

DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDA EPSTEIN-BARR VIRUS ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

THE INVESTIGATION OF EPSTEIN-BARR VIRUS ANTIBODIES IN DIFFERENT AGE GROUPS

Işıl FİDAN

Sevgi YÜKSEL

Turgut İMİR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Anahtar Sözcükler: Epstein-Barr Virus, sero-epidemiyoloji

Keywords: Epstein-Barr Virus, seroepidemiology

Geliş: 02 Mart 2005

Kabul: 21 Haziran 2005

ÖZET

Epstein-Barr Virus (EBV) infeksiyonları, dünyada yaygın olarak görülmektedir ve akut infeksiyöz mononükleoz, nazofaringiyal karsinom ve Burkitt lenfomayla ilişkili olduğu için EBV infeksiyonunun tanısı önemlidir. Bu çalışmanın amacı, EBV infeksiyonu prevalansını saptamak idi. Yetmiş hastaya ilişkin serum örneğinde EBV antikorları ELISA ile araştırıldı. Seropozitiflik %91.4 olarak bulundu. Epstein-Barr Virus VCA IgG, EBV VCA IgM, EBV EBNA IgG, EBV EBNA IgM, EBV EA IgG, sırasıyla, %82.9, %10, %78.6, %15.7, %24.2 olarak saptandı. Sonuç olarak, EBV infeksiyonunun sık olduğu ve major EBV antijenlerine karşı oluşan antikorların saptanmasının primer infeksiyonu seronegatiflik ve geçirilmiş infeksiyondan ayırmada önemli olduğu belirlendi.

SUMMARY

Epstein-Barr Virus (EBV) has a worldwide distribution. The virus is associated with acute infectious mononucleosis, nasopharyngeal carcinoma and Burkitt's lymphoma. So the diagnosis of a EBV infection is crucial. The purpose of this study was to determine the seroprevalence of EBV infection. The prevalence of EBV antibodies was investigated in 70 patients. Seropositivity was found to be 91.4%. Epstein-Barr Virus VCA IgG, EBV VCA IgM, EBV EBNA IgG, EBV EBNA IgM, EBV EA IgG were found as 82.9%, 10%, 78.6%, 15.7% and 24.2%, respectively. It is concluded that there is a high prevalence of EBV infection and the diagnosis of antibodies against major EBV antigens is essential for the distinction of a primary infection from seronegativity and past infection.

GİRİŞ

Epstein-Barr Virus (EBV) (Human herpes virus-4), dünyada yaygın olarak görülen, tükürük ve boğaz salgıları aracılığıyla çıkarılarak yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşan gama herpes grubundan bir virustur. Akut infeksiyöz mononükleoz etkenidir. Burkitt lenfoma ve nazofaringiyal karsinoma gibi malignitelerin etyolojisinden sorumlu olduğu belirlenmiştir. Bu virusa ilişkin infeksiyonlar genellikle çocukluk döneminde gelişip asemptomatik seyrederek (1). Sitomegalovirus, rubella, *Toxoplasma gondii* infeksiyonları ve bazı hematolojik malignansiler EBV infeksiyonlarına benzer bulgular oluştura-

bilir. Bu nedenle, EBV infeksiyonunun tanısı önem taşımaktadır (2). Virusun infeksiyonunda atipik lenfositler ve heterofil antikorlar bulunur. İnfeksiyon sırasında EBV major antijenlerine karşı oluşan antikorların varlığının belirlenmesi oldukça yararlıdır ve özellikle atipik lenfosit ve heterofil antikorların bulunmadığı, ancak EBV infeksiyonundan kuşku edilen hastaların belirlenmesinde önemlidir (3). Epstein-Barr Virus serolojisi aynı zamanda akut infeksiyonu geçirilmiş infeksiyondan veya reaktivasyondan ayırmak için de gereklidir.

Virusun major antijenleri, EBV nükleer antijen (EBV-nuclear antigen=EBNA), erken antijen (early antigen=EA),

viral kapsit antijeni (viral capsid antigen=VCA), membran antijeni (membrane antigen=MA), latent membran proteini (latent membrane protein=LMP)'dir. Viral kapsit antijenine karşı oluşan IgM antikorları akut enfeksiyon göstergesi olup enfeksiyonun ilk haftası görülür ve üç ay saptanır. Viral kapsit antijenine karşı oluşmuş IgG antikorlar semptomların başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkar ve ömür boyu kalır. Epstein-Barr nükleer antijen IgG antikorları akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişin göstergesidir ve ömür boyu kalabilir. EA-D IgG antikorları üçüncü haftada pik yapar ve üç ayda saptanamayan düzeylere ulaşırlar. EA'nin R komponentine karşı oluşmuş antikorlar iyileşme döneminde görülür (1).

Epstein-Barr Virus enfeksiyonlarında reaktivasyon sıklık ve tükrük aracılığıyla virüsün zaman zaman atılımıyla sonuçlanır. Serolojik olarak enfeksiyon reaktivasyonu, major antijenlere karşı oluşmuş antikorların varlığıyla belirlenebilir. Özellikle immünsupresif hastalarda, AIDS'de reaktivasyonun belirlenmesi önemlidir. Ayrıca bazı malignansilerle EBV enfeksiyonu arasında bir ilişki olması ve onkojenik bir virüs olarak nitelendirilmesi nedeniyle risk altında olan hastaların serolojik olarak belirlenmesi önem taşımaktadır (2).

Bu çalışmada, değişik yaş gruplarında EBV enfeksiyonu düşünülen hastalara ait serum örneklerinde EBV antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığı araştırılarak, EBV seroprevalansının belirlenmesi ve bu şekilde enfeksiyonun sıklığı ve oluşan enfeksiyonun türünün saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 70 serum örneği çalışma kapsamına alındı. Örneklerle ait yaş dağılımı 3-60 (ort. 31.5) yaş arasındaydı ve serum örneklerinin 25 tanesi kadın, 45 tanesi erkek hastaya aitti. Periferik venöz kan örnekleri 1600xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri inceleninceye kadar -20°C'de saklandı.

Serum örneklerinde EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EBNA IgM, EBV EBNA IgG, EBV EA IgG antikorları Enzyme-Linked Immunoassay (ELISA) (IBL, Almanya) ile araştırıldı. Serum örnekleri mevcut protokole göre incelendikten sonra sonuçlar 450 nm'de ELISA okuyucusunda okundu ve cut-off değerlerine göre hasta örneklerine ait sonuçlar belirlendi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 70 serum örneğinin altısında (%8.6) çalışılan tüm EBV antikorları negatif olarak bulunmuş ve bu hastalar seronegatif olarak kabul edilmiştir. Bu durumda incelenen örneklerde %91.4 oranında seropozitiflik belirlenmiştir.

Serum örneklerinin EBV VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG, EBNA IgM, EA IgG serolojisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

İncelenen örneklerde hastaların EBV serolojik profillerine göre mevcut enfeksiyon durumu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Epstein-Barr Virus VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG, EBNA IgM ve EA IgG serolojisi

Seroloji	VCA IgG	VCA IgM	EBNA IgG	EBNA IgM	EA IgG
Pozitif	58 (%82.9)	7 (%10)	55 (%78.6)	11 (%15.7)	17 (%24.2)
Negatif	12 (%17.1)	63 (%90)	15 (%21.4)	59 (%84.3)	53 (%75.8)
Toplam	70	70	70	70	70

EBV: Epstein-Barr Virus, VCA: Viral kapsit antijeni, EBNA: EB nükleer antijen, EA: Erken antijen

Tablo 2. Serolojik profile göre Epstein-Barr Virus enfeksiyonunun şekli

Seroloji	EBV antikor paterni					Örnek sayısı	
	VCAIgG/VCAIgM/	EBNAIgG/EBNAIgM/	EA IgG			Sayı	(%)
Seronegatiflik	-	-	-	-	-	6	(8.6)
Akut enfeksiyon	+, -	+	-	+	+	8	(11.4)
Geçirilmiş enfeksiyon	+	-	+	-	-	46	(65.7)
Reaktivasyon	+	+, -	+	-	+	10	(14.3)
Toplam						70	

EBV: Epstein-Barr Virus, VCA: Viral kapsit antijeni, EBNA: EB nükleer antijen, EA: Erken antijen

Tablo 3. Epstein-Barr Virus serolojisinin yaş gruplarına dağılımı

Serolojik profil	3-10 yaş	10-20 yaş	20-30 yaş	30-40 yaş	40 yaş üstü
Seronegatiflik	5	1	-	-	-
Akut infeksiyon	1	2	4	1	
Geçirilmiş infeksiyon	2	8	9	12	15
Reaktivasyon	-	2	3	4	1

TARTIŞMA

Epstein-Barr Virus infeksiyonu dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır ve toplumda erişkinler arasında yaklaşık %90 oranında seropozitiflik vardır (3). İnfeksiyonun tanısında spesifik viral testlerden olan kültür pratik olarak uygulanması zor olduğu için sık kullanılmamaktadır. İndirek immünfloresan yöntemi tanıda kullanılmasına rağmen, deneyimli kişi tarafından yapılma zorunluluğu ve nispeten subjektif bir test olması nedeniyle, pek çok laboratuvar rutin olarak EBV infeksiyonunun serolojik tanısında ELISA testleri yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Seronegatif kişilerin belirlenmesi, primer infeksiyonun ve geçirilmiş infeksiyonun reaktivasyondan ayrımı EBV infeksiyonunda büyük önem taşımaktadır. Toplumda EBV seroprevalansının belirlenmesi, özellikle onkojenik bir virüs olması ve pek çok idiyopatik hastalığın etyolojisi sorumlu tutulması nedeniyle risk altındaki bireylerin belirlenmesi açısından da gereklidir. Nazofaringial karsinoma ve Burkitt lenfomalı hastalarda EBV VCA IgG titreleri sağlıklı kişilerden 8-10 kat daha yüksek titrede bulunmaktadır (1).

Viral replikasyon sonucu EBV reaktivasyonu çok sık görülen önemli bir sorundur ve genellikle klinik olarak semptomsuz seyretmektedir. Ancak özellikle immünsupresif bireylerde reaktivasyonun geçirilmiş bir infeksiyondan ayrımının sağlanması önemlidir (2).

Figueira-Silva ve Pereira (4) 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 (4).

Aydemir ve ark.'ı (5) yaptıkları alan çalışmasında, toplumda geçirilmiş infeksiyonun bir göstergesi olan EBV VCA IgG antikorlarını ilk dört yaş için %67.9, ilk 30 yaş için %84.4 oranında saptamışlar ve yaşla birlikte geçirilmiş EBV infeksiyonunun insidansının arttığını belirle-

mişlerdir. Aynı çalışmada reaktivasyon veya kronik infeksiyon göstergesi olan EA- IgG oranı %7.2 olarak bulunmuştur (5).

Morris ve ark. (6) 1-4 yaş arası EBNA IgG antikorlarını %35, 10-14 yaş arası %54 ve 15-19 yaş arası %72 olarak belirlemişler ve kadınlarda seropozitifliğin daha erken yaşta oluştuğunu bildirmişlerdir.

Fung ve ark. (1) çeşitli yaş grubundan 152 serum örneğinde VCA IgM antikorlarını %21, VCA IgG antikorlarını %75, EBNA IgG antikorlarını %42, EA IgG antikorlarını %49 olarak belirlemişlerdir.

Toplumda geçirilmiş EBV infeksiyonu sık olarak görülmektedir. Çalışmada EBV seropozitifliği %91.4 olarak belirlenmiştir. Seronegatif altı örneğin beşi 3-10 yaş grubundaki hastalara ait serum örnekleridir. Burada da görüldüğü gibi, seropozitiflik yaşla birlikte artmaktadır. Chan ve ark. (7) da yaşla birlikte seropozitiflik oranının arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmada EBV antikorları pozitiflik oranları VCA IgG %82.9, VCA IgM %10, EBNA IgG %78.6, EBNA IgM %15.7, EA IgG %24.2 olarak bulunmuştur. Çalışmada test edilen örneklerin mevcut serolojik profillere göre infeksiyon durumları ise; altı (%8.6) örnek seronegatif, sekiz (%11.4) örnek akut infeksiyon, 46 (%65.7) örnek geçirilmiş infeksiyon, 10 (%14.3) örnek de reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada da görüldüğü gibi, sık görülen bir infeksiyon olan EBV infeksiyonunda reaktivasyonun saptanması özellikle immünsupresif hastalarda önemlidir. Reaktivasyon sırasında her zaman VCA IgM antikorları bulunmadığından özellikle EA'e karşı oluşmuş antikorlara bakılması gerekmektedir. Çalışmada 10 serum örneğinde reaktivasyon profili belirlenmiştir.

Epstein-Barr Virus infeksiyonunun serolojik tanısında kullanılan ELISA testleri özellikle heterofil antikorların veya atipik lenfositözün bulunmadığı, EBV infeksiyonundan kuşkuyla karşılaşıldığı durumlarda tanı konulmasında ve immünsupresif kişilerde ve transplantasyon yapılmış hastalarda akut infeksiyon ile reaktivasyonun ayrımında oldukça kullanışlı, hızlı ve uygulanması kolay testlerdir. Pek çok idiyopatik hastalığın ve nazofarengeal kanser ve Burkitt lenfoma gibi malignitelerin etiyolojisinden sorumlu olduğu bilinen bu viral infeksiyonunun tanısında bu testlerin kullanılarak, etyolojisinin aydınlatılması ve risk altında bulunan kişilerin belirlenmesi yararlı olacaktır. Bu nedenle, EBV infeksiyonundan kuşkuyla karşılaşılan hastalarda bu virusa ait major antijenlere karşı gelişmiş antikorların bakılmasının gerekli olduğu ve bu şekilde toplumda EBV seroprevalansının doğru olarak belirlenmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **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.
2. **Gatner BC, Hess RD, Bandt D, et al.** Evaluation of four commercially available Epstein-Barr Virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference methods. *Clin Diagn Lab Immunol* **2003**; 10: 78-82.
3. **Hess RD.** Routine Epstein-Barr Virus diagnostics the laboratory perspective: Still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol* **2004**; 42: 3381-7.
4. **Figueira-Silva CM, Pereira FEL.** Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* **2004**; 37: 409-12.
5. **Aydemir Ş, Erensoy S, Zeytinoğlu A, Bilgiç A.** Epstein-Barr virüsü seroprevalansı: Bir alan çalışması [Özet]. *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya) Kongre Kitabı*'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **1998**: 04-53.
6. **Morris MC, Edmunds WJ, Hesketh LM, et al.** Sero-epidemiological patterns of Epstein-Barr and Herpes simplex (HSV-1 and HSV-2) viruses in England and Wales. *J Med Virol* **2002**; 67: 522-7.
7. **Chan CW, Chiang AKS, Chan KH, Lau ASY.** Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J* **2003**; 22: 974-8.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Işıl FİDAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06500 Beşevler, ANKARA
e-posta: isilfidan@yahoo.com