

EPSTEİN-BARR VİRUSU Epstein-Barr virus

Yusuf ÖZBAL¹

Özet: Serolojik ve nükleik asit hibridizasyonla yapılan çalışmalar; infeksiyöz mononükleoz, Burkitt lenfoma ve diğer bazı malign hastalıkların etiyolojisinden Epstein-Barr virus (EBV)'nin etken olduğunu göstermektedir. EBV, insan B lenfositlerini transforme eden ve konak hücrede hayat boyu infeksiyon yapan bir gamma herpes virustur. Viral genom yüz kadar protein kodlamakta, fakat bugüne kadar belirlenen proteinlerin sayısı çok azdır. Veriler, bu virusun orofarinks yoluyla girerek infeksiyon yaptığı şeklindedir. EBV infeksiyonlarında heterofil antikorlara ilaveten virusa özgül antikorlar da çıkar. Çalışmalar; EBV'nun başka bir konak hücre sistemine aktarılmasının ve bu sistemde EBV proteinlerinden çoğunun sentezinin mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu yeni sistemin; hücrel transformasyon mekanizması ile ilgili araştırmalarda, bazı EBV infeksiyonlarının tanısında ve Burkitt lenfoma ve nazofaringiyal karsinomaya duyarlı halkın erken yaşta aşılabilmesiyle korunulabilecek aşının hazırlanmasında kullanılabileceği ümit edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Burkitt lenfoma, Epstein-Barr virusu, İnfeksiyöz mononükleoz

Epstein-Barr virus'u (EBV), dünyanın her yerinde bulunabilen, litik ve latent infeksiyonlara, infekte ettiği hücrelerin transformasyonuna neden olan bir insan herpes virusudur. EBV'nun; infeksiyöz mononükleoz (İM) Burkitt lenfoma (BL) ve nazofaringiyal karsinoma'nın (NFK) etiyolojisinden sorumlu olduğu serolojik ve nükleik asit hibridizasyon yöntemleriyle gösterilmiştir (1,2,3).

Burkitt (4) tarafından 1958 yılında ilk kez tarif edilen ve Orta Afrika'lı çocuklarda sık rastlanan

Abstract: Evidence obtained from both serological and nucleic acid hybridization, links Epstein-Barr virus (EBV) with the etiology of infectious mononucleosis and the Burkitt's lymphoma and with other malignant diseases. EBV is a human gamma herpesvirus that immortalizes human B lymphocytes and establishes lifelong infection in the host. The viral genome is large enough to code for around 100 average-sized proteins, but to the present date only a small number has been identified. On the basis of the available evidence, the likely route of initial EBV infection is via the oropharynx. In addition to the heterophile antibodies, the virus-specific antibodies develop in the host infected with EBV. Many aspects have been studied; it is considered as possible that the EBV could be transmitted to other host systems via of EBV proteins. It is hoped that this system may be used in further studies to understand mechanism of cellular transformation, and to diagnose such EBV infections with the possibility of preparing a vaccine which could be given in very early life to prevent natural infection in BL and NPC susceptible population.

Key Words: Burkitt lymphoma, Epstein-Barr virus infections, Infectious mononucleosis

Burkitt lenfoması, Sir Denis Burkitt'in adıyla anılan lenfoid dokunun bir tümörüdür. İlk yıllarda, eklem bacaklıların florası ile yakın ilişkisi, malarya'nın yoğun olduğu bölgelerde sık rastlanması ve her olgunun aynı antijeniteyi göstermesi nedeniyle, bu tümörün etiyolojik etkeninin eklem bacaklılarla taşınan bir virus olabileceği düşünülmüş ve bir çok virus aday olarak gösterilmiştir. Tümörden alınan biyopsi örnekleri, Uganda'dan Londra'ya (Middlesex Hospital Medical School) gönderilmiş ve yeni doğan farelere, doku kültürlerine, döletli tavuk yumurtasına inoküle edilmiştir. Bu ortamlarda virus üretilmediği gibi, elektron mikroskopunda da virus gösterilememiştir. Epstein ve ark. (1) tarafından 1964 yılında, biyopsi örneklerinden hazırlanan lenfoid hücre kültürlerinde herpes benzeri (herpes-like) bir virus izole edilmiş ve

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Prof.Dr.1

Geliş tarihi: 14 Şubat 2000

Epstein-Barr virusu olarak isimlendirilmiştir. Bütün BL'lı hastaların serumunda EBV'una karşı yüksek titrede antikor bulunmuş ve bu hastaların lenf bezi biyopsilerinden devamlı lenfoblast hücre dizileri hazırlanmıştır. EBV içeren hücre kültürü özetleri deney hayvanlarına inoküle edilerek lenfoid tümörler oluşturulmuş, fakat virus partikülü gösterilememiştir. EBV ile infekte edilen normal kord kanı lenfosit kültürlerinde transformasyon izlendiği halde, virus partikülü bulunamamıştır. EBV, standart doku kültürü sistemlerinde üretilmemiş, ancak orjinal lenfoblastoid hücrelerden normal insan fibroblastlarına hücre füzyonu ile nakledilebilmiş ve oluşturulan hibrid hücrede (P3HR-1:W1-38) virusun replikasyonu ve antijenleri gösterilmiştir (5).

İM, daha ziyade çocuk ve genç erişkinlerde rastlanan, boğaz ağrısı, lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. Paul ve Bunnell 1932 yılında, İM'lu hasta serumlarında yüksek titrede heterofil antikor bulmuştur. EBV'nun tanımlanmasından sonra, 1968 yılında, EBV üzerinde araştırma yapılan Henle'nin laboratuvarında çalışan bir teknisyende İM gelişmesiyle, bu hastalıkla EBV arasında bir ilişki olduğu düşünülmüş ve heterofil antikor bulunan İM'lu hastalarda EBV'una karşı antikorlar gösterilerek etiolojiden EBV sorumlu tutulmuştur (6,7).

Güneydoğu Asya'lı Çin'li erkeklerde ve Yeni Gine'de rastlanan NFK'lu hastalardan alınan biyopsi örneklerinde elektron mikroskopuyla virus bulunamadığı halde, biyopsilerden hazırlanan lenfoblast hücre kültürlerinde EBV ve antijenleri, biyopsi örneklerinde viral DNA ve bu hastaların serumunda yüksek titrede EBV'una karşı antikor bulunmuştur (3). BL ve NFK dışında immüno süprese kişilerde görülen lenfoma, X-kromozomuna bağlı lenfoproliferatif sendrom, AIDS'lu infantlarda gelişen kronik interstisyel pnömoni, oral kıllı lökoplaki, Hodgkin lenfoması, T lenfosit lenfomalari, Akdeniz tipi lenfoma gibi malign hastalığı olanların serumunda sero-epidemiolojik çalışmalarla EBV'una karşı antikor gösterilmiştir (8-11).

Virusun Genel Özellikleri

EBV, *Herpesviridae* ailesinden *gammaherpesvirinae* alt familyasının *lymphocryptovirus* genusunun bir üyesidir (12). EBV; ikosahedral simetri düzeninde, 160 kapsomerli, kılıflı, 150-200 nm (nanometre) çapında bir virustur. Diğer herpes virusları gibi 5:3:2 simetri düzeninde olan hekzagonal görünümlü kapsomerlerin her biri 12.5 nm uzunluğunda ve ortasında uzanan 4 nm çapında bir boşluk bulunur. Olgun virus, konak hücre membranından kılıflanarak salınır. Lipit yapıda olan kılıfı, infekte ettiği hücre orjinlidir. Nükleokapsidi 100 nm çapındadır. EBV'nun DNA'sı çift sarmallı olup 172 kilobaz (kb) yer kaplar. Moleküler ağırlığı 100x106 Dalton ve CsCl'deki yoğunluğu 1.2-1.3 g/cm³ 'dür. İnsan B lenfositlerinde sürekli kalabilen EBV, ya replikatif (litik) veya latent fazda yaşam siklusunu devam ettirmektedir. EBV DNA, olgun virionun kapsidi içinde lineer, infekte hücrelerde latent fazda genellikle ekstrakromozomal olarak sirküler yapıdadır. DNA'nın üzerinde dört harf ve bir sayı ile belirlenen (örneğin genomun *Bam*HI Z parçasının ilk sola doğru orf -open reading frame-bölgesi için BZLF1 terimi gibi) 90'dan fazla orf bölgesi bulunmakta ve takriben 100 protein kodlanmaktadır. Genomun uçlarında 5 kb'lık TR (terminal repeat) ve genom üzerinde ayrı ayrı çok sayıda IRs (internal repeats) vardır. EBV, Epstein-Barr virus nükleer antijen (EBNA) yapısına göre tip A (tip 1) ve tip B (tip 2) olarak sınıflandırılmaktadır (9). Tip A, tip B'den daha fazla transformasyona neden olmakta, hücrelerde daha hızlı ve çok sayıda çoğalmaktadır.

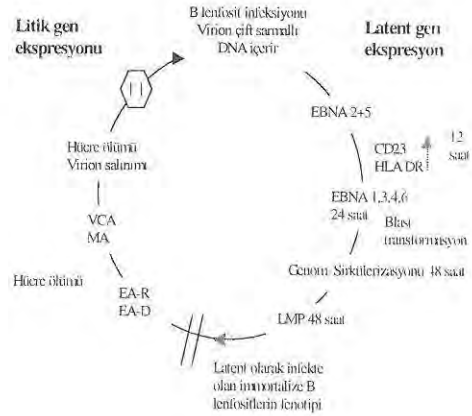
EBV'un konakçısı oldukça kısıtlıdır ve iyi ürettiği bir hücre sistemi yoktur. Virusun infekte edeceği iki hedef hücre tipi vardır. Bunlar, B lenfositler ile epitel hücreleridir. Virus *in vivo* olarak lenfoid ve nazofarinks doku epitelinde üremektedir. Lenfoid dokularda istirahat halindeki B lenfositleri tercih eder. İnsan ve maymun orjinli B lenfosit ve nazofaringiyal epitel hücrelerinde *in vitro* kültürü yapılmaktadır. Virus, infekte ettiği hücrelerde sitopatik etki yapmaz, fakat B lenfositlerini *in vivo* ve *in vitro* transforme etmektedir. BL'lı hastaların

lenf düğümü biyopsilerinden hazırlanan EB1-3, P3HR-1 ve B95-8 gibi devamlı hücre dizilerinde, hücrelerin takriben %10-15'inde ve herbir hücrede 50-60 replikatif virus bulunduğu halde. Raji hücre dizisinde virus partikülü yoktur. Viral genomun bazı parçalarının kaybolmasıyla virion oluşturanayan Raji ve D98/HR-1 (D98/P3J-HR-1 hibridi) gibi lenfoblastoid hücre dizilerinde bazı EBV antijenleri ile viral DNA bulunmaktadır. EBV üreten (P3HR-1), EBV üretemeyen (Raji) ve EBV negatif (BJAB) lenfoid hücre dizileri sero-epidemiolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. EBV, marmoset B lenfositlerinde, insan hücrelerinden daha fazla çoğalmaktadır. Hücre kültürlerinde yüksek oranda virus üretmek zordur. EBV, kord veya periferik lenfositlerde transformasyon testiyle titrelendirilir. Transformasyon; EBV DNA/hücre DNA hibridizasyon yöntemiyle viral genomun veya indirekt immünofloresan yöntemi uygulanarak hücre çekirdeğinde viral antijenlerin gösterilmesi ile belirlenir (7,9,13-15).

İnsan ve maymun B lenfosit ve nazofaringiya epitel hücrelerinde EBV reseptörleri denilen komplemanın üçüncü parçasının d bölgesi (C3d) için reseptörler bulunmaktadır. CR2 veya CD21 olarak bilinen C3d, 145 kD (kilo dalton) molekül ağırlığında bir glikoproteindir. EBV'u, membran antijen (MA) denilen virüsün major kılıf glikoproteinleri (gp350/220) ile B lenfosit yüzey reseptörüne bağlanır ve virüs hücreye penetre olur. Hücre membranı ile virüs kılıfının füzyonu sonucu hücreye penetre olan virüs, kapsit proteininden soyulur. Çekirdeğe taşınan EBV genomu kopyalanmasıyla viral DNA, DNA'nın yönetiminde erken (EA) ve geç viral proteinler (MA ve viral kapsit antijen: VCA) sentezlenir (Şekil 1). EA ve VCA'lerin bulunması, viral infeksiyonun litik fazda olduğunu ve konak hücrenin harabiyetiyle olgun virüsün salınacağını gösterir (9).

BL'lı hastalardan hazırlanan hücre dizilerinde, bazı viral DNA'lar konak hücrenin DNA'sına entegre olduğu halde, viral DNA'ların çoğu entegre olmadığından her bir hücrede 10-20 kopyalı bir epizom olarak sirküler formda kalmaktadır. B lenfosit mitojenleri

(bakteri polisakkaridleri) ile uyarılan hücrede, EBV-DNA'nın konak hücre DNA'sına integrasyonu artmaktadır. Latent EBV DNA'nın epizomal kopyaları, lenfositlerde hücre kromatini ile birlikte replike olmaktadır ve EBNA sentezlenmektedir. EBV'un B lenfositlerde latent infeksiyonu, EBNA-1 proteinin *oriP* (origin of plasmid) adı verilen viral promoter'e bağlanmasıyla başlamaktadır. EBNA-1, EBNA-2'yi etkileyerek, EBV genomu tarafından kodlanan latent membran proteinlerin (latent membran proteins: LMP-1, LMP-2), hatta pek çok B lenfosit gen ürünlerin (CD21, CD23, c-fgr) sentezini uyarmaktadır. LMP-1, intraselüler adezyon hücre proteinlerin (ICAM-1, LFA-1, LFA-3) ve B lenfosit otokrin gelişme faktörün (CD23) oluşmasını aktive etmektedir. Transforme B lenfosit ve epitel hücrelerin onkogenezi ve apoptosisin (programlı hücre ölümü) önlenmesinde LMP-1'in önemli rolü vardır. Transforme hücre dizilerinde EBV DNA, EBNA kompleksi, LMP-1 ve LMP-2 proteinleri bulunur (9,16).



Şekil 1. EBV ile infekte B lenfositlerde virüsün litik ve latent döneminde viral proteinlerin ekspresyonu

EBV tarafından transforme olan B lenfositler çoğaldıkça, latent EBV genomu içeren hücrelerin sayısı da artar. Transforme B lenfositlerde viral proteinlerin yanında çoğunlukla IgM olmak üzere IgG, IgA sınıfından immüno globulinler de sentezlenir. Bazı kimyasal maddeler veya yüzeyel immüno globulinlere karşı oluşan antikorlar, konak

hücrelerdeki latent virüsü uyarabilmektedir. EBV genomunda biri IR2, diğeri IR4 üzerinde bulunan iki replikasyon bölgesi (orjin litik, *oriLyf*, 1.4kb) vardır. Uyarılan latent EBV genomunun BZLF1 (*Bam*HI Z leftward frame 1) orf kontrolünde Zta (ZEBRA) proteini sentezlenir. Viral DNA'ya bağlanabilen Zta proteinin ekspresyonu ve sonra BRLF1 orf'un kodladığı Rta viral transaktivatör proteinin oluşmasıyla litik siklus başlar. Zta proteinin yokluğunda, Rta proteini oluşmaz. Zta proteinin ekspresyonuyla EBV "e" gen (early genes) ürünü olan erken antijenler hızla sentezlenerek viral replikasyonun başlaması için gerekli enzimlerin (timidin kinaz ve DNA polimeraz) ve VCA de dahil geç proteinlerin yapımı sağlanmaktadır (7,9,13,14).

EBV'nun Antijenleri

B lenfositlerde litik veya latent olarak yaşamını sürdüren EBV'unun DNA'sı; litik fazda lineer, latent fazda ise genellikle ekstrakromozomal sirküler yapıdadır. Latent EBV DNA, hücrelerde epizomal olarak kopyalanmakta ve hücre kromatini içinde viral proteinler sentezlenmektedir. EBV DNA nadiren hücre DNA'ya integre olmaktadır.

Virusun replikasyonu ile çok sayıda olgun virus (her bir hücrede 50'den fazla), erken ve geç viral polipeptidler sentezlenmektedir (Tablo I). Viral genomun erken genleri (BZLF1, BRLF1 ve BILF4), EA kompleks proteinlerin sentezinden ve viral DNA replikasyonun başlamasından sorumludur. EA kompleksi, EA-D (diffuse) ve EA-R (restricted) olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır (9). EA-D, 47-60 kD molekül ağırlığında olup hücrenin hem çekirdeğinde hemde sitoplazmasında, 85 kD molekül ağırlığında olan EA-R ise sadece hücrenin sitoplazmasında bulunur. EA-D aseton, metanol ve etanole stabil olduğu halde, EA-R asetona stabil, fakat metanol ve etanol ile denatüre olmaktadır. EA-D sentezinin aktivatörü, EBV DNA polimeraz ile Zta proteindir.

EBV'unun geç proteinleri; viral kapsid antijen (VCA) ile membran antijenleri (MA) denilen gp350, gp220 ve gp85 kılıf glikoproteinleridir. VCA, 125-160 kD molekül ağırlığında olup litik faz infekte hücrelerin hem nükleus hemde sitoplazmasında; kılıf antijenleri ise litik faz infekte hücrelerin membranında ve virus kılıfında bulunmaktadır. Geç antijenlerin sentezlenmesiyle konak hücre ölmekte ve olgun virus salınmaktadır (9).

Tablo I. EBV antijenleri

İnfeksiyon tipi	Antijen kompleksi	Molekül ağırlığı (kD)	Hüresel yerleşimi
Litik	Membran antijen: MA (gp)	300-350 200-250 85	Hücre membranı ve virus kılıfı
	Erken antijen: EA-D	47-60	Nükleus ve sitoplazma
	EA-R	85	Sitoplazma
	Viral kapsid antijen: VCA	125 160	Nükleus ve sitoplazma Nükleus
Latent	EB nükleer antijen: EBNA 1	65-85	Nükleus
	EBNA 2	86	Nükleus
	EBNA 3 (3a)	140-157	Nükleus
	EBNA 4 (3b)	148-180	Nükleus
	EBNA 5 (LP)	41-70	Nükleus
	EBNA 6 (3c)	160	Nükleus
	Latent membran protein: LMP I	58	Hücre sitoplazması ve membranı, virion
Terminal proteinler: LMP 2A/B	53, 40	Hücre membranı	

Latent fazda EBV genomu konak hücre genomuyla koordineli replike olmakta ve yavru hücrelere geçmektedir. Latent viral genom, *oriP* içermektedir. EBV genomunun IR1 bölgesinde bir promotörden 9 latent gen transkribe olmakta ve viral peptidler kodlanmaktadır. Latent fazda Epstein-Barr nükleer antijenler (EBNA-1, 2, 3a, 3b, 3c ve LP:leader protein), latent membran proteinleri (LMP-1, LMP-2A ve LMP-2B) ve iki küçük EBER (EBER-1/EBER-2) proteini sentezlenmektedir. EBNA kompleks infekte hücrelerin nükleusunda; LMP-1 infekte hücrelerin hem sitoplazması hemde membranında ve virionda; LMP-2 ise infekte hücrenin membranında lokalize olmaktadır (9,17). Bu proteinlerin sentezini yöneten EBV genlerinin hepsi Burkitt lenfoma ve nazofaringiyal karsinom hücrelerinde bulunmayabilir.

EBNA-1, viral genomun *Bam* HI K orf tarafından kodlanan 65-85 kD molekül ağırlığında bir proteindir. Mitoz halindeki konak hücre kromatini ile ilişki kuran bu protein EBV genomuna üç noktadan bağlanır. Bağlanma yerinin ikisi EBV genomunun *oriP* bölgesinde, diğeri *Bam*HI Q gen parçasındadır. EBNA-1'in *oriP*'ye bağlanması, EBV'nin kalıcı olması için gereklidir. EBNA-2, *Bam* WYH orf tarafından kodlanan 86 kD molekül ağırlığında bir proteindir. Viral DNA'ya direkt olarak bağlanamayan fakat hücresel proteinlere bağlanan bu protein hücrelerin transformasyonu için gereklidir. EBNA-2, viral LMP-1 ve LMP-2 proteinlerin ve hücresel CD23, CD21, c-fgr reseptörlerin sentezini yöneten genlerin aktivatörüdür. EBNA-2'nin kaybolmasıyla oluşan mutant EBV suşları, kültürlerde B lenfositlerini transforme edemez. EBNA-3a-3b-3c proteinlerin biyolojik özellikleri hakkında bilgiler kısıtlıdır. EBNA-LP, EBNA sentezi sırasında kodlanan bir öncü proteindir (9,17). Farklı EBV suşlarında IR1 genleri değişik olduğundan LP proteinlerin uzunlukları da farklıdır. Protein boyutlarının belirlenmesinde " $23 \text{ amino asit (a.a.)} + [(22 \text{ a.a.} + 44 \text{ a.a.)} \times N] + 45 \text{ a.a.}$ " formülü kullanılır.

LMP-1, EBV tarafından B lenfositlerin

transformasyonu sırasında görülen membran üzerinde yayılmış 58 kD molekül ağırlığında integral membran proteindir (9). EBNA-2 ile LMP-1, hücresel transformasyonda major rol oynayan proteinlerdir. LMP-1, EBV negatif Burkitt lenfoma hücrelerini de transforme etmektedir. Bu protein, B lenfositlerde bulunan *bcl-2* geninin ekspresyonunu düzenlemekte ve B lenfosit aktivasyonunu sağlamaktadır. *Bcl-2*, hücreye eksprese olduğunda apoptosis'den koruyabilir. LMP-2 (A ve B), 12 transmembran kangal içeren integral taransmembran proteindir. LMP-2A 53 kD, LMP-2B 40 kD molekül ağırlığındadır. Bu proteinlere terminal proteinler (TP1 ve TP2) de denir. LMP 2A ile LMP 2B (TP1 ve TP2) arasındaki fark, birinin 116 a.a. daha kısa olmasıdır. EBER, RNA polimeraz III tarafından kodlanan küçük proteinlerdir. Bu proteinlerin kaybolması, virusun kültürde üremesini etkilememektedir.

EBV genomu tarafından kodlanan transaktivatör proteinleri (BSMLF1), DNA polimeraz (BALF5), DNA'ya bağlanan major protein (BALF2), ribonükleotid redüktaz (BORF2 ve BaRF1), timidin kinaz (BXLF1), alkalik ekzonükleaz (BGLF5), hücreyi apoptosis'ten koruyan protein (BHRF1) gibi başka proteinler de vardır (9,15).

Bazı kimyasal maddeler latent virusu litik replikasyon faza geçirmektedir. Hücresel protein kinaz C'yi direkt aktive eden forbol esterler, sodyum-butirat, anti-immunoglobulinler (anti-IgM), nitrosaminler, primidinler, ikinci bir EBV ile süper infeksiyon ve *Bam*HI Z gen parçasının eklenmesi ile latent EBV'u litik replikasyon özelliği kazanmaktadır (13,15).

Raji ve BL hücre dizilerinde her bir hücrede 50-60 EBV genomu bulunur. Raji hücrelerinde bulunan EBV genomun *Bam* HI E parçasından BERF4 ve BZLF2 orf bölgeleri; *Bam* HI A parçasından ise BALF1, BARF1 ve BALF2'nin N terminali kaybolmasıyla EBV DNA'ya bağlanan major proteinler sentezlenememektedir (14,15). BALF2'nin kaybı, Raji hücrelerde EBV'nun replikasyonunun yetersiz olmasına ve virusun bu

hücrelerde latent olarak kalmasına neden olmaktadır. Raji hücrelerinde, kimyasal induksiyonla morfolojik değişiklik olmadan EBV litik replikasyon başlatılabilmektedir.

Defektli bir EBV'un eklenmesiyle infekte hücrede bulunan latent EBV'unu aktive edebilir. Bazı genomlarını kaybeden defektli virionlar, genomlarını yeniden düzenler. Buna heterojen (*het*) DNA denir. Latent genom içeren D98/HR-1 (D98/P3J-HR-1 hibridi) gibi monoleyer bir hibrid hücre dizisine *het* DNA (*Bam*HI-WZ *het* veya *Bam*HI *het*) klonu eklendiğinde 24 saat içinde birçok viral polipeptidler sentezlenir. Standart EBV genomunda *Bam*HI W ve *Bam*HI Z parçaları vardır. Tek bir BZLF1 orf bölgesi içeren *Bam*HI WZ*het* DNA, hibrid hücreye eklendiği zaman, standart EBV genomunda olduğu gibi *Bam*HI WZ gen parçası düzenlenerek *Bam*HI W bölgesinde BWRF1, *Bam*HI Z bölgesinde BRLF1 ve BZLF2 olmak üzere 3 orf bölgesi oluşur. *Bam*HI WZ, EBV'nun replikasyonu ve olgun virusun tamamlanması için gerekli bir gendir (13,14,15).

Virusun Oluşturduğu Hastalıklar ve Klinik Bulgular

EBV, akut ve kronik infeksiyöz mononükleozun etkenidir. İM, çocukluk çağında çoğunlukla belirtisizdir. Genç ve erişkinlerde görülen akut İM'da klinik olarak sıklık sırasıyla lenfadenopati, farinjit, düzensiz ateş, splenomegali, hepatomegali, sarılık, damak enantemi ve döküntü; serolojik olarak heterofil antikorlar ve EBV'na karşı özgül antikorlar; hematolojik olarak atipik lenfositlerin hakim olduğu lenfositoz görülmektedir. Servikal adenopatiler genellikle simetrikdir. Posterior, submandibular ve anterior adenopatiler sık, aksiller ve inguinal adenopatiler daha az görülür. Olguların %50-63'ünde genellikle hastalığın ikinci haftasında splenomegali, %6-13'ünde hepatomegali ve ancak %5'inde sarılık ve peteşiler halinde döküntüye rastlanmaktadır. Hastaların %85-90'ında heterofil antikor pozitifdir. Heterofil antikor bulunmayan %10-15 oranında EBV infeksiyonlu bir grubun *Cytomegalovirus* ve *Toxoplasma gondii*

mononükleozundan ayırımı zordur. İM olguları, 2-3 haftada kendiliğinden iyileşir (16).

İM'da hematolojik, nörolojik, hepatik veya dalak rüptürü şeklinde nadiren kronik mononükleoz komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Komplikasyon yoksa nörolojik bulgular görülmez. Otoimmün hemolitik anemi, hipogammaglobulinemi, trombositopeni ve hafif bir nötropeni görülebilir. Olguların %1'inden daha azında ensefalit, aseptik menenjit, trasvers miyelit, Guillain-Barré sendromu, optik nörit gibi nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Bunların dışında siroz, perikardit ve fatal miyokardit olguları bildirilmiştir. İM olgularının %80-90'ında geçici olarak karaciğer enzimleri (aspartat aminotransferaz: AST ve alanin aminotransferaz: ALT) artmaktadır. Komplikasyonsuz İM'a bağlı ölüm çok nadirdir. X kromozomu ile nakledilen immün sistem bozukluğu hastalığında, İM'un akut dönemi ölümle sonlanır veya infeksiyondan bir kaç yıl sonra lenfoma gelişebilir (9,16).

Orta Afrika ve Yeni Gine'li çocukların bir primer tümörü olan BL ile Güneydoğu Çin erkeklerinde görülen NFK'un etiyolojisinden sorumlu tutulan EBV antijenlerine karşı hastaların serumlarında yüksek titrede antikor bulunmuştur. Bu hastaların malign doku biyopsi örneklerinde; DNA hibridizasyon yöntemiyle EBV genomu, biyopsi örneklerinden hazırlanan hücre kültürlerinde EBNA-1 (EBNA-2, EBNA-3 veya LMP hariç) antijenleri gösterilmiş, hücre kültürlerinde virus üretilmiştir. Sitotoksik T lenfositleri için hedef olan EBNA-2, EBNA-3 ve LMP antijenleri, tümör oluşumunda rol oynamaktadır. LMP-1 hariç diğer antijenler, NFK'da bulunmaktadır. Bu tip tümörlerin gelişiminde genetik veya bölgesel faktörlerin rolü tartışmalıdır (7,9,18).

EBV'u, Burkitt lenfoma ve nazofaringiyal karsinoma olmak üzere en az iki insan kanserinin etiyolojisinden sorumludur. EBV ile infekte B lenfositleri, bazen *in vivo* malign transforme olarak Burkitt lenfoması oluşmaktadır. BL'lı hastaların B hücrelerinde Ig sentezini yöneten gen lokusuna "*c-*

myc" pro-onkogenin yerleşmesiyle kromozomal translokasyonlar olmakta ve bunun tümör gelişimine yardım ettiği sanılmaktadır. Viral DNA, konak hücre DNA'sına integre olduğu zaman bir pro-onkogenin ekspresyonunu etkileyebilmekte veya virus kendi genetiğindeki promoterini bir pro-onkogenin yakınına sokarak aktivasyonuna neden olabilmektedir. Burkitt lenfomada, DNA sentezi için gerekli "*myc*" geni, başka bir kromozomun yanlış bir bölgesine bağlanmakta ve bu gen sürekli olarak eksprese olmaktadır. 8 nolu kromozom çiftinin uzun kollarında yer alan *c-myc* gen bölgesi 14 nolu kromozomun uzun kolu üzerine, 14 nolu kromozom çiftinin uzun kollarında yer alan Ig sentezini yöneten gen bölgesi 8 nolu kromozomun uzun kolu üzerine yerleşebilmektedir. İmmünolojik denetim dışında kalan, ancak kromozom parçalarının yer değişimi ile ortaya çıkan bu olay, B lenfosit lenfomalarında sık görülmektedir (9). BL ve NFK dışında, diffüz poliklonal lenfoma, kronik lenfositik interstisyel pnömoni ve oral kıllı lökoplaki (oral hairy leukoplakia) gelişen AIDS'lu infantlarda, lenfoproliferatif hastalığı olan kişilerde ve immünoşüpre hastalarda görülen lenfomada EBV'ü gösterilmiştir. AIDS'lu hastalarda gelişen B hücre lenfomaların takriben 1/3'ünde ve merkezi sinir sistemi lenfomaların hepsinde EBV genomu vardır. Hodgkin lenfomalı hastaların neoplastik doku biyopsi örneklerinde EBV DNA ve EBNA-1 bulunmuştur. Ayrıca, baş ve boyunun diğer karsinomlarının, kronik EBV olgularında gelişen T hücre lenfomalarının ve Akdeniz tipi lenfomanın (yaygın ince barsak lenfoması) EBV ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (8-11,18).

Patogenez ve İmmünite

Normal kişilerin %10-20'sinin salyasında bulunabilen EBV, tükürük ve salya ile çıkarılmakta ve yakın temasla bulaşarak orofarinks mukozasından vücuda girmektedir. Önce orofarinks ve tükürük bezi epitel hücrelerine, daha sonra hedef hücreler olan larinksin lenfoid dokularındaki duyarlı B lenfositlere ulaşmaktadır. B lenfositlerde replike olan virus tekrar epitel hücreleri infekte eder. EBV; boğaz, lenfoid doku ve kanda litik, persistan, latent

infeksiyonlara ve transformasyona neden olmaktadır. EBV, kan transfüzyonu ve kemik iliği transplantasyonu da bulaşır, ancak *Cytomegalovirus* infeksiyonunda olduğu kadar değildir. EBV serviks hücrelerini infekte edebilir fakat venerial bulaştığı bildirilmemiştir (9,15,16).

B lenfosit ve nazofaringiyal epitel hücrelerinde EBV reseptörleri denilen kompleman 3d (CR2 veya CD21) reseptörleri, EBV'unun kılıfında ise gp350/220 glikoproteinler bulunur. EBV gp350/220, duyarlı B lenfositlerin 3d reseptörüne bağlanarak hücre membranı ile virus kılıfının füzyonu sonucu, virus hücreye penetre olmaktadır. EBV ile infekte olan B lenfositlerinde 30-50 gün inkübasyon periyodunu takiben viral replikasyon başlar. Virus, B lenfositlerinde çoğalarak hücreleri tahrip eder ve hücrelerden salınır. Salınan viruslar retikuloendotelial sisteme geçer (9,16).

EBV ile infekte hücrelere karşı kişilerde humoral ve hücresele tip immün reaksiyonlar çıkar. EBV infeksiyonu ile birlikte B lenfositlerinde poliklonal IgM yapımı uyarılarak, başta heterofil antikorlar olmak üzere trombosit, nötrofil, lenfosit membranlarına veya nükleer antijenlerine karşı antikor sentezlenir. Bu arada infekte B lenfositlerinde sentezlenen kalıcı EBV antijenleri, T lenfositlerinde çapraz cevap oluşumuna yol açar. EBV, sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositlerin sayısını arttırarak hastalığın erken döneminde hücresele ve humoral immün cevabı baskılar. Poliklonal B lenfosit aktivasyonu sonucu klasik İM'da heterofil antikorlar görülmektedir. Bu antikorların virusla ilişkisi ve infeksiyonun kontrolünde ve iyileşmedeki rolü hala bilinmemektedir. Heterofil antikorlar, EBV replikasyonunu kontrol ediyor olabilir. Heterofil antikorlar, EBV antijenlerine karşı çıkan antikorlar ile çapraz reaksiyon vermezler. EBV antijenlerine karşı çıkan antikorlar, bütün İM'lu hastalarda bulunur (16).

EBV'na karşı çıkan hücresele immünite oldukça karışıktır. Hücresele immünitede sitotoksik T lenfositleri ve NK (Natural killer) hücreleri görev

almaktadır (19). Virusun indüklediği antijenlerin B lenfositlerin hücre zarlarına girmesiyle, infekte olan B lenfositleri için sitotoksik olan T lenfositleri aktive olmaktadır. T lenfositlerin B lenfositleri ile reaksiyonu sonucunda ateş başta olmak üzere, servikal lenf düğümlerin şişmesi ve hastalığın ilk birkaç haftasında anormal mononükleer hücre proliferasyonu ile karakterize olan İM gelişmektedir. Hastaların çoğu 2-3 haftada kendiliğinden iyileşir. İyileşme ile atipik lenfositler tedricen azalır. EBV'na özgül hücrel ve humoral immün cevap çıkmasına rağmen, virus organizmadan elimine edilememektedir. EBV'nun da diğer herpes virusları gibi latent infeksiyon yapma eğilimi fazladır. Kliniğin düzelmesinden 12-18 ay süre ile boğaz çalkantı suyundan ve daha sonra da aralıklı olarak kandan virus izole edilebilir. Genellikle subklinik geçen infeksiyon, immün sistem baskılandığı zaman EBV tekrar aktive olarak virus replikasyonu artar (16).

Laboratuvar Tanısı

Hematolojik Bulgular

İM'un erken döneminde lökopeni vardır veya lökosit sayısı normal düzeydedir. Hastalığın ikinci veya üçüncü haftasında lenfositöz pik yapar ve lökosit sayısı 12.000-18.000 /mm veya nadiren 30.000-50.000 /mm³'dür. Mononükleer hücreler %60-70 oranındadır. Bunların takriben %30'u anormal lenfositlerdir. Atipik lenfositler, yalnız EBV'nun oluşturduğu İM'da değil sitomegalovirus infeksiyonu, toksoplazmoz, viral hepatit, rubella, kabakulak infeksiyonlarında ve ilaç reaksiyonlarında görülmektedir. EBV infeksiyonlarında nötropeni ve hafif trombositopeni görülebilir ve granülosit sayısı 2.000-3.000/mm³, trombosit sayısı 140.000/mm³'den azdır (16).

Virus İzolasyonu

İM'lu hastaların lenfositlerinden veya boğaz çalkantı suyundan rutin olmamakla beraber kültür yapılmaktadır. Ancak, hızlı tanı, DNA hibridizasyon veya monoklonal antikor tekniğine dayanmaktadır.

Virus izolasyonu için 5-10 ml boğaz çalkantı suyu Hanks' solusyonu içine alınır ve fetal dana serum (%2-5) ile antibiyotik eklenir. Örnek buz dolabında 2-3 gün, daha uzun süre kalacaksa -70C de saklanmalıdır. Viral antijenlerin incelenmesi için lenf bezi, dalak, karaciğer ve tümör biyopsisi gibi doku örnekleri formalinle tesbit edilmeden doku kültürü vasatının içine aseptik şartlarda alınmalıdır. Taze biyopsi örneklerinde immünofloresan yöntemiyle antijen, taze veya dondurulmuş veya parafin bloklara konulmuş infekte dokularda EBV-DNA araştırılabilmektedir (9). EBV'una bağlı gelişen merkezi sinir sistemi hastalıklarında beyin omirilik sıvısı kullanılmaz. İM'lu hastadan alınan 10 ml heparinli kan hücre kültürü için yeterlidir.

EBV infeksiyonunda yalnız dilin epitel hücrelerinde virus görülür. İnfekte hücreler, latent virus taşıyıcısı olduklarından, lenfoid dokulardan hazırlanan preparatlarda elektron mikroskopuyla incelemede EBV görülmez. Virus varlığının belirlenmesi, genellikle EBV proteinleri ile EBV DNA'nın gösterilmesine dayanır. EBV EA litik infeksiyonun, EBNA kompleksi latent infeksiyonun göstergesidir. EA ve VCA, indirekt immünofloresan, EBNA ise anti-kompleman immünofloresan yöntemiyle belirlenmektedir (9,14). EBNA'nın gösterilmesinde Western blot (immüno blot), doku veya hücrelerde EBV DNA'nın belirlenmesinde Southern blot veya PCR (Polymerase chain reaction) gibi yöntemler de uygulanmaktadır (16,17).

EBV izolasyonunda fetal B lenfositler tercih edilir. Heparinsiz 10 ml insan kord kanından lenfositler Hypaque-Ficoll (histopaque) ile ayrılır ve 5.106 hücre/ml olacak şekilde %10 fetal dana serumu içeren doku kültürü vasatı içine konur. Hazırlanan hücre kültürü bir gece 37Cde %5'lik CO₂'li ortamda inkübe edilerek inokulasyon için hazırlanır. Boğaz çalkantı suyu santrifüj edildikten sonra üst sıvı 0.45 m delikli filtreden geçirilir. Örnekler hemen ekilmeyecekse -70C'de saklanır. İnokülasyondan hemen önce 1 ml hücre süspansiyonu santrifüj edilerek 0.5 ml gelişme doku kültürü vasatı içinde süspanse edilir. Bunun üzerine filtre edilmiş 0.5 ml örnek konur ve 1-2 saat 37C'de adsorpsiyondan

sonra %10 fetal dana serumu içeren 1 ml kültür vasatı eklenir. Pareleinde inf ekte edilmemiş, EBV ile infekte kontrol hücre kültürleri de hazırlanmalıdır. Kültürler haftada bir vasat değiştirilerek 4 hafta inkübe edilir. İki haftalık inkübasyonu takiben, infekte edilmemiş kültürlerde hücre nekrozu görülürken, virus pozitif hücrelerde çok miktarda lenfoblastoid hücreler gözlenir. Bu hücrelerde EBNA kompleksinin gösterilmesi ile hücrelerin transforme olduğu belirlenir. Transforme hücrelerde EBV DNA ile bazı viral antijenler bulunur. EBV'un latent infeksiyonunda, bütün hücrelerde EBNA pozitifdir. Hiper immün hayvan monoklonal anti-EBNA antiserumları olmadığından EBNA belirlenmesinde insan serumu kullanılır. EBNA'ı göstermek için santrifuj edilen transforme kültür hücreleri, %0.5 bovin albumin bulunan Hanks' solusyonu içinde 5.106 hücre/ml olacak şekilde süspanse edilir. Hücre süspanسیونundan bir damla lam üzerine damlatılır. Havada kurutulmuş preparat aseton-metanol (1:1) karışımı ile 2 dakika tesbit edilir ve çalışılmaya kadar -20C'de saklanır. EBNA anti-kompleman immünofloresan yöntemiyle belirlenir (5).

Serolojik Tanı

İM'lu hastaların %90'ında heterofil antikorlar bulunur. Kliniği uyan İM'lu hastada, Paul-Bunnell testi ile heterofil antikorlar pozitif bulunması tanı için yeterlidir ve başka teste gerek yoktur. Heterofil antikorlar IgM sınıfından olup hastalığın ilk ayında titresi yüksektir ve antikor düzeyi 4 hafta sonra gittikçe azalır. İM'lu hastalarda görülen heterofil antikorlar ile serum hastalığında veya normal serumda bulunan *Forsmann* antikorları ayırtedilmelidir. Bunun için hasta serumları sığır eritrosit ve kobay böbrek özütlerinde absorbe edildikten sonra Paul-Bunnell testi tekrarlanmalıdır (Tablo II). Paul-Bunnell testinde yalancı pozitiflik %3, yalancı negatiflik %10-15 oranındadır. *Toxoplasma gondii*, *cytomegalovirus*, *rubella*, *hepatit* ve *HIV-1* virusları da heterofil antikor negatif İM etkeni olabilmektedir. EBV infeksiyonlarında, heterofil antikorlar ile birlikte virusa özgül antikorlar da çıkar. Atipik veya heterofil antikorların bulunmadığı İM olguların tanısında diğer serolojik testlerin yapılması gerekir (16).

Tablo II. Heterofil antikorları

Serumun kaynağı	Absorpsiyondan önce	Absorpsiyondan Kobay böbrek özeti	sonra Sığır eritrosit özeti
İnfeksiyöz mononükleoz	++++	+++	-
Serum hastalığı	+++	-	-
Normal serum (Forsmann antikorları)	+	-	+

Tablo III. EBV infeksiyonlarında serolojik profil

Antikor	İmmün olmayan	İM.Yeni infeksiyon	Yakında geçirilmiş infeksiyon	Eski infeksiyon	Reaktif	BL	NFK
IgM-VCA	-	+	-	-	-	-	-
IgG-VCA	-	+	+	+	+	++	++
IgA-VCA	-	+/-	-	-	-	-	++
IgG-EA/D	-	+	+	-	+/-	-	++
IgA-EA/D	-	-	-	-	?	-	++
IgG-EA/R	-	+/-	+/-	-	+/-	++	+/-
Anti-EBNA	-	-	az	+	+	+	++

EBV infeksiyonlarında humoral immün cevap çabuk çıkar. EBV'nun VCA, EA-D, EA-R ve EBNA kompleksine karşı oluşan antikorlar belirlenerek infeksiyon dönemi ile infeksiyonun serolojik tanısı konur (Tablo III). Serolojik tanı için akut dönem serumu yeterlidir. Ancak konfirmasyon için hastalığın başlamasından 1-2 ay sonra konvelesan dönem serumu da gerekebilir. Serum uzun süre çalışılmayacaksa -20C de saklanmalıdır.

BL: Burkitt lenfoma, NFK: Nazofaringiyal karsinom

İM'da, inkübasyon sürecinde EBV'na karşı çıkan IgM sınıfından antikorlar akut dönemin sonunda kaybolmaktadır. İM kliniğinin başlamasından itibaren 4-7 gün içinde olguların hepsinde virusa özgül IgM-VCA oluşmaktadır. Hastalığın akut döneminde IgG-VCA ve IgM-VCA antikorları bulunur, ancak 4-8 hafta içinde IgM-VCA kaybolur. IgG-VCA ise birkaç ay maksimum düzeyde, sonra biraz azalarak sabit düzeyde ömür boyu kalmaktadır. IgG-EA; akut dönemde yükselir, konvelesan dönemde azalır ve daha sonra kaybolur. Anti-VCA ve anti-EA antikorları, indirekt immünofloresan yöntemiyle gösterilmektedir. İnfekte hücrelerin sitoplazma ve çekirdeklerinin floresan ile boyanmasını sağlayan antikorlar anti-EA-D, floresanın sitoplazmada toplanmasını sağlayanlar ise anti-EA-R antikorlarıdır. İnfeksiyonun akut döneminde yükselen anti-EA-D antikorları hastalığın başlamasından 3-4 hafta sonra pik yapar ve 3-6 ay sonra kaybolur. İM'lu hastalarda anti-EA-R antikorları nadiren görülür. Anti-EA-R, hastalığın başlangıcından itibaren 2 hafta ile birkaç ay içinde çıkar ve anti-EA-D antikorların kaybolmasını takiben geçici aralıklarla 2 yıl kadar kalır. Anti-EBNA IgG, İM'lu hastaların hepsinde hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra çıkmaya başlar. Konvelesan döneme kadar bu antikorun belirlemek zordur. Dominant antikor komponenti olan anti-EBNA-1 IgG, 6-12 ay sonra pik yapar ve ömür boyu kalır. Heterofil antikorlar İM'lu hastaların serumunda hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülmeye başlar. Heterofil antikor negatif hastalarda anti-EBNA tanı koydurucu bir göstergedir. Akut İM'lu hastalarda anti-EBNA-2

IgG antikorları da bulunur, fakat iyileşme döneminde azalarak devam eder. Raji hücreleri ile yapılan anti-kompleman immünofloresan testinde, akut dönem serumlarda anti-EBNA antikorları nadiren pozitifdir. Hastalığın geç döneminde EBV'na karşı çıkan nötralizan antikorlar, hastalığın başlamasından 6-7 hafta sonra maksimum düzeye ulaşır ve ömür boyu kalır. Bu antikorların bulunması infeksiyonun geçirilmiş olduğunu gösterir. Konakta gp350 ve gp220 (gp85 değil) membran antijenlerine karşı nötralizan antikorlar oluşur. Nötralizan antikorların belirlenmesi zor olduğundan rutin olarak aranmamaktadır. Bütün İM'lu hastalarda, anti-EBNA antikorlarına paralel olarak hastalığın başlangıcından itibaren 3-4 hafta sonra, solubl antijene karşı kompleman bağlayan antikorlar (anti-S) çıkar ve hayat boyu kalır (9,16,17).

BL ve NFK'lu hastalarda IgG-VCA, sağlıklı kişilerden 8-10 kat daha yüksek titrelerde bulunur. NFK'lu hastalarda IgA-VCA titresi de yüksektir. BL'lı hastalarda anti-EA-R IgG ve anti-MA IgG antikorları, NFK'lu hastalarda ise anti-EA-D IgG ve anti-EA-D IgA antikorları yüksek titrede görülür. EBV'nun reaktivasyonu sırasında anti-EA antikorları orta düzeydedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda anti-EBNA antikor titreleri azalmakta ve nadiren kaybolmaktadır (9,18).

EBV pozitif *in vitro* lenfoid hücre dizilerinden P3HR-1 hücrelerinin %10-15'inde EBV bulunmaktadır. Bir haftalık kültürler, santrifüj edildikten sonra hücre üzerine 1 ml bovin serum albumin içeren PBS (phosphate buffered saline) konur ve ml de 106 hücre/ml bulunacak şekilde sulandırılır. Bu hücre süspansiyonundan 5-10 l bir lam üzerine damlatılarak havada kurutulur ve aseton ile tesbit edilir. Preparatlar -20C de kullanılıncaya kadar saklanır. EBV'nun VCA, EA-D, EA-R ve EBNA antijenlerine karşı antikorlar indirekt immünofloresan yöntemiyle araştırılır (5). Raji hücre dizisinde yalnız EBNA kompleksi pozitif, EA ve VCA negatifdir. Anti-EBNA araştırmak için, Raji hücreleri P3HR-1 hücrelerinde olduğu gibi hazırlanır ve tesbit edilir. EA pozitif Raji hücreleri, P3HR-1 hücre kültürü sıvısının ultrasantrifüji ile

elde edilen virusla infekte edilerek hazırlanır. Bazı hasta serumunda özgül olmayan anti-EBNA antikörlerin ayırımında EBV negatif B lenfosit hücre dizisi BJAB ve EBV negatif T lenfoid hücre dizisi MOLT-4 hücreleri kontrol olarak kullanılmaktadır.

İndirekt immüno Floresan testi için tesbit edilen hücrelerin üzerine hasta serumunun katlı dilusyonu ayrı ayrı damlatıldıktan sonra inkübe edilir. İnkübasyonu takiben yıkanır, üzerine fluorescein isothiocyanate (FITC) ile işaretli anti-human Ig damlatılır ve 30 dakika 37C de nemli ortamda inkübe edilir. P3HR-1 hücreleri, anti-VCA IgG, IgM, IgA antikörlerini; EA pozitif hücreler, anti-EA-D ve anti-EA-R antikörlerini gösterilmesinde kullanılır. Hasta serumunda anti-EBNA antikörlerini belirlemek için anti-kompleman immüno Floresan yöntemi daha duyarlıdır. Raji hücreleri hasta serumu ile inkübe edilir, 30 dakika sonra EBV negatif insan komplemanı ve FITC ile işaretli anti-C3 anti-serum (FITC-anti-1C/1A) eklenir. Nemli ortamda inkübasyonu takiben yıkanan preparatlar UV-floresan mikroskopunda incelenir. EBV ile infekte hücre çekirdeklerin floresanla boyanması hasta serumunda anti-EBNA'nın pozitif olduğunu gösterir (5). EBV infeksiyonların serolojik tanısında ELISA (enzyme linked immosorbent assay)'de uygulanmaktadır.

Epidemiyoloji

EBV, tükürük ve boğaz salgısıyla çıkarılmakta ve yakın temasla, kanla veya kontamine eşyalarla kişiden kişiye bulaşmaktadır. Yakın temasla sık bulaştığı için İM'a öpüşme hastalığı (kissing disease) da denilmektedir. İM, kötü hijyen altında ve kalabalık bölgelerde yaşayan insanların yaşamının ilk yıllarında, en çok blüç çağında ve daha küçük çocuklarda genellikle subklinik olarak

görülmektedir. Heterofil antikörler, cinsiyet ayrımı olmaksızın 4 yaşın üzerindeki kişilerin %90'ında bulunmaktadır. İM; okul ve askeri birliklerde daha yaygındır. EBV infeksiyonunun aile içi geçişi sıktır. Bu virusun latent infeksiyonu sırasında görülen tip 1 (EBV-A) ve tip 2 (EBV-B)'nin serolojileri birbirlerine benzemekle birlikte viral genleri farklıdır. Her iki tip EBV'nun epidemiyolojik dağılımı aynıdır. İM bütün dünyada yaygın olup genellikle 15-20 yaş grubunda, BL ise Orta Afrika ve Yeni Gine'de çocuklarda görülmektedir. NFK, daha çok Güney Doğu Asya'da yaşayan Çin'li erkekler arasında rastlanmaktadır (7,9).

Tedavi, Korunma ve Kontrol

EBV infeksiyonların tedavisinde uygulanacak antiviral ajanlar sınırlıdır. İM'un özgül bir tedavisi yoktur. Fosfonoasetik asit, adenin arabinozid, asiklovir, desiklovir, sorivudine, alfa/gamma interferon EBV replikasyonunu *in vitro* olarak durdurmaktadır. Parenteral veya oral olarak kullanılan asiklovir, İM'da virusun orofarinksten yayılmasını önlediği bildirilmektedir (16).

EBV içeren hücre dizilerinden inaktif virus aşısı hazırlanması ve EBV infeksiyonlarına karşı asker ve okul çağı çocuklar gibi yüksek risk taşıyan duyarlı kişilerin bağışıklanması önerilmiştir. Ancak, EBV'nun onkojenik bir virus olması nedeniyle üzerinde fazla durulmamıştır. Virusun kılıf glikoproteinlerine (gp340/220) karşı oluşan antikörler, virus içeren hücrelerin membran reseptörlerine bağlanarak virusu nötralize etmektedir. B95-8 hücrelerin membranından hazırlanan gp340/220 içeren aşı, maymunlara uygulanarak lenfomadan korunduğu bildirilmiştir (20). Rekombinant DNA teknolojisiyle aşı çalışmaları vardır. Uygulanılan bir bağışıklama yolu henüz yoktur.

KANAKLAR

1. Epstein MA, Barr YM, Achong BG. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1964; i:252-253.
2. Henle G and Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol*, 1966; 91:1248-1256.
3. Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF, et al. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci.(USA)*, 1966; 56:1699-1704.
4. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Brit J Surgery*, 1958; 46:218-223.
5. Özbal Y, Sutton RNP. Epstein-Barr virus and Fibroblast culture: I. The interaction of human fibroblast cultures with Epstein-Barr virus. *Med Bull Ist* 1977; 10:79-97.
6. Epstein MA, Achong BG (eds). *The Epstein-Barr virus*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
7. Lennette ET. Epstein-Barr virus. Murray, Baron, Pfaller, Tenover and Tenover (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. ASM Press, Washington, 1995, p 905-10.
8. Thomas JA, Hotchin NA, Allday MJ. Immunohistology of Epstein-Barr virus transformation-associated antigens in B-cell disorders from immunocompromised individuals. *Transplantation*, 1990; 49:944-53.
9. Crawford DH. Epstein-Barr virus. AJ Zuckerman, JE. Banatvala, JR Pattison (eds), *Principles and Practice of Clinical Virology* 3th ed., Wiley, 1994, pp109-134.
10. Özbal Y. The etiology of Burkitt's lymphoma and other malignant disease, *Med Bull Ist* 1979; 12:118.
11. Özbal Y, Uzunalimoğlu Ö. The etiological role of Epstein-Barr virus (EBV) in Mediterranean type lymphoma (MTL), *Proc Int Inf Dis (Ed.Luigi Pozzi,Rome)*, 1984, p 22.
12. Drucker JL, Smiley L. Herpes viruses. Joklik, Willett, Amos ad Wilfert (eds) *Zinsser Microbiology*, 20th ed, Appleton & Lange, Ca. 1992, p 963-4.
13. Countryman J, Jenson H, Seibl R, Wolf H, Miller G. Polymorphic Proteins Encoded within BZLF1 of Defective and Standard Epstein-Barr Viruses Disrupt Latency, *J.Virology*, 1987; 61 (12): 3672-3679.
14. Zhang CX, Decaussin G, Daillie J, Ooka T. Altered Expression of Two Epstein-Barr Virus Early Genes Localized in Bam HI-A in nonproducer Raji Cells. *J.Virology*, 1988; 62 (6):1862-1869.
15. Jenson HB, Grant GM, Ench Y, Heard P, Thoma CA, Hilsenbeck SG, Moyer MP. Immunofluorescence Microscopy and Flow Cytometry Characterization of Chemical Induction of Latent Epstein-Barr Virus. *Clinical and Diagnostic Lab.Immunology*, 1988; 5 (1):91-97.
16. Schooley RT. Epstein-Barr virus (Infectious Mononucleosis), Mandell, Bennet and Dolin (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, Churchill Livingstone, New York, 1995,p1364-77.
17. Lennette ET, Rymo L, Yadav M, Macucci G, Merk K, Timar L, Klein G. Disease-related differences in antibody patterns against EBV-encoded nuclear antigens EBNA-1, EBNA-2 and EBNA-6. *Eur J Cancer*, 1993; 29:1584-9.
18. Andiman W, Gradoville, Heston L. Use of cloned probes to detect Epstein-Barr viral DNA in tissues of patients with neoplastic and lenfoproliferative disease. *J Infect Dis*. 1993;148:967.
19. Murray RJ, Kurilla MG, Brooks JM. Identification of target antigens for the human cytotoxic T cell response to Epstein-Barr (EBV): Implications for the immune control of EBV-positive malignancies. *J Exp Med*, 1992;76:157-68.
20. Morgan AJ, Finerty S, Lougren K, Scillion FT, Morelin B. Prevention of Epstein-Barr (EB) virus-induced lymphoma in cotton top tamarins by vaccination with the EB virus envelope glycoprotein gp340 incorporated into immune-stimulating complex. *J General Virology*, 1988; 69:2093-96.