



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

YOZGAT İLİNDE FARKLI YAŞ GRUPLARINDA EPSTEİN BARR VİRÜS İMMÜNGLOBULİN G SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜNİRE IŞLAK DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK

YOZGAT-2018

TC
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOZGAT İLİNDE FARKLI YAŞ GRUPLARINDA
EPSTEIN BARR VİRÜS İMMÜNGLOBULİN G
SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜNİRE IŞLAK DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK

YOZGAT-2018

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
6602a-TF/17-82 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜRLER

Çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini, değerli zamanlarını ve şefkatini esirgemeyen iş ortamında bize aile ortamı sağlayan her tür sorunumuzla bıkmadan yılmadan ilgilenen sayın hocam Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hiçbir zaman destek ve imkânlarını esirgemeyen, eğitimim sırasında sağladığı imkanlar ile yetişmemde büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Ayşe ERBAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Çiğdem KADER'e,

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Nuriye YALÇIN ÇOLAK ve Dr. Osman KOCABIYIK ve çok sevdiğimiz sekreterimiz İfakat ARSLAN'a,

Desteğini hep yanı başımda hissettiğim tezimin yazım aşamasında sabırla ve özveri ile katkı sağlayan sevgili eşim Dr. Vahit DEMİR'e,

Bu günlere gelmemi sağlayan canım aileme ve varlığıyla hayatıma anlam katan biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Münire IŞLAK DEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	ix
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HERPES VİRÜS AİLESİ.....	2
2.1.1. Alfa herpes virüsler (sitolitik).....	2
2.1.2. Beta herpes virüsler (sitomegalik).....	2
2.1.3. Gamma herpes virüsler (lenfoproliferatif).....	2
2.2. EPSTEİN BARR VİRÜS.....	3
2.2.1. Virüsün Yapısı.....	4
2.2.2. Litik döngü şeması.....	4
2.2.3. Latent döngü şeması.....	5
2.3. PATOGENEZ VE İMMÜNİTE.....	5
2.3.1. Humoral immünite.....	6
2.3.2. Hücre sel immünite.....	6
2.4. EBV PROTEİNLERİ.....	7
2.4.1. Latent faz antijenleri.....	7
2.4.2. Litik faz antijenleri.....	7
2.4.2.1. Erken başlangıç antijenleri (IEA=immediate early):.....	7
2.4.2.2. Erken antijenler (EA=early antigen):.....	8
2.4.2.3. Geç antijenler (LA=late):.....	8
2.4.3. Glikoproteinler.....	8
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.6. EPSTEİN BARR VİRÜS İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	9
2.6.1. Enfeksiyöz Mononükleoz.....	9
2.6.2. Kronik Aktif Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu.....	12
2.6.3. X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan hastalığı).....	13
2.6.4. Epstein-Barr Virus ilişkili hemofagositik sendrom.....	13

2.6.5. Burkitt Lenfoma	14
2.6.6. Hodgkin Hastalığı	14
2.6.7. Nazofarengeal Karsinoma	15
2.6.8. Oral saçlı lökoplaki	15
2.7. EPSTEIN-BARR VİRÜS ENFEKSİYONUNDA TANI	16
2.7.1. Hematolojik Bulgular	16
2.7.2. Serolojik Tanı	16
2.7.3. Viral Kapsid Antijene (VCA) Karşı Antikorlar	17
2.7.4. Early Antijene (EA) Karşı Oluşan Antikorlar:	18
2.7.5. Epstein-Barr Nükleer Antijene (EBNA-1 ve 2) Karşı Oluşan Antikorlar	18
2.7.6. Avidite Testleri	19
2.7.7. İmmün floresan Testleri	19
2.7.8. İmmünblot Testleri	20
2.7.9. Epstein-Barr Virusün izolasyonu	20
2.8. TEDAVİ	21
2.8.1. Semptomatik Tedavi	21
2.8.2. Kortikosteroidler	21
2.8.3. Antiviral Tedavi	21
2.9. AKTİF İMMÜNİZASYON	22
2.10. KORUNMA	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. GEREÇLER	24
3.1.1. Hasta grubu	24
3.1.2. Etik Kurul Onayı	24
3.1.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	24
3.2. SERUM ÖRNEKLERİNDE EPSTEİN-BARR VİRUSÜ IGG ANTİKOR ARAŞTIRILMASI	25
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	26
4. BULGULAR	27
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
ÖZET	42
ABSTRACT	43

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
Anti	: Antikor
BART	: BamA rightward transcripts
BL	: Burkit Lenfoma
CD4	: Cluster of differantiation 4
CD8	: Cluster of differantiation 8
CMV	: Sitomegalovirüs
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EA-D	: Early Antijen Diffüz
EA-R	: Early Antijenler Sınırlı
EBER	: Epstein-Barr Virus Encoded RNA
EBNA	: Epstein-Barr virüs nükleer antijen
EBNA-LP	: Epstein-Barr virüs nükleer antijen lider protein
EBV	: Epstein-Barr virüs
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EM	: Enfeksiyöz Mononükleoz
EMA	: Erken membran antijeni
FITC	: Fluorescein isothiocyanate
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HD	: Hodgkin Hastalığı
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HHV	: Human herpesvirus
HLH	: Hemofagositik Lenfositosis
HLA	: Human leukocyte antigen
HSV	: Herpes simplex virüs
IEA	: İmmEDIATE Early Antigen
IFA	: İmmunofloresan Assay
IgG	: İmmünglobülin G
IFN	: İnterferon

IL	: İnterlökin
KS	: Kaposi sarkomu
LMP	: Latent membran protein
LYDMA	: Lenfosit-detected membran antijeni
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NFK	: Nazofaringeal Karsinoma
NK	: Natural Killer
OHL	: Oral saçlı lökoplaki
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribo Nükleik asit
SLAM	: Sinyal Oluşturan Lenfosit Aktivasyon Molekül
X-LPS	: X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
VCA	: Viral kapsid antijen
VZV	: Varicella zoster virüs

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Herpes virüslerin sınıflandırılması	3
Tablo 2.2.	Enfeksiyöz mononükleozda görülen belirti ve bulguların prevalansı	11
Tablo 2.3.	Epstein-Barr Virus enfeksiyonu Serolojik profili	17
Tablo 4.1.	EBV-VCAIgG ELİSA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	27
Tablo 4.2.	EBV-VCA-IgG pozitif ve negatif olguların yaş ortalaması.....	28
Tablo 4.3.	EBV-IgG ELİSA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.....	29
Tablo 4.4.	EBV sıklığı.....	29
Tablo 4.5.	20 yaş öncesi ve sonrası EBV-IgG sonuçlarının dağılımı.....	30
Tablo 4.6.	18 yaş altı olgularda evdeki oda sayısına göre EBV seroprevalansı.....	31
Tablo 4.7.	18 yaş altı olgularda gelir düzeyine göre EBV seroprevalansı	31
Tablo 4.8.	18 yaş altı olgularda kreşe gitme durumuna göre EBV seroprevalansı	32
Tablo 4.9.	18 yaş altı olgularda evlerin ısınma durumuna göre EBV seroprevalansı.....	32
Tablo 4.10.	18 yaş altı olgularda ikamet durumuna göre EBV seroprevalansı	33
Tablo 4.11.	18 yaş altı olgularda kardeş sayısına göre EBV seroprevalansı.....	34
Tablo 4.12.	18 yaş altı bireylerin EBV seroprevalansının kardeş sayısı ortalamasına göre dağılımı	34

ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2.1. Epstein barr virüs antikorların zaman içindeki değişimi.....	18
Şekil 4.1. Yaşa göre EBV-VCAIgG seronegatiflik profili.....	28
Grafik 4.1. EBV sıklığı.....	29



1. GİRİŞ

Epstein-Barr Virus (EBV) tüm dünyada erişkinlerin %90'ını enfekte eden insan herpesvirüs ailesinin bir üyesidir (1). Tükürük ve boğaz salgıları ile yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşmaktadır. EBV, enfeksiyöz mononükleoz (EM) başta olmak üzere Burkitt lenfoma ve nazofarengeal karsinoma gibi malignitelerin de etiolojisinden sorumludur. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda prevalansı daha yüksektir. Az gelişmiş ülkelerde beş yaşın altındaki çocukların %80-90'ının, EBV ile enfekte olduğu saptanmıştır. EBV enfeksiyonları genellikle çocukluk döneminde gelişip asemptomatik seyrederler. Tanısı klinik, hematolojik ve serolojik bulgulara dayanır. Enfeksiyonun erken döneminde lökopeni veya normal lökosit sayısı saptanabilir. Enfeksiyonun 2. haftasından itibaren, lenfomonositoz yanında %30 oranında atipik lenfositler (Viroisit veya Downey hücresi) görülür (2). EBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik testler, akut enfeksiyonu, geçirilmiş enfeksiyondan ve reaktivasyondan ayırmak için gereklidir. EBV spesifik viral kapsid antijen (VCA), nükleer antijen (EBNA) ve erken antijen (EA) karşı oluşan antikorların araştırılması tanıda oldukça yol göstericidir. VCA IgM antikorları akut enfeksiyon göstergesidir, enfeksiyonun ilk haftası içinde ortaya çıkıp üç ay boyunca saptanırken; VCA IgG antikorları semptomların başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkarak ömür boyu pozitif kalır. Gerek tükürük gerekse cinsel temasla toplumda herkesi tehdit eden EBV'nin onkojenik bir virus olması ve pek çok idiyopatik hastalığın etiolojisinden sorumlu tutulması nedeniyle seroprevalansının saptanması büyük önem taşımaktadır (3).

Toplumda EBV enfeksiyonu seroprevalansının belirli sürelerde belirlenmesi, cinsiyet, yaş grupları gibi bazı demografik parametrelerdeki dağılımın izlenmesi toplum sağlığı açısından önemlidir (4). Çalışmamızın amacı, Yozgat ilinde EBV viral kapsid antijeni (VCA) IgG test sonuçları ile EBV'nin seroprevalansını araştırmak, farklı yaş gruplarında bazı demografik verilerle birlikte değerlendirmek ve bunların seroprevalans ile ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HERPES VİRÜS AİLESİ

Herpes virüsler zarflı, çift iplikli, büyük DNA içeren önemli bir virüs grubudur. Virion morfolojisi, replikasyon modeli, latent ve rekürrent enfeksiyon kapasitesi tüm grup üyelerinin paylaştıkları ortak ve yaygın özelliklerdir (1). Herpes virüsler litik, persistan, latent ve EBV'de olduğu gibi immortal enfeksiyon oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. Herpes virüsler yaygın ve her yerde görülebilen enfeksiyonlar oluştururlar. Bu virüsler genellikle benign enfeksiyon oluşturma eğiliminde iken, özellikle immünsüpresif kişilerde ciddi morbidite ve mortalite oluşturma potansiyeline sahiptirler. Herpes virüslerin virionları yaklaşık olarak 150 nm çapındadır. DNA 162 kapsomerden oluşan ikozahedral bir kapsid tarafından kuşatılmıştır. Kapsid glikoprotein yapıda zarf tarafından çevrelenmiştir. Herpes virüsler; viral bağlanma, füzyon ve immüniteden kaçışı sağlayan pek çok viral protein kodlamaktadırlar (5). Zarflı oldukları için herpes virüsler kuruluğa, aside ve deterjanlara duyarlıdırlar. Herpes virüsler antiviral ajanlarla inaktive edilebilmektedir. İnsan Herpes virüsleri; doku tropizmi, sitopatolojik etki, genom yapısı, latent yerleşim gibi viral karakteristik özelliklerine ve hastalık göstergelerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 2.1).

2.1.1. Alfa herpes virüsler (sitolitik)

Nörotropik, replikasyon döngüsü hızlı, yaygın konak ve hücre yelpazesi olan virüslerdir. Oral herpes etkeni HSV-1, genital herpes etkeni olan HSV-2 ve kliniği suçiçeği ve zona olan varisella zoster virüs bu grup altında yer almaktadır.

2.1.2. Beta herpes virüsler (sitomegalik)

Genom büyüklüğü ve yapısı farklı, daha yavaş replike olan, glandüler hücreler ve/veya lenfoid doku hücrelerinden oluşan ve hücre tutulum aralığı daha kısıtlı olan virüslerdir. Kliniği retinit olan sitomegalovirüs, ekzantem subitum etkeni olan roseola virüs bu grubun üyeleridir.

2.1.3. Gamma herpes virüsler (lenfoproliferatif)

Alfaherpesvirüslere göre daha yavaş replike olurlar. Lenfoid doku hücrelerinden oluşur ve hücre tutulum aralığı kısıtlı olan virüslerdir. HHV-8 ve EBV bu gruba ait örnekler olarak gösterilebilir (5).

Tablo 2.1. Herpes virüslerin sınıflandırılması

Alt Familya	Biyolojik özellikler			Genus	Örnekler	
	Gelişim	Sitopatoloji	Latent enfeksiyonlar		Resmi isim	Genel isim
Alfa	Kısa	Sitolitik	Nöronlar	Simpleksvirüs	HHV-1	HHV-1
				Varisellavirüs	HHV-2	HHV-2
					HHV-3	VZV
Beta	Uzun	Sitomegalik	Böbrek	Sitomegalovirus	HHV-5	CMV
		Lenfo-proliferatif	Lenfoid doku	Roseolavirüs	HHV-6 HHV-7	HHV-6 HHV-7
Gama	Değişken	Lenfo-proliferatif	Lenfoid doku	Lenfokriptovirüs	HHV-4	EBV
				Radinovirüs	HHV-8	KS

HHV: Human herpesvirus, CMV: Sitomegalovirus, HSV: Herpes simplex virus, EBV: Epstein-Barr virus, VZV: Varicella-Zoster virus, KS: Kaposi sarkomu

2.2. EPSTEİN BARR VİRÜS

Epstein-Barr virüs, ilk defa Denis Burkitt'in Afrikalı çocuklardaki çene kaynaklı bir tümörü tanımlamasıyla fark edilmiştir. Epstein, Achong ve Barr tarafından tümörden elde edilen hücre dizilerinde 1964 yılında gösterilmiştir. Burkitt lenfoma olarak tanımlanmış ve B lenfosit kaynaklı olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra EM etiolojisinde rol oynadığı kanıtlanmış ve nazofaringeal karsinom ile ilişkisi gösterilmiştir (6). Halen devam eden seroepidemiolojik ve moleküler çalışmalar EBV'nin başka tümörlerle ilişkisini ortaya koymaya devam etmektedir (7). Epstein-Barr virüs nükleer antijen (EBNA) yapısına göre tip A (tip 1) ve tip B (tip 2) olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Tip A, tip B'den daha fazla transformasyona neden olmakta, hücrelerde daha hızlı çoğalmaktadır (8). Tip A güney doğu Asya ve kuzey yarım kürede daha sık görülür (9,23). EBV, tükürük ve boğaz salgısıyla çıkarılmakta ve yakın temasla, kanla veya kontamine eşyalarla kişiden kişiye bulaşmaktadır. Yakın temasla sık bulaştığı için öpücük hastalığı "Kissing disease" olarak da bilinir (7). Serviks sekresyonlarında EBV izole edilmiştir. Fakat bulaşta cinsel yolun rolü tartışmalıdır. EBV-EM, kötü hijyene sahip ve kalabalık bölgelerde yaşayan insanların yaşamlarının ilk yıllarında, daha sonra buluş çağında ve küçük çocuklarda genellikle subklinik olarak görülmektedir. Cinsiyet ayrımı olmaksızın, gelişmekte olan ülkelerde dört yaşın üzerinde seropozitiflik %90 civarındadır ve enfeksiyon çoğunlukla belirtisizdir (10). Gelişmiş ülkelerde ise EBV-EM, 15-19 yaşlar arasında daha sık görülür ve bu toplumlarda semptomatik seyir daha olasıdır.

2.2.1. Virüsün Yapısı

Epstein-Barr virüs 180-200 nm çaplı DNA virüsüdür. EBV elektron mikroskopisinde çatı ve morfoloji olarak diğer herpesvirüslerle benzer yapıdadır. Fakat antijenik olarak farklıdır (9,23). Virüs; ikozahedral simetri düzeninde 162 kapsomerli, 120 nm çapında ve zarflı bir yapıya sahiptir. Diğer Herpes virüslerde olduğu gibi 5:3:2 simetri düzeninde ikozahedral görünümlü kapsomerlerinin her biri 12,5 nm uzunluğunda ve ortasında 4nm çapında bir boşluk bulunmaktadır. Nükleokapsidi 100 nm çapındadır. Çift sarmallı 172 kb DNA'sı; olgun virionda lineer, latent olarak enfekte hücrelerde ise ekstrakromozomal olarak sirküler yapıdadır. EBV genomu yaklaşık 100 protein kodlamaktadır (11). Ayrıca tomurcuklanma sırasında enfekte hücrelerden aldığı lipid ve glikoprotein içeren bir zarf bulunmaktadır. Bu şekilde çapı 150-200 nm'ye ulaşan olgun viriona dönüşür. Virüs başlangıçta üst solunum yolu epitelinde litik enfeksiyon oluştururken daha sonra tüm vücutta yaygın olarak B hücrelerine geçer. Bu geçiş için C3 reseptörlerine bağlanması şarttır. Bu geçiş sırasında klinik olarak EM tablosu oluşur ve kanda gerek viral RNA gerekse proteinler tespit edilebilir. Virüs B hücrelerinde latent enfeksiyona yol açar. Bu dönemde tam bir viral replikasyon olmaz. İnsan B lenfositleri EBV ile enfekte olduğunda sürekli hücre kültürleri elde edilebilir (12). EBV bunu Epitel ve B hücrelerinde litik enfeksiyon ve replikasyon oluşumu, B hücrelerinde latent enfeksiyon ve immortal (ölümsüz) B hücre geliştirmesiyle yapabilir (7).

2.2.2. Litik döngü şeması

Epstein-Barr virüs, B lenfositlerin yüzeyinde yer alan CD21'e viral protein gp 320 ile tutunur. Litik (prodüktif) siklusda B lenfositlerinin EBV ile enfeksiyonu hücre ölümüyle sonlanır (13). İnfekte hücrede eksprese olan ilk antijenler Epstein-Barr virüs nükleer antijeni (EBNA), erken membran antijeni (EMA) ve Lenfosit-detected membran antijeni (LYDMA) olarak bilinir. Bundan sonra iki erken antijen (EA) oluşur. Bunlar viral DNA sentezine neden olur. Viral DNA, viral kapsid antijeni (VCA) ve geç membran antijeni (LMA) oluşumunu yönetir. Sonunda virüs konak hücre lizisine yol açar (14,15).

2.2.3. Latent döngü şeması

Latent (nonprodüktif) enfeksiyon ise daha sık görülen formudur. Aktif viral çoğalma olmadan süren viral enfeksiyon durumudur. Virüs ile infekte B lenfositleri, plazmitler veya hücre DNA'sına lineer olarak integre olmuş şekilde birçok viral DNA kopyaları bulundurulur (16). Eksprese edilen proteinlerse EBNA 1, 2, 3, LMP-1 ve Terminal Protein (= TP-2 veya LMP-2)'dir (17). Bu B lenfositler in vitro uygun koşullarda sınırsız replikasyona sebep olurlar. Bu lenfositler "transforme (veya ölümsüz)" olarak adlandırılırlar. Transforme hücrelerin bir kısmı yaşam boyu dolaşımda kalırken, bir kısmı T lenfositlerince parçalanır, bir kısmı da kendiliğinden litik sıklusa girerler (16). EBV farklı latent formlarda karşımıza çıkar ve farklı hastalıklara yol açarlar. Latent kalan EBV, konak B hücrelerinin bazı kimyasal maddelerle veya yüzey immünoglobulinlerine (Ig) karşı olan antikolarla karşılaşması sonucunda uyarılır ve latent dönemden aktivasyon dönemine geçebilir. Konağa bağlı değişkenler iyi anlaşılabilmiş değildir. Ancak bunlar da latentlikten viral senteze geçiş hızını belirlerler (18). Bu uyarıdan sonra EBV'nin çok erken geni (EBV-BZLF-1= ZEBRA protein) aktive olur (16, 19). 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 enfekte hücrenin yeniden litik sıklusa girmesi EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanır (16). Transforme B lenfositlerinde viral antijenler yanında Ig' ler de sentezlenip salınır. Bu olay T hücrelerinden bağımsız olup başlıca IgM, ayrıca IgG ve IgA karakterindedir. Heterofil antikoların oluş mekanizmasının bu olay olduğu düşünülmektedir. EBV-transforme lenfoblastik hücre serilerinin, B hücre büyüme faktörü aktivitesi gösterdiği ve böylece B hücrelerinin otokrin olarak proliferasyonuna izin verdiği saptanmıştır. Bu bağımsız büyüme için gereken majör büyüme faktörlerinden birisi CD23/Blast-2 molekülüdür (20). Ayrıca son yıllarda gösterilen ve insan interleokin-10 (IL-10)'a 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 B hücre transformasyonunun başlangıcı ve devamında kritik bir rolü olduğu düşünülmektedir (15, 17, 20).

2.3. PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

Epstein-Barr virüs enfeksiyonunun muhtemel giriş yolu orofarinkstir. Bulaşmada tükürük önemlidir (1, 21).

Enfeksiyon ilk olarak tonsillerde başlar. Orofarinkse gelen virüs, buradaki lenfoid dokularda bulunan B lenfositlerini infekte eder. Gp340/220, zarf glikoproteinidir. Virüsün konak hücre yüzeyindeki EBV reseptörü olan CR2 (=CD21) molekülüne tutunmasını sağlar. Ayrıca yardımcı reseptör olarak da MHC-2 moleküllerini kullanır (21). İkinci bir EBV zarf glikoproteini (gp85), virüsün vezikül membranı ile füzyonuna aracılık eder ve nükleokapsidin B hücresi sitoplazmasına bırakılmasına neden olur (22). EBV aynı zamanda epitel hücrelerini in vitro ve in vivo enfekte edebiliyor olsa da EBV replikasyonunda epitelin fonksiyonu ve reseptörü halen bilinmemektedir (23). B hücreleri ile epitel hücre etkileşimlerinin, epitel hücrelerinin enfeksiyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (24). 30-50 günlük kuluçka döneminde lenforetiküler sistemde viral replikasyon ve disseminasyon olur (16,25). EBV enfeksiyonuna karşı savunma mekanizmaları; mukus, epitelyal dokular, infekte hücreden INF salınımı, “naturel killer” (NK) hücre aktivitesi, sitotoksik T hücreleri, nötralizan ve diğer antikorlar olarak sıralanabilir (26,27). Enfeksiyonun hiçbir döneminde viremi saptanmamıştır, fakat EBNA eksprese eden enfekte B hücreleri akut ve reaktive enfeksiyonda kanda saptanabilirler. Ayrıca nazofarinksten servikse kadar birçok yerde virüs ekskresyonu saptanmıştır. EBV enfeksiyonuna karşı immün yanıt karışık olup hem humoral, hem de hücrel mekanizmaları kapsamaktadır (27).

2.3.1. Humoral immünite

Primer EBV enfeksiyonunda, viral antijenlere karşı immün yanıt uyarılır. Bunun yanı sıra virüsle ilişkili olmayan koyun ve at eritrosit antijenlerine karşı antikor yapımını da uyarılır. Bu antikora heterofil antikorlar adı verilir. İlk kez Paul ve Bunnell tarafından tanımlanmıştır. EBV proteinleri ile çapraz reaksiyon oluşturmamayan ve genellikle IgM yapısında olan heterofil antikorların, hastalığın patogenezi ve seyrindeki rolleri bilinmemektedir (28). Ayrıca heterofil antikor titresi ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca spesifik EBV antijenlerine karşı oluşan antikorlarla çapraz reaksiyon göstermezler.

2.3.2. Hücrel immünite

Epstein-Barr virüse karşı güçlü bir humoral cevap oluşmasına rağmen, enfeksiyonun kontrolünden sorumlu primer faktör hücrel immün cevaptır. Akut enfeksiyonda lenfoblastlar periferik kana geçer ve T lenfosit yanıtını uyararak tüm vücuda

yayırlar. T lenfositlerinin sentezlediği sitokinler ise klinik semptomlardan sorumludur. Oluşan lenfositozun nedeni aktive sitotoksik T lenfosit düzeyindeki belirgin artıştır. T hücre aktivasyonu sonucu lenfoid organlarda büyüme saptanır. Akut enfeksiyonun ikinci haftasında periferik kanda sayıları artan atipik T lenfositleri (Downey hücreleri) lökositlerin %10-80'ini oluştururlar (mononükleoz). NK hücreleri, CD4 ve CD8T lenfositleri EBV ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonunu kontrol etmeye çalışırlar. Ancak virüs yaşam boyu konakta persistan enfeksiyona neden olur. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise periferik kanda EBV pozitif B lenfosit sayısında artış saptanır (29).

2.4. EBV PROTEİNLERİ

2.4.1. Latent faz antijenleri

Virüsün latent enfeksiyon oluşturduğunda B hücrelerinde sentezlenen proteinlerdir. Latent enfeksiyonda EBV tarafından kodlanan RNA molekülleri bulunur. Bunlar küçük poliadenili olmayan RNA molekülleri ve komplementer sarmal transkriptleri olarak da tanımlanan ve fonksiyonları tam anlaşılamayan çeşitli proteinleri kodlayan moleküllerdir. Epstein-Barr nükleer antijen-1 (EBNA-1), EBNA-2, EBNA-3A, 3B, 3C, EBNA-lider protein (EBNA-LP), latent membran proteinleri (LMP-1, LMP-2), translasyona uğramamış ve poliadenile olmamış küçük RNA molekülleri (EB encoded RNA; EBER-1, EBER-2) ve BamH1-A bölgesi transkriptleri (BARTs) bu grupta bulunur (30). Bu antijenlerin ekspresyonu, EBV genomunun varlığını gösterir. Değişmeksizin eksprese olan antijen sadece EBNA-1'dir. EBNA-1 viral epizomların devamlılığı için gereklidir. LMP-2 ekspresyonu, reaktivasyonu engeller (31).

2.4.2. Litik faz antijenleri

Diğer herpesvirüslerde bulunan litik proteinlere çok benzer. Proteinlerin sentezi ve aktivasyonu bir döngü şeklindedir. Her döngü bir önceki döngü ile aktive olur ve bir sonraki tarafından inhibe edilir. 3 grup protein içerir;

2.4.2.1. Erken başlangıç antijenleri (IEA=immediate early):

Transkripsiyon aktivatörleridir. BZLF1(Z) ile BRLF1(R) erken genlerin transkripsiyonunu tetikler (29,32).

2.4.2.2. Erken antijenler (EA=early antigen):

30 civarındadır, çoğunluğunun viral DNA replikasyonu için gerekli enzim fonksiyonu vardır. İki tipi önemlidir. Yaygın (diffüz, D) tip enfekte hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında yaygın olarak bulunur. Kısıtlı (restricted R) tip ise sadece nükleusta bulunur (32).

2.4.2.3. Geç antijenler (LA=late):

Viral kapsit antijen (VCA), geç oluşan bir antijendir. Virüs üreten hücrelerde görülür. Litik enfeksiyonun geç döneminde sentezlenir. Yapısal bir proteindir. IEA ve EA mRNA transkripsiyonu viral DNA sentezinden önce başlar, LA ise daha sonra olur. EBV glikoproteinlerinin virüsün enfektivitesi ve yayılımında rolleri vardır. Tanımlanmış 10 adet EBV glikoproteinini, enfekte hücrede membran içinde ve virüs partikülünde zarf içinde yer alır (32).

2.4.3. Glikoproteinler

Gp340/220, zarf glikoproteinidir. Virüsün konak hücre yüzeyindeki EBV reseptörü olan CR2 (=CD21) molekülüne tutunmasını sağlar. Gp340/220 moleküllerine karşı oluşan antikolar hücrenin enfeksiyonunu engelleyebileceğinden bu molekülün aşı çalışmalarında öncülük edebileceği kabul edilmektedir. Gp85, HSV'nin gH glikoproteinine benzerlik gösterir. Viral ve hücrel membranlar arasındaki birleşmeyi başlatıcı etkisi vardır. Gp25, Gp85 molekülünün hücre yüzeyine taşınmasını sağlar. Viral-hücrel membranların füzyonu sağlanır. Gp42, B lenfositinin yüzeyindeki HLA II moleküllerine bağlanarak virüsün hücre içine geçişini sağlar (33).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Epstein-Barr Virüs dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde cinsiyet ayrımı olmaksızın erişkinlerde %90-95 oranında EBV antikoları bulunmaktadır ve enfeksiyon çoğunlukla belirtisizdir. Toplumun yaşama koşulları ve sosyoekonomik durumuna bağlı olarak EBV seroprevalansı coğrafi yerleşim yerlerine göre farklılık gösterebilir (9). Gelişmiş ülkelerde ve özellikle sosyoekonomik durumu yüksek olan ailelerde enfeksiyon, sıklıkla geç çocukluk veya erişkin dönemde görülmektedir. Bu toplumlarda semptomatik seyir daha olasıdır. EBV kötü hijyene sahip ve kalabalık bölgelerde yaşayan insanların yaşamlarının ilk yıllarında, en çok küçük çocuklarda ve puberte döneminde genellikle subklinik olarak görülmektedir. Erişkin dönemdeki enfeksiyon %35-50

oranında EM'ye neden olur (34). En muhtemel bulaşma yolu çocuklarda oral-tükürük yoluyla ve genç erişkinlerde yakın temasıdır. EBV, tükürük ve boğaz salgısıyla çıkarılmakta ve yakın temasla, kanla veya kontamine eşyalarla kişiden kişiye bulaşmaktadır. Kan transfüzyonu, organ nakli ve muhtemelen cinsel ilişki diğer bulaş yollarıdır. Görülme sıklığı her iki cinsiyette benzer olmasına rağmen kadınlarda pik yaşı erkeklere göre 2 yıl öncedir. Türkiye'de yapılmış çalışmalarda %91-99 oranında seropozitiflik saptanmıştır (35,36). Akut EM'de tükürükte virüs salınımı %100 olup bu 18 aya kadar sürebilir. EBV enfeksiyonu geçiren seropozitif kişilerde tükürükte viral ekskresyon oranı %15 iken, immüno-supresiflerde oran %50'den fazladır. Lenfoproliferatif hastalıklarda, transplant alıcılarında ve AIDS hastalarında tükürükte EBV-DNA'nın arttığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. EBV ile ilişkili malignitelerde bazı kofaktörlerden söz edilmektedir. Örneğin sıtmanın neden olduğu bağışıklık yetmezliğinde çocuklarda görülen Afrika Burkitt lenfomasında, Çin'de görülen nazofarengeal karsinomada ise genetik faktörler, besinler ve çevresel faktörlerin kofaktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde çeşitli malignitelerin etiyojisinde EBV'nin rolünü araştıran çalışmalarda; Hodgkin lenfoma-EBV ilişkisi %55-62.5 (mikst sellüler tipte %75-100), non Hodgkin lenfoma-EBV ilişkisi %57, nazofarengeal karsinoma-EBV ilişkisi %29, kuzeydoğu Anadolu'da Hodgkin lenfoma-EBV ilişkisi %75 iken, İç Anadolu bölgesinde %42.8 saptanmıştır (33,37-39). Seroloji ve PCR çalışmaları her iki tipin de dünyada yaygın olduğunu ancak tip A'nın tip B'den daha sık saptandığını ve EM'da baskın tip olduğunu göstermiştir. Afrika'da iki tip benzer oranda görülürken, Amerika ve Avrupa'da tip A tip B'den 10 kat daha fazla bulunur. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, çoklu EBV suşları ile koenfeksiyonlar gösterilmiştir.

2.6. EPSTEİN BARR VİRÜS İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.6.1. Enfeksiyöz Mononükleoz

Enfeksiyöz Mononükleoz en sık görülen primer EBV enfeksiyonudur. İlk kez 19. yüzyılın sonlarında ateş, yorgunluk, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve karında rahatsızlık hissi şeklinde tanımlanmış ve Drusenfeber olarak bilinmeye başlanmıştır. Sprunt ve Evans 1920 yılında mononükleer lenfositoz tablosunu tanımlamışlardır. 1932 yılında Paul ve Bunnell EM'li olguların serumlarında yüksek titrede koyun eritrosit aglütinleri saptamışlardır. 1958 yılında Burkitt baş ve boyunu tutan EBV ilişkili bir lenfoma türünü tanımlamıştır (33). EBV

ile enfekte vakaların yaklaşık %30-50'sinde EM kliniği görülür (40). Spesifik T-hücre fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kronik EM vakaları da görülebilir.

Enfeksiyöz Mononükleoz klinik olarak boğaz ağrısı, ateş ve lenfadenopatiyle karakterizedir. Serolojik olarak heterofil antikorların geçici oluşumu, hematolojik olarak atipik lenfositöz ve mononükleer lökositözla birlikte olan, kendi kendini sınırlayan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Bazı hastalarda ani ateş, titreme, baş ağrısı, kas ağrıları ve boğaz ağrısıyla gribal enfeksiyon benzeri semptomlar olabilir. Baş ağrısı retroorbitaldir. Boğaz ağrısı kişilerin yaşadıkları en şiddetli boğaz ağrısıdır. Tablo 2.2'de belirti ve bulguların görülme sıklıkları yer almaktadır. Adolesanlarda %85-90'ında heterofil antikor pozitifdir ve yaşa paralel artmaktadır. Bazen semptomlara yorgunluk ve zayıflama eşlik edebilir. Ayrıca bu semptomlar aylarca devam edebilir. Bütün belirtiler her hastada birlikte görülme de belirtilerin çoğu görülebilir. Nadiren hastalığın ilk belirtisi komplikasyonlar olabilir. Belirtilerin görülmesi hastanın yaşı ile önemli ölçüde ilişkilidir (12,40). EM'de EBV bulaşı tükürük ve kan yoluyla olur ve ilk enfeksiyon orofarinkste başlar. Viral replikasyon, farinksin epitel hücreleri ve tükürük bezlerinde gerçekleşir. Çoğu kişide, enfeksiyondan haftalar-aylar sonraya kadar düşük düzeyde virüs salınır (7,27). Mononükleoz, B hücrelerinin poliklonal transformasyonudur. Otoantikor oluşumu hastalık için tipiktir. Klasik antikor, koyun eritrositlerindeki antijenlerle reaksiyon veren heterofil antikorlardır. Hastaların %90'ında heterofil antikorlar pozitifdir. EBV enfeksiyonu, enfekte olmayan birçok B-hücresinin aktivasyonuna neden olur. Bu B-hücreleri, otoantikorların kaynağı olabilir. EBV latent enfeksiyonunun reaktivasyonu mümkün olmakla beraber nadirdir. Tükürükte virüs düzeylerinin yükselmesiyle kendini gösterir. İmmünsüpresif ilaçlarla tedavi, enfeksiyonu reaktif edebilir ve bu reaktivasyon bazen ağır sonuçlar doğurabilir (41). Normal bireylerde, virüsle enfekte olan hücrelerin çoğu elimine edilir, ancak az sayıda enfekte lenfosit, ömür boyu varlığını devam ettirir. Hastalığın kuluçka dönemi 30-50 gün arasındadır. Hastalığın akut döneminin 3 hafta kadar sürdüğü, nekahat döneminin 4-8 hafta, geç döneminin ise 9-28 hafta arasında olduğu kabul edilmektedir (29).

Enfeksiyöz Mononükleoz olguları, 2-3 haftada kendiliğinden iyileşir. Hastalarda %3-19 sıklıkta, genellikle gövde ve kollarda görülen, maküler, peteşiyal, skarlatiniform, ürtikeriyal veya eritema multiforme benzeri bir döküntü belirir. Döküntü ilk birkaç günde başlar ve 1-6 gün sürer. EM hastaları ampisiline duyarlı değildirler. Eğer ampisilin verilirse %90-100 oranında kaşıntılı, makülopapüler bir döküntü olur. Bu ilacın verilmesinden 5-10 gün sonra makülopapüler döküntü ayak tabanı ve ayaklar dahil vücuda yayıldığı

bildirilmektedir (8). Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tonsillerde hipertrofi ve farinks hiperemisi sıklıkla görülür. Damakta peteşiler görülebilir. Vakaları %80-90'ında arka servikal lenf bezlerinde lenfadenopati saptanır. Lenf düğümleri hareketli ve ağrısızdır, lakin palpasyonla hafif hassasiyet olabilir. EM kliniğine benzer tablolara yol açan bakteriyel ve viral hastalıkların belirlenmesi ve ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. EM sadece EBV tarafından oluşan bir klinik tablo olmayıp özellikle CMV enfeksiyonlarında da benzer tabloyla karşılaşılmaktadır. Yine atipik lenfositlerin (Downey cells) EBV dışında, toksoplazmoz, rubella, rubeola, HAV, HBV, CMV, kabakulak enfeksiyonlarının yanı sıra ilaç reaksiyonlarında da gözlemlendiği unutulmamalıdır. Yani "EM" terimi; infekte eden etkenden bağımsız olarak, uzamış ateş, farenjit ve lenfadenopati'nin beraber olduğu klinik sendrom olarak düşünülmelidir. Bu yüzden EM tablosunu EBV ilişkili ve non-EBV ilişkili EM olarak tanımlamak daha doğru olacaktır (42).

Tablo 2.2. Enfeksiyöz Mononükleozda görülen belirti ve bulguların prevalansı

Bulgular	Görülme sıklığı (%)
Farenjit	100
Servikal lenfadenopati	95
Ateş	76
Hepatomegali	25
Splenomegali	33
Göz kapağı ödemi	10
Döküntü	5
Belirtiler	
Boğaz ağrısı	95
Yorgunluk	90
Başağrısı	75
Ateş	70
Genel vücut ağrısı	50
İştahsızlık	50
Karında rahatsızlık hissi	40

Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.

Enfeksiyöz Mononükleozda hematolojik, nörolojik, hepatik veya dalak rüptürü şeklinde nadiren kronik mononükleoz komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğu komplikasyon görülmezsizin iyileşirler. Otoimmün hemolitik anemi, hipogammaglobulinemi, trombositopeni ve hafif bir nötropeni görülebilir. Bu tablonun olguların %70-80'inde IgM yapısındaki soğuk aglütinler aracılığıyla olduğu kabul edilir. Hemoliz hastalığın 2-3 haftasında belirgin hale gelir ve 1-2 ay devam eder. Hemorajiye yol açan derin trombositopeni nadir görülür. Kortikosteroidler bazı vakalarda faydalı olabilir dirençli olgularda splenektomi gerekebilir. EM olgularının %80-90'ında geçici olarak karaciğer enzimleri artmaktadır. EM'de komplikasyon gelişmez ise EM'a bağlı ölüm çok nadir. Hastaların %50'sinde splenomegali izlenir. Dalak hastalığın ikinci haftasında maksimum büyüklüğe ulaşır ve daha sonra 7-10 gün içinde küçülmeye başlar. EM'de dalak rüptürü %1-2 oranında görülür ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Genellikle spontan rüptür şeklindedir ve hastalığın şiddeti ile uyumlu değildir (8). EM kliniği olan sporculara en az 3-4 hafta veya asemptomatik oluncaya kadar egzersizden uzak durmaları önerilmelidir. Olguların %1'inden azında ensefalit, aseptik menenjit, transvers myelit, Guillain-Barre sendromu, optik nörit, epileptik nöbetler, periferik nörit gibi nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. EM kimi zaman sadece nörolojik bulgularla seyir edebilir. Bu hastalarda atipik lenfositoz ve heterofil antikor testi negatif bulunabilir. Bu durumda EM düşünülüyorsa spesifik serolojik testlerin yapılması önerilmektedir. EM'de en sık ölüm nedeni nörolojik komplikasyonlardır, ancak hastaların çoğu tam olarak iyileşir. Bunun dışında siroz, perikardit, fatal miyokardit ve interstisyel nefrit gibi olgularda karşımıza çıkabilir (7). Masif ödem ve lenf nodu hiperplazisine bağlı olarak hava yolu tıkanıklığı da görülebilir. Bu durum nadir ancak ölümcül olabilir.

2.6.2. Kronik Aktif Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu

Enfeksiyöz Mononükleoz kliniğini takiben kalıcı yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, subfebril ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, pnömoni, nörolojik ve oftalmik patolojiler ile seyreden uzamış bir hastalık tablosudur. Kronik aktif EBV enfeksiyonu Asya ve Güney Amerika'da siktir (43). Hastaların çoğunda kronik EBV enfeksiyonu ile uyumlu antikor profilleri saptanır. 'Kronik mononükleoz' tablosunun aylar ve yıllar boyu devam eden bir sendrom olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nadir görülen, ciddi malignitelere veya ölümcül seyreden diğer hastalıklara dönüşen EBV ile ilişkili tablolara 'kronik aktif EBV enfeksiyonu' adı verilmektedir. Kronik mononükleoz sendromlu hastalarda yüksek düzeyde anti-VCA ve

anti-EA antikorları (IgG ve IgA) oluşur, bunun yanı sıra normal, düşük veya saptanamayacak düzeyde anti-EBNA antikorları bulunabilir. Ayrıca anti- VCA IgM titreleri çok düşük veya saptanamayacak düzeylerde olabilir. Pansitopeni ve poliklonal hipergamaglobülinemi gelişebilir. Bu hastalarda yüksek düzeyde EBV genomu saptanmıştır. Patogenezi tam olarak bilinmese de etiopatogenezinde hücrel immün yanıt, interferon sistemi ve NK hücre aktivitesinde yetersizlik; EBNA'ya anormal hümoral yanıt ya da EBV varyantı bir suçun etken olabileceği sorumlu tutulmaktadır (44). Tedavide antivirallerin, immunsupresanların ve antitümör ajanların kullanımı fayda sağlamamıştır.

2.6.3. X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan hastalığı)

X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (X-LPS), erkeklerde X'e bağlı genetik predispozisyon nedeniyle primer EBV enfeksiyonuna karşı normal immün yanıtın olmadığı nadir bir hastalıktır. Lenfosit-aktivasyon molekülü (signaling lymphocyte activation molecule= SLAM) –ilişkili proteini kodlayan gende mutasyon sonucu ortaya çıkar (43). Bu kişilerin yaklaşık %75’de progresif proliferatif yanıtlar gelişmektedir (45). Bu hastalar lenfosit infiltrasyonuna bağlı karaciğer nekrozu nedeniyle kaybedilirler. X-LPS’li hastaların büyük çoğunluğu, çocukluk çağı immünizasyonlarına, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara normal yanıtlar verirler. Bunun dışında EBV seronegatif genellikle normal hücrel immün yanıtlar ve T ve B lenfosit sayılarının normal olduğu görülür. X-LPS’li hastalara akut EM sırasında yapılan immünolojik incelemelerde tipik EM’de olduğu gibi sellüler immünitenin baskılandığı, bazı hastalarda natural killer (NK) aktivitesinin arttığı görülmüştür (45). XLPS’unda T lenfosit sinyal yolu üzerinde genetik bir defekt olduğu gösterilmiştir. Bu defekt çok aşırı ise fatal EM’ye veya yanıt yetersiz ise malign lenfoma gelişimine izin verdiği düşünülmektedir (9, 33, 43,46).

2.6.4. Epstein-Barr Virus ilişkili hemofagositik sendrom

Hemofagositik sendrom kemik iliği, lenf nodları, dalak ve karaciğerde aşırı miktarda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile birlikte eritrosit ve nükleuslu hücrelerin fagositozu ile karakterizedir (43). Hemofagositik sendrom X-LPS veya kronik EBV enfeksiyonu ile birlikte görülebilir. Bu hastalıklar olmadan görülürse Hemofagositik Lenfositiositozis (HLH) olarak adlandırılır (33). Patolojik olarak histiositik proliferasyon ve hemofagositoz ile karakterize olan potansiyel ölümcül genetik bozukluktur. Bu hastalar ateş,

yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, hepatit, pansitopeni ve koagülopati ile müracaat ederler. T hücre proliferasyonu HLH nin primer özelliğidir (47).

2.6.5. Burkitt Lenfoma

Burkit Lenfoma (BL)'nin endemik ya da yüksek insidansa sahip formu Ekvatoryal Afrika ve Papua Yeni Gine olarak bilinmektedir. Burada yıllık insidans 100.000 çocukta yaklaşık 5-10 vakadır. BL'nin sporadik vakaları dünyanın değişik yerlerinde düşük sıklıkta ortaya çıkmaktadır. BL'nin endemik ve sporadik formları aynı zamanda EBV ile ilişkileri bakımından da farklılık göstermektedir. Afrika Burkit lenfomasında tüm tümör örneklerinde EBV genomu mevcutken; Afrika dışı Burkit lenfomada %20 oranında bulunur. BL aynı zamanda, AIDS'in klinik olarak ortaya çıkmasından önce sıklıkla ortaya çıkan HIV enfeksiyonunun bir sonucu olarak da gözlenir. AIDS ile birlikte görülen BL vakalarının sadece %30-40'ı EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Coğrafik bölgeye ya da AIDS ilişkisine bakmaksızın, hemen tüm BL tümörleri de; c-myc proto-onkogen bölgesinde olan, kromozom 8'in uzun kolundaki kromozomal translokasyonu t(8:24) veya immünglobülin ağır-zincir gen bölgesindeki kromozom 14'deki translokasyonudur. Bu translokasyon, c-myc onkogeninin regüle edilmemiş ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır (48).

2.6.6. Hodgkin Hastalığı

1966 yılının başlarında MacMahon bir enfeksiyon ajanının Hodgkin Hastalığı (HD)'na sebep olabileceğini ileri sürmüştür. Bu ajanın EBV olabileceğine dair ilk kanıt ise diğer lenfoma hastalarında EBV antijenlerine karşı oluşan yüksek antikor titrelerinin tespitidir. Ayrıca bu yüksek seviyeler HD'nin bir kaç yıldaki gelişiminden önce gelmektedir. Hodgkin hastalarında %20-40 oranında EBV-DNA ve EBNA-1'in gösterilmesi, EBV'nin Hodgkin lenfomanın patogeneze de katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Oranın daha az gelişmiş olan ülkelerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (49). Human herpes virüs 6 gibi diğer herpes virüslere karşı oluşan antikor titreleri de serumlarda artmıştır. EBV viral kapsid antijenine karşı gelişen artmış antikor titreleri, EBV'nin HD'deki patogeneze rolünü açıklamamaktadır (48). EBV ile ilişkili HD'de viral genomlar tümör hücrelerinin enfeksiyonunun klonal genişlemeden önce ortaya çıktığını gösteren monoklonal formda bulunurlar. EBV normal olarak HD sırasında sürekli ve aynı zamanda HD'nin tümör dokusunun birçok yerinde de bulunmaktadır (50). Bulunulan coğrafi bölgeye ek olarak,

EBV'nin HD ile ilişkisi aynı zamanda subtipe, cinsiyete, etnik kökene ve yasa göre de çeşitlilik göstermektedir (50).

2.6.7. Nazofarengeal Karsinoma

Epstein-Barr Virus varlığı ile tümör ilişkisi en iyi nazofarengeal karsinomada gösterilmiştir. Bu hastalarda EBV litik antijenlere karşı yüksek titrede IgG ve IgA antikörlerinin saptanması üzerine nazofarengeal karsinoma ile ilişkisi 1966 yılında serolojik çalışmalar sırasında ileri sürülmüştür (43, 48). Daha sonra, in situ hibridizasyon ve antikomplement immüno Floresans assay kullanılarak nazofarengeal karsinomadaki tümör hücrelerinde EBV DNA ve EBNA kompleksinin bulunmasıyla da ispat edilmiştir. Nazofarengeal karsinoma dokularından Southern Blot DNA hibridizasyonu, viral genomların monoklonal özelliğini açığa çıkarmıştır (48). Nazofarengeal karsinoma, özellikle Çin ve Güneydoğu Asya'da 100.000 vakada 20-30 gibi bir sıklığa sahiptir. Etiyolojisinde BL gibi immünolojik, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmakta olup remisyondayken, daha önce yüksek olan EBV antikör titrelerinde azalma görülmektedir. Andiferansiye formlarda hastaların hepsinde EBV ilişkisi mevcut iken skuamöz karsinomlar genellikle EBV ilişkili değildir (43). Andiferansiye nazofarengeal karsinoma olan hastalarda tip 2 latent enfeksiyon gözlenir (33).

2.6.8. Oral saçlı lökoplaki

Oral saçlı lökoplaki (OHL) genellikle dilin lateralini etkilemesine rağmen, ağız tabanını, damağı veya yanak mukozasını da tutabilir. Lezyonlar, beyaz oluklu ağrısız plaklar olarak tarif edilir. Kandidanın aksine yüzeysel olarak elde edilemez. OHL lezyonları HIV enfeksiyonu için göreceli spesifiktir. Yüksek aktif retroviral tedavi kullanımının OHL insidansını azalttığı gösterilmiştir. OHL şiddetli EBV replikasyonu ve latent membran proteini-1 gibi kodlanmış EBV proteinlerinin etkisi ile ilişkilidir (51). Valasiklovir tarafından EBV replikasyonunun baskılandığı çalışmalarda, nonprodüktif EBV enfeksiyonu kalıcılık göstermiştir (52). Bu bulgular OHL'nin patogenezinde oral epitelyal EBV'nin girişinin, persistanlığın ve reaktivasyonun rol oynadığını düşündürmektedir. Çoğu zaman tedavi gerekli değildir, fakat zidovudin, asiklovir, gansiklovir, foskarnet ve topikal podofilin veya isotretinoin ile tedavi olguları bildirilmiştir.

2.7. EPSTEİN-BARR VİRÜS ENFEKSİYONUNDA TANI

2.7.1. Hematolojik Bulgular

Enfeksiyöz Mononükleozun erken döneminde genelde lökopeni olmakla beraber bazen lökosit sayısı normal düzeydedir. İlerleyen zamanlarda lenfositoz oluşmaya başlar ve ikinci veya üçüncü haftada pik yapar. Lökosit sayısı 12.000–18.000 /mm³ civarında olup nadiren 30.000–50.000/mm³'e ulaşır (9). Mononükleer hücre oranı %60–70 olup bunların takriben %30'u anormal lenfositlerdir (Downey hücreleri) (2). Downey hücreleri olarak adlandırılan atipik lenfositler EBV-enfekte B hücrelerine cevap olarak aktive olan CD8 T lenfositlerdir. En az %10, genellikle %20'den fazla atipik lenfosit görülür. Ancak patognomonik değildir (33, 43). Sitomegalovirüs enfeksiyonu, toksoplazmoz, viral hepatit, rubella, roseola, kabakulak, ilaç reaksiyonları, primer atipik pnömoni, allerjik rinit ve astımda da görülebilir. Ancak en fazla oran EM'dedir. Atipik lenfositler genellikle olgun lenfositlerden daha büyük, sitoplazmaları vakuollü ve bazofilik olup nüveleri lobüle ve ekzantirik yerlesimlidir. Hafif EM vakalarında lökositlerde benzer değişiklikler olsa da, EM kliniği olmayan hastalarda atipik lenfositoz görülmez. Anemi görülebilir. EBV enfeksiyonlarında rölatif nötropeni vardır (53). Trombositopeni sıktır. Kanamaya yol açan ciddi trombositopeni nadiren görülebilir (43). Beyin omirilik sıvısı, serum, plazma, dondurulmuş doku örnekleri ve tam kan EBV tanısında kullanılan örneklerdir.

2.7.2. Serolojik Tanı

Epstein-Barr Virüs enfeksiyonlarında hızlı bir hümoral immün yanıt oluşur. Karakteristik olarak EBV'nin VCA, EA-D, EA-R ve kompleks antijenlerine karşı oluşan antikolar belirlenerek enfeksiyon dönemi hakkında yorum yapılarak enfeksiyonun serolojik tanısı konabilir (Tablo 2.3). EM'li hastaların %80-85'inde heterofil antikolar bulunur. Heterofil antikolar IgM yapısında olup artmış litik-mitotik B hücre aktivasyonu sonucu oluşurlar ve hastalığın ilk haftasından itibaren tespit edilebilir. Düzeyi 4 hafta sonunda iyice azalırken bazen aylarca pozitif olarak kalabilir. Paul-Bunnell deneyinde 1/64 ve üstündeki titreler EM tanısını doğrular. Paul-Bunnell testinde %3 yalancı pozitiflik, %10-15 yalancı negatiflik vardır (özellikle immün sistemi baskılanmış, yaşlı ve çocuk hastalarda). Rutin laboratuvar analizlerinde en çok kullanılan Monospot testidir. Bu testte koyun eritrositlerinden daha duyarlı olan at eritrositleri kullanılmaktadır. Paul-Bunnell Testi ile saptanan antikolar %70 hastada bir yıl içinde 1/40 titrenin altına düşer. Monospot testinde

saptanan antikorlar ise %75 olguda bir yıl süre ile kanda saptanabilir (9). Çocuklarda heterofil antikorlar gösterilemeyebilir ayrıca düşük titrede antikor cevabı bir yıla kadar devam edebilir (54).

Epstein-Barr Virus enfeksiyonlarında, virüse özgül antikorlar da oluşmaktadır. Atipik hücrelerin veya heterofil antikorların bulunmadığı EM olgularında, Burkitt Lenfoma, Nazofarengeal karsinoma gibi virüsün onkojenik etki gösterdiği hastalıklarda bu özgül antikorların varlığı önemli yol göstericidir.

Sitomegalovirüs enfeksiyonu, toksoplazmozis, viral Hepatit, rubella, kabakulak ve HIV enfeksiyonu ile heterofil antikor negatif EM oluşabilmektedir (55).

Tablo 2.3. Epstein-Barr Virüs enfeksiyonu serolojik profili (7).

	Anti -VCA			Anti -EA		Anti -EBNA	Heterofil Antikor IgM
	IgM	IgG	IgA	EA-D	EA-R		
EBVvirüsü ile karşılaşmamış	-	-	-	-	-	-	-
Enfeksiyöz Mononükleoz	+	++	+/-	+	-	-	+
İyileşme dönemi	-	+	-	-	+/-	+	+/-
Geçirilmiş enfeksiyon	-	+	-	-	-	+	-
Kronik aktif enfeksiyon	-	+++	+/-	+	++	+/-	-
Transplantasyon sonrası LPH	-	++	+/-	+	+	+/-	-
Burkitt lenfoma	-	+++	-	+/-	++	+	-
Nazofarengeal karsinoma	-	+++	+	++	+/-	+	-

EBV: Epstein Barr Virüs, EA-R/D: Early Antijenler Sınırlı (R) ve Diffüz (D), VCA: Viral Kapsid Antijen, EBNA: Epstein-Barr Nükleer Antijen, LPH: lenfoproliferatif hastalık, -: Antikor yok, +/-: Antikorlar yok veya düşük düzeyde var, +: Antikor var, ++: Antikorlar yüksek titlerde, +++: Antikorlar çok yüksek titlerde.

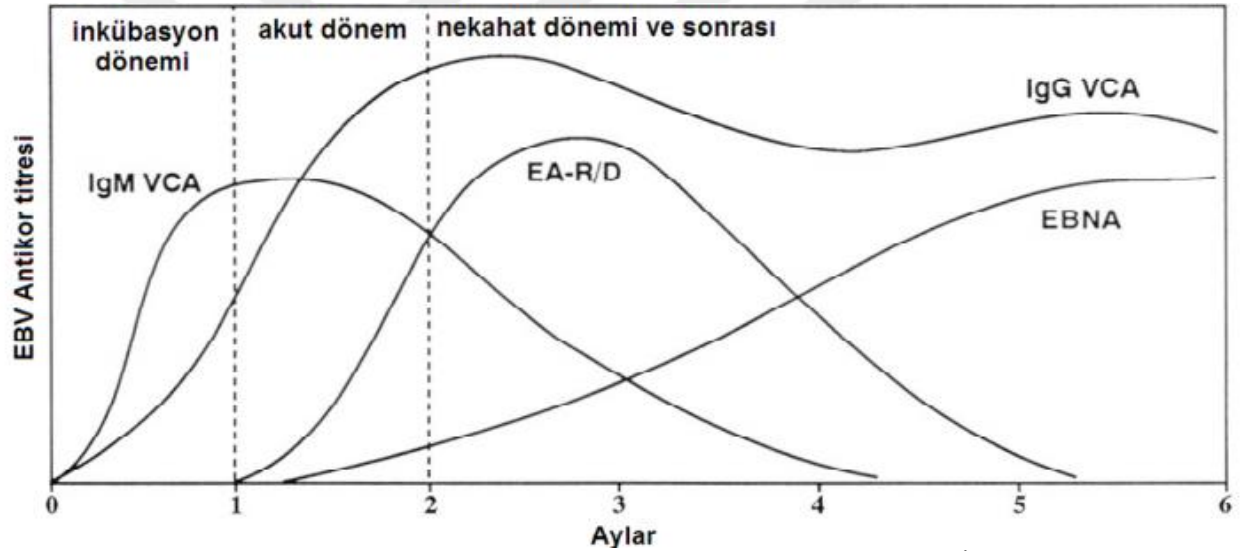
2.7.3. Viral Kapsid Antijene (VCA) Karşı Antikorlar

IgM sınıfından antikorlar klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla pozitifleşir. 4–8 hafta süre ile pozitif kalır ve hızlı şekilde düşer. Ancak %10 olguda 4 aydan daha uzun süre pozitif kalır. Genellikle anti VCA IgM ve IgG aynı zamanda oluşursa da bazen IgM antikorları birkaç gün daha erken görülür. VCA IgM antikorları sağlıklı bireylerde bulunmaz. VCA IgM antikorları akut primer EM tanısını koydurur. Latent enfeksiyon ve reaktivasyon olgularında VCA IgM antikorları izlenmez. Anti VCA IgG birçok hastada başvuru sırasında pik düzeydedir (3). Vakaların üçte ikisinde ise geçici anti VCA IgA antikorları saptanır. VCA IgA antikorlarının tanısal değeri tartışmalıdır (56).

2.7.4. Early Antijene (EA) Karşı Oluşan Antikorlar:

Boyanma karakterlerine göre early antijenler diffüz (D) ve sınırlı (R) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Enfekte hücrelerin sitoplazma ve çekirdeklerinde bulunan antikorlar anti-EA-D, sitoplazmasında toplanan antikorlar ise anti- EA-R antikorlarıdır. Akut EM'de %70 oranında saptanan anti- EA-D antikoru genellikle anti VCA antikorlarından sonra, 1/20-1/80 titrelere saptanır ve iyileşmeden 3-6 ay sonra kaybolur. Nadiren 1-2 yıl pozitif kalır. Anti VCA IgG ve anti EA-D antikorları varlığı akut EBV enfeksiyonunu gösterir (3, 33). Anti EA-D antikor varlığı ve titresi, klinik hastalığın süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Anti EA-R antikoru genellikle uzamış veya atipik vakalarda ve daha geç olarak çıkar. Yaklaşık 2 yıl sonra kaybolur. Reaktif enfeksiyonda anti EA-D veya R tekrar ortaya çıkarlar (57).

Şekil 2.1. Epstein Barr Virüs antikorlarının zaman içindeki değişimi



EBV: Epstein Barr Virüs, EA-R/D: Early Antijenler Sınırlı (R) ve Diffüz (D), IgG VCA: İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijene, EBNA: Epstein-Barr Nükleer Antijene

2.7.5. Epstein-Barr Nükleer Antijene (EBNA-1 ve 2) Karşı Oluşan Antikorlar

EBNA'nın 6 komponenti vardır. EM başlangıcından sonraki ilk üç ayda anti EBNA-2 ve 6 antikorları yükselir. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde saptanabilen anti EBNA-2 titresi azalırken, anti EBNA-1 antikorları ortaya çıkar ve 6-12 ayda pik düzeye ulaşır. Genellikle anti EBNA-1 titresi yaşam boyu saptanabilen düzeyde kalır (58). Önceden anti VCA antikoru pozitif ve anti EBNA antikoru negatif olan kimsede EBNA antikorlarının ortaya çıkışı yeni EBV enfeksiyonunu gösterir (9). EM'de ayrıca protein 542'ye karşı IgM otoantikorları da oluşur. Protein 542, EBNA-1 ile çapraz reaksiyon verir. Normal kişilerde

anti-p542 bulunması çok nadirken progresif sistemik skleroz ve ülseratif kolit başta olmak üzere birçok kollajen doku hastalığında anti-P542 IgG düzeyi yüksektir. Yüksek anti-p542 antikör düzeyleri, bu hastalarda EBV'nin indükleyici rolünü gösteriyor olabilir (9). EBV membran antijenlerine karşı oluşan antikörler (anti MA) genellikle kısa sürede belirirler ve hayat boyu persiste ederler. Ancak yanlış pozitif test sonuçları sıktır. EBV nötralizan antikörler geç görülür ve başlangıçtan 6–7 hafta sonra pik yaparak, yaşam boyu persiste ederler, rutinde kullanılmazlar. Solübl antijenlere karşı oluşan anti S antikörler EBNA antikörleriyle aynı zamanda ortaya çıkarlar ve yaşam boyu kalırlar. EBV serolojisi için ideal olarak anti VCA IgG, anti EA IgG ve anti EBNA antikörleri ölçülmelidir. Tek bir serumda bunlara bakılarak hastaların %90-95'inde doğru sınıflama yapılabilir, anti EBNA antikörleri sayesinde primer enfeksiyon 2–3. ayındayken de tanınabilir (59).

2.7.6. Avidite Testleri

VCA-IgG avidite testleri anti-VCA IgM negatif akut enfeksiyon; anti-EBNA-1 negatif geçirilmiş enfeksiyon olgularında ve uzun süreli anti-VCA IgM pozitifliğinde serolojik yorum konusunda yardımcı olmaktadır. VCA IgG'nin avidite testi, anti-EBNA-1 negatif vakalarda primer enfeksiyon ve geçirilmiş enfeksiyon arasında ayırım yapabilir ve VCA IgM'nin uzun süre devam ettiği vakaları çözebilir (58, 59).

2.7.7. İmmün floresan Testleri

İmmün Floresan Antikor (IFA) günümüzde serolojik testler arasında altın standart olarak kabul edilir. IFA testinde genellikle Burkitt lenfomalı hastalardan alınan insan EBV transform B hücre dizileri kullanılmaktadır (58). Ticari kitlerde lamalar P3HR-1 ve Raji hücre dizileri ile kaplıdır. P3HR-1 hücreleri EBNA-1'i üretirken, hücrelerin yaklaşık %5-20'si çekirdek içinde ayrıca VCA üretir. Raji hücre dizisinin EBV spesifik protein modeli özellikle çekirdekteki EBNA-1 ve EBNA-2 üretimi olmak üzere EBNA'larla sınırlıdır. Raji hücre dizisi VCA üretmez. Bir antijen-antikör reaksiyonu olan bu testte, spesifik antikörler fluorokrom bir boya (FITC, Auramine, Rhodamin, vs) ile boyanmıştır. Bir preparatta homolog antijenin bulunduğu durumlarda üzerine boyalı antikör konursa, boyalı antikörler antijenle birleşir ve UV-ışınları ile donatılmış mikroskop altında sarı-yeşil parlak bir floresans vererek kolayca fark edilirler. Özgüllüğü yüksek olan bu yöntemle, tek bir serum örneğinde EBV enfeksiyonun serolojik tanısı mümkündür. Testin değerlendirilmesi deneyimli personel gerektirir. Alternatif

olarak antikompleman immünfloresan testi (ACIF) kullanılabilir. IFA tekniği halen primer EBV enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem EBV-VCA, EBV-EA ve EBNA antijenlerine karşı oluşan antikorların paralel olarak belirlenmesi ile akut ve geçirilmiş enfeksiyonları birbirinden ayırt ederken aynı zamanda reaktivasyon ve kronik enfeksiyonların belirlenmesini sağlamaktadır (60).

2.7.8. İmmünblot Testleri

Yüksek özgüllüğü nedeni ile doğrulama testi olarak önerilen analitik antikor saptama yöntemidir. Viral lizat veya rekombinan antijenlerin (EBNA-1 için p72, VCA için p18, p23, EA için p54, p138) kullanıldığı bu testle tek bir serum örneğinde EBV enfeksiyonunun serolojik tanısı mümkündür.

2.7.9. Epstein-Barr Virusün izolasyonu

Günümüzde EBV izolasyon yöntemi rutin olarak çalışılmazken, araştırma amaçlı yapılmaktadır. EM'de hasta boğaz çalkantı suyu ve lenfositlerinden hücre kültürü yapıldığında %80-90'ında EBV izole edilebilir (33). İzolasyon için 5-10 ml boğaz çalkantı suyu antibiyotik ve fetal dana serumu bulunan Hanks solüsyonu içerisine konulur. Çalışma yapıncaya kadar 2-3 gün bekletilebilir. EBV immünohistokimyasal yöntemlerle doku örneklerinde gösterilebilir. EBV RNA'nın dokuda saptanması altın standart in situ hibridizasyondur (33, 61). Karaciğer, dalak, lenf bezi, tümör biyopsisi gibi doku örneklerinde viral antijenlerin incelenmesi için hücre kültürü besiyerinin içine kontaminasyonu engellemek için antibiyotik ve antimikotik solüsyonlar ilave edilir. Taze dondurulmuş veya parafin bloklanmış enfekte dokularda EBV DNA'sı araştırılabilirken, taze biyopsi örneklerinde immünfloresan yöntemiyle antijen incelenebilmektedir (57). 2001 yılında yapılan bir çalışmada 81 serum örneğinde primer enfeksiyon tanısı için EBV DNA sensitivitesi %80 spesifitesi %94 bulunmuştur (62). Kandaki mononükleer hücrelerde EBV DNA'nın PCR ile araştırılması lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve takibinde yardımcı olabilir (63,64).

2.8. TEDAVİ

2.8.1. *Semptomatik Tedavi*

Hastaların çoğu spesifik bir tedavi olmadan iyileşmektedir. Primer EBV enfeksiyonları nadiren destekleyici tedavi gerektirir. Antiviral veya immunomodülatör tedavi uygulanan durumlarda bile EBV'nin yanıtı net değildir. EM'li ve primer EBV hastalığının bulguları olan bireyler için tedavinin temeli destekleyici tedavi şeklindedir. Ateş, boğaz rahatsızlığı ve halsizliğin tedavisi için asetaminofen veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar önerilir. Ateşi yüksek seyir eden ve iştahsız hastalarda yeterli sıvı ve beslenme sağlanmalıdır. Yeterli dinlenme önerilirken beraberinde yatak istirahati gereksizdir. Spor aktiviteleri üç hafta kısıtlanmalıdır (9,33).

2.8.2. *Kortikosteroidler*

Epstein-Barr Virüs ile indüklenmiş EM'nin tedavisinde kortikosteroidlerin tedavideki yeri tartışmalıdır. Komplikasyonsuz giden olgularda kullanılmamalıdır. Akut EM'li hastalarda prednizolon ve asiklovirin kombinasyonu virüsün orofarengeal atılmasını azalttığı; fakat semptom süresini veya okula ya da işe erken dönmeyi etkilemediği bulunmuştur (65). Ayrıca kortikosteroidler konak immün yanıtı azaltmakta ve daha fazla latent enfekte hücre gelişimine neden olmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi, ciddi trombositopeni, aplastik anemi, miyokardit, perikardit gibi komplikasyonların geliştiği olgularda kortikosteroidler faydalı olabilir (66). Hava yolu tıkanıklığında neden olan tonsil hipertrofinde kortikosteroidler trakeostomi ihtiyacını azaltırlar. Bu durumda prednizon 60-80 mg/gün dozda başlanıp, 1-2 haftada doz azaltılarak kesilir (9,33,49).

2.8.3. *Antiviral Tedavi*

Asiklovir, gansiklovir ve foskarnetin EBV'e karşı in vitro etkinliği bulunmaktadır. Asiklovir bir nükleozid analogudur ve EBV DNA polimerazın inhibisyonu yoluyla serbest EBV enfeksiyonunu inhibe eder fakat latent enfeksiyona etkisi yoktur (66). Akut EM'nin tedavisinde iki tanesi ciddi hastalığı olan hastalarda intravenöz asiklovir tedavisinin olduğu beş randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde asiklovirin plaseboya kıyasla klinik bir yararı olmadığı gösterilmiş (67). Asiklovir sadece lineer EBV DNA'nın replikasyon inhibisyonunda etkili olduğu için latent enfeksiyon ile ilişkili hastalıklarda kullanılmasının

yararı çok azdır. EBV replikasyonun gösterildiği EBV'ye bağlı hemofagositik lenfositiositoziste asiklovir kullanımı için ise çok az destekleyici bilgi vardır (47).

Valasiklovirin hastalık yükünü azalttığı gösterilmiştir. Başka nedenlerle valasiklovir kullanan hastalarda EBV enfekte periferik kan B lenfositlerinde azalma olduğu bildirilmiştir (68). Gansiklovir transplantasyon sonrası EBV enfeksiyonu tedavisinde kullanımı mevcut olup; kontrollü çalışması bulunmamaktadır (9).

2.9. AKTİF İMMÜNİZASYON

Epstein-Barr Virüse karşı aşı geliştirme çabaları uzun yıllardır devam etmektedir. Litik enfekte plazma hücre zarında bulunan mevcut proteinler içinde en fazla bulunanı Gp350/220'dır. Bu yüzeyel glikoprotein virüs dış yüzeyi üzerinde en fazla bulunan proteindir. Aynı zamanda enfeksiyon oluşumundan sorumlu olan B hücresi üzerinde CD21 reseptörüne bağlanır. Ayrıca insan EBV nötralize eden antikor yanıtının çoğu direk olarak gp350/220 yöneliktir. Bu nedenlerle aşı geliştirilmesinde en çok EBV litik siklus geni olan gp350/220'nin üzerinde durulmuştur (69). Hayvan çalışmalarında, kısmen saflaştırılmış gp350/220 antijen ile immunizasyon EBV nötralize antikorunu artırır bu da normalde öldürücü olan EBV ile lenfoma oluşumuna karşı koruyucudur (70). Diğer bir aşı olan CD8+ T hücre peptid epitop aşısıdır. Bu aşının primer enfeksiyonu engellemesi beklenmemekte olup, semptomlar üzerinde olumlu etki yapması beklenmektedir (9, 33, 49).

2.10. KORUNMA

Epstein-Barr Virüs enfeksiyonlarından korunmak için pratik hayatta kullanılan herhangi bir aşı günümüzde bulunmamaktadır. Bulaş çok yakın temasla olduğundan EBV enfeksiyonu olan hastaların izolasyonu gerekli değildir. Ama EBV enfeksiyonu tanısı alan hastaların en az 6 ay süreyle kan vermemesi önerilmektedir (43). Bunların yanı sıra EBV çoğunlukla yakın temas nedeniyle bulaştığı için EBV şüphesi olanlarla yakın temastan ve bilhassa da öpüşmekten uzak durulması, hijyene azami özen gösterilmesi enfeksiyona yakalanma riskini azaltmada son derece önemlidir (2, 12). EBV enfeksiyonları özellikle transplant alıcılarında ciddi ve hayati tehdit eden hastalıklara yol açabilir. Dünya genelinde EBV seroprevalansı %90'dan fazla olduğu için seronegatif verici adayları bulunması çok zordur. Bundan dolayı seronegatif transplant alıcıların transplantasyon öncesi dönemde gp350 subünit

aşı ile bağışık hale getirilmeleri önerilmektedir (9). Malignensi potansiyelinden ötürü canlı atenüe aşı önerilmemektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. *Hasta grubu*

Çalışmaya; Mayıs 2016 – Mayıs 2017 tarihleri arasında, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarı ünitesinde, hastaneye başvuran ve tetkik istenen kişilerin gün sonunda artan venöz kan örneklerinden elde edilen 2323 serum örneği dahil edildi. İncelenen serum örnekleri, çalışma dönemi boyunca biyokimya laboratuvarından rastgele örnekleme yöntemiyle toplandı. Yozgat nüfusu 2016 yılına göre 421041 kişiden oluşmaktadır. Gerekli örneklem büyüklüğü Yozgat'ta yaşayan kişilerin %85'inin EBV-IgG pozitif olduğu varsayılarak hesaplandı. Örneklem büyüklüğü %99 güvenlik aralığı, %3 standart sapma ile 1841 olarak hesaplanmıştır. Örnekler, Yozgat nüfusunun yaş dağılımına uygun olacak şekilde yaş gruplarına dağıtıldı. 0-2 yaş grubunda 231, 3-5 yaş grubunda 255, 6-9 yaş grubunda 200, 10-14 yaşları arasında 190, 15-19 yaş grubunda 244, 20-29 yaşları arasında 258, 30-39 yaş grubunda 253, 40-49 yaşlarında 236, 50-59 yaşları arasında 212 ve 60 yaş üstünde 244 kişi çalışmaya alındı. Çocuk yaş grubuna (18 yaş altı) Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği'nde sosyoekonomik bilgileri içeren anket yapıldı. Anket soruları kişinin kardeş sayısı, ikamet edilen evdeki oda sayısı, kreşe gidip gitmediği, konut tipi, ısınma durumu, yaşadığı bölgenin durumu (kent-kırsal) ve ailenin gelir durumunu saptamaya yönelik sorulardan oluşturuldu.

3.1.2. *Etik Kurul Onayı*

Çalışmanın amaç ve içeriği ile ilgili olarak hazırlanan detaylı rapor, "Etik Kurul Başvuru Dosyası" halinde Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na sunulmuş, 26/04/2016 tarih ve 9/10 karar numarası ile değerlendirilerek onaylanmıştır. Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6602a-TF/17-82 sayılı onay kodu ile destek alınarak yürütülmüştür.

3.1.3. *Örneklerin Toplanması ve Saklanması*

Çalışmaya katılan bireylerden alınan yaklaşık 7-8 ml periferik kan örneği, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar bölünerek eppendorf tüplere konuldu ve -80°C'de muhafaza edildi.

3.2. SERUM ÖRNEKLERİNDE EPSTEİN-BARR VİRÜS IgG ANTİKOR ARAŞTIRILMASI

Antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan yöntemlerine genel olarak enzim immunotest (enzyme immunoassay, EIA, ELİSA) denmektedir. Hızlı, otomasyona uygun, duyarlılığı yüksek olan bu yöntemle tek bir serum örneğinde EBV enfeksiyonuna serolojik tanı koymak mümkündür. Enzimle işaretli immuno reaktiflere dayalı bu testler, antijen antikor reaksiyonu tespiti ile kanda antikor varlığının araştırılmasını sağlar (54,57).

Bizim çalışmamızda serum örnekleri spesifik olarak EBV-VCA-IgG antikorları ELİSA yöntemiyle araştırıldı. Testlerde Novatech ((NovaTec Immundiagnostica GmbH, Almanya) firmasından temin edilen (EBVG0150) hazır kitler kullanıldı. Kitler firmanın kullanım kılavuzuna göre Thermo marka ELİSA cihazı ile (Multiskan GO Microplate Spectrophotometer, Thermo Fischer Scientific, Vantaa, Finland) laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmada EBV-VCA-IgG antikor testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda mikropipler kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulandı.

1. Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi.
2. Hasta serumları serolojik tüplerde örnek tampon solüsyonu ile 1/101 oranında sulandırıldı ve vortekslendi.
3. Antijen kaplı kuyucuklara kontroller ve sulandırılmış serum örneklerinden 100 µL ilave edildi. Her kontrol ve hasta serumu için yan yana iki kuyucuk kullanıldı.
4. Oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi.
5. Kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
6. Her kuyucuğa 100 µL konjugat eklendi.
7. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi.
8. Kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
9. Kuyucuklara 100 µL TMB (tetramethylbenzidine/hydrogen peroxide) substrat eklendi.
10. Oda sıcaklığında yine karanlıkta 15 dakika inkübe edildi.
11. Kuyucuklara 100 µL stop solüsyonu (0.5 M sülfirik asit) ilave edildi.

12. Fotometrik ölçüm 30 dakika içinde spektrofotometrede 450-620 nm dalga boyu aralığında yapıldı.
13. Ortalama absorbans değerlerine göre cut-off değeri ve NTU (novatech unit) değerleri hesaplandı.
Cut-off : 10 NTU
Gri zon : 9-11 NTU
Negatif : <9 NTU
Pozitif : >11 NTU olarak kabul edildi.
14. Çalışmada, sınırda ya da şüpheli sonuç veren tüm serum örnekleri ikinci kez test edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler STATA 11.0 (College Station, Texas, USA) istatistik programına aktarıldı ve bu program ile analiz edildi.

Risk faktörlerinin karşılaştırılmasında; tek değişkenli analizde sürekli değişkenler için dağılımın normal olması halinde Student t test, dağılımın normal olmaması durumunda Wilcoxon-Mann-Whitney test kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için Fisher's exact testi ve X^2 testi kullanıldı. P değeri <0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yozgat il sınırlarında ikamet eden ve Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran kişilerin venöz kanından elde edilen 2323 serum örneği çalışmaya dahil edilmiştir.

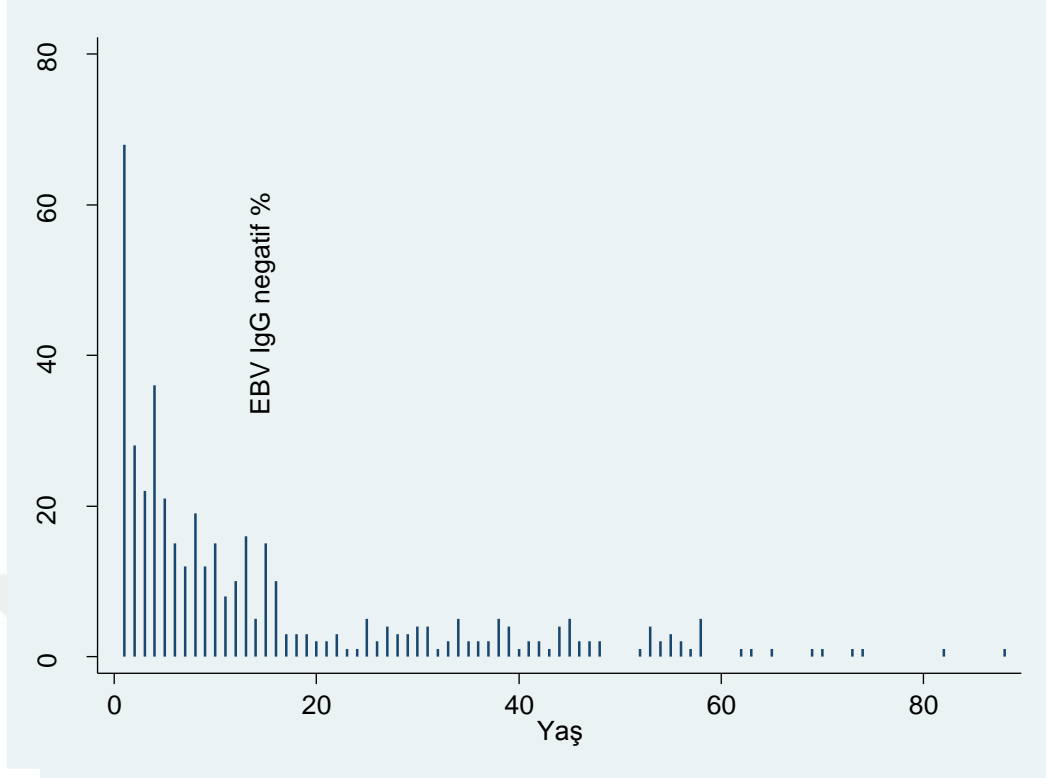
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmada toplam 2323 adet serum örneği çalışılmıştır. Bunların 1141'i (%49.1) kadın, 1182'si (%50.9) erkek hastaya ait serum örnekleriydi. Serum örneklerinin alındığı hastaların yaşları 1-96 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 27.2 ± 22.1). Olguların yaş dağılımı Yozgat nüfusundaki yaş dağılımına uygun olacak şekilde düzenlendi. Yaşları yakın olanlar homojen olacak şekilde on gruba ayrıldı. 0-2 yaş grubu %9.9 (n=231), 3-5 yaş grubunda %11 (n=255), 6-9 yaş grubunda %8.6 (n=200), 10-14 yaşları arasında %8.2 (n=190), 15-19 yaş grubunda 10.5 (n= 244), 20-29 yaşları arasında %11.1 (n= 258), 30-39 yaş grubunda %10.9 (n=253), 40-49 yaşları arasında %10.1 (n=236), 50-59 yaşları arasında %91 (n=212) ve 60 yaş üstünde %10.5 (n=244) kişinin serumu incelenmiştir. Gruplar, kişi sayısı açısından değerlendirildiğinde, 10-14 yaşları arasındaki grup %8.2 (n=190) ile en az, 20-29 yaşları arasındaki grup %11 (n=258) ile en fazla kişi sayısına sahipti (Tablo 4.1).

Epstein-Barr Virüs seropozitifliği 0-2 yaş grubunda %60.1 (n=139) iken yaş ile seropozitifliğin arttığı ve 60 yaş üstü grupta %95.9 (n=234)'a ulaştığı saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı ve EBV-IgG ELİSA sonuçlarının dağılımı tablo 4.1 ve şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. EBV-VCAIgG ELİSA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu (Yıl), (n)	EBV-IgG		Toplam n (%)
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
0-2	139 (60.1)	92 (39.1)	231 (9.9)
3-5	179 (70.2)	76 (29.8)	255 (11)
6-9	142 (71.0)	58 (29.0)	200 (8.6)
10-14	136 (71.5)	54 (28.5)	190 (8.2)
15-19	212 (86.9)	32 (13.1)	244 (10.5)
20-29	232 (89.9)	26 (10.1)	258 (11.1)
30-39	228 (90.1)	25 (9.9)	253 (10.9)
40-49	215 (91.1)	21 (8.9)	236 (10.1)
50-59	194 (91.5)	18 (8.5)	212 (9.1)
60 yaş üstü	234 (95.9)	10 (4.1)	244 (10.5)
Toplam	1911 (82)	412 (18)	2323 (100)



EBV-VCA IgG: Epstein barr virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

Şekil 4.1. Yaşa göre EBV-VCAIgG seronegatiflik profili

Epstein-Barr Virüs -VCAIgG seropozitif örneklerin yaş ortalaması 29.8 ± 22.1 iken EBV-VCAIgG negatif bireylerin yaş ortalaması 15 ± 17.4 olarak saptanmıştır. EBV seroprevalansının yaş ortalamasında göre dağılımı incelendiğinde yaş ile EBV seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. EBV-VCA-IgG pozitif ve negatif olguların yaş ortalaması

EBV-VCA	IgG (+) Ort±SD	IgG(-) Ort±SD	P
Yaş ortalaması	29.8 ± 22.1	15 ± 17.4	<0.001

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni, $P < 0.05$, ort: ortalama, SD: standart deviasyon

Epstein-Barr Virüs seropozitif olgular irdelendiğinde; erkeklerin %79'unda kadınların %85.5'inde EBV-VCA IgG antikorunun pozitif olduğu saptandı. Ki-Kare testi kullanılarak EBV-VCA IgG antikorunun pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kadınların %85.5'inde (n=976) EBV-VCA IgG antikoru pozitif saptanırken, %14.5'inde (n=165) negatif saptanmıştır. Erkeklerin %79'unda (n= 935) EBV-VCA IgG antikoru pozitif iken, %21' inde (n=247) negatif saptanmıştır. EBV seroprevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Tablo 4.3'de EBV-VCA IgG antikorunun pozitif kişilerin cinsiyetlere göre dağılımı verilmiştir.

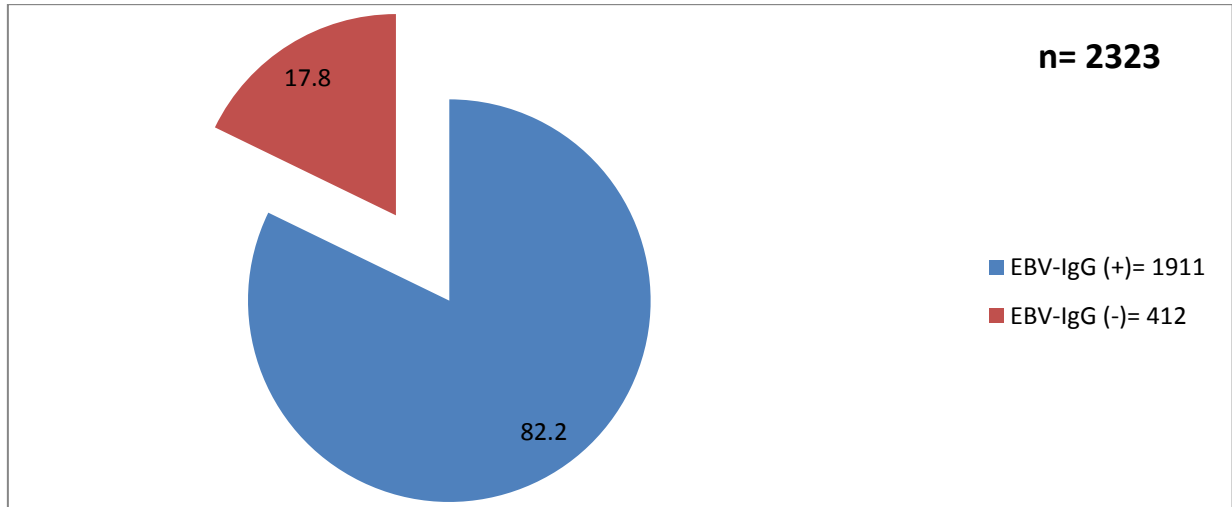
Tablo 4.3. EBV-IgG ELİSA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

EBV-VCA	IgG (+) n (%)	IgG(-) n (%)	Toplam n	p
Erkek	935 (79)	247 (21)	1182	<0.001
Kadın	976 (85.5)	165 (14.5)	1141	<0.001
Toplam	1911 (82)	412 (18)	2323	

Çalışmada 2323 adet serum örneğinin %82.2'sinde (n= 1911) EBV-VCA-IgG seropozitif olarak saptanırken; %17.8'inde (n= 412) EBV-VCA IgG seronegatif olarak saptanmıştır (Tablo 4.4, Grafik 4.1).

Tablo 4.4. EBV sıklığı

EBV-VCA IgG	Kişi	Yüzde
Pozitif	1911	82.2
Negatif	412	17.8
Toplam	2323	100



Grafik 4.1. EBV sıklığı

Çalışmaya alınan serum örnekleri alt grup analizinde 20 yaş altı ve 20 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. 20 yaş altı 1120 serum örneğinin %72.1 (n=808)'inde EBV-VCA-IgG pozitif olarak saptanırken; %27.9' unda (n=312) EBV-VCA IgG negatif olarak saptanmıştır. 20 yaş altı serum örneklerinin alt grup incelemesinde EBV-VCA IgG kadınların %74.1'inde (n=421) pozitif saptanırken %25.9'unda (n=147) negatif olduğu ve erkeklerde ise %70.1'inde (n=387) EBV-VCA IgG pozitif saptanırken; %29.9'unda (n=165) EBV-VCA IgG negatif olduğu görülmüştür.

20 yaş üstü 1181 serum örneğinin %91.7 (n=1083) oranında EBV-VCA-IgG pozitif olarak saptanırken; %8.3' ünde (n=98) EBV-VCA IgG negatif olarak saptanmıştır. 20 yaş üstü serum örneklerinin alt grup incelemesinde EBV-VCA IgG kadınların %96.8'inde (n=545) pozitif saptanırken %3.2'sinde (n=18) negatif olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca 20 yaş üstü erkeklerde %87.1 (n=538) oranında EBV-VCA-IgG pozitif olarak saptanırken; %12.9 oranında (n=80) EBV-VCA IgG negatif olarak saptanmıştır.

Serum örnekleri, 20 yaş üstünde ve altında cinsiyet dağılımı yapıldıktan sonra ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Test sonucunda, 20 yaş üstü kadınlarda EBV seropozitiflik oranının istatistiksel olarak erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. 20 yaş öncesi ve sonrası EBV-IgG sonuçlarının dağılımı

Yaş grubu (Yıl)	Cinsiyet	EBV-IgG(+) n (%)	EB-IgG(-) n (%)	P
<20 Yaş	Kadın	421 (74.1)	147 (25.9)	0.134
	Erkek	387 (70.1)	165 (29.9)	0.134
≥20 Yaş	Kadın	545 (96.8)	18 (3.2)	<0.001
	Erkek	538 (87.1)	80 (12.9)	<0.001

18 yaş altı bireylerin ikamet ettikleri evlerdeki oda sayısı ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bir odalı evde ikamet eden bireylerde EBV-VCA IgG pozitifliği %67 (n=10) oranında iken; negatiflik %33 (n=5) oranında saptanmıştır.

İki odalı evde ikamet eden bireylerin EBV-VCA IgG %71 (n=89) oranında pozitifken; %29 (n=36) oranında negatif saptanmıştır. Üç odalı evde ikamet eden çocuklarda EBV-VCA IgG %67 (n=462) oranında pozitifken; %33 (n=228) oranında negatif saptanmıştır. Dört veya daha fazla sayıda odaya sahip evde ikamet eden çocuklarda EBV-

VCA IgG %71 (n=77) oranında pozitifken; %29 (n=31) oranında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4.6).

İkamet edilen evdeki oda sayısı ile 18 yaş altı bireylerde EBV seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.349).

Tablo 4.6. 18 yaş altı olgularda evdeki oda sayısına göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-VCA IgG				
		Pozitif		Negatif		Toplam
		n	%	n	%	n
Evdeki oda sayısı	1	10	67	5	33	15
	2	89	71	36	29	125
	3	462	67	228	33	690
	≥4	77	71	31	29	108

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

18 yaş altı bireylerin aile gelirleri ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Sosyoekonomik gelir düzeyi düşük olan bireylerin %68'inde (n=190) EBV-VCA IgG pozitif, %32'sinde (n=32) negatiftir. Orta gelir düzeyine sahip olan bireylerin %69'unda (n=358) EBV-VCA IgG pozitif, %31'inde (n= 180) negatif bulunmuştur. Sosyoekonomik gelir düzeyi yüksek olanlarda pozitiflik oranı %71 (n=50) iken, negatiflik oranı %29 (n=20) olarak saptanmıştır (Tablo 4.7).

Epstein-Barr Virüs seroprevalansı ile sosyoekonomik gelir düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.438).

Tablo 4.7. 18 yaş altı olgularda gelir düzeyine göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-VCA IgG				
		Pozitif		Negatif		p
		n	%	n	%	
Gelir düzeyi	Düşük	190	68	100	32	0.438
	Orta	358	69	180	31	
	Yüksek	50	71	20	29	

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

18 yaş altı bireylerde özgeçmiş sorgulamasında kreşe gidenlerle gitmeyenler olarak örnekler iki gruba ayrılmış ve iki grup arasındaki EBV seroprevalansı incelenmiştir. Kreşe giden bireylerin %68.6'sında (n=301) EBV-VCA IgG pozitifken, %31.4'ünde (n=138) negatiftir. Kreşe gitmeyen bireylerin %67.5'inde (n=337) EBV-VCA IgG pozitifken, %32.5'inde (n= 162) negatif bulunmuştur (Tablo 4.8). EBV seroprevalansı ile kreşe gidip gitmeme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.736).

Tablo 4.8. 18 yaş altı olgularda kreşe gitme durumuna göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-VCA IgG				
		Pozitif		Negatif		p
		n	%	n	%	
Kreşe gitme	Var	301	68.6	138	31.4	0.736
	Yok	337	67.5	162	32.5	

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

18 yaş altı bireylerde ikamet ettikleri evlerin ısınma durumu ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Isınma amacıyla soba kullanılan evlerde yaşayan çocukların %66'sında (n=163) EBV-VCA IgG pozitifken, %34'ünde (n=83) negatiftir. Doğalgaz ile ısınan ailelerin çocuklarının %69'unda (n=475) EBV-VCA IgG pozitifken, %31'inde (n= 217) negatif bulunmuştur (Tablo 4.9). 18 yaş altı bireylerde EBV seroprevalansı ile ikamet ettikleri evlerin ısınma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.492).

Tablo 4.9. 18 yaş altı olgularda evlerin ısınma durumuna göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-IgG				
		Pozitif		Negatif		p
		n	%	n	%	
Isınma durumu	Sobalı ev	163	66	83	34	0.492
	Doğalgaz	475	69	217	31	

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

18 yaş altı bireylerin ikamet ettikleri yerleşim yerleri ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Köyde ikamet eden 18 yaş altı bireylerin %66' sında (n=55) EBV-VCA IgG pozitif, %33'ünde (n=28) negatiftir. İlçede ikamet eden 18 yaş altı bireylerin %67'sinde (n=176) EBV-VCA IgG pozitif, 33'ünde (n= 88) negatif bulunmuştur. İlde ikamet eden 18 yaş altı bireylerin EBV-VCA IgG pozitiflik oranı %68.9 (n=407) iken, negatiflik oranı ise %31.1 (n=184) saptanmıştır (Tablo 4.10). EBV seroprevalansı ile 18 yaş altı bireylerin ikamet ettikleri yerleşim yeri arasında ilişki saptanmamıştır (p=0.766).

Tablo 4.10. 18 yaş altı olgularda ikamet durumuna göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-VCA IgG				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
İkamet yeri	Köy	55	66	28	33	0.766
	İlçe	176	67	88	33	
	Kent	407	68.9	184	31.1	

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

18 yaş altı bireylerin kardeş sayıları ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Kardeşi olmayanlarda EBV-VCA IgG %58 (n=48) oranında pozitif, %42 (n=35) oranında negatif saptanmıştır. Kardeş sayısı bir olanlarda EBV-VCA IgG, %66 (n=57) oranında pozitifken %34'ünde (n=29) negatif saptanmıştır. Kardeş sayısı iki olanlarda EBV-VCA IgG %67 (n=283) oranında pozitifken %33 (n=138) oranında negatif saptanmıştır. Kardeş sayısı üç olanlarda EBV-VCA IgG %70 (n=181) oranında pozitifken %30 (n=78) oranında negatif saptanmıştır. Dört veya daha fazla sayıda kardeşi olanlarda EBV-VCA IgG %78 (n=69) oranında pozitif, %22 (n=20) oranında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4.11). Kardeş sayısı ile EBV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.11. 18 yaş altı olgularda kardeş sayısına göre EBV seroprevalansı

Demografik özellik	Demografik alt grup özelliği	EBV-VCA IgG				
		Pozitif		Negatif		Toplam
		n	%	n	%	n
Kardeş sayısı	0	48	58	35	42	83
	1	57	66	29	34	86
	2	283	67	138	33	421
	3	181	70	78	30	259
	≥4	69	78	20	22	89

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni

EBV-VCA IgG seropozitif örneklerin kardeş sayısı ortalaması 2.3 ± 1.1 iken; EBV-VCAIgG seronegatif bireylerin kardeş sayısı ortalaması 2.1 ± 1.1 olarak saptanmıştır. EBV seroprevalansının kardeş sayısı ortalaması göre dağılımı incelendiğinde kardeş sayısı ortalaması ile EBV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. 18 yaş altı bireylerin EBV seroprevalansının kardeş sayısı ortalamasına göre dağılımı

Kardeş Sayısı	EBV-VCA IgG				
	Pozitif		Negatif		p
	ort±SD	n	ort±SD	n	
Ortalaması	2.3 ± 1.1	638	2.1 ± 1.1	300	<0.001

EBV-VCA IgG: Epstein Barr Virüs İmmunoglobulin G Viral Kapsid Antijeni, $P < 0.05$, ort: ortalama,

SD:standart deviasyon

5. TARTIŞMA

Epstein-Barr Virüsü dünyada yaygın olarak görülebilen, orofarinks salgılarıyla, yakın temasla, kan ve kontamine eşyalar aracılığıyla bulaşabilen, insan herpes virüs ailesine ait bir DNA virüsüdür. İnsan B lenfositlerinde latent enfeksiyona neden olur (7). Öncelikle epitel hücrelerini enfekte eder. Daha sonra B hücre antijen aktivasyon yollarını takip ederek, B lenfositlerinin içine girdiği, B lenfositleri içinde kendi gen ekspresyonunu sınırlamak yoluyla immün eliminasyondan kaçtığı bilinmektedir. B hücrelerinin yaşamsal mekanizmalarını etkileyerek, lenfoproliferatif hastalık ve bazı tümöral hastalıkları indüklediği ortaya çıkarılmıştır. Tipik olarak, EBV ile birincil enfeksiyon, çocukluk çağında ortaya çıkar ve hafif bir klinik tablo oluşturur yada hiç hastalık oluşturmaz, ancak yetişkinlikte virüs enfeksiyonu bulaşıcı EM'ye yol açabilir. Ayrıca, bu virüs multipl skleroz ve gastrik karsinoma, Hodgkin lenfoma ve nazofaringeal karsinom gibi maligniteleri de içeren geniş bir hastalık yelpazesine sebebiyet verebilir. EBV enfeksiyonu yılın her mevsiminde benzer sıklıkta görülür (71). Akut EBV-EM'lu bireyler ya da sağlıklı kişiler bulaştırıcı olabilir. Erken çocukluk döneminde bu enfeksiyonların genel doğası ve yükü yaşamın ilerleyen döneminde kronik hastalıklar için olumsuz sonuçlar doğurabilir (72). Seropozitif sağlıklı bireylerin %10-20'sinin, renal transplant alıcılarının %50-70'inin, hematolojik maligniteli hastaların %70-90'ının ve HIV ile enfekte homoseksüel erkeklerin %30'unun orofarinkslerinden EBV izole edilebilir (73,74). Çalışmalarda, EBV VCA IgG titrelerinin nazofaringial karsinoma ve Burkitt lenfomalı hastalarda sağlıklı kişilere göre 8-10 kat daha yüksek bulunduğunu vurgulanmıştır (3). Ayrıca primer EBV enfeksiyonunun çok erken yaşta geçirilmesinin ve buna eşlik eden yüksek EBV viremisinin sonucunda bu infantlarda Burkitt lenfoma oranının yüksek olduğu belirlenmiştir (75). Bu durumların tedavi ve/veya önlenmesi için EBV'ye karşı aşı çalışmaları devam etmekle birlikte henüz pratikte etkin ve rasyonel bir aşı uygulaması bulunmamaktadır (76).

İnfeksiyonun tanısında spesifik viral testlerden faydalanılır. Kültür pratik olarak uygulanması zor olduğu için günlük pratikte sık kullanılmamaktadır. İndirek immünfloresan yöntemi tanıda kullanılmasına rağmen, deneyimli kişi tarafından yapılma zorunluluğu ve nispeten subjektif bir test olması nedeniyle pek çok laboratuvarında rutin olarak kullanılmamaktadır. EBV enfeksiyonunun serolojik tanısında ELISA testleri yaygın olarak kullanılmaktadır (34,77). EBV enfeksiyonu için, Paul-Bunnell testi ile heterofil antikörlerin pozitif saptanması tanı için yeterlidir. Ancak Paul-Bunnell testinde yalancı pozitiflik oranı %3 iken ; yalancı negatiflik oranı ise %10-15 civarında bildirilmiştir. Bu nedenle Paul-Bunnell

testi yerine genellikle ELISA tercih edilmektedir. EBV enfeksiyonunda VCA antikoları, EA antikoları, nötralizan antikolar, membran antijeni antikoları ve solübl antikolar oluşur. EBV'nin "VCA", "EA" ve "EBNA" antijenlerine karşı oluşan antikolar enfeksiyon döneminde belirlenebilir ve serolojik tanıda kullanılır. EBV enfeksiyonu kliniği ortaya çıktıktan dört-yedi gün sonra olguların çoğunda VCA-IgM antikoları ortaya çıkar. Akut dönemde VCA-IgM ve VCA-IgG bulunur. VCA-IgM dört-sekiz haftada kaybolur. VCA-IgG ikinci ayda pik yapar ve birkaç ay yüksek kalır, daha sonra düzeyi azalmasına rağmen ömür boyu kanda saptanabilen titrede kalır (78). VCA IgG antikolarının serolojik olarak akut enfeksiyonun başından itibaren var olduğu ve ömür boyu pozitif kaldığı düşünüldüğünde, diğer antikolarla nazaran tespit edilme olasılığının hastalığın hangi evresinde olursa olsun yüksek olacağı beklenen bir gerçektir. Bu yüzden epidemiyolojik çalışmalarda EBV-VCA IgG antikolarının araştırılması daha elverişli olmaktadır. EBV seroprevalansının belirlenmesi EBV'nin onkojenik bir virüs olması ve bazı idiyopatik hastalıkların etyolojisinden sorumlu tutulması nedeniyle önemlidir. Ayrıca seronegatif kişilerin belirlenmesi ile EBV' e karşı aşı geliştirilmesi durumunda potansiyel aşı adaylarının belirlenmesine öncülük edebilir. Geçmiş yıllarda sağlık sistemindeki aksaklıklar ve sosyoekonomik faktörlerden dolayı EBV seroprevalansının %90 üzerinde olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (9). Farklı coğrafik bölgelerde EBV seroprevalansının belirli aralıklarla belirlenmesi, cinsiyet, yaş grupları gibi bazı demografik parametrelerdeki dağılımın bilinmesi toplum sağlığı yönünden önem arz eder. EBV ile enfeksiyon, gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşlarda görülürken, sanayileşmiş ülkelerde daha ileri yaşlarda görülmektedir.

Tayland'da 0-57 yaş arasındaki toplam 538 serum örneği random şekilde seçilmiş ve EBV VCA IgG çalışılmıştır. 0-2 yaş aralığındaki örneklerde EBV-VCA IgG seropozitifliği %34.9 iken yetişkin dönemde bu oran %95'in üzerinde bulunmuştur. Tüm yaşlarda seropozitiflik oranı ise %87.9 bulunmuştur (79). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda EBV serokonversiyonunun beş yaşından önce %50'ye yakın olduğu bildirilmiştir (80). Amerika'da kırsal alanda yapılan başka bir çalışmada prevalans ilk beş yaşta %84.3 olup yaş ile prevalans artarak otuzlu yaşlarda %94.5 olarak saptanmıştır (81). Katar'da sağlıklı kan donörlerinden alınan örneklerde 30 yaş altında EBV-VCA IgG pozitifliğinin %96, genel yaş grubunda %97.6 ve 40 yaş üzerinde %100 'e yaklaştığını rapor etmişlerdir (82). Ülkemizde ise Fidan ve arkadaşlarının (36) 2005 yılında farklı yaş gruplarında ELISA ile yaptıkları çalışmada seropozitiflik oranı %91,4 olarak rapor edilmiştir.

Ülkemizde Feyzioğlu ve ark.(83) yaptığı başka bir çalışmada ise bu oran %83 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise EBV seropozitifliği %82.2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda EBV seroprevalansı ülkemizde ve yurt dışında yapılan diğer seroprevalans çalışmaları gibi %80'nin üzerinde saptanmıştır. Çoğunlukla tükürük yoluyla bulaşan EBV enfeksiyonunun ülkemizdeki seroprevalansının yüksek olmasının en önemli nedenleri arasında, örf ve adetlerimizde önemli yer tutan el öpme, sarılma ve tokalaşma gibi saygı ve sevgi göstergesi davranışlardır. Aynı zamanda aynı tabaktan yemek yemek gibi alışkanlıkların halen devam etmesi EBV seroprevalansının yüksek çıkmasına katkı sağladığını düşündürmektedir.

Soylu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Ege Üniversitesi Hastanesi'ne 2011-2013 tarihleri arasında tarama ve EBV enfeksiyonu ön tanısıyla başvuran bireyler çalışmaya dahil edilmiş ve EBV antikorları istenen örneklerden duplikasyonlar çıkarıldıktan sonra kalan 7363 serum örneği taranmış ve EBV ile karşılaşma oranını %81 olarak bildirilmiştir (84).

Soylu ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı başka bir çalışmada, 1-18 yaş grubunda bulunan 660 çocuğun serum örneğinde ELISA yöntemi ile EBV- VCA IgG, IgM ve anti-EBV nükleer antijen (EBNA)-1 IgG antikorları araştırılmış, örneklerin %8.5'i seronegatif bulunmuş ve %91.3'ünde EBV'ye karşı antikor saptanmıştır. Hastaneye başvuran hasta popülasyonunda, EBV'ye karşı oluşan antikorların yaş gruplarına göre dağılımı yapıldığında; 1-2 yaş arası çocuklarda %45.1, 3-5 yaş grubunda %85.7, 6-8 yaş grubunda %89.8, 9-11 yaş grubunda %91.2, 12-14 yaş grubunda %96, 15-17 yaş grubunda %96.7 ve 18 yaş üzerinde %96.9 olarak belirtilmiştir (85). EBV seroprevalans çalışmaları, enfeksiyonun erken çocukluk döneminden itibaren dünya genelinde yaygın olarak geçirildiğini göstermektedir. Diğer çalışmalarda bildirilen oranların, bizim bulgularımıza göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun en önemli nedeni ise birçok çalışmada incelenen grupların hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Doğal olarak hasta bazlı yapılan örneklerde, EBV seropozitiflik oranları, toplum bazlı sağlıklı örneklerle yapılan çalışmalara göre daha yüksek çıkmıştır.

Xiong G. ve arkadaşlarının Kuzey ve Güney Çin'de 2012-2013 yıllarında yapmış oldukları retrospektif bir araştırmada, 0-10 yaş arasında toplam 1778 sağlıklı çocukta toplanan serumlarda EBV ile ilgili serolojik göstergeler araştırılmıştır. Çinli çocuklarda seropozitifliğin 3 yaş öncesinde %50'den fazla, 8 yaş sonrasında ise %90'nın üzerinde olduğunu saptamışlardır. Kuzey ve Güney Çin arasındaki seroprevalans eğilimleri arasında

fark bulamamışlar (86). Ayrıca yazarlar EBV prevalansı için yapılan çalışmaların EBV ilişkili hastalıkları saptamada ve profilaktik aşı uygulamasının ne zaman yapılacağına karar vermede önemli olduğunu vurgulamışlardır. Cinsiyet ayrımı olmaksızın gelişmekte olan ülkelerde 4 yaş üzerinde EBV seropozitifliği %90 dolayında olup enfeksiyon çoğunlukla belirtisizdir. Aydemir ve ark. (87), yapmış oldukları çalışmada, toplumda geçirilmiş enfeksiyonun bir göstergesi olan EBV VCA IgG antikorlarını ilk 4 yaş için %67.9, ilk 30 yaş için ise %84.4 olarak tespit etmişler ve yaştaki artışa bağlı olarak EBV enfeksiyon insidansının arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim verilerimizde EBV seropozitifliği 0-2 yaş grubunda %60.1, 3-5 yaş grubunda %70.2, 6-9 yaş grubunda %71, 10-14 yaş aralığında %71.5, 15-19 yaş aralığında %86.9, 20-29 yaş aralığında %89.9, 40-49 yaş aralığında %91.1, 50-59 yaş aralığında %91.1 ve 60 yaş üstü gruba gelindiğinde %95.9 seviyesine çıktığı görülmüştür. EBV seroprevalansının yaş artışı ile birlikte paralel bir şekilde arttığı görülmüştür.

Dünyada yapılan çalışmalarda EBV'nin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadın ve erkeklerde aynı oranda görüldüğü, buna karşın ilk dekada erkeklerde daha sık olduğu, kadınlarda pik yapma yaşının ise 16 olduğu bildirilmiştir (88). Tayvan'da çocuk ve yetişkinlerin dahil edildiği 1411 serum örneğinin incelendiği seroepidemiolojik çalışmada ELİSA ile EBV VCAIgG seropozitifliğinin yanında bazı demografik veriler incelenmiştir. EBV'nin seropozitiflik oranı tüm yaş gruplarında %88.5 olarak bulunmuş. Kadın (n:830) ve erkeklerde (n:581) seropozitiflik oranı sırasıyla %87.1 ve %75.6 olarak saptanmıştır (89) ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Higgins ve arkadaşları (90)'nın Edinburg Üniversitesi öğrencilerinde yaptıkları çalışmada; erkeklerdeki seropozitiflik %68.1, kadınlardaki %78.5 olarak belirlenmiş olup, kadınlardaki seropozitiflik erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmamızda alt grup analizi yapıldığında; 20 yaş üstü kadın ve erkekler irdelendiğinde EBV seroprevalansının kadınlarda %96.8 ve erkeklerde %87.1 olarak bulunmuştur. Kadınların erkeklere göre EBV seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Türkiye'de kadınlar erkeklere göre daha erken yaşta evlenmektedir. EBV'nin bulaş yollarından cinsel bulaşa kadınların erkeklere nispeten daha erken yaşta maruz kalması bunun bir nedeni olabilir. Kadınlarda seropozitifliğin yüksek çıkmasının bir başka nedeni de kadınların çocuk bakımında daha aktif rol oynaması, çocuklarına yada çocuklarının arkadaşlarına yakın temasın daha fazla olması olabilir.

Sosyoekonomik durumun EBV kontaminasyonunu etkilediği bilinmektedir (90). Gelir düzeyi ile EBV seropozitifliği arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmada, seropozitiflik düşük gelir grubunda %81, orta gelir grubunda %75 ve yüksek gelir grubunda %53.9 olarak bulunmuştur (91). Brezilya'da 283 olguyu kapsayan seroprevalans çalışmasında, ailelerinin sosyoekonomik düzeyi düştükçe, EBV seropozitifliğinin arttığı gösterilmiştir (92). Figueira-Silva ve Pereira yaptıkları çalışmada, anti-VCA IgG antikorlarını %71, anti EBNA IgG antikorlarını %54 olarak saptamışlar ve düşük sosyo-ekonomik düzeydeki bölgelerde kötü yaşam koşullarına bağlı olarak antikor prevalansının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (71). Ancak bizim çalışmamızda, 18 yaş altındaki grupta aile bireylerinin gelir düzeyi; düşük, orta ve yüksek gelirli olarak üç gruba ayrıldığında EBV seropozitifliğinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Çalışmamızda EBV seroprevalansı ile ailenin gelir düzeyi arasında ilişki saptanmamış olsa da eski çalışmalar düşük gelir düzeyi olanların EBV virusü ile karşılaşma olasılığının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır (91,92).

Bizim çalışmamızda 18 yaş altındaki bireylerin alt grup analizi yapıldığında ikamet edilen evdeki kişi sayısı ile EBV seropozitifliği arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. İkamet edilen evdeki kişi sayısı üç olduğunda EBV-VCA IgG seroprevalansı %58 oranında iken evdeki kişi sayısı 6 ve daha fazla sayıya ulaştığında EBV-VCA IgG antikorları %78 oranında pozitif bulunmuştur. Kardeş sayısı ile EBV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özkan ve arkadaşları (35), Doğu Anadolu bölgesinde EBV-VCA IgG antikor seviyesi ile ailede bulunan birey sayısının artışı ve hayatlarının belli dönemlerinde toplu yaşanan yerlerde kalma ile ilişkisini araştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Kalabalık evde yaşayan çocuklarda EBV seroprevalansının yüksek olması, tükürük yoluyla bulaşan EBV nin, hane halkı üyeleri arasında ortak eşya kullanımı, aynı tabaktan yeme alışkanlığı ve yakın temas sıklığı ile açıklanabilir. Kişilerin toplu yaşam alanlarında bulunmaları EBV ile karşılaşma riskini arttırmaktadır.

Amerika'da yapılan bir çalışmada 18 ay ile 19.9 yaş arasındaki çocukların serum örnekleri incelenmiş. Hispanik olmayan beyazlarda yaşa özel EBV antikor prevalansı diğer ırksal-etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmış. Ayrıca çocuğun veya ebeveynin doğduğu ülke, çocuğun cinsiyeti, evlat edinme durumu, yerleşim yeri, hane halkı geliri, gündüz bakım evine gitme gibi sosyoekonomik faktörlerden sadece ebeveyn eğitiminin

düzeyi yüksek olanlarda EBV antikoru daha düşük bulunmuştur (93). Bizim çalışma verilerinde ise 18 yaş altı bireylerde kreşe gidenlerle gitmeyenler arasındaki EBV seroprevalansı incelenmiştir. Kreşe giden çocukların %68.6'sında EBV-VCA IgG pozitifken; kreşe gitmeyen çocukların %67.5'inde seropozitiflik saptanmıştır. Beklenenin aksine EBV seroprevalansı ile kreşe gidip gitmeme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda 18 yaş altı bireylerde ikamet ettikleri evlerin ısınma durumu ile EBV seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Isınma amacıyla soba kullanan bireylerin çocuklarında %66'sında EBV-VCA IgG pozitifken, doğalgaz kullanan bireylerin çocuklarında %69'unda antikolar pozitif saptandı. EBV seroprevalansı ile ikamet edilen evlerin ısınma aracı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda yukardaki verilere benzer şekilde ikamet edilen yerleşim yeri (köy, ilçe, il) ve barınılan evdeki oda sayısı ile EBV seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Çalışmamızda sadece EBV-VCA IgG yanıtının incelenmesi çalışmamızın kısıtlılığıdır. Akut primer EBV enfeksiyonunda EBV-VCA IgM antikoları genellikle hastalığın erken döneminde geçici olarak üretilir ve 4-6 hafta içinde kaybolur. Aksine, anti-VCA IgG antikor yanıtı daha sonra ortaya çıkar. Hastalık başlangıcından yaklaşık 2-4 hafta sonra ortaya çıkabilir ve ömür boyu saptanabilir düzeylerde kalır. Sadece VCA-IgM tipi antikor üreten birincil EBV enfeksiyonunun erken evresinde olanlar serosurveyimizde gözden kaçırılabilir (78). Bundan dolayı yakın zamanda enfekte olmuş ancak gözlemlenebilir seviyelerde EBV IgG antikoru yükselmeyen bireylerde tek serum örneğine dayanan kesitsel bir çalışma olduğu için; seropozitiflik olduğundan daha düşük saptanmış olabilir. Başka bir kısıtlama da örneklerin sadece Yozgat ilinden alınmış olmasıdır. Türkiye genelindeki sosyoekonomik ve kültür farklılıklarından dolayı, çalışmamızda bulunan %82.2'lik seropozitiflik oranını Türkiye geneline yansıtmak doğru olmayabilir. Demografik verileri içeren anket sorularının yalnız 18 yaş altı bireylerden alınması ve anketin yetişkinlere yapılamaması başka bir kısıtlılıktır.

SONUÇ: EBV seroprevalansının erken yaşlarda artmaya başladığı ve 20 yaşından sonra %85'nin üzerine çıktığı görülmüştür. Kadın cinsiyet ve hanedeki kişi sayısının fazla olması EBV bulaşında önem arz etmektedir. EBV enfeksiyonununundan korunmak için etkin bir aşının olmaması ve enfeksiyon zincirinin kırılmasındaki güçlükler bu hastalıklığın seroprevalansının hala yüksek çıkmasına neden olmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik seyreden EBV enfeksiyonunun bazı onkolojik hastalıklarla birliktelik göstermesinden ötürü EBV seropozitifliğini düşürmek için ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir. EBV

seroprevalansı sosyoekonomik ve coğrafi koşullardan etkilendiği için ülkemizde değişik bölgelerde yapılacak olan seroepidemiolojik çalışmaların yapılması toplum sağlığı için önem arz edecektir. Ayrıca çalışmamızın, gelecekte geliştirilecek aşının, uygun aşılama yaşının belirlenmesi için katkısı olacağı kanaatindeyiz.



ÖZET

Giriş: Epstein-Barr virus (EBV), asemptomatik enfeksiyon veya enfeksiyöz mononükleoz gibi ciddi hastalıklara yol açabilen yaygın bir herpes virüstür. Türkiye’de farklı yaş gruplarında EBV seroprevalansını gösteren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Toplumda belirli aralıklarla EBV enfeksiyonu seroprevalansının belirlenmesi ve seroprevalansın cinsiyet, yaş grubu gibi bazı demografik parametrelerdeki dağılımının izlenmesi toplum sağlığı açısından önemlidir. Amacımız Yozgat’ta farklı yaş gruplarında, EBV’nin güncel seroprevalansını ve belirleyici sosyodemografik özelliklerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Yozgat'ta EBV seroprevalansını belirlemek için 2323 kişiden (6 ay ile 96 yaş arasında) alınan serum örnekleri test edildi. EBV viral kapsid antijen (VCA) IgG antikör titreleri, Enzim-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile kantitatif olarak çalışıldı. Sonuçlar, EBV VCA IgG pozitif ya da negatif olarak gruplanıp yaş gruplarına, cinsiyete ve sosyodemografik özelliklerine göre prevalans oranları hesaplandı.

Bulgular: Genel EBV seroprevalansı %82.2 olarak belirlendi. Seroprevalans yaşla birlikte artmaktaydı. Seroprevalansın 6 ay-2 yaş için %60,2; 3-5 yaş için %70,2; 20-29 yaş için %89,9 olduğu görüldü. Kadınlarda (%85,5) EBV seroprevalansının erkeklere (%79,1) kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Örnekler 20 yaş üstünde ve altında gruplandırılarak incelendiğinde, 20 yaş altındaki kişilerde, cinsiyete göre seroprevalansta anlamlı bir fark yoktu. Buna karşın 20 yaş üstü kadınlarda, seropozitiflik erkeklerden daha yüksekti (%96,8 vs %87,1, $p < 0,001$). Seroprevalansın kardeş sayısı ile arttığı gözlemlendi ($p < 0,05$). EBV seropozitifliği ile ikamet yeri, ekonomik durum, konut detayları (ev ısıtma durumu, oda sayısı ve mülkiyet durumu) kreşe gitme öyküsü arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda EBV seropozitiflik oranlarının Yozgat bölgesinde yüksek olduğu saptandı. EBV-VCA IgG pozitifliğinin yaşla birlikte arttığını ve 20 yaş üstü kadınlarda fazla olduğunu saptadık. Bu çalışma, EBV ile ilişkili kanser etyolojisine ilgi duyan araştırmacılara ve klinisyenlere, risk altındaki grupları tanımlamada yardımcı olabilir. Ayrıca bu seroepidemiolojik veriler EBV aşısı geliştirildiğinde uygun aşı yaşını belirlemede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Epstein-Barr virüs, Seroprevalans, Yozgat

ABSTRACT

Background: Epstein-Barr virus (EBV) is a common herpes virus that can lead to asymptomatic infection or serious diseases such as infectious mononucleosis. There are no comprehensive studies showing the EBV seroprevalence in different age groups in Turkey. It is important for community health to determine the seroprevalence of EBV infection at certain intervals in the society and to monitor the distribution of seroprevalence in some demographic parameters such as gender, age groups. Our aim is to search the current seroprevalence and determinative sociodemographic characteristics of EBV in different age groups in Yozgat.

Materials/Methods: Serum samples from 2323 individuals (between 6 months and 96 years of age) were tested to determine EBV seroprevalence in Yozgat. Antibody titers for EBV viral capsid antigen (VCA) IgG were quantitatively studied by the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Results were grouped as EBV VCA IgG positive or negative and the prevalence rates were calculated according to age groups, gender and sociodemographic characteristics.

Result: Overall EBV seroprevalence was 82.2%. Seroprevalence increased with age. The seroprevalence was 60.2% among 6 months-2 years old; 70.2% among 3-5 years old; 89.9% among 20-29 years old. Seroprevalence of EBV was higher in females (85.5%) than in males (79.1%). When the samples were grouped over 20 years old and under 20 years old, there was no significant difference in seroprevalence according to gender among people under 20 years of age. However, seropositivity was higher in females over 20 years of age than males (96.8% vs 87.1%, $p < 0.001$). It was observed that seroprevalence increased with number of siblings ($p < 0.05$). There were no relationship between EBV seropositivity and place of residence, economic status, housing details (home warming, number of rooms and ownership status), story of going to daycare.

Conclusion: In our study EBV seropositivity rates were found to be high in Yozgat region. We found that EBV-VCA IgG positivity increases with age and is higher in women over 20 years of age. This study can help researchers interested in EBV-associated cancer etiology and clinicians to identify the groups under risk. In addition, this seroepidemiological data may help to determine the appropriate age when an EBV vaccine is developed.

Key words: Epstein-Barr virus, Seroprevalence, Yozgat

6. KAYNAKLAR

1. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol.* 2009 Oct;47(10):3204-10.
2. Martins TB, Litwin CM, Hill HR. Evaluation of a multiplex fluorescent microsphere immunoassay for the determination of Epstein-Barr virus serologic status. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):34-41.
3. Fung MK, Mordarski KT, Bader SA, Gronowski AM. Evaluation of the Wampole Laboratories ELISA-based assay for Epstein-Barr virus serology. *Clin Chim Acta.* 2002 May 7;319(1):43-8.
4. Niedobitek G, Meru N, Delecluse HJ. Epstein-Barr virus infection and human malignancies. *Int J Exp Pathol.* 2001 Jun;82(3):149-70.
5. Barozzi P, Potenza L, Riva G, Vallerini D, Quadrelli C, Bosco R, Forghieri F, Torelli G, Luppi M. B cells and herpesviruses: a model of lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.* 2007 Dec;7(2):132-6.
6. Macsween KF, Johannessen I. Epstein-Barr virus (EBV): infectious mononucleosis and other non-malignant EBV-associated diseases *Viral Infections of Humans.* Springer; 2014. pp. 867-96.
7. Zeytinoğlu A, çeviren. Epstein-Barr virüs. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çev. ed.) *Klinik Mikrobiyoloji.* 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: 1564-73.
8. Yücel A. Bakteri Parazit ve Funguslara Karşı İmmun Yanıt. Ustaçelebi Ş:(Ed) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 278-279.
9. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jan;24(1):193-209.
10. Bagni R, Whitby D. Age of infection and risk of virally associated cancers: new clues to an old puzzle. *J Infect Dis.* 2012 Mar 15;205(6):873-4.
11. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol.* 2008 Sep-Oct;18(5):305-19.
12. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:787-821.

13. Speck P, Haan KM, Longnecker R, Epstein-Barr virus entry into cells. *Virology*, 2000. 277(1): p. 1-5.
14. Kieff E, Rickinson A, Epstein-Barr virus, *Fields virology*, 5th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. p 2603–54.
15. Ambinder RF, Mann RB. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol*. 1994 Aug;145(2):239-52.
16. Oxford J, Collier L, *Human Virology*, 3rd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2006.
17. Miyazaki I, Cheung RK, Dosch HM. Viral interleukin 10 is critical for the induction of B cell growth transformation by Epstein-Barr virus. *J Exp Med*. 1993 Aug 1;178(2):439-47.
18. Medina-Palazon C, Gruffat H, Mure F, Filhol O, Vingtdoux-Didier V, Drobecq H, et al. Protein kinase CK2 phosphorylation of EB2 regulates its function in the production of Epstein-Barr virus infectious viral particles. *J Virol*. 2007 Nov;81(21):11850-60.
19. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004 Oct;4(10):757-68.
20. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct;1(1):75-82.
21. Jenson HB. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev*. 2011 Sep;32(9):375-83.
22. Miller N, Hutt-Fletcher LM. A monoclonal antibody to glycoprotein gp85 inhibits fusion but not attachment of Epstein-Barr virus. *J Virol*. 1988 Jul;62(7):2366-72.
23. Hutt-Fletcher L. EBV entry and epithelial infection, in Epstein-Barr virus. Caister Academic Press, Norfolk, England. 2005. p. 359-78.
24. Shannon-Lowe CD, Neuhierl B, Baldwin G, Rickinson AB, Delecluse HJ. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein-Barr virus infection of epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 2;103(18):7065-70.
25. Glenn WK, Heng B, Delprado W, Iacopetta B, Whitaker NJ, Lawson JS. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumour virus as multiple viruses in breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(11):e48788.
26. Purtilo DT. Epstein-Barr virus: the spectrum of its manifestations in human beings. *South Med J*. 1987 Aug;80(8):943-7.
27. Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H, Whitehead L, Wright DH, Young LS. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol*. 1997 Jun;182(2):151-9.

28. Luzuriaga K, Sullivan JL Epstein-Barr virus. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (ed), *Clinical virology*, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC, 2009; p. 521–36.
29. Mutlu E, Baysan BÖ, Çolak D, çevirenler. İnsan herpesvirüsleri. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çev. ed.) *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. baskı Ankara: Atlas Kitapçılık, 2010: 529-34.
30. Sample J, Young L, Martin B, Chatman T, Kieff E, Rickinson A, Kieff E. Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J Virol*. 1990 Sep;64(9):4084-92.
31. Kutok J, Wang F, Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2006. 1: p. 375-404.
32. Packham G, Brimmell M, Cook D, Sinclair AJ, Farrell PJ. Strain variation in Epstein-Barr virus immediate early genes. *Virology*. 1993 Feb;192(2):541-50.
33. Erbay A. Enfeksiyöz Mononükleoz. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (edi), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017; s. 922-30.
34. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2011 Nov 2;3(107):107fs7.
35. Ozkan A, Kilic SS, Kalkan A, Ozden M, Demirdag K, Ozdarendeli A. Seropositivity of Epstein-Barr virus in Eastern Anatolian Region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003 Mar;21(1):49-53.
36. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Investigation of Epstein-Barr virus antibody in different age groups. *İnfeksiyon Derg* 2005; 19 (4): 453-6.
37. Zeytinoğlu A, Hekimgil M, Erensoy S, Aydemir Ş, Berber S, Çağırğan S, et al. Lenfomalı hastaların dokularında Epstein-barr virüs DNA ve RNA'sının araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 2005. 39: p. 473-81.
38. Özdil A, Doğanay L, Demir M, Öz Puyan F, Bilgi S. Detection of Epstein Barr Virus in Hodgkin's Disease in Trakya Region of Turkey; by in Situ Hybridization. *Turk J Haematol*. 2002 Dec 5;19(4):461-4.
39. Kaya H, Erman Z, Gündoğdu C, Başol Tekin S, Gündoğdu M. Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease Patients in Northeast Anatolia. *Turk J Haematol*. 2000 Jun 5;16(4):61-5.
40. Andersson J, Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infections. *The Am J Med*. 1988. 85(2A): p. 107-15.

41. Oshima M, Azuma H, Okuno A. High prevalence of Epstein-Barr virus type A strain with the 30 b.p. deletion of the latent membrane protein-1 gene in a Japanese population. *Pediatr Int.* 1999 Oct;41(5):490-5.
42. Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Apr 29;356(1408):461-73.
43. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases and other diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 1989-2010.
44. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med.* 2004 Mar 25;350(13):1328-37.
45. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol.* 2007 Sep;38(9):1293-304.
46. Ménard F, Besson C, Rincé P, Lambotte O, Lazure T, Canioni D, Hermine O, Brousset P, Martin A, Gaulard P, Raphaël M, Larroche C. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 15;47(4):531-4.
47. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *Blood.* 1985 May;65(5):1097-104.
48. Murray PG, Young LS. Epstein-Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2001 Nov 15;3(28):1-20.
49. Johannsen EC, Schooley R, Kaye K. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). *Principles and practice of infectious diseases,* 2005. 2: p. 1801-21.
50. Nerurkar AY, Vijayan P, Srinivas V, Soman CS, Dinshaw KA, Advani SH, Magrath I, Bhatia K, Naresh KN. Discrepancies in Epstein-Barr virus association at presentation and relapse of classical Hodgkin's disease: impact on pathogenesis. *Ann Oncol.* 2000 Apr;11(4):475-8.
51. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis.* 1997 Dec;25(6):1392-6.
52. Walling DM, Etienne W, Ray AJ, Flaitz CM, Nichols CM. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis.* 2004 Jul 15;190(2):387-95.
53. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci.* 1978 Nov-Dec;276(3):325-39.

54. Gärtner BC, Hess RD, Bandt D, Kruse A, Rethwilm A, Roemer K, Mueller-Lantzsch N. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Jan;10(1):78-82.
55. Hodge AM. Simultaneous detection of heterophil-positive and heterophil-negative mononucleosis-like syndrome in the routine laboratory. *Am Clin Lab.* 1999 Jul;18(6):8-9.
56. Blake JM, Edwards JM, Fletcher W, McSwiggan DA, Pereira MS. Measurement of heterophil antibody and antibodies to EB viral capsid antigen IgG and IgM in suspected cases of infectious mononucleosis. *J Clin Pathol.* 1976 Sep;29(9):841-7.
57. Tuncer S, Ustaçelebi Epstein-Barr virüs. Ustaçelebi (editör).*Temel ve klinik mikrobiyoloji. 1.baskı.* Ankara: Güneş Pres; 1999. 843-8.
58. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004 Aug;42(8):3381-7. Review.
59. Gray JJ. Avidity of EBV VCA-specific IgG antibodies: distinction between recent primary infection, past infection and reactivation. *J Virol Methods.* 1995 Mar;52(1-2):95-104.
60. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol.* 2012 Feb 12;1(1):31-43.
61. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn.* 2001. 3(1): p. 1-10.
62. Chan KH, Ng MH, Seto WH, Peiris JS. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in sera of patients with primary EBV infection. *J Clin Microbiol.* 2001 Nov;39(11):4152-4.
63. Mutimer D, Kaur N, Tang H, Singhal S, Shaw J, Whitehead L, Rickinson A, Niedobitek G. Quantitation of Epstein-Barr virus DNA in the blood of adult liver transplant recipients. *Transplantation.* 2000 Mar 15;69(5):954-9.
64. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. *Blood.* 1994 Aug 1;84(3):972-84.
65. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, Julander I, Wood M, Yao QY, Rickinson A, Akerlund B, Andersson J. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 1996 Aug;174(2):324-31.

66. Brandfonbrener A, Epstein A, Wu S, Phair J. Corticosteroid therapy in Epstein-Barr virus infection. Effect on lymphocyte class, subset, and response to early antigen. *Arch Intern Med.* 1986 Feb;146(2):337-9.
67. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(6):543-7.
68. Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tyring SK, Follmann D, Cohen JI. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol.* 2009 Nov;83(22):11857-61.
69. Thorley-Lawson DA, Poodry CA. Identification and isolation of the main component (gp350-gp220) of Epstein-Barr virus responsible for generating neutralizing antibodies in vivo. *J Virol.* 1982 Aug;43(2):730-6.
70. Epstein MA, Morgan AJ, Finerty S, Randle BJ, Kirkwood JK. Protection of cottontop tamarins against Epstein-Barr virus-induced malignant lymphoma by a prototype subunit vaccine. *Nature.* 1985 Nov 21-27;318(6043):287-9.
71. Figueira-Silva CM, Pereira FE. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Sep-Oct;37(5):409-12.
72. Gares V, Panico L, Castagne R, Delpierre C, Kelly-Irving M. The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. *Epidemiol Infect.* 2017 Dec 5:1-8.
73. Zadeh ZR, Makhdumi K, Lak SS. Epstein-Barr viral infection in renal allograft recipients: a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006;17(3):351-4.
74. Yao QY, Croom-Carter DS, Tierney RJ, Habeshaw G, Wilde JT, Hill FG et al. Epidemiology of infection with Epstein-Barr virus types 1 and 2: lessons from the study of a T-cell immunocompromised hemophilic cohort. *J Virol.* 1998;72(5):4352-63.
75. Piriou E, Asito AS, Sumba PO, Fiore N, Meddeldrop JM, Moormann AM, et al. Early age at time of primary Epstein-Barr virus infection results in poorly controlled viral infection in infants from Western Kenya: clues to the etiology of endemic Burkitt lymphoma. *J Infect Dis.* 2012 ;205(6):906-13.
76. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis.* 2003 Mar;3(3):131-40.
77. Gärtner BC, Hess RD, Bandt D, Kruse A, Rethwilm A, Roemer K, Mueller-Lantzsch N. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Jan;10(1):78-82.

78. Jenson HB. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev.* 2011 Sep;32(9):375-83.
79. Suntornlohanakul R, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Thongmee T, Chansaenroj J, Poovorawan Y. Seroprevalence of Anti-EBV IgG among Various Age Groups from Khon Kaen Province, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7583-7.
80. Tomkinson BE, Sullivan JL. Epstein-Barr virus(infectious mononucleosis). In:Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases.* Philadelphia: WB Saunders Co.1701-9. 1992.
81. Sumaya CV, Henle W, Henle G, Smith MHD, LeBlanc D. Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in rural community. *J. Infect. Dis.*131:403-8. 1975.
82. Smatti MK, Yassine HM, AbuOdeh R, AlMarawani A, Taleb SA, Althani AA, Nasrallah GK. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS One.* 2017.
83. Feyzioğlu B, Özdemir M, Baykan M, Baysal B. Epstein-Barr Virüs İnfeksiyonunun Tanısında İndirekt İmmüno Floresan ve ELİSA Tanı Metodlarının Karşılaştırılması. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2011;27(2):77-82.
84. Soylu M, Zeytinoğlu A, Altuğlu İ. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda enzim işaretli floresan test ile elde edilen Epstein-Barr virüsü serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2014;53(3):119-23.
85. Yetkin G, Ay S, Tekerekoğlu MS, Abut İşeri L. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran 1-18 Yaş Grubu Çocuklarda Epstein-Barr Virüs (EBV) Seroprevalansı. *Flora* 2008;13(2):79-82.
86. Xiong G, Zhang B, Huang MY, Zhou H, Chen LZ, Feng QS, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6):e99857.
87. Aydemir Ş. Epstein-Barr virüsün enfeksiyonunun seroprevalansı, bir alan çalışması (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 1998.
88. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; 75(6): 1003-10.
89. Chen CY, Huang KY, Shen JH, Tsao KC, Huang YC. A large-scale seroprevalence of Epstein-Barr virus in Taiwan. *PLoS One.* 2015 Jan 23;10(1):e0115836.
90. Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, Harrison N, Williams H, McAulay K, et al. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *J Infect Dis.* 2007;195(4):474-82.

91. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One*. 2013; 8(5):e64921.
92. Fung MK, Mordarski KT, Bader SA, Gronowski AM. Evaluation of the Wampole Laboratories ELISA-based assay for Epstein-Barr virus serology. *Clin Chimica Acta* 2002; 319: 43-8.
93. Condon LM, Cederberg LE, Rabinovitch MD, Liebo RV, Go JC, Delaney AS, et al. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among Minnesota children: effect of race/ethnicity and family environment. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 15;59(4):501-8.

