adolesanlarda görülür. ABD'nde İM insidansı; 45,2 vaka / 100.000 / yıl olup en sık 15-24 yaşlarındadır. Kız ve erkeklerde insidanslar benzerdir, ancak pik görölme yaşı kızlarda 2 yıl daha erkendir (18,54).

### **3.3.4. Epidemiyolojik Faktörler**

EBV infeksiyonunun insidansı ve yayılımını etkileyen faktörler klinik İM'a neden olanlardan farklıdır. İnfeksiyon olasılığı tükürüğe maruz kalmaya neden olan hijyen şartları ve kültür düzeyiyle ilgilidir. Klinik İM'da rol alan faktörlerse infeksiyona maruz kalma yaşı, immün durum, genetik ve psikososyal etkenlerdir (86). EBV infeksiyonu düşük SED'da yaşamın erken dönemlerinde ve genellikle asemptomatik olurken, klinik İM daha çok gelişmiş ülkelerde ve yüksek SED koşullarında görülür (54,86).

Kalabalık ve kötü hijyen koşullarında bulunan çocuklarda infeksiyon sık olmakla beraber genç erişkinlerde bulaşıcılık azdır, İM'lu vakanın oda arkadaşlarında sekonder vakalar nadirdir. Aile içi bulaşıcılığa dair yayınlarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Aile içinde serokonversiyon oranının %10-20 civarında olduğu ileri sürülmektedir. Bir çalışmada ise İM'lu çocuğun erişkin

aile bireylerinde orofaringeal ekskresyon oranında ve serum antikor titrelerinde yükselme saptanmış, reaktivasyon olarak yorumlanmış ve aile içindeki seronegatif çocuk için bu erişkinlerin önemli bir kaynak olabileceği bildirilmiştir. Aynı nedenle İM'lu bir çocuğun kardeşlerinde de primer infeksiyonda İM gelişme riskinin yüksek olduğu öne sürülmüştür (23,54). Yapılan çalışmalarda en yüksek İM oranı kolejlerde ve orduda saptanmıştır. Seronegatif kolej öğrencilerinde serokonversiyon oranı yılda %12'dir ve çoğu subklinik infeksiyondur (29,85,89).

Memurlarda da İM oranı yüksektir. Bu gruplardaki yükseklik, SED'un ve hijyen koşullarının etkisi şeklinde yorumlanmaktadır. Hastane koşullarında ise bulaşıcılık oranı normal popülasyondan fazla değildir. Bir ailenin 3 üyesinde fatal İM bildirilmiştir ve bu vakalarda virüse konak yanıtında genetik bir defekt olduğu düşünülmüştür. Genetik olarak immün yanıt kontrolü, klinik hastalığın ağırlığını, virüs persistansını ve onkolojik sonuç oluşumunu (XLPS'da olduğu gibi) etkilemektedir (39,54,85).

İM'un siyahlarda daha sık olması da SED'un, hijyen ve kültürel faktörlerin etkisi gibi görünmektedir (86). Her 2 cinste İM oranı aynıdır. İlk dekatta erkeklerde daha sık olduğu, ancak kızlarda pik görülme yaşının 16, erkeklerdeyse 18 olduğu bildirilmektedir (23,89).

Yapılan çalışmalarda infeksiyon sıklığının mevsimlerle direkt olarak ilişkisi olmadığı bildirilmekle birlikte en çok yaz mevsimi sonunda ve ilkbaharda görülmektedir (54). EBV infeksiyonu izole adalar ve Afrika kabileleri dahil her toplumda sıklıkla görülür (86). İki tip EBV, jeografik davranış açısından farklılıklar gösterir. Tip A sıklıkla karşılaşılan infeksiyon nedeni iken, Tip B'nin daha çok Afrika'da endemik BL bölgelerinde görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca Tip B infeksiyonu AIDS'li hastalarda ve immünsuprese hastalarda sıktır (54).

Sonuç olarak anlamlı epidemiyolojik faktörler; yaş, sosyoekonomik düzey ve coğrafik yerleşim olarak sıralanmaktadır. EBV'nün geniş bir hastalık spektrumu vardır (5,11,54,85,89).

### **3.4. Klasik İnfeksiyöz Mononükleoz**

Primer EBV infeksiyonu, erken çocukluk çağında sık görülmekte olup genellikle asemptomatiktir veya hafif faringeal semptomlar yapar. İnfekte

olmamış adolesan ve genç erişkinler ise EBV ile karşılaştıklarında %30-45'inde İM görülür (5,6,16,23,34).

İM, klinik olarak boğaz ağrısı, ateş ve lenfadenopati ile karakterize, serolojik olarak heterofil antikorların geçici belirmesi ile hematolojik olarak atipik lenfositoz ve mononükleer lökositozla birlikte olan, kendi kendini sınırlayan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hasta, bütün bu belirtileri olmasa da çoğunu gösterir. Hastanın yaşı belirtileri önemli ölçüde etkiler (14,22,35). Hastalığın kuluçka dönemi 30-50 gün arasındadır. Bulaşma tükürük veya kan yoluyla (41). Hastalığın akut döneminin 3 hafta kadar sürdüğü, nekahat döneminin 4-8 hafta, geç döneminin ise 9-28 hafta arasında olduğu kabul edilmektedir (23,85).

### 3.4.1. Semptomlar

Baş ağrısı, ateş, titreme, iştahsızlık ve halsizliği takiben lenfadenopati ve şiddetli boğaz ağrısıyla aniden başlar (14,18,22). Baş ağrısı, retroorbital karakterdedir. Miyalji ve karında dolgunluk hissi diğer sık bulunan prodromal belirtilerdir. Birçok hastada ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopati triadı vardır. Boğaz ağrısı, en sık şikayet olup hastanın daha önce yaşadıklarının en şiddetlisidir (25,35). Nadiren hastalığın ilk belirtisi komplikasyonlardan biri olmaktadır (Tablo-1) .

Tablo-1. *İnfeksiyöz Mononükleozisin semptomları:*

SEMPTOM	SIKLIK (%)
Boğaz ağrısı	82 (70-88)
Halsizlik	57 (43-76)
Baş ağrısı	51 (37-55)
İştahsızlık	21 (10-27)
Miyalji	20 (12-22)
Titreme	16 (9-18)
Bulantı	12 (2-17)
Karın ağrısı	9 (2-14)
Öksürük	5 (2-7)
Kusma	4 (2-6)
Artralji	2 (1-3)

### 3.4.2. Belirtiler

Hastaların %90'ından fazlasında ateş vardır ve genellikle öğleden sonraları 38-39 °C'ye kadar yükselebilir. Ateş 10-14 gün sürer. Tonsiller hipertroftiktir ve bazen orta hatta birleşirler (56). Farinks eritematöz olup hastaların yaklaşık olarak yarısında kalın gri-beyaz bir eksüda vardır. %25-60 vakada ilk haftada damakta peteşi görülür (6,14,56,85).

Hastaların %80-90'ında genellikle simetrik servikal lenfadenopati vardır. En sık posterior yerleşimli olmakla beraber, submandibuler ve anterior lenfadenopati de sıktır. Nodüller hareketli olup palpasyonla hassasiyet alınabilir. Ortalama 1-4 cm'ye kadar hızla büyürler. Birkaç gün veya haftada tedricen gerileme olur. Hastalarda %3-19 sıklıkta, genellikle gövde ve kollarda görülen, maküler, peteşiyal, skarlatiform, ürtikeriyal veya eritema multiforme benzeri bir döküntü belirir. Döküntü ilk birkaç günde başlar ve 1-6 gün sürer. İM'lu hastalarda ampisilin verilmesinden 5-10 gün sonra %90-100 oranında kaşıntılı, makülopapüler bir döküntü oluşmakta, ayak tabanı ve avuç içleri dahil tüm vücuda yayıldığı bildirilmektedir (5,14,54,56,85). Vakaların %50'sinde splenomegali bulunur ve 2.haftanın başında maksimal büyüklükte olup 7-10 günde geriler. Hepatomegali hastaların %10-15 'inde olur. Sarılık oranı %5 civarındadır. Nadiren periorbital ödem görülebilir (5,6,25).

### 3.4.3. Komplikasyonlar

#### 1) Hematolojik komplikasyonlar

Otoimmün hemolitik anemi %0,5-3 sıklıkta bildirilmekte ve hastalıkta sıklıkla görülen IgM sınıfındaki soğuk aglütininelere bağlanmaktadır. Hemoliz genellikle hastalığın 2-3. haftasında klinik olarak belirir ve 1-2 aylık bir dönemde azalır (12,44,85). Hafif trombositopeni sıktır. Komplike olmayan İM'lu hastalarda da %50 oranında  $140.000/mm^3$ 'ün altında trombosit sayısı bildirilmektedir. Ancak nadiren ağır trombositopeni ve intraserebral kanamayla kaybedilen vakalar vardır. Trombositopeninin otoimmün nedenle yıkıma bağlı olduğu düşünülmektedir. Trombosit fonksiyon bozuklukları da

bildirilmiştir (11,25). Aplastik anemi, agranülositoz, agamaglobulinemi ve sekonder bakteriyel infeksiyonlar sonucu ölüm görülebilir. EBV, virüsle birlikte olan hemofagositik sendromun da sık bir nedenidir (12).

## 2) Nörolojik komplikasyonlar

Görülme sıklığı %1'den azdır. Ancak bazen ilk ve tek belirti olabilir. Birçok vakada heterofil antikorlar negatif ve atipik lenfositler az olabilir. Tanı için serolojik inceleme gerekir. Ensefalit akut başlar ve hızla ilerler, ancak genellikle tam iyileşmeyle sonlanır ve sıklıkla serebellit şeklindedir. Aseptik menenjit görülebilir (32,44,54). BOS değişiklikleri hafiftir, basınç normal veya az artmıştır, mononükleer pleositoz olabilir ve genellikle hücre sayısı 200 /mm<sup>3</sup> ün altındadır. Protein normal veya az artmıştır, glukoz normaldir. Atipik lenfositler ve düşük titrede EBV VCA antikorları bulunabilir. Primer EBV infeksiyonunda Guillian-Barre sendromu, Bell paralizi, transvers miyelit, nöropati ve uzun süren depresyon da görülebilir. Nörolojik komplikasyonlar %85 oranında tamamen düzelirse de İM'dan ölümün en sık sebebidir (8,28,44,54).

## 3) Gastrointestinal komplikasyonlar

Dalak rüptürü; nadir olmakla birlikte ağır bir tablodur. Dalak kapsül, trabekül ve damar duvarlarının lenfositik infiltrasyon nedeniyle hızla büyümesi sorumlu tutulmaktadır. İkinci veya 3. haftada rüptür insidansı maksimumdur. Karın ağrısı olan İM'lu bir hastada düşünülmelidir. Rüptür vakalarının yarısında travma öyküsü vardır. Hasta bazen şok tablosunda gelebilir (54,85). Hastaların %80-90'ında karaciğer enzimleri yükselir. Hiperbilirubinemi sıklığı %25 olarak bildirilirse de sarılık oranı %5'dir. Nadiren siroza ve diğer kronik sekellere ilerleyen vakalar bildirilmiştir (3,25,44).

## 4) Kardiyak komplikasyonlar

EKG bozukluğu genellikle ST-T değişiklikleri şeklinde olup bir çalışmada vakaların %6'sında bildirilmektedir. Nadiren perikardit ve fatal miyokardit görülür (29,37).

#### 5) Pulmoner komplikasyonlar

Az sayıda hastada paroksizmal öksürük gelişir. Yaygın lenfadenopati hastalarda hiler lenfadenopati bulunabilir. Vakaların %3-5'inde interstisyel infiltratlar bildirilmiştir (54).

#### 6) Diğer komplikasyonlar

EBV'ne bağlı Reye sendromu, pankreatit, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, orşit, göz komplikasyonları ve üst havayolu obstrüksiyonu bildirilmiştir (7,10,25,44,53,58). İM'dan ölüm nadir olup dissemine EBV infeksiyonundan veya İM'un komplikasyonlarından dolayı olabilir (73,94). Dissemine EBV infeksiyonu genellikle immün yetmezlikli hastalarda görülür. Daha önceden sağlıklı olan kişilerde İM'a bağlı ölümler genellikle nörolojik komplikasyonlara, dalak rüptürüne veya üst havayolu obstrüksiyonuna bağlıdır (Tablo-2).

#### 3.4.4. Tanı

Laboratuvar kısmında ele alınacaktır.

#### 3.4.5. Ayırıcı Tanı

İM tablosu, EBV dışında CMV ile de olabilirse de klinik ve laboratuvar olarak bazı farklar vardır. Akut toksoplazmozda ve adenovirüslerle de İM benzeri tablo oluşabilir, tanı serolojik testlerle konur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar viral hepatit, rubella, streptokokkal tonsillit ve primer HIV-1 infeksiyonudur (21,54,89).

#### 3.4.6. Küçük Çocuklarda İnfeksiyöz Mononükleoz

Küçük çocuklarda primer EBV infeksiyonunun klasik İM ile beraber olabildiğine dair yayınlar vardır. Ancak klinik belirtilerin sıklığı farklı olabilir. Bir çalışmada 4 yaşın altındaki çocuklarda semptomatik İM oranı %42 olarak bildirilmektedir. Bu yaş grubunda üst solunum yolu infeksiyonu belirtileri, döküntü ve hepatomegali büyük çocuklardan daha sık olup, hastalığın sıklıkla otit, pnömoni, rekürren tonsillofarenjit atağıyla birlikte olduğu öne sürülmüştür (4,15,28,54).

Büyük çocuklarda ise; karın ağrısı belirgin olarak fazladır. Küçük çocuklarda hastalıktan 1-2 ay önce başlayan iştahsızlık, az kilo alımı anlamlı bulunmuştur. Komplikasyonlar süre ve tip olarak erişkinlere benzemekle beraber, bu yaş grubunda hemorajik trombositopeni, anlamlı havayolu obstrüksiyonu ve nörolojik komplikasyonlara sık rastlanır (92). Laboratuvar bulguları açısından da farklılıklar vardır. Atipik lenfosit oranı nispeten daha düşük olup lökositöz daha yüksek olabilir ve lenfosit hakimiyeti daha belirgindir. Nötropeni insidansı da erişkinlere göre fazladır. Heterofil antikor yanıtı daha nadirdir ve yaklaşık olarak %50 civarındadır (5,15,37,54).

Serolojik testlere bakıldığında küçük çocuklarda anti-VCA IgM antikoruna daha az oranda saptanmaktadır (97). Erken dönemde yaklaşık %15 vakada anti-VCA antikoruna negatif bulunduğundan testin 2 hafta sonra tekrarı önerilmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda anti EA-R antikor yanıtı erişkinlerden daha sık ve anti EBNA antikor yanıtıysa daha erken olmaktadır (15,52). Altmış yaşın üstündeki kişilerde, birçoğunun seropozitif olması nedeniyle İM nadir görülür, görüldüğünde de farenjit, adenopati ve splenomegali seyrek olarak (46,69,92).

### **3.5. Kronik veya Persistan EBV İnfeksiyonu**

Uzun veya rekürren İM semptomları yaklaşık 50 yıl önce bildirildi ve hastalık kronik mononükleoz olarak adlandırıldı. Hastalığın başlıca semptomları ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve depresyon olarak tanımlandı (13,54,85). Bu deyim, bir yıldan fazla bu semptomları olan, önceden İM geçiren ve semptomlarının başka bir sebebi olmayan hastalar için kullanıldı (29,54). Daha sonraları İM geçirmemiş olan hastalarda da görülebileceği ve bunun latent EBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir. Reaktif EBV enfeksiyonunu gösteren bulgular anti VCA ve anti EA antikor titrelerinde artmanın saptanmasıydı (29,53,89). Genellikle anti EBNA yanıtı düşük ve hatta negatif bulundu. Orofaringeal EBV ekstrezyonu ise normal veya artmış sıklıkla saptandı (5,85). Daha çok kadınlarda ve 25-45 yaşları arasında görülen hastalık, sporadik nörasteni olarak da adlandırıldı (3,30). Son yayınlarda kronik EBV enfeksiyonu olarak tanımlanan hastalarda viral replikasyonu gösteren EBV-DNA ve DNA polimeraza karşı da artmış antikor



yanıtı olduğu saptandı ve bu kişilerde lenfoma riskinin arttığı bildirildi (5,29,53,89).

Bununla birlikte hastalarda CMV, HSV ve kızamık antikor titrelerinde de yükseklik saptanması ve bazı immünolojik bozukluklar bulunması, EBV'nin hastalığın sebebi olduğuna dair kuşulara yol açtı. Aynı zamanda yüksek anti VCA ve anti EA antikor titrelerinin gebeliğin üçüncü trimesterinde, ileri yaşla birlikte, rekürren parotit, kronik fibröz alveolit, BL, NPC, birçok kollajen doku hastalığı ve immün yetmezlikli kişilerde de görülmesi, bu bulguların nonspesifik ve muhtemelen kronik EBV enfeksiyonu tanısı alan kişilerdeki altta yatan immünolojik bozukluğa sekonder olduğunu düşündürdü. Objektif kriterleri olmayan bu sendrom için son yıllardaki eğilim, sendromun esas özelliği olarak EBV'nün değil, yorgunluğun temel alınması şeklindedir ve bu nedenle sendrom genellikle Kronik Yorgunluk Sendromu (KYS) olarak adlandırılmaktadır. KYS'lu birçok hastada ayrıca, EBV antikor titreleri normaldir ve hatta bazılarında negatiftir. KYS'da suçlanan diğer ajanlar HHV-6, Coxsackie virüs, Brucella, Borrelia ve Candida'dır (13,29,54).

### **3.6. Atipik Primer EBV İnfeksiyonu**

Herhangi bir organda belirti verebilir. En sık görülen belirti hepatittir. Heterofil antikor negatifliği ve atipik lenfositlerin düşük veya hiç olmaması ile karakterizedir. Tanı spesifik serolojik testlerle konur (21,29,54).

### **3.7. EBV ve Lenfoproliferatif Hastalıklar**

#### **1) X'e bağılı Lenfoproliferatif Sendrom (Duncan Hastalığı)**

Sitotoksik T hücreleri ve NK hücre aktivitesinde bozukluk dahil birçok immünolojik bozukluk olan ve bir ailenin birden fazla erkek çocuğunda görülebilen bir hastalıktır. Hastalarda EBV dışındaki enfeksiyonlarda genellikle önemli bir sorun olmaz ve EBV enfeksiyonuna kadar normal görünürler. Bunlarda primer EBV enfeksiyonunda genelde fatal İM gelişir. EBV'ne karşı immünolojik yanıt yetersiz olduğundan kontrolsüz B hücre proliferasyonu görülür. Primer EBV enfeksiyonundan sonra yaşayan hastalarda ise akkiz hipogammaglobulinemi ve genelde ileoçekal bölge yerleşimli lenfoma oluşur. Benzer hastalık spektrumu nadiren kızlarda da bildirilmiştir. XLPS'da

genellikle serolojik yanıt da oluşmadığından tanı, dokularda EBV-DNA'nın saptanmasıyla konabilir (9,29,54). Diğer primer immün yetmezlik sendromlarında da (ataksi-telanjipektazi, Wiscott Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetersizlik ve Chediak-Higashi sendromu gibi) EBV ile lenfoproliferatif hastalıklar ve ölüm görülebilir (60).

## 2) Akkiz İmmün Yetmezliği olan Hastalarda EBV Enfeksiyonu

Böbrek, kalp, kemik iliği, karaciğer, timus nakli yapılan ve immüno-supressif tedavi gören hastalarda selim seyirli İM benzeri sendromdan, fatal yaygın lenfoproliferatif hastalığa ve belirgin lenfomaya kadar değişen birçok EBV ile ilişkili hastalık bildirilmiştir (Tablo-2).

Bu hastalıkların gelişmesine katkıda bulunan faktörler ;

- a) İmmüno-supressif ilaçların (özellikle siklosporin A) dozu ve süresi,
- b) Hastada primer veya reaktive EBV enfeksiyonu olup olmadığı,
- c) Verilen organı korumak ve greft versus host hastalığını (GVHD) önlemek için T hücre antikörlerinin kullanımınıdır.

B hücre proliferasyonuna bağlı bu hastalıklarda BL'nin aksine genellikle sabit bir kromozom translokasyonu yoktur (39). İmmüno-supressif hastalarda genellikle orofaringeal tükrük ekskresyonu artmış olup EBV-infekte B hücrelerine karşı yeterli T hücre yanıtı yoktur (41). Serolojik olarak anti EA antikörleri yüksektir ve anti EBNA, anti VCA IgG ve anti MA antikörleri pozitifdir. Birçok vakada lenfoproliferatif hastalığın immüno-supressif tedavinin kesilmesiyle gerilediği bildirilmektedir (Tablo -3) .

AIDS'li hastalarda HIV ve EBV etkileşmesinin hastalığın seyrinde önemli bir etkisi olduğu söylenmektedir. AIDS'de sıklıkla EBV reaktivasyonu vardır. EBV ile ilişkili 3 farklı hastalık görülebilir: a) Lenfomalar, b) Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve c) Dilde saçlı (hairy) lökoplaki . Lenfomalar birçok farklı tipte olabilir. Özellikle santral sinir sistemi lenfoması ve barsaktaki B hücre lenfomaları AIDS'in sık komplikasyonlarıdır. LİP ise özellikle AIDS'li çocuklarda görülür ve vücudun başka bir yerindeki lenfoproliferatif aktivite ile (lenfadenopati, parotit gibi) korelasyon gösterir. Asiklovir veya steroidle gerileyebildiği bildirilmektedir (84). Dilde lökoplaki özellikle AIDS'li homoseksüel erkeklerde ve dilin lateralindedir. Asiklovirle geriler. AIDS'deki B hücre lenfomalarında yaklaşık 1/3 oranında, santral sinir

sistemi lenfomalarında ise %100 oranında EBV genomu saptandığı bildirilmektedir (11,54,85,89).

Tablo-2. EBV infeksiyonlarının klinik tipleri:

KLİNİK TİP	ÖZELLİKLERİ
<b>Sessiz geçirilen primer infeksiyon</b>	Çocukluk çağında (tüm dünyada gelişmekte olan ülkelerde)
<b>Gecikmiş primer infeksiyon</b>	Adolesan ve genç erişkinlerde (gelişmiş ülkelerde, 50% hafif seyirli, 50% infeksiyöz mononükleoz şeklinde)
<b>Ölümcül seyreden primer infeksiyon</b>	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan Hastalığı)
<b>Lenfoproliferatif hastalık</b>	Organ transplantasyonu yapılan kişilerde ve AIDS hastalarında
<b>Oral saçlı hücreli (hairy) lökoplaki</b>	AIDS hastalarında
<b>Burkitt lenfoma</b>	Çocuklarda (özellikle Doğu Afrika ve Papua Yeni Gine'de)
<b>Nazofarengeal karsinoma</b>	Yetişkinlerde (özellikle Güney Çin'de)
<b>Etyolojik ajan olarak EBV'nden şüphelenilen tümörler</b>	Hodgkin hastalığı, bazı T hücreli lenfomalar, leiomyosarkomalar, tükürük bezi kanserleri, midenin undiferansiye karsinomu

Tablo-3. Tümörlerde EBV gen ekspresyonu :

TÜMÖR	EBNA-1	EBNA-2	LMP-1	LMP-2	EBER-RNA
<b>Burkitt lenfoma</b>	+	-	-	-	+
<b>Hodgkin lenfoma</b>	+	-	+	+	+
<b>Nazofarengeal Ca</b>	+	-	+ / -	+	+
<b>Posttransplant lenfoproliferatif hastalık</b>	+	+ / -	+ / -	+	+

### 3) Burkitt Lenfoma (BL):

B hücre lenfoblastik tümörü olup etyolojisi bir virüse bağlanan ilk insan tümürüdür (21,23,29). Endemik alanlarda çocukluk çağı malignitelerinin en sık olanıdır ve sıklığı yılda 8-10/100.000'e ulaşır (29,54). Tedavi edilmezse 1 yılda ölüm oranı %80'dir. Ancak kemoterapiye duyarlıdır ve 1 yıllık ölüm oranı %20'ye inmiştir. Özellikle Doğu Afrika ve Papua Yeni Gine'de sıktır. Sıtmanın da endemik olduğu bölgelerde görülmesi nedeniyle, sıtma infeksiyonu sonucu EBV-infekte hücrelere karşı T hücre yanıtının baskılandığı ve tümör oluşumundan sorumlu olduğu öne sürülmüşse de bu görüş ispatlanamamıştır. BL'nin endemik bölgelerde görülme yaşı ortalama 7,7-9,2 yaş olup sporadik olanlarda yaş biraz daha fazladır (60).

Küçük çocuklarda ve özellikle endemik alanlarda, başlangıç çenede unilateral şişmeyle birlikte iken, büyük çocuklarda ve sporadik vakalarda abdominal kitle genelde ilk belirtidir (54,60).

Hastalığın EBV ile birlikteliği iki bulguya dayanır;

a) EBV genomunun gösterilmesi: Endemik Afrika tipi BL'da %90-96 oranında EBV genomu gösterilmiştir.

b) Serolojik bulgular: BL gelişiminden aylar-yıllar önce bu çocuklarda EBV infeksiyonu ve anti-VCA antikor titresinin yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalık belirince de anti-VCA ve anti-EA antikorları yaklaşık 10 kat artmaktadır. Endemik bölge dışındaki BL'de ise EBV-DNA sıklığı %20 civarındadır. Ayrıca endemik BL'da tedaviyle tümör kitlesi azaldıkça EBV antikor titreleri de azalmaktadır (21,27,54).

BL'da immünoglobulin genleri içeren ve c-myc protoonkojen lokusu taşıyan kromozom 8q24'de translokasyon vardır ve endemik veya sporadik olsun tüm BL'da saptanabilir. %75 vakada t(8;14) olup 8. kromozomun uzun koluyla 14. kromozomun uzun kolu arasında resiprokal translokasyon vardır. EBV'nin bir kofaktör olarak etki ettiği düşünülmektedir. BL'da eksprese edilen tek EBV proteini EBNA-1'dir. EBNA-1 sitotoksik T hücrelerince tanınmaz. Ayrıca EBNA-1 spesifik olarak c-myc gen ekspresyonunun artmasında da rol alabilir (Tablo-4) .

### 4) Nazofaringeal Karsinoma (NPC)

Özellikle Güney Asya'da, Çin'de sık olan epitelyal hücreli anaplastik NPC'da EBV ile birliktelik sıktır. Diferansiye olmamış NPC'li hastaların

tümünde, diferansiye olanlarınsa bazılarında EBV-DNA saptanır (54). Tümör gelişiminden yıllar önce bu hastalarda anti-VCA IgG ve sağlıklılarda nadir rastlanan IgA antikoru 10-15 kat yüksek olup, yüksek anti-VCA IgA antikoru olanlarda da %20 oranında biyopside NPC saptanmıştır (17,29,38). Başlangıç, tümörün lokalizasyonuna göre değişir. %50 hastada ilk bulgu servikal lenfadenopatidir (3,17,29,60).

Etyolojisinde BL gibi immünolojik, genetik ve çevresel (EBV) faktörler sorumlu tutulmakta olup remisyonda iken, daha önce yüksek olan EBV antikoru titrelerinde azalma görülmektedir (Tablo-4).

##### 5) Diğer Tümörler ve EBV

Hodgkin hastalarında %20-40 oranında EBV-DNA ve EBNA-1'in gösterilmesi, EBV'nün Hodgkin lenfomanın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (3,17,29,60). Daha az gelişmiş olan ülkelerde bu oranın daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle pediyatrik hastalarda ve mikst sellüler tip histoloji gösteren vakalarda önemli oranda birliktelik saptanmıştır (49,60). EBV-DNA'nın başlıca Reed Sternberg hücrelerinde bulunduğu bildirildi. Hodgkin hastalığında EBV'nün tümör orijiniyle ilgisi araştırılmış ve Evre 1'de, EBV'nün LMP-1 proteini ile boyun lenf nodu prezentasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak EBV ile birlikteliğin prognozu etkilemediği bildirilmiştir (Tablo-4).

Periferik T hücreli lenfomalar da bazen EBV ile birliktedir. Özellikle lenfomatoid granülomatosis ve burundaki T hücreli lenfomalarda kuvvetli birliktelik saptanmıştır. Aynı şekilde erişkinlerdeki T hücreli lenfomanın da EBV ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (45,54,60). NPC gibi primitif farinks orijinli olan timus ve parotis karsinomalarında da yüksek düzeyde EBV-DNA ve EBNA saptandı. Ayrıca anti-VCA IgA ve anti-EA-D antikoru yüksek bulunduğu bildirilmiştir (17,29). Özellikle Japonya'da görülen diferansiye olmamış mide karsinomunda da hemen daima EBV ile birliktelik saptanmaktadır (60).

Tablo-4. EBV ilişkili hastalıklar:

TÜMÖR	SUBTİP	TİPİK LATENT PERİYOD	EBV POZİTİFLİĞİ
İmmünoblastik lenfoma	Fatal İM	EBV'nden < 6 ay sonra	%100
	Transplantasyon kökenli	Transplantasyondan <6 ay sonra	%100
	AIDS kökenli	HIV'den 5-10 yıl sonra	%70-80
Burkitt lenfoma	Endemik	EBV'nden 3-8 yıl sonra	%100
	Sporadik	EBV'nden 3-8 yıl sonra	%15-85
	AIDS kökenli	EBV'nden 3-8 yıl sonra	%30-40
Nazofarengeal Ca	-	EBV'nden 30 yıl sonra	%80-90
T hücreli lenfoma	Nazal	EBV'nden 30 yıl sonra	%100
Hodgkin hastalığı	-	EBV'nden 10 yıl sonra	%30-90

### 3.8. Konjenital EBV İnfeksiyonu

Gebelikte persistan EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu sık olmakta ama bu durumun fetüsü etkilemediği bildirilmektedir (30,54). Gebelikte primer EBV enfeksiyonu geçiren anne çocuklarında ise veriler değişkenlik göstermektedir. Genellikle EBV ile intrauterin enfeksiyon saptanmamakla birlikte, bu çocuklarda konjenital kalp hastalığı ve katarakt sıklığının arttığını bildiren yayınlar da vardır . Ayrıca yenidoğan döneminde anti VCA IgM pozitif olan, lenfosit kültüründe ilk 3 ay boyunca EBNA saptanan ve persistan monositozu olan multipl konjenital anomalili bir bebek bildirilmiştir. Özellikle persistan atipik lenfositozu mevcut ve diğer sebepler saptanmayan konjenital anomalili yenidoğanlarda intrauterin EBV enfeksiyonunun da düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (5,30,89).

### 3.9. Laboratuvar

#### 3.9.1. Hematolojik Bulgular

İnfeksiyöz mononükleozda başlıca hematolojik bulgu lenfositozdur. Lökosit sayısı sıklıkla 12.000-18.000/mm<sup>3</sup> olup %60-70'ini monosit ve lenfositler oluşturur. %20 hastada ise başlangıçta lökopeni vardır. Lenfositoz

2. ve 3. haftada maksimum olur (54,61,85,89).

En az %10, genellikle %20'den fazla atipik lenfosit görülür. Ancak patognomonik değildir ve CMV, toksoplazmoz, akut hepatit, kızamıkçık, roseola, kabakulak, ilaç reaksiyonları, primer atipik pnömoni, allerjik rinit ve astımda da görülebilir. Ancak en fazla oran İM'dadır. Atipik lenfositler genellikle olgun lenfositlerden daha büyük, sitoplazmaları vakuollü ve bazofilik olup çekirdekleri lobüle ve ekzantirik yerleşimlidir (5,54,61).

Trombositopeni sıktır. Anemi görülebilir. Hafif İM vakalarında lökositlerde benzer değişiklikler olsa da, İM kliniği olmayan hastalarda atipik lenfositoz görülmez (29,54).

### **3.9.2 Heterofil Antikorlar**

İnfeksiyöz mononükleozda koyun, sığır, keçi ve at eritrosit aglütininleri görülür. Genellikle kobay serumuyla absorpsiyondan sonra  $\geq 1/40$  titrede heterofil antikor varlığı, klinikle beraber, İM'un bir göstergesidir. Günümüzde spesifik ve sensitif spot kitlerle saptanabilmektedir. Monospot testlerde yanlış pozitiflik, lenfoma ve hepatit durumlarında bildirilmektedir (31,54,61). Heterofil antikorlar genellikle başlangıçta, bazense 1-4 hafta sonra ortaya çıkarlar. Geç çıkması, daha uzun bir nekâhate işaret edebilir. Genellikle IgM sınıfından olup 3-6 ayda kaybolurlar. Bazen de 2 yıla kadar pozitif bulunurlar. Hastalığın 2-3. haftasında pik yaparlar (54,85).

Erişkin hastalarda %80-90 oranında saptanan heterofil antikorların 5 yaş altındaki çocukların %20-50'sinde negatif olduğu bildirilmektedir . Ancak son yıllardaki çalışmalarda yanıtın düşük sıklıkta olmasından çok, düşük titrede olduğu ve immünadherens hemaglütininin (IAHA) gibi duyarlı testlerle erişkinlerdeki oranlarda saptanabildiği bildirilmektedir (29,89).

### **3.9.3. Diğer Laboratuvar Bulguları**

Birçok hastada immünolojik değişiklik olur. Soğuk aglütininler, Weil-Felix titresinde ve febril aglütininlerde artış, sifiliz serolojisinde yanlış pozitiflik saptanır. Tüm immünoglobulin sınıfları artmıştır (5,54).

%80-90 vakada karaciğer enzimleri (SGOT,SGPT, LDH) 2-3 kat artar ve genellikle 3-5 haftada normale döner (59). ALP artışı %60 oranında görülür, genellikle 10 mg/dl altında olan hiperbilirubinemi sıklığı %25-45 olarak bildirilmektedir (85,89). Orofarinksten virüs ekskresyonu akut İM'da %100 olup, daha sonra da devam edebilir (41).

### **3.10. Serolojik Testler**

Özellikle heterofil antikor negatif ve atipik vakalarda tanı, EBV-spesifik antikorlarla konur (50,54,85).

#### **a) Anti-VCA antikorlar**

Anti-VCA IgG birçok vakada başvuru anında pik düzeydedir ve bu nedenle 3-4 hafta sonra alınan 2. serum örneğinde antikor düzeyinde beklenen 4 kat artış vakaların ancak %20'sinde saptanabilir. Sıklıkla anti-VCA IgG düzeyi 1/320-1/1280 arasındadır. Daha sonra düzeyi azalarak yaşam boyu saptanabilen titrede kalır. Genellikle aynı anda anti-VCA IgM de belirir ve 6-12 haftada azalarak kaybolur. Vakaların üçte ikisinde ise geçici anti-VCA IgA antikorları saptanır (5,11,50,54).

#### **b) Anti EA antikorlar**

Boyama karakterlerine göre EA'lar diffüz (D) ve sınırlı (R) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Akut İM'da %70 oranında saptanan anti-EA-D antikorları genellikle anti-VCA antikorlarından sonra, 1/20-1/80 titrelerinde belirir ve iyileşmeden 3-6 ay sonra kaybolur. Nadiren 1-2 yıl pozitif kalır (11,50). Anti-VCA IgG ve anti-EA-D antikorları varlığı akut EBV infeksiyonunu gösterir. Anti-EA-D antikor varlığı ve titresini, klinik hastalığın süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Anti-EA-R antikorları genellikle uzamış veya atipik vakalarda ve daha geç olarak çıkar. Yaklaşık 2 yıl sonra kaybolur. Reaktifte infeksiyonda anti-EA-D veya R tekrar ortaya çıkarlar.

#### **c) Anti EBNA antikorları**

EBNA'nın 6 komponenti vardır. İM başlangıcından sonraki üç ayda anti-EBNA-2 ve 6 antikorları yükselir. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde saptanabilen anti-EBNA-2 titresini azalırken, anti-EBNA-1 antikorları ortaya



çıkarak 6-12 ayda pik düzeye ulaşır. İlk 6-12 ay içinde genellikle anti-EBNA 1/2 titreleri oranı <1.0 olur. Genellikle anti-EBNA-1 titresini yaşam boyu saptanabilen düzeyde kalır (43,61) Önceden anti-VCA antikoru pozitif ve anti-EBNA antikoru negatif olan kimsede EBNA antikorlarının ortaya çıkışı yeni EBV enfeksiyonunu gösterir (86,94). Kronik EBV enfeksiyonunda ise anti-EBNA 1/2 titresinin  $\leq 1.0$  olarak persiste ettiği bildirilmektedir (5,50,89).

EBV membran antijenlerine karşı oluşan antikolar (anti-MA) genellikle kısa sürede belirirler ve hayat boyu persiste ederler, ancak yanlış pozitif test sonuçları sıktır. EBV nötralizan antikolar geç görülür ve başlangıçtan 6-7 hafta sonra pik yaparlar. Yaşam boyu persiste ederler. Rutinde kullanılmazlar. Solübl antijenlere karşı oluşan anti-S antikolar EBNA antikolarıyla aynı zamanda ortaya çıkarlar ve yaşam boyu kalırlar.

Özet olarak; İM'da ilk olarak anti-VCA IgM ve IgG, anti-EA-D ve heterofil antikolar, daha sonra anti-MA ve nötralizan antikolar ve en son da anti-S ve anti-EBNA antikoları ortaya çıkar (50,54).

EBV serolojisi için ideal olarak anti-VCA IgG, anti-EA IgG ve anti-EBNA antikoları ölçülmelidir. Tek bir serumda bunlara bakılarak hastaların %90-95'inde doğru sınıflama yapılabilir, anti-EBNA antikoları sayesinde primer enfeksiyon 2-3.ayındayken de tanınabilir. Primer enfeksiyon için mutlaka anti-VCA IgM bakılması gerekmez. Ayrıca IgM antikoru, serumda romatoid faktör (RF) varlığında yanlış pozitif ve serumun geç alınmasında yanlış negatif sonuç verebilir (5,50,85,89).

### **3.10.1. Serolojik Testlerin Yorumu**

Anti-VCA, anti-EA ve anti-EBNA antikolarına göre ;

- 1) Anti-VCA (-) ise virüse duyarlılık vardır.
- 2) Anti-VCA (+) ve anti-EBNA (-) ise primer enfeksiyondur.
- 3) Anti-VCA (+) ve anti-EBNA (+) ise önceden geçirilmiş enfeksiyondur.
- 4) Yeni veya reaktif enfeksiyon tanısında anti-EA-D çok yararlıdır. Anti-EBNA negatif iken anti-EA varlığı primer enfeksiyonu; anti-EBNA (+) iken anti-EA'nın da (+) olması ise reaktif olmuş eski enfeksiyonu gösterir (54,89).

İM'da anti-VCA IgM pozitifliği %85-90 arasındadır. Kalan %10-15 hastada genellikle ilk serum örneğinde anti-EBNA antikoları negatif olup, 4-6 hafta sonra test edilen ikinci örnekte anti-EBNA'nın pozitif bulunmasıyla

primer EBV infeksiyonu tanısı konabilir (85). EBV ile ilişkili tümörlerde antikor düzeylerinde değişiklik oldukça yavaş olduğundan 3-4 aydan kısa sürelerde antikor titrelerini kontrol etmek anlamsızdır (18,54,89).

### 1) İnfeksiyöz Mononükleoz

Yukarıda özetlenen antikor profilleri göz önüne alınarak İM'nin serolojik tanısı için şu kriterler ileri sürülmüştür;

- a) Erken dönemde anti-VCA IgM'nin (+) olup daha sonra kaybolması,
- b) Anti-VCA IgG antikor titresinde 4 kat veya daha fazla artış saptanması,
- c) Anti-EA-D (+)'liği,
- d) Anti-VCA IgG (+)'liği yanında anti-EBNA antikorunun (-) veya düşük titrede olması ve geç ortaya çıkması (5,54,89).

### 2) Asemptomatik Primer EBV İnfeksiyonu

Anti-VCA ve anti-EBNA antikorlarının gelişimi İM'ye benzer, ancak 1/80'i geçen pik anti-VCA IgM titresini nadirdir. İM'da genellikle tanı anında anti-EA-D antikorunu bulunurken, asemptomatik primer infeksiyonda birkaç ay sonra sadece anti-EA-R antikorunu ortaya çıkar. Heterofil antikorların saptanabilir düzeyde bulunması da nadirdir (23).

### 3) Burkitt Lenfoma

Genellikle anti-VCA, MA, EA-R ve EBNA IgG antikor titreleri saptanır. Daha az oranda anti-VCA IgA da görülebilir. Yüksek titrelerdeki anti-VCA IgG ve anti-EA-R kuraldır. Anti-EA-R antikorunu tedaviyle azalır veya kaybolursa iyi prognoza işaret edebilir. Anti-EA-D antikor varlığı ise genellikle kötü prognoz göstergesidir (23,54,89).

### 4) Nazofaringeal Karsinoma

Genellikle yüksek titrelerde anti-VCA, MA ve EA-D IgG antikorları vardır. Anti-VCA IgA ve anti-EA-D IgA da sıklıkla yüksek düzeyde bulunur.

Tedaviyle antikor titreleri düşer. Yapılan çalışmalarda anti DNaz antikor sıklık ve düzeyi de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (54).

Tablo-5. EBV ile ilişkili durumlarda serolojik profiller:

ANTİKOR	AKUT PRİMER İNFEKSİYON	YENİ GEÇİRİLMİŞ İNFEKSİYON	ESKİ İNFEKSİYON	RE-AKTİVASYON	BURKİTT LENFOMA	NAZO-FARENGEAL Ca
A.VCA Ig M	+	-	-	-	-	-
A.VCA Ig G	+	+	+	+	++	++
A.VCA Ig A	+ / -	-	-	-	-	++
A.EA/D Ig G	+ <sup>a</sup>	+	-	+ / -	-	++
A.EA/D Ig A	-	-	-	-	-	++
A.EA/R Ig G	+ / - <sup>b</sup>	+ / -	-	+ / -	++	+ / -
A.EBNA	-	+	+	+	+	++

a: EA/D IgG antikorunu genellikle İM'da görülür.

b: EA/R IgG antikorunu genellikle sessiz primer EBV enfeksiyonunda görülür.

### 3.11. EBV'nin Saptanmasına Yönelik Yöntemler

EBV virionlarının elektron mikroskobu (EM) ile saptanması genellikle mümkün değildir. Sadece dildeki lökoplakinin biyopsi örneğinde yüksek konsantrasyonda virionlar gösterilebilmiştir. Genellikle EBV varlığı, indüklenen proteinler veya viral genomun saptanmasıyla gösterilebilir. Litik enfeksiyonla ilgili EA ve latent enfeksiyonla ilgili EBNA'nın varlığı antikompleman indirekt immünofluoresan boyama teknikleriyle (ACIF) dokularda gösterebilir (89). Ayrıca DNA hibridizasyonu ve monoklonal antikor tekniklerine dayanan hızlı tanı testleri de geliştirilmiştir (21,54).

Patolojik materyalde EBV gösterilmesinde en spesifik yöntem nükleik asit hibridizasyonu olup 3 teknik vardır;

- 1) Southern hibridizasyon
- 2) İn-situ hibridizasyon
- 3) PCR

PCR ile akut İM'da periferik kanda bulunan EBV-DNA saptanabilir. Ayrıca latent EBV infeksiyonunda bol EBER-RNA ekspresyonu edildiği gösterilmiştir. Daha yeni olarak, EBER-1 saptanması için geliştirilen bir teknikle latent enfekte doku ve tümörün saptanması da kolaylaşmıştır (2,3). İM'da dolaşan lenfositlerden veya orofaringeal yıkantılardan virüs kültürüne edilebilir. Ancak birçok laboratuvarında yapılamaz, uzun zaman alır (6-8 hafta) ve zordur (5,29,54,89).

### **3.12. Tedavi**

#### **3.12.1. Genel Tedavi İlkeleri**

İnfeksiyöz mononükleozun tedavisi büyük oranda destekleyici tarzdadır. Hastaların %95'inden fazlası spontan olarak iyileşir. Akut fazda yatak istirahati önerilir. İlk 2-3 haftada, özellikle splenomegali varsa, ağır sporlardan kaçınılmalıdır. Boğaz ağrısı ve ateş için aspirin veya asetaminofen yararlıdır. Boğaz ağrısı için ayrıca ılık tuzlu suyla gargara yapılabilir. Konstipasyondan korumak için laksatif verilebilir (5,54,85).

#### **3.12.2. Steroidler**

Komplike olmayan İM'da kullanılmaları tartışmalıdır. Genellikle febril dönemi kısalttıkları ve konstitüsyonel semptomların düzelmesini hızlandırdıkları görülmüştür.

Kortikosteroid kullanımını gerektiren durumlar şu şekilde sıralanır;

- 1) Havayolu obstrüksiyonu
- 2) Ağır trombositopeni
- 3) Hemolitik anemi
- 4) Santral sinir sistemi tutulumu
- 5) Miyokardit
- 6) Perikardit

Bu vakalarda genellikle tedaviye yanıt hızlıdır ve doz 1-2 haftada azaltılabilir. Uzayan veya ağır vakalarda düşük dozda devam edilmesi önerilmektedir (54,85).

### 3.12.3. Diğer İlaçlar

Asiklovir, muhtemelen EBV timidin kinaz aktivitesiyle viral DNA'ya girer ve EBV-DNA polimerazı inhibe eder (23). İM'da 7 gün boyunca 10 mg/kg/doz, 3 dozda verilen asiklovir ile tükürükten EBV ekskresyonunun reversibl olarak inhibe edildiği görülmüştür. Ancak immün yanıtta ve latentlik durumunda değişiklik saptanmamıştır. Ateş, kilo kaybı, tonsil hipertrofisi ve farenjitte olumlu etkileri saptandıysa da komplike olmayan İM'da kullanımını önerecek kadar yararlı bulunmamıştır (18,54,85).

Fosfonoasetik asit (PAA), adenin arabinosid (ara-A), desciclovir, sorivudin (BV-ara-u), interferon  $\alpha$  ve  $\gamma_1$   $\gamma_2$  globulin, pankreatik DNaz, methisazon, klorokin, interlökin-2, metronidazol de denenmiş ancak etkinlikleri şüpheli bulunmuştur (54,89).

INF- $\alpha$  ile böbrek transplant alıcılarında EBV ekskresyonu oranının azaltıldığı görülmüştür, ancak klinik yararı henüz tartışmalıdır. Asiklovir ve desciclovirin AIDS'li hastalardaki lökoplakiyi geçici olarak düzelttiği saptanmıştır. Ayrıca asiklovir ile, böbrek transplantasyonu olan bir hastada ve EBV ile oluşan ateş, interstisyel pnömoni iki hastada görülen poliklonal B hücreli lenfoproliferasyonda geçici remisyon olduğu görülmüştür (23). EBV ile ilişkili malignite tedavisindeki daha yeni yaklaşımlarsa tümöre yönelik monoklonal antikolar ve EBV'ne spesifik sitotoksik T hücreleri olup çalışmalar devam etmektedir. Virüsle ilişkili hemofagositik sendromda immünomodülasyon tedavisinin (etopozid + İVİG) başarılı bulunduğu bildirilmektedir (54,60).

### 3.13. Cerrahi Tedavi

İM'da dalak rüptürü durumunda acil cerrahi girişim ve şok tedavisi gerekir. EBV ile ilişkili tümörlerde de cerrahi girişim ve kemoterapinin önemli yeri vardır.

### **3.14. Korunma**

#### **3.14.1. Genel Önlemler**

Virüs yayılımı için yakın temas gerektiğinden İM'luların izolasyonu gereksizdir. Ancak İM'dan sonra en az 6 ay hastaların kan vermemeleri önerilir. Enfeksiyon ve hastalığın önlenmesinde hijyen şartlarının ve sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi önemlidir (54,85).

#### **3.14.2. İmmünizasyon**

Özellikle seronegatif olup, askerler gibi yüksek riskteki kişileri korumak amacıyla ve daha da önemlisi endemik BL ve NPC alanlarındaki kişilerin aşılınması yoluyla İM ve EBV ile ilişkili tümörlerin önlenmeleri arzulanır. Virüs üretimi için çok sayıda hücre serisi olması ve immünojen olduğu düşünülen membran antijeni geninin nükleotid sırasının bilinmesi umut vericidir. Ancak EBV'nin potansiyel onkojenitesi nedeniyle çok dikkatli incelemeler gerekmektedir. Bu nedenle aşıda viral nükleik asit olmamalıdır. Canlı, atenüe veya geleneksel olarak inaktive edilmiş viral aşılar da iyatrojenik onkojenite ihtimali vardır (57).

EBV infekte virüs yüzeyinde eksprese edilen membran antijenine (MA) karşı oluşan antikolar virüsü nötralize ederler. MA, hücre membranından gelişen viral zarfın bir kısmını oluşturur. Bu amaçla elde edilen EBV-gp350 glikoproteini ile aşılanmanın sonucunda nötralizan antikoların geliştiği görülmüştür. EBV-gp350 ile aşılanmanın hayvanlarda lenfoma oluşumunu önlediği saptanmıştır. Ayrıca rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilen bir aşı üzerinde de çalışmalar devam etmektedir (18,54).

#### 4- GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Elazığ il merkezi ve çevre yerleşim birimlerinde toplam 540 kişi alındı. Kan alma işleminden önce çalışmanın içeriği anlatıldı, bu çalışmaya gönüllü olarak kan vermeyi kabul eden kişilere yaş, meslek, öğrenim durumu, gelir düzeyi, ikamet edilen konutun fizik koşulları, aile bireylerinin sayısı, toplu yerlerde bulunup bulunmadığı ve kan nakli yapılıp yapılmadığı gibi epidemiyolojik bilgileri içeren bir bilgi formu dolduruldu. Ardından steril olarak kan örneği alma koşullarına uygun olarak, önce cilt yüzeyi %10 povidon iyot çözeltisi ile silindi, 60 saniye sonra aynı bölge saf alkolle tekrar silinip uygun uçlu bir enjektörle standart biyokimya tüpüne 5 cc tam kan alındı.

Alınan kan örneklerinin aynı gün, 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum örneklerinde spesifik EBV VCA IgG antikoru ELISA tekniği ile araştırıldı. Testlerde Genbio firmasından (San Diego-A.B.D.) temin edilen Immunowell marka hazır ticarî kitler kullanıldı. Testler kitlerin kullanım kılavuzuna uygun olarak Abbott (A.B.D.) marka ELISA cihazında çalışıldı. İstatistiksel hesaplamalar Windows ortamında SPSS 10.01 programı ile varyans analizi (One way Anova), post hoc test olarak Tukey B testi kullanılarak yapılmıştır.

#### **EBV VCA IgG ELISA testi:**

##### **Testin prensipleri:**

EBV VCA IgG ELISA testi; EBV viral kapsid antijenine karşı gelişmiş IgG sınıfı antikorların saptanması için kullanılan mikrotiter plak tekniğidir. Antijen kaplı mikrotiter kuyucuklara serum ilave edilir ve reaksiyona girmesi için bırakılır. Bağlanmamış antikorların uzaklaştırılmasından sonra, peroksidaz bağlı at serumu anti-insan IgG antikorları, bağlı antikorlarla reaksiyona sokulur. Bağlı peroksidaz tetrametil benziden (TMB), kromojenik substratla bir renk meydana getirerek reaksiyona girer. Son olarak substrat reaksiyonu durdurulur ve optik dansite bir mikrokuyucuk spektrofotometresi ile okunur.

Testin uygulanmasında kullanılan reaktifler; reaksiyon kuyucukları (kısmen saflaştırılmış EBV lysate, arklı santrifüjleme ile saflaştırılmış VCA rekombinant proteini), numune seyreltilmesi için 0.01 M fosfat tampon tuzu (PBS. PH: 6,2-7,6), taşıyıcı protein ve <math>0,1\% \text{NaN}\_3</math>, VCA IgG kalibratörler (Numune seyreltici içinde kullanıma hazır, ön seyreltilmiş insan anti VCA'sı), VCA IgG pozitif kontrol ( $0,1\% \text{NaN}_3$  ihtiva eden insan anti VCA serumu), VCA negatif kontrol ( $0,1\% \text{NaN}_3$  ihtiva eden reaktif olmayan insan serumu), yıkama tamponu konsantresi (20x konsantre 0,01 M PBS (pH:6,2-7,6) ve  $0,05\%$  tween), konjugat (PBS (pH:6,2-7,6) içinde peroksidaz bağlı keçi anti-insan IgG'i ve koruyucular ihtiva eden taşıyıcı protein), substrat (tetrametil benzidin ), durdurucu çözelti ( 0,5 N hidroklorik asit) idi.

#### **Yıkama tamponunun (wash buffer) (pH: 6,2-7,6) hazırlanışı:**

Wash buffer konsantre (20x) şişesini (50 ml) 1 litre deiyonize su içine ilave etmek suretiyle hazırlandı.

#### **Kullanılan materyaller:**

Deiyonize su (Nüve Ltd. NS278, Türkiye)

Mikro kuyucuk yıkayıcı (Organon Teknika, Microwell, ABD)

Pipetler (Jensons sc. Ltd., İngiltere)

Test tüpleri (BD vacutainer systems, 6 ml., Platmounth, İngiltere)

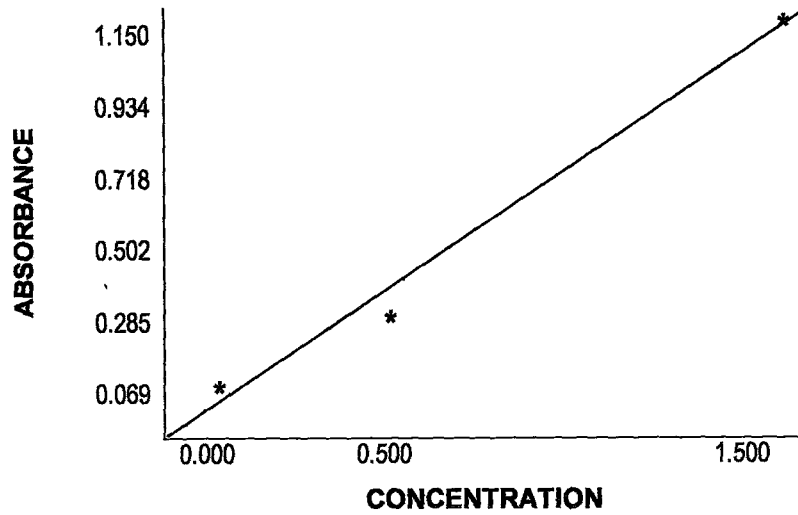
Spektrofotometre (450 nm) (OKI microline 280, İngiltere)

#### **Testin uygulanışı:**

- 1- Seyreltilmiş yıkama solüsyonu dahil bütün reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
- 2- Her bir 96 testlik çalışma için; bir blank (kör), 2 negatif ve 3 pozitif kontrol bulunduruldu.
- 3- Her bir pozitif ve negatif kontrol ile numune için, 1 ml specimen dilüent ihtiva eden temiz tüp içine 10  $\mu\text{l}$  serum pipetlenip karıştırıldı. Böylece 1/100 seyreltme sağlanmış oldu.
- 4- Birinci kuyucuğa substrat blank için 100  $\mu\text{l}$  specimen dilüent konuldu.
- 5- Blank, negatif kontroller, pozitif kontroller ve örnekler, 100'er  $\mu\text{l}$  olarak ayarlanmış kuyucuklara konuldu.
- 6- Plaklar oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi.



- 7- Kuyucuklar kurutma kağıdı üzerine silkelenip hafifçe vurularak boşaltıldı.
- 8- Kuyucuklar, yıkama tamponu ile tamamıyla doldurularak (yaklaşık 300 µl) üç kez yıkandı ve boşaltıldı.
- 9- Bütün kuyucuklara 100 µl substrat konuldu.
- 10- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 11- Kuyucuklar kurutma kağıdının üzerinde silkelendi ve hafifçe vurularak boşaltıldı.
- 12- Kuyucuklar, yıkama tamponu ile tamamıyla doldurularak üç kez yıkandı ve döküldü.
- 13- Tekrar bütün kuyucuklara 100 µl substrat konuldu.
- 14- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 15- Ardından her kuyucuğa 100 µl durdurucu (stop) solüsyon konuldu.
- 16- Spektrofotometrede substrat blankı kullanılarak "0" ayarı yapıldı ve kuyucukların optik dansitesi 450 nm'de okundu.
- 17- Çalışma kanlarından elde edilen absorban değerleri, pozitiflik için sınır değeri olarak kabul edilen 200 ü/ml antikor içeren absorban değeri ile kıyaslandı. Bu değerden yüksek absorban değerine sahip olan hasta serumları EBV VCA IgG antikorları yönünden pozitif kabul edildi. Ayrıca tüm standartlardan elde edilen absorban değerleri, yarı logaritmik grafik kağıt üzerinde değerlendirilerek içerdiği antikor miktarı ü/ml cinsinden belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Tüm standartlardan elde edilen absorban değerlerinin yarı logaritmik grafik kağıt üzerinde değerlendirilmesi.

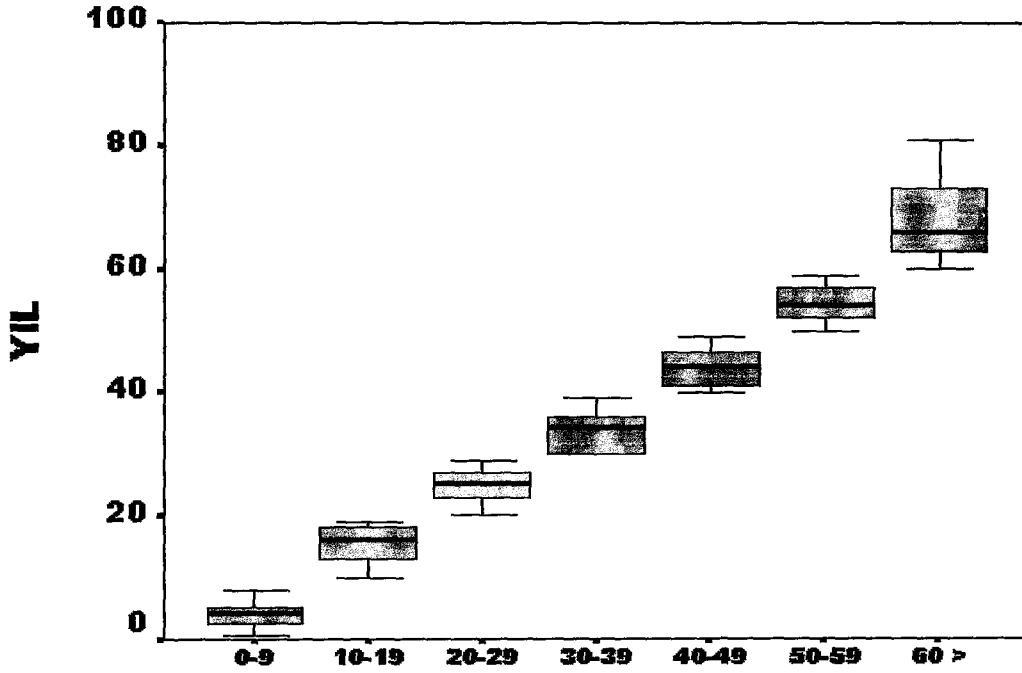
## 5- BULGULAR

Çalışmaya alınan Elazığ il merkezi ve çevre yerleşim birimlerinde yaşayan 254 erkek, 286 kadın toplam 540 kişinin genel yaş ortalaması  $32,4 \pm 19,3$  idi. Çalışmaya alınan kişilerin yaş dağılımı; 0-9 yaş grubundan 36 erkek, 46 kadın toplam 82 kişi, 10-19 yaş grubundan 40 erkek, 41 kadın toplam 81 kişi, 20-29 yaş grubundan 38 erkek, 45 kadın toplam 83 kişi, 30-39 yaş grubundan 39 erkek, 44 kadın toplam 83 kişi, 40-49 yaş grubundan 40 erkek, 44 kadın toplam 84 kişi, 50-59 yaş grubundan 43 erkek, 46 kadın toplam 89 kişi ve 60'ın üzeri yaş grubundan 18 erkek, 20 kadın toplam 38 kişi idi (Tablo 6).

0-9 yaş grubunda yaş ortalaması  $4,1 \pm 0,1$ ; 10-19 yaş grubunda yaş ortalaması  $15,5 \pm 2,8$ ; 20-29 yaş grubunda yaş ortalaması  $24,7 \pm 2,8$ ; 30-39 yaş grubunda yaş ortalaması  $33,6 \pm 2,9$ ; 40-49 yaş grubunda yaş ortalaması  $43,8 \pm 2,8$ ; 50-59 yaş grubunda yaş ortalaması  $54,1 \pm 2,9$ ; 60 yaş ve üzeri yaş grubunda yaş ortalaması  $68,1 \pm 6,5$  idi (Şekil 2)

Tablo 6. Yaş gruplarına göre erkek-kadın oranları:

YAŞ GRUBU	Erkek (%)	Kadın (%)	TOPLAM (%)
0-9 yaş	36 (6,6)	46 (8,5)	82 (%15,2)
10-19 yaş	40 (7,4)	41 (7,5)	81 (%15,2)
20-29 yaş	38 (7,0)	45 (8,3)	83 (%15,4)
30-39 yaş	39 (7,2)	44 (8,1)	83 (%15,4)
40-49 yaş	40 (7,4)	44 (8,1)	84 (%15,6)
50-59 yaş	43 (7,9)	46 (8,5)	89 (%16,5)
60 yaş ve üzeri	18 (3,3)	20 (3,7)	38 (%7,0)
TOPLAM	254 (%47)	286 (%53)	540 (%100)



Şekil 2. Yaş grupları ortalamalarının dağılımı.

Çalışma kapsamına alınan kişiler 10'lu yaş grubuna göre 7 gruba ayrıldılar; 0-9 yaş 1.grupta, 10-19 yaş 2.grupta, 20-29 yaş 3.grupta, 30-39 yaş 4.grupta, 40-49 yaş 5.grupta, 50-59 yaş 6.grupta ve 60 yaş ve üzerindeki 7. grupta yer aldılar.

Birinci grupta 82 kişiden 79'unda (% 96.35) EBV VCA IgG (+) iken 3 (% 3.65) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 81 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Üçüncü grupta 83 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Dördüncü grupta 83 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Beşinci grupta 84 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Altıncı grupta 89 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Yedinci grupta 38 (%100) kişide EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. (Tablo-7)

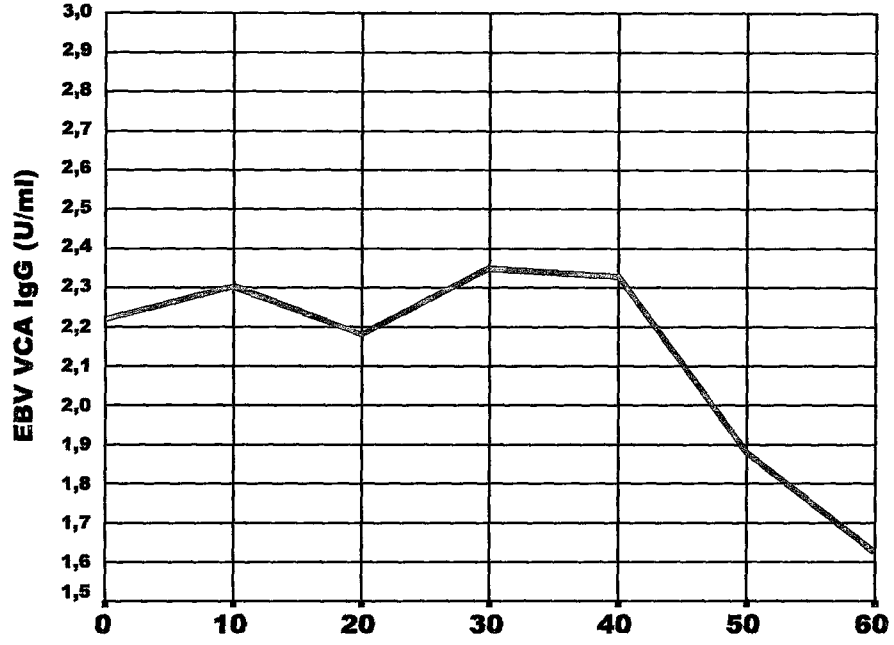
Tablo-7: Yaş gruplarına göre EBV VCA pozitiflik oranları.

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	79 (%96.35)	3 (%3.65)
2.GRUP	81 (%100)	0 (% 0)
3.GRUP	83 (%100)	0 (% 0)
4.GRUP	83 (%100)	0 (% 0)
5.GRUP	84 (%100)	0 (% 0)
6.GRUP	89 (%100)	0 (% 0)
7.GRUP	38 (%100)	0 (% 0)
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (%0.55)</b>

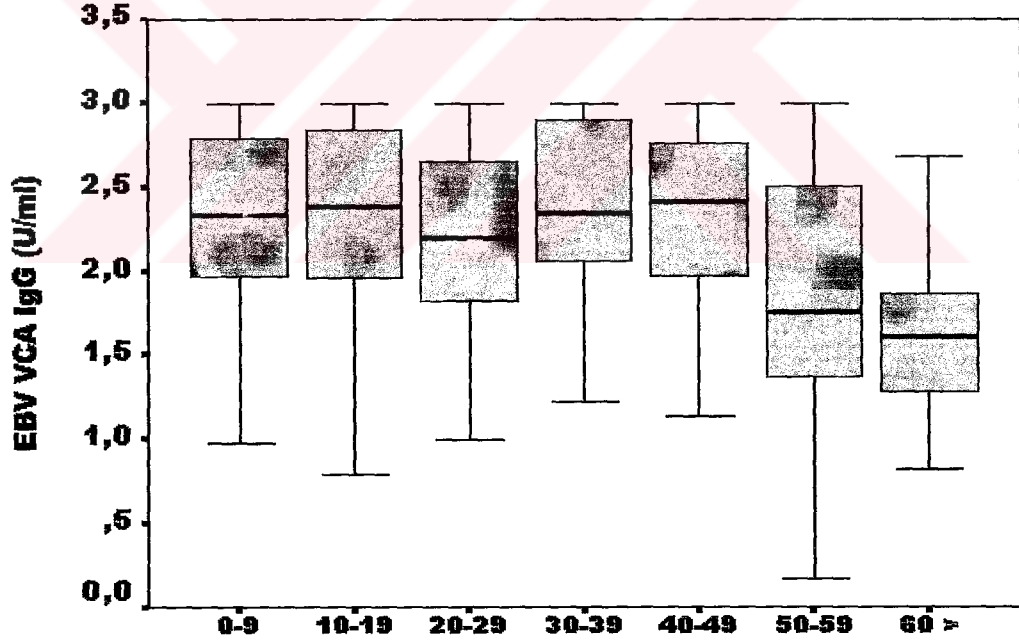
Tüm yaş grupları için ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,165 \pm 0,657$  ünite / ml (ü/ml) idi. Yaş gruplarına göre ortalama EBV VCA IgG değerleri Tablo 8'de sunulmuştur. Çalışma grubunda yaş ile birlikte EBV VCA IgG düzeyinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 3-4).

Tablo 8. Yaş gruplarına göre ortalama EBV VCA IgG değerleri.

GRUPLAR	Ortalama EBV VCA IgG değerleri
1.GRUP	$2,218 \pm 0,756$ ü/ml
2.GRUP	$2,304 \pm 0,619$ ü/ml
3.GRUP	$2,181 \pm 0,571$ ü/ml
4.GRUP	$2,349 \pm 0,581$ ü/ml
5.GRUP	$2,328 \pm 0,541$ ü/ml
6.GRUP	$1,881 \pm 0,683$ ü/ml
7.GRUP	$1,624 \pm 0,548$ ü/ml



Şekil 3. Yaşlara göre EBV VCA IgG düzeyi.



Şekil 4. Yaş gruplarına göre EBV VCA IgG düzeyleri

Yaş gruplarının ortalama EBV VCA IgG değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Altıncı ve 7. gruplarla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken ( $p < 0.05$ ), ilk beş grubun kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9.Ortalama EBV VCA IgG değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları:

Karşılaştırılan grup	Diğer gruplar	p değeri
<b>1.grup</b>	2.grup	0,375
	3.grup	0,703
	4.grup	0,175
	5.grup	0,253
	6.grup	<b>0,000</b>
	7.grup	<b>0,000</b>
	<b>2.grup</b>	1.grup
3.grup		0,205
4.grup		0,644
5.grup		0,805
6.grup		<b>0,000</b>
7.grup		<b>0,000</b>
<b>3.grup</b>		1.grup
	2.grup	0,205
	4.grup	0,082
	5.grup	0,127
	6.grup	<b>0,002</b>
	7.grup	<b>0,000</b>
	<b>4.grup</b>	1.grup
2.grup		0,644
3.grup		0,082
5.grup		0,827
6.grup		<b>0,000</b>
7.grup		<b>0,000</b>
<b>5.grup</b>		1.grup
	2.grup	0,805
	3.grup	0,127
	4.grup	0,827
	6.grup	<b>0,000</b>
	7.grup	<b>0,000</b>
	<b>6.grup</b>	1.grup
2.grup		<b>0,000</b>
3.grup		<b>0,002</b>
4.grup		<b>0,000</b>
5.grup		<b>0,000</b>
7.grup		<b>0,034</b>
<b>7.grup</b>		1.grup
	2.grup	<b>0,000</b>
	3.grup	<b>0,000</b>
	4.grup	<b>0,000</b>
	5.grup	<b>0,000</b>
	6.grup	<b>0,034</b>

Çalışmaya alınan kişiler gelir düzeyi durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. Aylık gelir düzeyi 100 milyon Türk Lirasından az olanlar 1. grupta, aylık geliri 100 milyon ilâ 500 milyon Türk Lirası olanlar 2. grupta ve aylık geliri 500 milyon Türk Lirasının üzerinde olanlar 3.grupta yer aldılar. Buna göre 1. grupta yer alan 127 (%23,5) kişinin gelir düzeyi düşük, 2. grupta yer alan 233 (%43,1) kişinin gelir düzeyi orta ve 3. grupta yer alan 180 (%33,3) kişinin gelir düzeyi yüksek olarak belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. *Gelir düzeyine göre kişilerin dağılımı.*

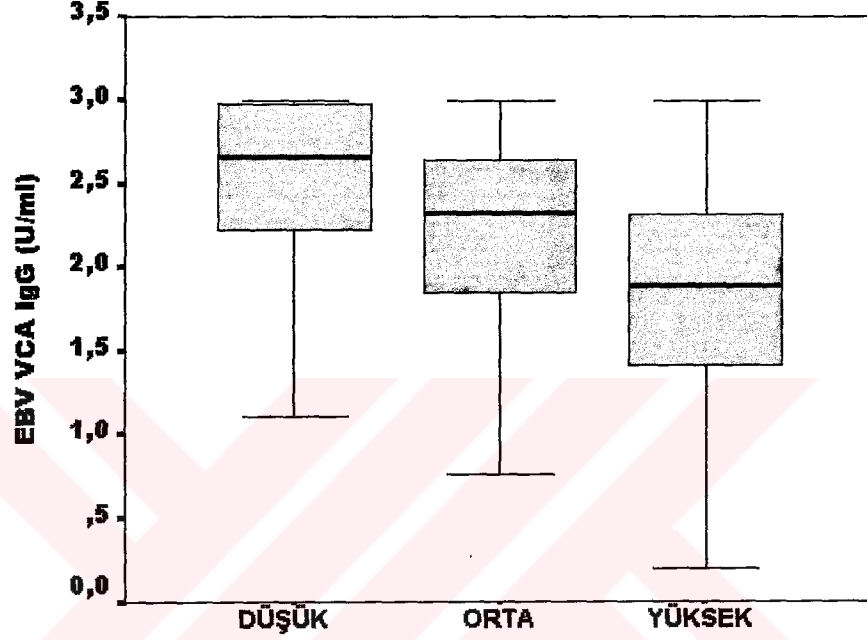
<b>GELİR DÜZEYİ</b>	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
1.GRUP (DÜŞÜK)	127	%23,5
2.GRUP (ORTA)	233	%43,1
3.GRUP (YÜKSEK)	180	%33,3
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

Birinci grupta 127 kişiden 127'inde (% 100) EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. İkinci grupta 233 kişiden 232'sinde (% 99.57) EBV VCA IgG (+) iken 1 (% 0.43 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. Üçüncü grupta 180 kişiden 178'inde (% 98.89) EBV VCA IgG (+) iken 2 (% 1.11) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı (Tablo-11).

Tablo-11. *Gelir düzeylerine göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları.*

<b>GRUPLAR</b>	<b>EBV VCA IgG (+)</b>	<b>EBV VCA IgG (-)</b>
1.GRUP	127 (% 100)	0 (% 0)
2.GRUP	232 (% 99.57)	1 (% 0.43 )
3.GRUP	178 (% 98.89)	2 (% 1.11)
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (%0.55)</b>

Birinci gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,513 \pm 0,506$  ü/ml, 2.gruptaki kişilerde EBV VCA IgG değeri ortalama  $2,197 \pm 0,619$  ü/ml, 3.gruptaki kişilerde EBV VCA IgG değeri ortalama  $1,876 \pm 0,876$  ü/ml idi. Birinci, 2. ve 3.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ) (Şekil 6).



Şekil-5. Gelir düzeyi gruplarına göre EBV VCA IgG değerleri.

Yaşamlarının herhangi bir döneminde toplu yaşanan yerlerde bulunmalarına göre çalışma grubu ikiye ayrıldı. Kreş, yurt gibi toplu yerlerde bulunmayanlar 1. grupta, bu gibi toplu yerlerde bulunan kişiler 2. grupta yer aldılar. Buna göre 1. grupta 276 (%51,1) kişinin, 2. grupta ise 264 (%48,9) kişinin olduğu belirlendi (Tablo-12).

Tablo-12. Toplu yaşanan yerlerde bulunmalarına göre kişilerin dağılımı:

TOPLU YAŞAM YERLERİNDE BULUNMA	SAYI	YÜZDE
BULUNMAYANLAR (1.GRUP)	276	%51,1
BULUNANLAR (2.GRUP)	264	%48,9
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

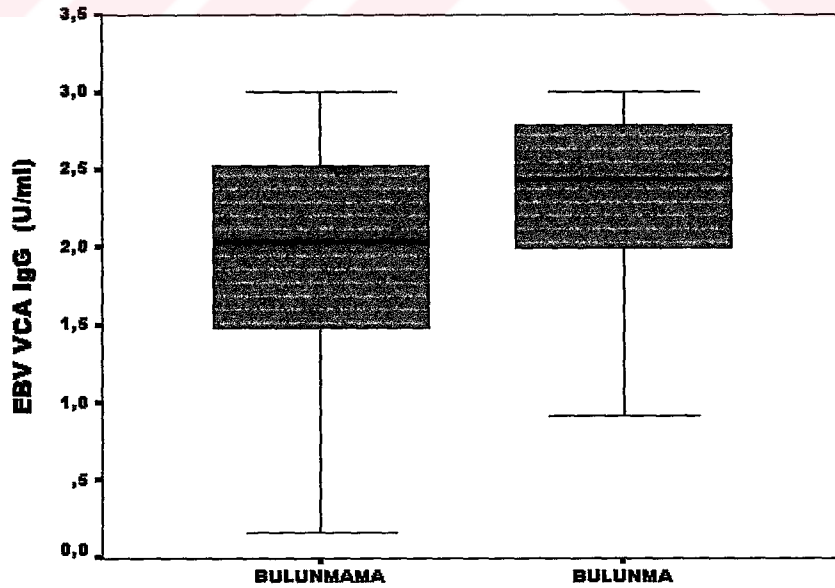


Birinci grupta 276 kişiden 274'ünde (% 99.28 ) EBV VCA IgG (+) iken 2 (% 0.72 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 264 kişiden 263'ünde (% 99.62) EBV VCA IgG (+) iken 1 (% 0.38 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı (Tablo-13).

Tablo-13. Toplu yerlerde bulunmaya göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları:

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	274 (% 99.28 )	2 (% 0.72)
2.GRUP	263 (% 99.62)	1 (% 0.38)
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (%0.55)</b>

Birinci gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,001 \pm 0,704$  ü/ml ve 2. gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,337 \pm 0,557$  ü/ml idi (Şekil-8). Birinci ve 2. grup arasındaki EBV VCA IgG titrelerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ).



Şekil-6. Toplu yaşam yerlerinde bulunmasına göre EBV VCA düzeyleri.

Çalışma grubu kan nakli yapıp yapılmamasına göre 2 gruba ayrıldı. Kan nakli yapılmayan kişiler 1. grubu, kan nakli yapılan kişiler 2. grubu oluşturdu. Buna göre 1. gruptaki 512 (%94,8) kişiye kan nakli yapılmadığı, 2.gruptaki 28 (%5,2) kişiye kan nakli yapıldığı belirlendi (Tablo-14).

Tablo-14: Kan nakli yapılmasına göre kişilerin dağılımı:

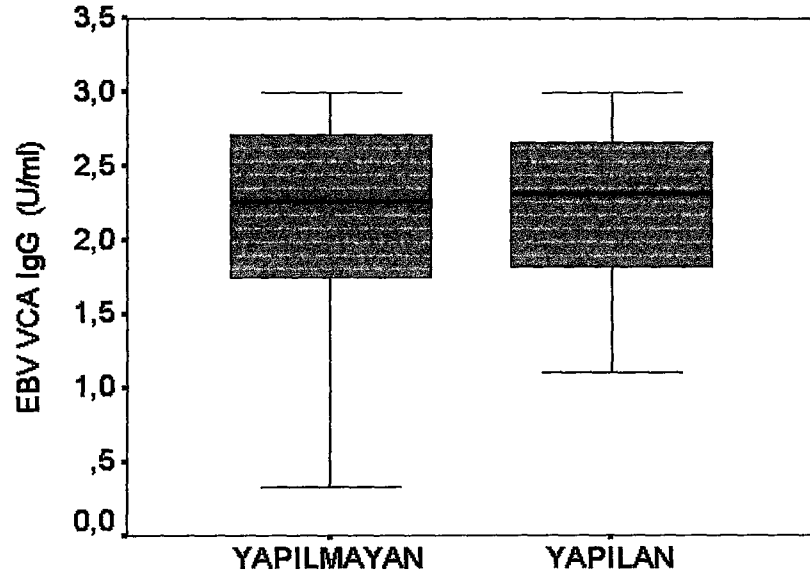
KAN NAKLİ ÖYKÜSÜ	SAYI	YÜZDE
1.GRUP	512	%94,8
2.GRUP	28	%5,2
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

Birinci gruptaki 512 kişiden 509'unda (%99.41 ) EBV VCA IgG (+) iken 3 (% 0.59 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 28 kişinin tamamında (% 100) EBV VCA IgG (+) olarak saptandı (Tablo-15).

Tablo-15. Kan nakli öyküsüne göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları:

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	509 (% 99.41 )	3 (% 0.59 )
2.GRUP	28 (% 100)	0 (% 0)
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (% 0.55)</b>

Birinci gruptaki ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,161 \pm 0,662$  ü/ml ve 2. gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,236 \pm 0,568$  ü/ml idi (Şekil-10). Birinci ve 2. grup arasındaki ortalama EBV VCA IgG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil-7. Kan nakli yapılmasına göre EBV VCA düzeyleri.

Yaşadığı evde bulunan birey sayına göre çalışma grubu 2 gruba ayrıldı. Dört veya 4'ten az sayıdaki bireye sahip ailede yaşayan kişiler 1. grupta, 5 veya 5'den fazla bireye sahip ailede yaşayan kişiler 2. grupta yer aldılar. Buna göre 1. grupta 263 (%48,7) kişi, 2. grupta ise 277 (%51,3) kişi vardı (Tablo-16).

Tablo-16. Yaşadığı evde bulunan birey sayına göre kişilerin dağılımı:

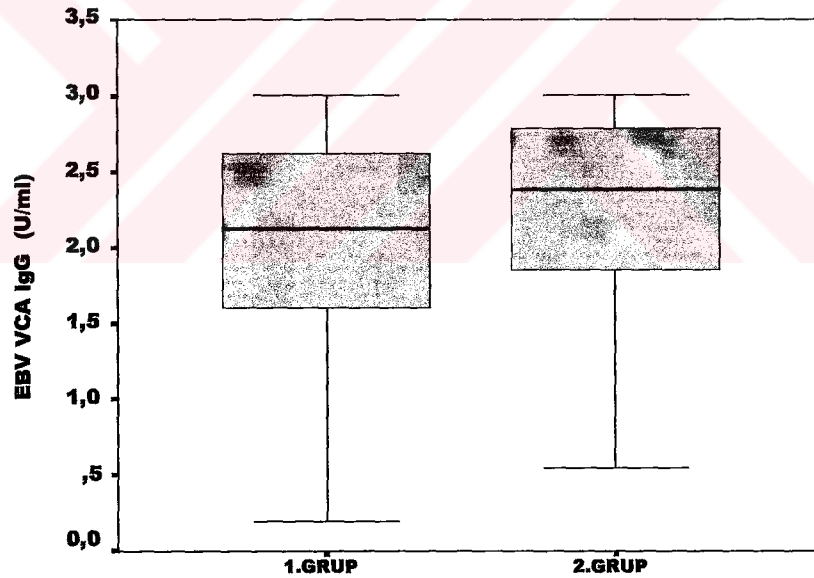
GRUPLAR	BİREY SAYISI	YÜZDE
1.GRUP	263	%48,7
2.GRUP	277	%51,3
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

Birinci grupta 263 kişiden 261'inde (% 99.34 ) EBV VCA IgG (+) iken 2 (% 0.76 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 277 kişiden 276'inde (% 99.64 ) EBV VCA IgG (+) iken 1 (% 0.36 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı (Tablo-17).

Tablo-17. Yaşadığı evdeki birey sayına göre EBV VCA IgG pozitiflik oranları:

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	261 (% 99.34 )	2 (% 0.76 )
2.GRUP	276 (% 99.64 )	1 (% 0.36 )
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (% 0.55)</b>

Birinci gruptaki ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,062 \pm 0,671$  ü/ml ve 2. gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,601 \pm 0,629$  ü/ml idi (Şekil-11). Birinci ve 2. grup arasındaki EBV VCA IgG titrelerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ).



Şekil-8. Yaşadığı evde bulunan birey sayısına göre EBV VCA IgG düzeyleri.

Çalışma grubu cinsiyetlerine göre 2 gruba ayrıldı. Erkekler 1. grubu, kadınlar 2. grubu oluşturdu. Buna göre 1. grup 254 (%47,0) kişi, 2. grup 286 (%53) kişiden oluştu (Tablo-18).

Tablo-18. Cinsiyete göre kişilerin dağılımı:

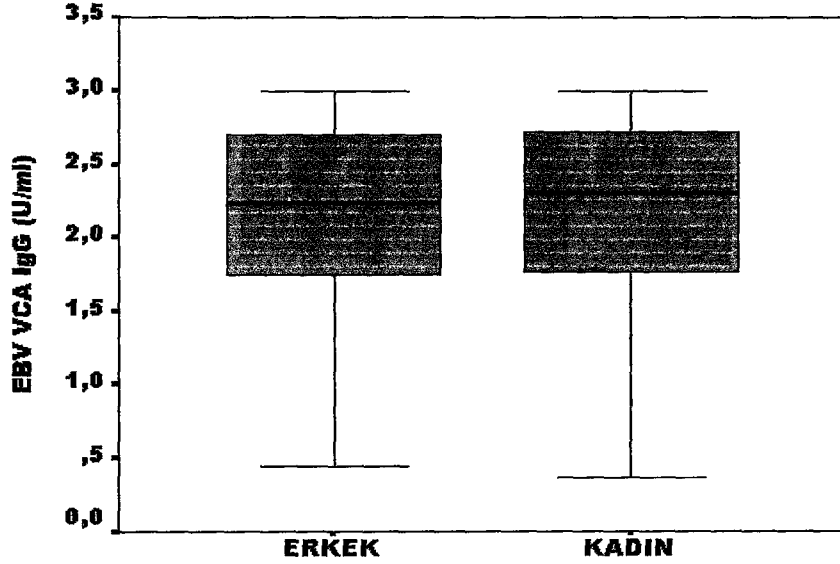
CİNSİYET	SAYI	YÜZDE
1.GRUP (ERKEK )	254	%47,0
2.GRUP (KADIN )	284	%53,0
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

Birinci grupta 254 kişiden 253'ünde (% 99.60 ) EBV VCA IgG (+) iken 1 (% 0.40 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 284 kişiden 282'inde (% 99.30 ) EBV VCA IgG (+) iken 2 (% 0.70 ) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı (Tablo-19).

Tablo-19: Cinsiyete göre EBV VCA IgG pozitifliği:

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	253 (% 99.60 )	1 (% 0.40 )
2.GRUP	282 (% 99.30 )	2 (% 0.70 )
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (% 0.55)</b>

Birinci gruptaki ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,140 \pm 0,666$  ü/ml ve 2.gruptaki kişilerde ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,187 \pm 0,649$  ü/ml idi (Şekil-13). Birinci ve 2. grup arasındaki EBV VCA IgG titrelerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil-9. Cinsiyete göre EBV VCA IgG düzeyleri.

Eğitim düzeylerine göre 4 grup oluşturuldu. Okur-yazar olmayan kişiler 1. grupta, ilköğretim mezunu olan kişiler 2. grupta, lise mezunu olan kişiler 3. grupta ve yüksek öğrenim yapan kişiler 4. grupta yer aldılar. Buna göre 1. grup 150 (%27,8), 2. grup 188 (%34,8), 3. grup 15 (%28,1) ve 4. grup 50 (9,3) kişiden oluştu (Tablo-20).

Tablo-20. Eğitim durumuna göre kişilerin dağılımı:

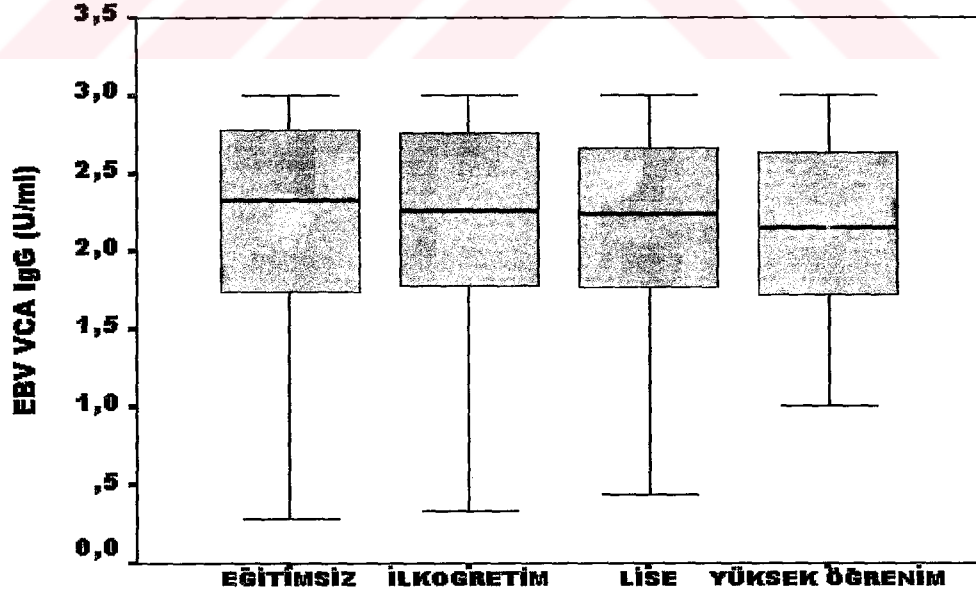
EĞİTİM DURUMU	SAYI	YÜZDE
OKUR-YAZAR OLMAYAN (1.GRUP)	150	%27,8
İLKÖĞRETİM (2.GRUP)	188	%34,8
LİSE (3.GRUP)	152	%28,1
YÜKSEK ÖĞRENİM (4.GRUP)	50	%9,3
<b>TOPLAM</b>	<b>540</b>	<b>%100</b>

Birinci grupta 150 kişiden 147'sinde (% 98 ) EBV VCA IgG (+) iken 3 (%2) kişide EBV VCA IgG (-) olarak saptandı. İkinci grupta 188 kişiden 188'inde (%100) EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Üçüncü grupta 152 kişiden 152'inde (%100) EBV VCA IgG (+) olarak saptandı. Dördüncü grupta 50 kişinin tümünde (%100 ) EBV VCA IgG (+) olarak saptandı (Tablo-21).

Tablo-21. Eğitim düzeyine göre EBV VCA IgG pozitifliği:

GRUPLAR	EBV VCA IgG (+)	EBV VCA IgG (-)
1.GRUP	147 (% 98)	3 (% 2)
2.GRUP	188 (% 100)	0 (%0)
3.GRUP	152 (% 100)	0 (%0)
4.GRUP	50 (% 100 )	0 (%0)
<b>TOPLAM</b>	<b>537 (%99.45)</b>	<b>3 (% 0.55)</b>

Birinci grupta ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,170 \pm 0,717$  ü/ml, ikinci grupta ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,191 \pm 0,656$  ü/ml, üçüncü grupta ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,150 \pm 0,614$  ü/ml ve dördüncü grupta ortalama EBV VCA IgG değeri  $2,100 \pm 0,619$  ü/ml idi (Şekil-14). Birinci, 2., 3. ve 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil-10. Eğitim düzeyine göre EBV VCA IgG düzeyleri.

## 6- TARTIŞMA

EBV infeksiyonunda viral kapsid antijeni (VCA) antikoru, erken antijen (EA) antikoru, nükleer antijen (EBNA) antikoru, nötralizan antikorlar, membran antijeni (MA) antikoru ve solübl (S) antikorlar oluşur. Anti-VCA IgG antikoru infeksiyonun başlangıcından kısa bir süre sonra artış gösterir, 2-3. aylarda pik yapar ve daha sonra düzeyi azalarak yaşam boyu saptanabilen titrede kalır (5). Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda Anti-VCA IgG antikoru araştırılması yoluna gidilmektedir. VCA ve EBNA'ya karşı oluşan antikorlar indirekt immünfloresans (IFA) ve ELISA yöntemleri ile araştırılabilir. Anti-EBNA antikoru göstermek için IFA yöntemi daha duyarlıdır. ELISA yöntemi VCA antikoru araştırılmasında yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (54). Bu çalışmada EBV seroprevalansını belirlemek için ömür boyu kalıcı olması sebebiyle EBV-VCA IgG antikor düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca, çapraz reaksiyonların görülmemesi ve EBV infeksiyonunun geçirildiğinin gösterilmesinde duyarlık ve özgüllüğünün yüksek olması diğer tercih nedenleridir.

Seroepidemiolojik çalışmalar EBV infeksiyonunun erken çocukluk çağından itibaren tüm toplumlarda yaygın olarak geçirildiğini göstermektedir. EBV infeksiyonlarında yaş ile doğru orantılı olarak anlamlı bir artış vardır. İnfeksiyon yaşamın ilk yıllarında subklinik olarak geçirilmekte ve adölesan dönemde seroprevalans %90'ların üzerine çıkmaktadır. Özellikle 2-3 yaş grubu çocuklarda virüsle karşılaşma ve infeksiyonun görülmesi yüksek oranda olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (80) ve İngiltere'de yapılan çalışmada (69) EBV seroprevalansının ilk dört yaşta %50'ye yakın olduğu bildirilmiştir. A.B.D.'nde kırsal alanda yapılan başka bir çalışmada (79) seroprevalans ilk dört yaşta %84.3, 30 yaşında %94.5 olarak saptanmıştır. Yeni Hibritler'de yapılan bir çalışmada (16) ise bir yaşına kadar hemen hemen tüm bebeklerde EBV seropozitifliği bildirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada (93) seroprevalans, bir yaşına kadar bebeklerde %80, üç ilâ beş yaşları arasındaki çocuklarda %90 ve 10 yaşında %95 oranında saptanmıştır. İtalya'nın Bari bölgesinde yapılan bir çalışmada (52)



seroprevalans, 0-6 ay arasındaki bebeklerde %83.6, 6-12 ay arası %65.6, 1-2 yaş arası %40.3, 2-7 yaş arası %80.2, 8-10 yaşta %81.9 olarak bulunmuştur. Avustralya'da yapılan çalışmada (48) EBV seroprevalansı 9-10 yaş çocuklarda %41, 16-19 yaş grubundaki gençlerde %80 ve genç yetişkinlerde %92 olarak bildirilmiştir. Küba'da (36) yapılan çalışmada EBV seroprevalansı 3-4 yaş grubunda %73 ve yetişkinlerde %77 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yenen ve arkadaşları (99) EBV seroprevalansını çocuklarda %76.1, yetişkinlerde %77.7 oranında bildirmişlerdir, Ağaçfidan ve arkadaşları (2) EBV VCA pozitifliğini %87,8 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda; ilk iki yaş grubunda % 96.2 oranında seropozitiflik saptanırken, İlk 10 yaşta seropozitiflik %97.5 olarak bulundu. Tüm yaş gruplarında ise seropozitiflik oranı % 99.44 idi.

EBV infeksiyonunun kazanılmasında sosyoekonomik durum etkili olabilmekte ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda infeksiyon erken yaşlarda görülmektedir. Şili'de yapılan bir çalışmada (28) iki yaşındaki sağlıklı çocuklarda EBV seroprevalansı, gelir düzeyi düşük olanlarda %50, yüksek olanlarda ise %5.9 olarak saptanmıştır. Her iki grubun 20 yaşındaki bireylerinde ise EBV seroprevalansı %90 bulunmuş ve yüksek gelir düzeyindeki kişilerde EBV ile karşılaşmanın daha ileri yaşlara kaydığı bildirilmiştir. Yine Cour ve arkadaşlarının (18) İspanya'da yaptığı bir çalışmada gelir düzeyi ile seroprevalans arasında farklılık olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, gelir düzeyi düşük olanlarda %100 oranında seropozitiflik saptandı. Orta düzeyde geliri olanlarda %99.57 oranında seropozitiflik bulunurken gelir düzeyi iyi olanlarda ise %98.89 oranında seropozitiflik saptandı. Her üç grup arasında seropozitiflik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda seropozitiflikle gelir düzeyi ilişkili olmamakla birlikte, gelir düzeyi düşük olan kişilerde muhtemelen virusla daha sık karşılaşıldığı söylenebilir. Bu durum, 1.,2. ve 3. grup arasında ortalama EBV VCA IgG değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması ve gelir düzeyi düşük olanlarda ortalama titrenin daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Bireylerin kreş, bakım yurdu ve öğrenci yurdu gibi toplu yaşam yerlerinde bulunmaları, EBV ile teması kolaylaştırmaktadır (54). Aynı şekilde,

kalabalık aile yapısı da EBV infeksiyonunun seroprevalansını etkileyen faktörlerden biridir. Kalabalık aile yapısı virüsün yayılımını kolaylaştırmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada (41) PCR metoduyla, yetişkinlerde boğaz çalkantı suyunda EBV DNA oranı %90 ve 0-6 yaş arası çocukların tükürüklerinde ise %38 olarak tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde hijyenik koşulların bozuk olması, kalabalık yaşanan ortamlar, çocuklar arasında tükürüklerle infekte oyuncak ve ortak eşyaların kullanılması infeksiyonun yayılımdan sorumludur. İran'da yapılan bir çalışmada (3) yaşları 1-5 arasında olan 352'si İranlı, 469'u Alman çocukta EBV seroprevalansı araştırılmıştır. İranlı çocuk grubunda oran %70, Alman çocuk grubunda ise %56 olarak bulunmuştur. Bu farkın nedenin kalabalık aileler ve ekonomik düzeyin düşüklüğü ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, 4 veya 4'ten az sayıdaki bireye sahip ailede yaşayan kişilerde % 99.34 oranında seropozitiflik saptandı. Beş veya 5'den fazla bireye sahip ailede yaşayan kişilerde ise % 99.64 oranında seropozitiflik bulundu. Aynı şekilde , kreş, yurt gibi toplu yerlerde bulunmayanlarda %99.28 oranında seropozitiflik saptanırken toplu yerlerde bulunanlarda ise %99.62 oranında seropozitiflik saptandı.

Venkitaraman ve arkadaşları (90) anti-VCA IgG antikor titresinin yaşamın ilk 6 ay-2 yaşında en yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Anti-VCA IgG antikor titresini düzeyi çalışılan gruba göre farklılık gösterebilmektedir. Imai (42) kendi çalışma grubunda antikor titresinin erken ve geç yaşlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Çalışmada yaş grupları, gelir düzeyi, kalabalık ailede yaşamak ve toplu yaşam yerlerinde bulunmak ile anti-VCA IgG antikor düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; Yaş artışı, kalabalık ailede yaşam ve toplu yaşam yerlerinde bulunma ile anti-VCA IgG antikor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu saptanmıştır. Gelir düzeyi düşük olanlarda EBV VCA IgG antikor düzeylerinde yükseklik olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak, cinsiyet, kan nakli yapılması ve eğitim durumu ile anti-VCA IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

EBV bulaştırıcılığı relatif olarak düşük olup epidemik infeksiyonlarına rastlanmadığı, ancak virüsün toplumda sürekli sirküle olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda, kalabalık ailede yaşayan ve toplu yaşam yerlerinde bulunanlarda anti-VCA IgG antikor düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bu kişilerin muhtemelen virusla daha sık karşılaştıklarını düşündürmektedir. Gelir düzeyi düşük olanlarda anti-VCA IgG antikor düzeylerindeki yüksekliğin de muhtemelen bu kişilerin toplu yaşayanlar grubunda yer almalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı şekilde, cinsiyet, kan nakli ve eğitim durumu ile anti-VCA IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmayışı da infeksiyonun kazanılmasında kalabalık aile ve toplu yaşamın önemini vurgulamaktadır. Yaş artışı ile birlikte anti-VCA IgG antikor düzeylerindeki artışın virusun yaşamın erken döneminde kazanılması yanı sıra yaşamın ileri dönemlerinde virus ile tekrardan karşılaşılması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; EBV infeksiyonlarının toplumumuzda yaygın olduğu, Elazığ yöresinde EBV infeksiyonunun yaşamın erken döneminde kazanıldığı görülmüştür. Çalışmamızda ileri yaş, kalabalık aile, toplu yaşam yerlerinde bulunma ve gelir düzeyi düşüklüğü anti-VCA IgG antikor düzeyini belirleyen faktörler olarak bulunmuştur. Bölgemizde, kalabalık aile, toplu yaşam ve düşük gelir düzeyinin EBV infeksiyonunun kazanılmasında önemli rol oynadığı görülmüştür.

## 7- KAYNAKLAR

- 1) Albeck H, Bille T, Fenger HJ, Narvestad U, Sorensen GS, Henle G, Henle W: (1985), Epstein-Barr Virus Infection and Serological profile in Greenland Eskimo. *Acta Paediatr Scand*, Sep;74(5):691-6.
- 2) Ağaçfidan A, Bozacı M, Badur S: (1991), Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Serolojik Yöntemlerin Değerlendirilmesi, *Klinik derg*:133-5.
- 3) Alebolueh M, Peller P, Goetz O, Ameri MA: (1984), Comparative Study of the Epstein-Barr Virus Infections in Iran. 132(11):850-1.
- 4) Ammatuna P, Di Stefano R, Arista S, Sammartano F, Bellia L, Formica P, Albeggiani A: (1989), Immun Status Towards Epstein-Barr Virus in a Group of Sicilian Children. *Eur J Epidemiol*, Jun;5(2):219-23.
- 5) Armstrong D: (1999), Epstein-Barr Virus, Infectious Disease, Mosby Harcourt Publishers Ltd., Philadelphia, p: 8.5.1.2.
- 6) Auwarter PG: (1999), Infectious Mononucleosis in Middle Age. *JAMA*;281(5):454-9.
- 7) Ban S, Goto Y, Kamada K, Takahama M, Watanabe H, Iwahori T, Takeuchi H: (1999), Systemic Granulomatous Arteritis Associated with Epstein-Barr Virus Infection. *Virchows Arch*. Mar;434(3):249-54.
- 8) Bechich S, Salas R, Arboix A: (1998), Facial Diplegia by Epstein-Barr Virus. *Med Clin (Barc)*. Apr 18;110(13):519.
- 9) Bengali ZH, Das SP, Middleton MB, Levine PH: (1979), Seroepidemiology of Epstein-Barr Virus-associated Diseases. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2(2-3):213-20.
- 10) Berger RG, Raab-Traub N: (1999), Acute Monoarthritis from Infectious Mononucleosis. *Am J Med*. Aug;107(2):177-8.
- 11) Bilgehan H: (1995), Epstein-Barr Virus ELISA, Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Barış Yayınları, İzmir, s:620.
- 12) Brncic N, Sever-Prebilic M, Crnic-Martinovic M, Prebilic I: (2001), Severe Autoimmune Hemolytic Anemia as a Potentially Fatal Complication of EBV Infectious Mononucleosis. *Int J Hematol*. Oct;74(3):352-3.
- 13) Buchwald D, Ashley RL, Pearlman T, Kith P, Komaroff AL: (1996), Viral Serologies in Patients with Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome. *J Med Virol*. Sep;50(1):25-30.
- 14) Buisson M, Chavanet P: (2000), Infectious Mononucleosis; Epidemiology, Diagnosis, Development. *Rev Prat*, Jun 1;50(11):1253-6.
- 15) Chan KH, Tam JS, Peiris JS, Seto WH, Ng MH: (2001), Epstein-Barr virus (EBV) Infection in Infancy. *J Clin Virol*, Apr;21(1):57-62.
- 16) Chang D, Dan R, Chan RC: (1998), Epstein-Barr Virus Infections among University Students in Tropical Country. *J Am Coll Health* , Nov;37(3):115-8.

- 17) Cheng WM, Chan KH, Chen HL, Luo RX, Ng SP, Luk W, Zheng BJ, Ji MF, Liang JS, Sham JS, Wang DK, Zong YS, Ng MH: (2002), Assessing the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma on the Basis of EBV Antibody Spectrum. *Int J Cancer*. Feb 1;97(4):489-92.
- 18) Cour MI, Gimenez A, Martinez JA: (1991), Prevalence of the Epstein-Barr Virus among Different Population in the Central Area, *Ann Med. Interna*,8:529-532.
- 19) Crawford DH, AJ Zuckerman, JE Banatvala (eds): (1994), Epstein-Barr Virus, Principles and practice of Clinical Virology. 3th.,p109-134.
- 20) Dan R, Chang RS: (1990), A Prospective Study of Primary Infections among University Students in Hong Kong. *Am J Trop Med Hyg*, Apr;42(4)380-5.
- 21) Davis BD: (1990), Epstein-Barr Virus, Microbiology, J.B. Lipponcott Company, Newyork, p:442-443.
- 22) Drankin DI, Zaiats NA: (1982), Epidemiology of Infectious Mononucleosis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immuno Biol*, Jan;(1):26-32.
- 23) Doymaz MZ: (2000), Epstein-Barr Virus, Medikal Viroloji, Nobel Kitapevi, İstanbul, s:343-346.
- 24) Drucker JL and Smiley L: Herpes Viruses. Joklik, Willet (eds): (1992), Zinsser Microbiology, 20th ed, Appleton&Lange co., p963.
- 25) Epstein MA and Achong BG (eds): (1979), The Epstein-Barr virus. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, USA.
- 26) Falk K, Linda A, Johnson D, Lennette E, Ernberg I, Lundkvist A: (1995), Synthetic Peptides Deduced from the Amino Acid Sequence Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 6. *J Med Virol* , Aug;46(4):349-57.
- 27) Farber I, Hinderer W, Rothe M, Lang D, Sonneborn HH, Wutzler P: (2001), Serological Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infection by Novel ELISA Based on Recombinant Capsid Antigens p23 and p18. *J Med Virol*. Apr;63(4):271-6.
- 28) Ferres M, Prado , Ovalle J, Fuentes R: (1995), Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Infection in a Healthy Population of Santiago de Chile. *Rev Med Chil* , Dec;123(12):1447-52.
- 29) Fields BN: (1990), Epstein-Barr Virus, Virology, D.M. Knipe et al. Raven Pres, Ltd., Newyork, p: 1921-56.
- 30) Fleisher GR, Bolognese R: (1982), Seroprevalence of Epstein-Barr Virus in pregnant women. *J Infect Dis*, Apr;145(4):537-41.
- 31) Fung MK, Mordarski KT, Bader SA, Gronowski AM: (2002), Evaluation of the Wampole Laboratories ELISA-based Assay for Epstein-Barr Virus Serology. *Clin Chim Acta*, May 7;319(1):43-8.
- 32) Gavin C, Langan Y, Hutchinson M: (1997), Cranial and Peripheral Neuropathy due to Epstein-Barr Virus Infection. *Postgrad Med J*. Jul;73(861):419-20.
- 33) Gervais F, Joncas JH: (1979), Epstein-Barr Virus infection; Seroepidemiology in Various Population Groups of the Greater Montreal Area. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2(2-3):213-20.

- 34) Ginsburg CM, Henle G, Henle W: (1976), An Outbreak of Infectious Mononucleosis among the Personnel of an Outpatient Clinic. *Am J Epidemiol*, Nov;104(5):571-5.
- 35) Godshall SE and Kirchner JT (eds): (2000), Infectious Mononucleosis (complexities of a common syndrome). *Post Graduate Medicine* June,107(7):175-86.
- 36) Gurtsevich V, Le Riverend E, Ruiz R: (1979), Sero-epidemiologic study of the Epstein-Barr Virus Infectivity in a Healthy Cuban Population. *Neoplasma*, 26(6):677-83.
- 37) Hebert MM, Yu C, Towbin JA, Rogers BB: (1995), Fatal Epstein-Barr Virus Myocarditis in a Child with Repetitive Myocarditis. *Pediatr Pathol Lab Med*. Sep-Oct;15(5):805-12.
- 38) Henle G, Henle W: (1976), Epstein-Barr Virus-specific IgA Serum Antibodies as an Outstanding Feature of Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Cancer*, Jan 15;17(1):1-7.
- 39) Hiraki A, Fujii N, Masuda K, Ikeda K, Tanimoto M: (2001), Genetics of Epstein-Barr Virus Infection. *Biomed Pharmacother*. Sep;55(7):369-72.
- 40) Hossain A: (1987), Seroepidemiology of Epstein-Barr Virus Infection in a Developing Country. *J Trop Pediatr*, Oct;33(5):257-60.
- 41) Ikuta K, Satoh Y, Hoshikova Y: (2000), Detection Epstein-Barr Virus in Saliva and Throat Washings in Healthy Adults and Children. *Microbes Infect*, Feb;2(2):115-20.
- 42) Imai S: (1990), Virological and Immunological Studies on Inapparent Epstein-Barr Virus Infection in Healthy Individuals. *Hokkaido Igaku Zasshi*, Sep;65(5):481-92.
- 43) Jensen HB: (1998), Immunofluorescence Microscopy and Flow Cytometry Characterization of Chemical Induction of Latent EBV. *Clinical and diagnostic Lab. Immunology*, 5(1):9.
- 44) Jensen HB: (2000), Acute Complications of Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. Jun;12(3):263-8.
- 45) Kawa K: (2000), Epstein-Barr Virus-associated Diseases in Humans. *Int J Hematol*. Feb;71(2):108-17.
- 46) Kirov SM, Marsden KA, Wongwanich S: (1989), Seroepidemiologic Study of Infections Infectious Mononucleosis in Older Patients. *J clin Microbiol*, Feb;27(2):356-8.
- 47) Kolomiets AG, Savitskaia TV, Matveev VA, Mel'nichenko EM, Zhukovskii VG, Luk'ianenko IG, Sebut NS, Ospovat IaM, Kolomiets ND: (1997), An Epidemiological Study of Herpetic Viral Infections in the Republic of Belarus. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. May-Jun;(3):24-9.
- 48) Lai PK, Mackay-Scollay EM, Alpers MP: (1975), Epidemiologic Studies of Epstein-Barr Herpesvirus Infection in Western Australia, *J Hyg (Lond)*, Jun;3:329-37.
- 49) Lange B, Arbeter A, Hewetson J, Henle W: (1978), Longitudinal Study of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Excretion in Pediatric Patients with Hodgkin's Disease. *Int J Cancer* Nov 15;22(5):521-7.-
- 50) Lamy ME, Favart AM, Comu C, Mendez M, Segas M, Burtonboy G : (1982), Study of Epstein-Barr Virus (EBV) Antibodies. *Acta Clin Belg* 37(5) :281-98.
- 51) Lennette ET: (1995), Epstein-Barr Virus, Murray, Baron, Pfaller, Tenover and Tenover (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. ASM Press, Washington, p:905.

- 52) Leogrande G, Jirillo E: (1993), Studies on the Epidemiology of Children in the Bari Area. *Eur J Epidemiol*, Jul;9(4):368-72.
- 53) Lopez-Navidad A, Domingo P, Lopez-Talavera JC, Rabella N, Verger G: (1996), Epstein-Barr Virus Infection Associated with Interstitial Nephritis and Chronic Fatigue. *Scand J Infect Dis*.28(2):185-7.
- 54) Mandell GL: (2000), Epstein-Barr Virus, Principle and Practice of Infectious Disease, Churchill Livingstone Company, Philadelphia, p:1599-1612.
- 55) Melbye M, Ebbesen P, Bennike T: (1984), Infectious Mononucleosis in Greenland. *Scand J Infect Dis*, 16(1):9-15.
- 56) Monem SA, O'Connor PF, O'Leary TG: (1999), Peritonsillar Abscess and Infectious Mononucleosis: an Association or a Different Presentation of the Same Condition. *Ir Med J*. Mar;92(2):278-80.
- 57) Morgan AJ, Finerty S: (1998), Prevention of EBV Onduced Lymphoma in Cotton Top Tamarins by Vaccination with the EBV Envelope gp340 Incorporated into Immune-Stimulating Complex. *J General Virology*.69:2093.
- 58) Murakami K: (1998), Epstein-Barr Virus and Rheumatic Disease, *Ryumachi*. Dec;38(6):849-59.
- 59) Nair S, Pitchumoni CS: (1998), An Adolescent Girl with Abnormal Liver Profile. *Postgrad Med J*. Apr;74(870):239-40.
- 60) Niedobitek G, Meru N, Delecluse HJ: (2001), Epstein-Barr Virus Infection and Human Malignancies. *Int J Exp Pathol*. Jun;82(3):149-70.
- 61) Okano M: (2000), Haematological Associations of Epstein-Barr Virus Infection. *Best Pract Res Clin Haematol*. Jun;13(2):199-21.
- 62) Onul B: (1980), İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara Üniversitesi Basımevi Ankrara. s:437.
- 63) Orret FA, Prabhakar P: (1991), Infectious Mononucleosis in the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med*, Jun;40(2):93-7.
- 64) Özgüven V: (2000), Epstein-Barr virus, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. Atlas Kitapçılık Ltd.Şti.,s:294-300.
- 65) Paily R: (2000) ,Qinolone Drug Rash in a Patient with IM. *J Dermatology*. jun;27(6):405-6
- 66) Pannuty CS: (1981), Seroepidemiology of Epstein-Barr Virus. *Rev Saude Publica*, Feb;15(1):93-100.
- 67) Pancharoen C, Mekmullica J, Chinratanapisit S, Bhattarakosol P, Thisyakorn U: (2001), Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Antibody among Children in Various Age Groups in Bangkok, Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Jun;19(2):135-7.
- 68) Pancharoen C, Bhatrarakosol P, Thisyakorn U: (2001), Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Infection in Thai Children. *J Med Assoc Thai*. Jun;84(6):850-4.
- 69) Pereira MS, Blake JM, MacRae AD: (1969), Epstein-Barr Virus Antibody at Different Ages, *Br Med J*, 4:526-7.
- 70) Poovorawan Y, Tantimongkolsuk C, Chongsrisawat V, Theamboonlers A: (1997), High Prevalence of Epstein-Barr Virus Antibody among School Children of the Low to Middle

- Socio-economic Class in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Jun;28(2):434-5.
- 71) Porter DD, Wimberly I: (1969), Prevalence of Antibodies to EB Virus and other Herpesviruses. *JAMA*;208(9):1675-9.
  - 72) Radetsky M, Overturf GD: (1995), Epstein-Barr Infections in Adolescents and Young Adults. *Adolesc Med*. Feb;6(1):91-100.
  - 73) Sanal O, Kale G, Ersoy F, Gogus S, Coskun Y, Caglar M, Berkel AI: (1990), Fatal Infectious Mononucleosis in a Family. *Turk J Pediatr* Apr-Jun;32(2):107-15.
  - 74) Sawyer RN, Evans AS: (1971), Prospective Studies of Group of Yale University freshmen, Occurrence of Infectious Mononucleosis. *J Infect Dis*.;123(3):263-70.
  - 75) Seigneurin JM: (1999), Epstein-Barr Virus (EBV), *Rev Prat*. Dec 15;49(20):2217-21.
  - 76) Ferres M, Prado P, Ovalle J, Fuentes R, Villarroel L, Ferreccio C, Vial P: (1995), Seroprevalence of Epstein Barr Virus Infection in a Healthy Population of Santiago de Chile. *Rev Med Chil* Dec;123(12):1447-52.
  - 77) Schmader KE, van der Horst CM, Klotman ME: (1989), Epstein-Barr Virus and the Elderly Host. *Rev Infect Dis*, Jan Feb;11(1):64-73.
  - 78) Straus SE, Cohen JI: (1993), EBV Infections: Biology, Pathogenesis and Management. *Ann Intern Med*.;118(1):45.
  - 79) Sumaya CV, Henle W, Henle G, Smith MHD, LeBlanc D: (1975), Seroepidemiologic Study of Epstein-Barr Virus Infections in a Rural Community, *J. Infect Dis* , 131:403-8 .
  - 80) Sumaya CV: (1987), Epstein-Barr Virus Infections in Children. *Curr Probl Pediatr*, Dec; 17(12):667-745.
  - 81) Teive HA, Zavala JA, Iwamoto FM, Bertucci-Filho D, Werneck LC: (2001), Acute Cerebellitis Caused by Epstein-Barr virus: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep;59(3-A):616-8.
  - 82) Temak G, Uj M, Szuck G, Bali I, Almasi I, Kocsi J: (1995), Sero-epidemiologic Study of Epstein-Barr Virus Markers in Patients Without Mononucleosis at a Department for Infectious Diseases. *Orv Hetil* Dec 10;136(50):2727-30.
  - 83) Tomkinson BE, Sullivan JL, Gorbach SL, Bartlett JC, Blaclow NR.eds: (1992), EBV, Infectious Diseases. 1<sup>st</sup> ed. WB Saunders Comp.PL., 1701.
  - 84) Torre D, Tambini R: (1999), Acyclovir for Treatment of Infectious Mononucleosis: a Meta-analysis. *Scand J Infect Dis*.;31(6):543-7.
  - 85) Topçu AW: (1996), Epstein-Barr Virus İnfeksiyonları, İnfeksiyon hastalıkları, Nobel Kitabevi, İstanbul, s:505-511.
  - 86) Tsega E, Mengesha B, Hansson BG, Nortenfelt E, Linberg J: (1987), Serologic and Demographic Survey of Epstein-Barr Virus Infection in Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 81:677-80.
  - 87) Tynell E: (1996), Acyclovir and Prednisolone Treatment of Acute Infectious Mononucleosis: a Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study. *J Infect Dis*., 174(2):324-31.



- 88) Urbarlı A, Özgenç O: (1992), Hemodiyaliz Hastalarında ve Kan Vericilerinde CMV ve EBV Antikorlarının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 6(2):131.
- 89) Ustaçelebi Ş: (1999), Epstein-Barr Virus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş kitapevi, Ankara, s:843-848.
- 90) Venkitaraman Ar, Lenior GM, John TJ: (1985), The Seroepidemiology of Infection due to Epstein-Barr Virus in Southern India. *J Med Virol*, Jan; 15(1):11-6.
- 91) van der Klooster JM, van Saase JL, Grootendorst AF, Sinnige HA: (1998), Meningo-encephalitis and Hydrocephalus Caused by Epstein-Barr Virus, *Ned Tijdschr Geneesk*. Mar 21;142(12):650-4.
- 92) Wakiguchi H, Hisakawa H, Kubota H, Kurashige T: (1998), Serodiagnosis of Infectious Mononucleosis in Children. *Acta Paediatr Jpn*. Aug;40(4):328-32.
- 93) Wang PS, Evans AS: (1986) Prevalence of Antibodies to Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus in Sera from a group of Children in the People's Republic of China, *J Infect Dis*, 1153:150-2.
- 94) Wick MJ, Woronzoff-Dashkoff KP, McGlennen RC: (2002), The Molecular Characterization of Fatal Infectious Mononucleosis. *Am J Clin Pathol*. Apr;117(4):582-8.
- 95) Willke A: (1992), EBV infeksiyonları, İnfeksiyon Hastalıkları Seminerlerinden, Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara.s:144.
- 96) Wong HB, Leung WY, Chan SH: (1982), Infectious mononucleosis in Singapore. *Ann Acad Med*. Singapore, Apr;11(2):278-89.
- 97) Yalçındağ Ş: (1993), Epstein-Barr Virus Enfeksiyonları, Çocukta enfeksiyon Hastalıkları, Logos Yayıncılık, İstanbul, s:234-237.
- 98) Yamamoto T, Yoshida K, Torasawa K, Tada H, Nakamura Y: (1992), Epidemiological Analysis of Infectious Mononucleosis as Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Rinsho Byori*, Nov;40(11):1210-6.
- 99) Yenen OŞ, Mete Z: (1988), Epstein-Barr Virus Serolojisi ,Üzerine bir Çalışma, *İnfeksiyon Dergisi* 2:233.
- 100) Yoneyama A: (2001), Infectious Mononucleosis, *Rinsho Byori*. Oct;49(10):996-9.
- 101) Zeng Y, Pi GH, Deng H, Zhang JM, Wang PC, Wolf H, De The G: (1986), Epstein-Barr Virus Seroepidemiology in China, *AIDS Res Dec*;2 Suppl 1:S7-15.

## 8- ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Osmaniye ilinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Osmaniye'de tamamladım. 1995 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Hâlen aynı klinikte çalışmaktayım. Evliyim ve 1 çocuk babasıyım.

