

# Epstein-Barr Virusu İnfeksiyonu Tanısında EBV IgM/IgG ve Monospot Testlerinin İrdelenmesi

## *Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infection with EBV IgM/IgG and Monospot Test Evaluation*

Serhat Sirekbasan, Deniz Gözde Çelik, Ali Abdelkareem, Pelin Yüksel, Mustafa Aslan, Suat Sarıbaş, Bekir Kocazeybek

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda altı yılı kapsayan sürede infeksiyöz mononükleoz (İM) klinik şüphesiyle Epstein-Barr virusu (EBV) viral kapsid antijeni (VCA) IgM, IgG ve monospot testi istenen olgularda test sonuçlarının irdelenerek, İM etkeni EBV'nin seroprevalansı ve bazı demografik verilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Kasım 2005-Ekim 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA Laboratuvarı'na İM şüphesiyle serolojik tanı amaçlı serumları gönderilen 9289 olguda ELISA yöntemiyle EBV VCA IgM ve VCA IgG ile lam aglütinasyon yöntemiyle monospot testi çalışılmıştır. 9289 olgunun 8409'unda EBV'ye dönük EBV VCA IgM ve VCA IgG birlikte, 880 olgudaysa sadece EBV VCA IgM testi çalışılmıştır. Bu test sonuçları kayıt defterlerinden retrospektif olarak çıkartılarak irdelenmesi yapılmış, ayrıca bu olguların cinsiyet ve yaş grupları da değerlendirmeye alınmıştır.

**Bulgular:** Testleri istenen 1-70 yaş arasındaki %52'si erkek, %48'i kadın 9289 olgunun 402 (%4.3)'sinde akut infeksiyon, 4905 (%58.3)'inde geçirilmiş infeksiyon ve 3234 (%38.5)'ünde seronegatiflik saptanmıştır. Sadece EBV VCA IgM istenen 880 olgunun 748'i negatif olarak belirlenmiştir. Yıllara göre akut infeksiyonun en sık (88 olgu) saptandığı yıl 2010 yılı olmuştur. Akut infeksiyon saptanan olguların 218 (%54.2)'i erkek, 184 (%45.8)'ü kadın olup, yaş grubu olarak akut infeksiyon en sık 15-28 yaş grubunda belirlenmiştir.

**Sonuçlar:** Altı yılı kapsayan retrospektif değerlendirmede, EBV infeksiyonlarının seroprevalansı, %58.3; akut infeksiyon oranı ise %4.3 olarak belirlenmiştir. İM, en sık (%33.8) geç adolesans ve erken erişkinlik dönemi olan 15-28 yaş grubunda saptanmıştır. *Klimik Dergisi 2012; 25(3): 107-10.*

**Anahtar Sözcükler:** Epstein-Barr virusu infeksiyonları, seroprevalans, seroloji.

### Abstract

**Objective:** We aimed to evaluate the Epstein-Barr virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgM, IgG and monospot test results of patients with clinically suspected infectious mononucleosis (IM) and to assess EBV seroprevalence and some demographic statistics of a 6-year period.

**Methods:** EBV VCA IgM, IgG and monospot tests were performed using ELISA and slide agglutination methods respectively for the serological diagnosis of sera of clinically suspected 9289 IM cases, sent to the Serology/ELISA Laboratory of Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine between December 2005 and October 2011. EBV VCA IgM and VCA IgG tests were performed for 8409 of 9289 cases, and only EBV VCA IgM test were performed for 880 cases. The test results were obtained and evaluated retrospectively from the registration records. Gender and ages of the cases were also evaluated.

**Results:** In 9289 cases between 1-70 years of age, 52% were male and 48% were female. The cases were assessed and classified into groups including 402 (4.3%) acute infection, 4905 (58.3%) past infection and 3234 (38.5%) seronegative cases for EBV infection. Only EBV VCA IgM was tested in 880 cases and 748 cases were seronegative. The highest incidence of acute EBV infection was detected with 88 cases in 2010. In acute EBV infection group, 218 (54.2%) were male and 184 (45.8%) were female, respectively, and the highest incidence was in the 15-28 age group.

**Conclusions:** After a retrospective evaluation of 6 years, the seroprevalence of EBV infections was detected as 58.3% and 4.3% for acute infection and IM, respectively. The highest IM incidence (33.8%) was detected in the 15-28 age group. *Klimik Dergisi 2012; 25(3): 107-10.*

**Key Words:** Epstein-Barr virus infections, seroprevalence, serology.

*I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Kasım 2011, Antalya)'nde bildirilmiştir.*

*Presented at the 1<sup>st</sup> National Congress of Clinical Microbiology (12-16 November 2011, Antalya, Turkey).*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Bekir Kocazeybek, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel./Phone: +90 212 414 30 00 Faks/Fax: +90 212 586 15 47 E-posta/E-mail: bzeybek@istanbul.edu.tr

(Geliş / Received: 31 Ocak / January 2012; Kabul / Accepted: 26 Kasım / November 2012)

doi:10.5152/kd.2012.30

## Giriş

Epstein-Barr virusu (EBV) dünyada yaygın olarak görülebilen, orofarinks salgılarıyla öpüşme gibi yakın temasla, kan ve kontamine eşyalar aracılığıyla bulaşabilen, Herpesviridae ailesine ait bir DNA virusudur. İnfeksiyöz mononükleoz (İM) çocukluk çağıında çoğunlukla asemptomatik geçerken, genç ve erişkinlerde lenfadenopati (LAP), farenjit, ateş, splenomegali gibi bulgularla karakterize olan klinik bir tablodur (1,2).

EBV enfeksiyonunda serolojik profilin belirlenmesinde, viral kapsid antijeni (VCA), EBV nükleer antijen (EBNA) ve erken antijen (EA) gibi parametrelerin belirlenmesi önemlidir.

EBV'nin konakta oluşturduğu patogenezi sonucu ya immün sistemin kontrolünün yitilmesiyle gelişen lenfoma ve benzeri malign tablolara oluşur ya da aşırı immün yanıt mekanizmasıyla İM gelişir. Toplumda EBV enfeksiyonu seroprevalansının belirli sürelerde belirlenmesi, cinsiyet, yaş grupları gibi bazı demografik parametrelerdeki dağılımın izlenmesi toplum sağlığı yönünden önemlidir (3).

Bu retrospektif incelemede, İM ön tanısı alan olgulardan EBV varlığının saptanması için istenen EBV IgM, IgG ve monospot test sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca İM nedeni EBV'nin İstanbul bölgesine dönük seroprevalansının belirlenmesi ve yaş grubu, cinsiyet gibi epidemiyolojik parametrelerin dağılımının değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Kasım 2005 ile Ekim 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA Laboratuvarı'na klinik bulgularla İM düşünülen EBV'ye yönelik serolojik testleri istenen 9289 olgu retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu olguların 8409'unda EBV VCA IgG ve IgM testleri birlikte istenmiş, bunlardan 171'inde ayrıca monospot testi istenmiştir. Ayrıca 880 olguda sadece EBV VCA IgM testi tek başına istenmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen olgular klinik durumlarından bağımsız olarak serolojik paternlerine göre aşağıda belirtildiği şekliyle sınıflandırılmıştır; [1] akut enfeksiyon: EBV VCA IgM-pozitif, [2] geçirilmiş enfeksiyon: EBV VCA IgM-negatif ve VCA IgG-pozitif, [3] seronegatiflik: EBV VCA IgM-negatif ve VCA IgG-negatif (2).

EBV'ye yönelik yapılan serolojik testlerden EBV VCA IgM ve IgG testleri için ELISA yöntemiyle ticari bir kit (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Almanya) kullanılmıştır. Sonuçlar kalitatif olarak sınır üzerindeki pozitif, altındaki negatif olarak belirlenmiştir. Heterofil antikoları saptamak amacıyla lam aglütinasyon yöntemi kullanılarak yapılan ve sığır eritrositleriyle hazırlanmış ticari bir kit (Plasmatec, Birleşik Krallık) kullanılmış, sonuçlar 8 dakikalık uygulamadan sonra kalitatif olarak pozitif ya da negatif saptanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0" (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Değerlendirmeye alınan 9289 olgunun yaşları 1-70 (ortalama 26) arasında olup, 4823 (%51.9) olgu erkektir. En yüksek (%35.6) başvuru grubunu 15-28 yaş grubundakiler oluşturmaktadır (Tablo 1).

Altı yıl boyunca EBV IgM testi yapılan 9289 olgunun 402 (%4.3)'ünde, IgG testi istenen 8409 olgunun 4905 (%58.3)'ünde, monospot testi istenen 171 olgunun 11 (%6.4)'ünde pozitiflik saptanmıştır (Tablo 2). Serolojik paternlere göre EBV enfeksiyonu varlığının dağılımı incelendiğinde, akut İM varlığı 402 (%4.3), geçirilmiş EBV enfeksiyonu 4905 (%58.3) ve seronegatiflik 3234 (%38.5) olguda saptanmıştır (Tablo 3).

Akut İM olgusu sayılarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2006 ile 2011 yılları arasında sırasıyla yıllara göre dağılım 80, 56, 76, 72, 88 ve 30 şeklinde olup, en sık dağılım (n=88) 2010 yılında bulunmuştur (Şekil 1).

İM'nin cinsiyete göre dağılımında erkek olgularda %54.2 ile kadın olgulara (%45.8) göre daha fazla hastalık görülmesine karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ). Yaş gruplarına göre %33.8 ile en fazla 15-28 yaş grubunda İM saptanmıştır (Tablo 4).

## İrdeleme

EBV'nin çok kısıtlı konak çeşitliliği ve reseptörlerine karşın insanda B lenfositleri ve tonsiller kadar, orofarinks epitel hücrelerinin de prodüktif enfeksiyonu, tükürükle atılımını kolaylaştırılmaktadır. Bu da hemen herkesin virüsle hayatın bir döneminde karşılaşmasına neden olmaktadır (3,4). Gerek tükürük gerekse cinsel temasla toplumda herkesi tehdit eden EBV'nin özellikle onkogenik bir virus olması ve pek çok idiyopatik hastalığın etyolojisinden sorumlu tutulması nedeniyle seroprevalansının saptanması büyük önem kazanmaktadır (5-7).

Ülkemizin sosyoekonomik ve sosyokültürel yönden gelişmiş bir bölgesi olarak kabul edilen İstanbul popülasyonundan elde edilen verilerimizin retrospektif değerlendirmesine

**Tablo 1. Altı Yıllık Dönemde Epstein-Barr Virusü Serolojik Testi İstenen Olguların Demografik Özellikleri**

Özellik	Sayı	(%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	4823	(51.9)
Kadın	4466	(48.1)
<b>Yaş Grupları</b>		
1-14	1075	(11.6)
15-28	3305	(35.6)
29-42	2331	(25)
43-56	1383	(14.9)
57-70	1195	(12.9)
<b>Toplam</b>	9289	(100)

**Tablo 2. Epstein-Barr Virusü VCA IgM, IgG ve Monospot Testi Sonuçları**

Seroloji	VCA IgG		VCA IgM		Monospot	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Pozitif	4905	(58.3)	402	(4.3)	11	(6.4)
Negatif	3504	(41.7)	8887	(95.7)	160	(93.6)
<b>Toplam</b>	<b>8409</b>	<b>(100)</b>	<b>9289*</b>	<b>(100)</b>	<b>171</b>	<b>(100)</b>

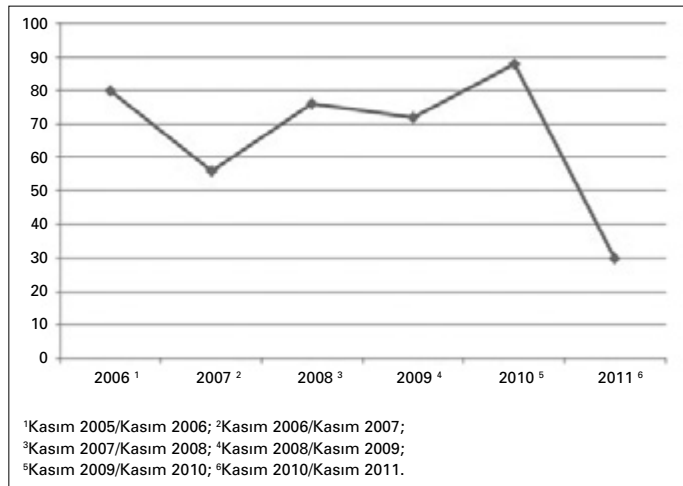
\*Sadece IgM istenen 880 olgu dahildir.

**Tablo 3. Epstein-Barr Virusunun Serolojik Paternlerine Göre İnfeksiyon Varlığının Dağılımı**

Serolojik Patern	Akut İnfeksiyon		Geçirilmiş İnfeksiyon		Seronegatiflik	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
IgM (+)/IgG (+)	402	(4.3)	4905	(58.3)	3234	(38.5)
IgM (+)/IgG (-)						
Sadece IgM (+)*						
IgM (-)/IgG (+)	n=8409					
IgM (-)/IgG (-)	n=8409					

\*IgG isteği yok.

†Sadece IgM istenen 880 olgudan 748'i negatif saptanmıştır.

**Şekil 1.** İnfeksiyöz mononükleoz olgularının yıllara göre dağılımı.**Tablo 4. İnfeksiyöz Mononükleoz Olgularının Demografik Özellikleri**

Özellik	Sayı	(%)
<b>Yaş Grupları</b>		
1-14	50	(12.4)
15-28	136	(33.8)
29-42	93	(23.1)
43-56	67	(16.7)
57-70	56	(14)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	184	(45.8)
Erkek	218	(54.2)
<b>Toplam</b>	402	(100)

göre, akut ve geçirilmiş EBV infeksiyonu (402+4905) birlikte alındığında seropozitiflik oranı %57.1 olarak belirlenmiştir. Ankara'da 2005 yılında yapılan 70 olguluk bir çalışmada seropozitiflik oranı %91.4 bulunmuştur (8). Çalışmamızda saptadığımız oran Ankara'da yapılan çalışmadan ve gelişmekte olan ülkeler için öngörülen %90 oranından farklı bulunmuş, fakat gelişmiş ülkelerde adolesan veya genç yaş grubu için öngörülen %50'yi aşan oranla paralellik göstermiştir (9,10).

İstanbul turizm, endüstri ve benzeri nedenlerle devamlı göç alan, cinsel temasla bulaşan hastalıklar yönünden riskli

bir bölge olsa da, elde edilen bu sonucumuzun İstanbul bölgesinin sosyoekonomik ve sosyokültürel gelişmişliğiyle bağlantılı olabileceği kanaatindeyiz.

EBV ile ilişkili seroepidemiolojik çalışmalarda, kalabalık yaşayan ve düşük hijyene sahip toplumlarda bireylerin yaşamlarının ilk yıllarında sıklıkla infeksiyona maruz kalmalarına, asemptomatik olgularda bile virusun tükürük yoluyla yaşam boyunca aralıklı olarak atılmasının neden olabileceği görülmüştür (1,2,11).

Primer EBV infeksiyonu özellikle erken çocukluk döneminde asemptomatik geçirilirken, yaş ilerledikçe geç adolesan ve erken erişkin dönemde görülen primer infeksiyonların %50'si semptomatik ve lenfoproliferatif İM tablosuyla sonuçlanmaktadır (6,12). Bizim çalışmamızda da yaşlara göre farklı oranlarda saptanan akut İM oranı özellikle 15-28 yaş grubunda %33.8 oranıyla ilk sırada saptanmış, onu %23.1 ile 29-42 yaş grubu izlemiştir. Fidan ve arkadaşları (8)'nin yaptığı değişik yaş gruplarına göre EBV antikor dağılımı incelemesi araştırmasında, akut İM tablosunun en sık 20-30 yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir.

Bizim seropozitiflik oranımız toplumun gelişmişlik ve sosyoekonomik düzeyiyle bağlantılı olarak adolesan ve genç erişkin dönemde pik yapması bilgisiyile uyumludur. Literatürde de belirtildiği üzere, sıklıkla yaşamın ilk yıllarında primer EBV'ye maruz kalınmasına karşın, bizim çalışmamızda en düşük seropozitiflik oranının 1-14 yaş grubunda saptanmasının klinik tablonun asemptomatik olmasına, herhangi bir kliniğe başvurulmamasına, test istenme kriterlerindeki hatalara ya da başka bir subklinik tabloyla karıştırılması nedeniyle hastalığın atlanmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz (1-3,6). Nitekim bizim 6 yıllık değerlendirmemizde de laboratuvara en az başvuru yapan yaş grubu 1075 olguyla 1-14 yaş grubu olmuştur.

Dünyada yapılan çalışmalarda İM'nin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, kadın ve erkek olgularda aynı oranda görüldüğü, bununla birlikte ilk dekada erkeklerde daha sık olduğu, ancak kadınlarda pik görülme yaşının 16 olduğu bildirilmiştir (13). Diyarbakır'daki Dicle Üniversitesi'nde değişik yaş gruplarından 522 olguyla 2007 yılında yapılan çalışmada, kadınlarda seropozitiflik oranı %40, erkeklerde %60 olarak belirlenmiştir (14). Çalışmamızda İM'nin cinsiyete göre dağılımı erkek olgularda (%54.2), kadın olgularda (%45.8) göre daha fazla oranda saptanmıştır.

Akut İM olgularının yıllara göre dağılımı irdelendiğinde, oranlar birbirine yakın olarak saptanmış, sadece 2011 yılında

diğer yılların oranlarına göre belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu sonucun diğer yıllarda laboratuvarımıza başvuran genel hasta sayısı ile birlikte İM şüpheli olguların sayısındaki ciddi düşüşe (İM başvurusu 2006-2010 yıllarında 1000-1600 arasında iken, 2011'de 647 idi) bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, İstanbul bölgesinde EBV seroprevalansının gelişmekte olan ülke oranlarına göre düşük olduğu ve bu durumun da İstanbul gibi bir metropol şehrin sosyoekonomik ve sosyokültürel gelişmişliğiyle bağlantılı olabileceği kanısındayız. Ayrıca gelişmiş ülkelerde semptomatik İM'nin sıklıkla görüldüğü yaş grubu olarak kabul edilen geç adolesan ve genç erişkin yaş grubu, bizim çalışmamızda da en sık İM görülen grup olarak bulunmuştur. Bu sonucun da İstanbul bölgesine spesifik olarak literatür bilgileriyle uyumlu olduğu kanısına varılmıştır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. 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.*
2. 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.*
3. 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. [CrossRef]*
4. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med. 2000; 343(7): 481-92. [CrossRef]*
5. Yavuz G. İmmünesi baskılanmış hastalarda Epstein-Barr virüs enfeksiyonları. *Çocuk Enfeksiyon Derg. 2009; 3(Suppl. 1): 17-21.*
6. Evans AS, Niederman JC. Epstein-Barr virus. *In: Evans AS, ed. Viral Infection of Humans. Epidemiology and Control. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1982: 253-281. [CrossRef]*
7. 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; 319(1): 43-8. [CrossRef]*
8. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg. 2005; 19(4): 453-6.*
9. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol. 2004; 42(8): 3381-7. [CrossRef]*
10. Pohl D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci. 2009; 286(1-2): 62-4. [CrossRef]*
11. Ritter K, Brestrich H, Thomssen R. IgM autoantibodies against two cellular antigens always appear in acute Epstein-Barr virus infection. *Scand J Infect Dis. 1990; 22(2): 135-43. [CrossRef]*
12. Lennette, ET. Epstein-Barr virus (EBV) *In: Lennette EH, Lennette DS, Lennette ET, eds. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections. 7th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association, 1995: 299-312.*
13. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics. 1985; 75(6): 1003-10.*
14. Gedik M. *Değişik Yaş Gruplarında Epstein-Barr Virus Antikorlarının İFA Yöntemiyle Araştırılması* [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2007.