

Epstein-Barr Virus Serolojisi (İnfeksiyöz Mononükleoz)

Epstein-Barr virusu (EBV), Herpetoviridia ailesinden, çift zincirli bir DNA virusudur. Ait olduğu Herpetoviridia ailesinin diğer üyeleri gibi litik, persistan, latent ve transformasyona neden olabilen infeksiyonlara yol açar.

EBV, İnfeksiyöz Mononükleoz (İM) Sendromunun etkeni olmakla birlikte, **Burkitt lenfoma** ve **Nazofarenks Karsinomu** başta olmak üzere pek çok malignitenin de etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır (1).

Erken çocukluk çağından itibaren tüm toplumlarda EBV'ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşın üzerindeki çocuklarda seropozitiflik %90 iken, gelişmiş toplumlarda bu oran %25-50 arasında değişmektedir. Erişkin yaşta ise tüm toplumlarda, % 90-95 oranında seropozitiflik saptanmaktadır (2,3).

EBV, insandan insana **orofarinks salgıları** ile bulaşır. Tam kan veya B lenfositleri içeren kan ürünlerinin tranfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de bulaş olabilmektedir (1).

Akut İM'lu hastalar ya da **sağlıklı seropozitif kişilerin** EBV'yi orofarinks salgılarından yaydığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Seropozitif sağlıklı kişilerin %12-25'inde, solid tümörü olan hastaların % 27'sinde, HIV ile infekte kişilerin % 50'sinde, renal transplant alıcılarının %56-70'inde, hematolojik maligniteli hastaların %74-92'sinde ve İM'lu hastaların %50-100'ünde orofarinks sekresyonlarından EBV izole edilmiştir (1).

İnfeksiyöz Mononükleoz Tanısı

Klinik Bulgular

- > Ateş
- > Boğaz ağrısı
- > Lenfadenopati

Hematolojik Bulgular

- > %50'den fazla mononükleer hücrelerin varlığı
- > %10'dan fazla atipik lenfositlerin varlığı

Serolojik Bulgular

- > Heterofil antikorlar
- > EBV'a spesifik serolojik testler

Serolojik Testler

I. Heterofil Antikorlar

Heterofil antikorlar, ilk kez Paul ve Bunnell tarafından koyun eritrositlerini aglutine eden antikorlar olarak tanımlanmıştır. İM hastalığının herhangi bir evresinde oluşabilir. Tüm vakaların yaklaşık %90'ında pozitifleşir. İM'da aynı zamanda at, keçi ve deve eritrositlerini aglutine eden ya da sığır eritrositlerini hemolize eden heterofil antikorlar da oluşabilir. Koyun eritrosit aglutininlerini araştırmak üzere yapılan klasik Paul-Bunnell testinde 1/64 ve üzerindeki serum titreleri İM tanısını doğrular. Ancak normal insan serumunda bulunabilen Forssmann Antikorları varlığında veya Serum Hastalığında da Paul-Bunnell Testi yanlış pozitif sonuç verebilir. Ayrım yapabilmek için serum, kobay böbreği ekstraktı ile muamele edilmeli ve Paul-Bunnell Testi tekrarlanmalıdır. 1/40 ve üzerindeki titre artışı İM tanısı için anlamlıdır.

Rutin laboratuvar analizlerinde en çok kullanılan Monospot testidir. Bu testte koyun eritrositlerinden daha duyarlı olan at eritrositleri kullanılmaktadır. Çok nadir olarak lenfoma ve hepatitli hastalarda yanlış pozitiflik saptanabilir.

Heterofil antikorlar, hastalığın ancak 2.-3. haftasından sonra pozitifleşir. Paul-Bunnell Testi ile saptanan antikorlar %70 hastada bir yıl içinde 1/40 titrenin altına düşer; monospot testinde saptanan antikorlar ise %75 olguda 1 yıl süre ile kanda saptanabilir (1).

II. Spesifik Antikorlar

Heterofil antikorların negatif olduğu veya atipik olgularda tanı; spesifik testlerle konur. Viral Kapsid Antijen (VCA), Early Antijen (EA) ve Epstein-Barr Nükleer Antijen (EBNA)'e karşı oluşan antikorlar indirekt immünfloresans (IFA) veya daha duyarlı bir yöntem olan ELISA ile saptanabilir (1).

Viral Kapsid Antijene (VCA) Karşı Oluşan IgM Tipi Antikorlar:

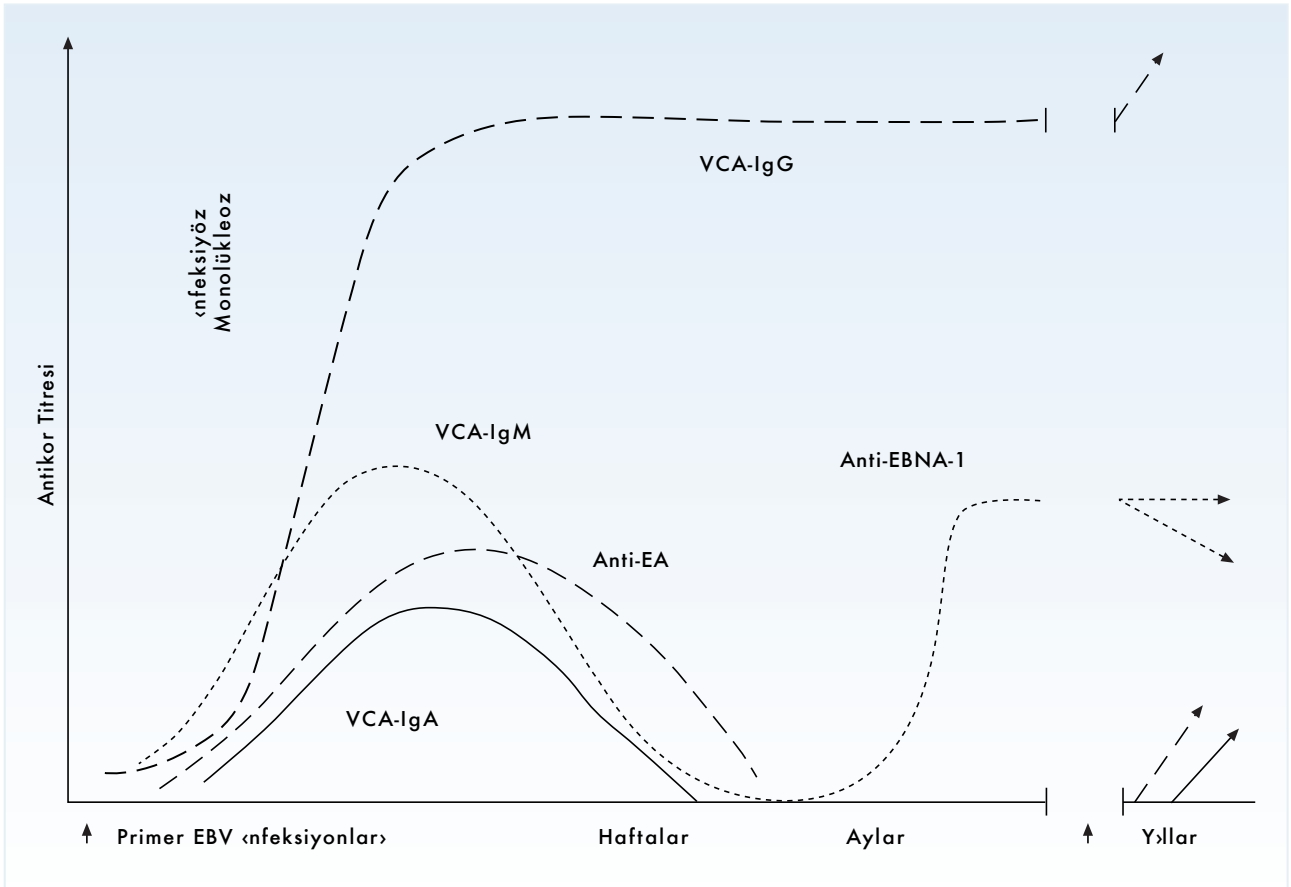
Klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla pozitifleşir. 4-8 hafta süre ile pozitif kalır ve hızlı şekilde düşer. Ancak %10 olguda 4 aydan daha uzun süre pozitif kalır. VCA IgM antikorların pozitifliği, sağlıklı kişilerde bulunmaz. Bulunan kişilerde akut primer İM tanısını koydurur (1). Latent infeksiyon ve reaktivasyon olgularında VCA IgM antikorları saptanmaz (5).

Viral Kapsid Antijene(VCA) Karşı Oluşan IgG Tipi Antikorlar:

Klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla pozitifleşir ve ömür boyu kalıcı olur (1). Tek başına pozitif bulunması kronikleşmeyi göstermez.

Early Antijene (EA) Karşı Oluşan Antikorlar:

Primer infeksiyon ve reaktivasyonda pozitifleşir. IFA yöntemi ile anti-D ve anti-R olmak üzere iki tipi de değerlendirilebilir.



Şekil 1: Epstein-Barr Virüse spesifik antikorlar (4)

Anti-D antikollar; akut infeksiyonu olan hastaların %70'inde bulunur. İnfeksiyonun oluşmasından 3-4 hafta sonra pozitifleşir ve 3-6 ay sonra antikor titrelere düşer. Anti-D antikollarının varlığı, hastalığın ciddi seyri veya nazofarenks karsinomu ile ilişkilidir.

Anti-R antikollar ise akut infeksiyonlu olan hastalarda nadiren bulunur. İnfeksiyonun 2. ayında titre artmaya başlar ve 3 yıldan fazla kanda saptanabilir. Anti-R antikolları, Burkitt lenfomalı hastalarda veya VCA antikollarının yüksek olduğu sağlıklı kişilerde bulunabilir (1).

Epstein-Barr Nükleer Antijene (EBNA-1 ve 2) Karşı Oluşan Antikollar:

Primer infeksiyondan 3-4 hafta sonra ortaya çıkar ve ömür boyu kalıcı olur (1).

Solubl Antijenlere (anti-S) Karşı Kompleman Birleştirici Antikollar:

Primer infeksiyondan 3-4 hafta sonra ortaya çıkar ve ömür boyu kalıcı olur. 4 misli titre artışı akut infeksiyonu gösterir (1). Rutin laboratuvar analizlerinde kullanılmamaktadır.

Sonuç olarak; akut infeksiyonun tanısı için:

1. Anti-VCA IgM pozitifliği,
2. Anti-VCA IgG pozitifliği,
3. Anti-EA pozitifliği, gerekir.

İnfeksiyöz mononükleoz olgularının tümünde, geç dönemde anti-EBNA antikolları pozitifleşir ve hayat boyu pozitif kalır. Tek başına anti-VCA IgG antikoru ile enfeksiyonun kronikleşmesi değerlendirilemez.

Anti-EBNA, anti-VCA IgG ile anti-EA beraber pozitif bulunursa hastalığın reaktivasyonu lehine değerlendirilir.

İnfeksiyon	Anti-VCA IgG	Anti-VCA IgM	Anti-EA	Anti-EBNA
EBV infeksiyonu geçirmemiş	-	-	-	-
Akut infeksiyon	+ / +++	+ / +++	+	-
Yeni geçirilmiş infeksiyon	++	+ / -	+ / +++	+ / -
Geçmişte geçirilmiş infeksiyon	+	-	-	+
Kronik /Reaktif infeksiyon	+	-	+ / -	+

Tablo 1: İnfeksiyöz mononükleozun spesifik serolojik tanısı

Referans Kaynaklar

1. Schooley RT. Epstein-Barr virus (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5.th ed.New York: Churchill Livingstone; 1364,2000.
2. Henle G, Henle V, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. J Natl Cancer Inst 43:1147, 1969.
3. Pereira MS, Blake JM, Macrae AD. EB virus antibody at different ages. Br Med J 4:526, 1969.
4. Hans WD. Epstein- Barr virus. In: Lothar Thomas ed. Clinical Laboratory Diagnostics.1. ed. Deighton York, England: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 1234, 1998.
5. Lawrence DW. Herpesvirusus. In : Walter RW, Merle AS ed. Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill; 401, 2001.

