

## EBV Serolojik Tanısında Atipik Profil Sorunu

### Atypical Profile Problem in Serological Diagnosis of EBV

Fatma Kamer VARICI BALCI<sup>1</sup>, Özgen Alpay ÖZBEK<sup>1</sup>, Ayça Arzu SAYINER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İzmir.

<sup>1</sup> Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Discipline of Virology, Izmir, Turkey.

\* Bu çalışma XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2016, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 15.05.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 18.08.2017

#### ÖZ

Epstein-Barr virüsü (EBV), enfeksiyöz mononükleoz etkeni olup ayrıca Burkitt lenfoma, nazofarengeal karsinoma ve transplantasyon sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkilidir. Virüsün tanısında sıklıkla özgül antikorların arandığı serolojik testler birlikte kullanılmaktadır. Üç test (VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-1 IgG) yardımıyla virüsle karşılaşmanın olup olmadığı, akut veya geçirilmiş enfeksiyon varlığı saptanabilmektedir. Ancak, bazen atipik serolojik profillerin saptanması bu sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada, EBV enfeksiyonu ön tanısı almış hastalardan elde edilen serumlarda serolojik profillerin incelenmesi ve karşılaşılan atipik profillerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında EBV enfeksiyon tanısı şüphesiyle Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderilen 2749 serum örneğinin VCA-IgM, VCA-IgG ve EBNA-1 IgG test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Atipik serolojik profili olan ve iki veya daha fazla serum örneği çalışılmış olguların hasta dosyaları da ek olarak incelenmiştir. EBV VCA IgM ve EBV VCA IgG antikorları immüno floresan test (Euroimmun, Almanya), EBNA-1 IgG antikorları enzim immün yöntemleri kullanılarak (Euroimmun, Almanya) çalışılmıştır. Olgular rutin laboratuvar uygulamasında kullanılan üç parametreyle (VCA IgG, VCA IgM ve EBNA-1 IgG) EBV enfeksiyonu ile karşılaşmamış, akut enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon ve atipik serolojik profili olanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Değerlendirilen 2749 olgunun 1334 (%48.5)'ü kadın, 1415 (%51.5)'i erkek olup yaş ortalamaları 30 (< 1-89 yaş, median değeri: 27) olarak belirlenmiştir. Örneklerin dağılımına bakıldığında %72.5'i geçirilmiş EBV enfeksiyonu, %10.9'u EBV ile karşılaşmamış, %5.2'si primer enfeksiyon şeklinde olup %11.4 olguda atipik serolojik profil saptanmıştır. Atipik profiller değerlendirildiğinde, izole VCA IgG pozitifliği %7.9 hastada saptanarak en sık görülen patern olmuş, bunu %2.7 olguda üç testin birlikte pozitifliği, %0.8 olguda da izole EBNA-1 IgG pozitifliği izlemiştir. Geçirilmiş EBV enfeksiyonu oranı %72.5 olup Türkiye'de daha önce yapılmış seroprevalans çalışmalarında %70-99.4 olarak saptanmış seropozitiflik sonuçlarıyla uyumlu olduğu

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Fatma Kamer Varıcı Balcı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340 Balçova/İzmir, Türkiye.

**Tel (Phone):** +90 232 412 4501, **E-posta (E-mail):** varicikamer@yahoo.com

gözenmiştir. Atipik profil oranı %11.4 olarak saptanmış ve İzmir’de yapılmış diğer bir üniversite hastanesi verisi olan %15 değerine yakın bulunmuştur. Atipik profile sahip olguların yaklaşık üçte birinde immün bozukluk olduğu ve yapılan izlemde yaklaşık yarısının aydınlatılabildiği tespit edilmiştir. Bu çalışma, atipik profillerin yorumu açısından klinik tanı ve serolojik izlemin önemli olduğunu işaret etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Epstein-Barr virüsü; EBV serolojisi; EBV atipik profiler.

## ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) is the causative agent of infectious mononucleosis. Burkitt’s lymphoma, nasopharyngeal carcinoma and post-transplant lymphoproliferative diseases are also associated with EBV. Diagnosis is frequently based on detection of specific antibodies. Using three parameters (anti VCA-IgM, anti VCA-IgG and anti EBNA-1 IgG), it is possible to define infection status and diagnose acute or past infection. However, sometimes the detection of atypical serological profiles makes it difficult to interpret these results. This study aims to evaluate the serological profiles of patient sera suspected of EBV infection and to determine atypical profiles. Sera of 2749 patients were analyzed between January 2014 and August 2016, in the Dokuz Eylül University Hospital Central Laboratory and evaluated retrospectively. Serum samples were tested for EBV VCA IgM and EBV VCA IgG antibodies with immunofluorescence test (Euroimmun, Germany), EBNA-1 IgG antibodies with enzyme immunoassay (Euroimmun, Germany). Medical files of the patients with two or more samples and have an atypical profile were reviewed. Patients were grouped as no EBV infection, acute infection, past infection and atypical serologic profile according to three routine laboratory assays (VCA IgG, VCA IgM and EBNA-1 IgG). Out of 2794 subjects 1334 (48.5%) were female and 1415 (51.5%) were male, with mean age 30 (< 1-89 years, median value: 27). The distribution of the results was; 72.5% past infection, 10.9% absence of EBV infection and 5.2% acute infection and 11.4% showed atypical serologic profile. Among the atypical profiles, isolated VCA-IgG positivity was the most frequent pattern detected in 7.9% which is followed by 2.7% of the cases with all three markers positive and 0.8% with isolated EBNA-1 IgG positivity. Of the patients, 72.5% were seropositive for EBV and this result is consistent with the seroprevalence studies previously conducted in Turkey. The rate of atypical profiles was 11.4% which is close to the result (15%) of another study performed in Izmir. Nearly one third of the patients with atypical serological profile had an immune disorder and it was possible to reach a conclusion only among half of the patients during serological follow-up. This study points out that clinical diagnosis and serologic follow-up is important for the interpretation of the atypical profiles.

**Keywords:** Epstein-Barr virus; EBV serology; EBV atypical profile.

## GİRİŞ

Enfeksiyöz mononükleoz etkeni olan Epstein-Barr virüsü (EBV), Burkitt lenfoma, nazofarengeal karsinom, Hodgkin hastalığı ve transplantasyon sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkilidir. Dünyada erişkinde EBV’ye karşı antikor oluşumu yaklaşık %90 oranında saptanmaktadır<sup>1,2</sup>. Türkiye’de yetişkin yaş grubunda seropozitiflik %70-99.4 arasında bildirilmektedir<sup>3-6</sup>. Akut enfeksiyon genellikle sağlıklı çocuklarda asemptomatik, immün kompetan bireylerde ve genç yetişkinlerde %30-50 enfeksiyöz mononükleoz olarak kendini göstermektedir<sup>2</sup>.

EBV enfeksiyonunun özgül antijen-antikor saptamaya dayalı serolojik tanısında immün floresan (IFA), enzim immün yöntemi (EIA), immünoblot (IB) gibi çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir. Bunların arasında IFAT yöntemi genellikle altın standart kabul edilmekle birlikte, yöntem deneyimli personel gerektirmesi, değerlendirmenin subjektif olması ve

**Tablo 1.** EBV Enfeksiyonunda Serolojik Profiller ve Yorumları<sup>2</sup>

| Anti-EBV antikorları |         |            | Değerlendirme                                  |
|----------------------|---------|------------|------------------------------------------------|
| VCA IgM              | VCA IgG | EBNA-1 IgG |                                                |
| Negatif              | Negatif | Negatif    | EBV enfeksiyonu ile karşılaşmamış              |
| Pozitif              | Negatif | Negatif    | Akut enfeksiyon erken dönemi veya nonspesifik* |
| Pozitif              | Pozitif | Negatif    | Akut enfeksiyon                                |
| Negatif              | Pozitif | Pozitif    | Geçirilmiş enfeksiyon                          |
| Negatif              | Pozitif | Negatif    | Akut veya geçirilmiş enfeksiyon*               |
| Pozitif              | Pozitif | Pozitif    | Geç primer enfeksiyon veya reaktivasyon*       |
| Negatif              | Negatif | Pozitif    | Geçirilmiş enfeksiyon veya nonspesifik*        |

\* Atipik serolojik profil.

zaman alıcı olmasından dolayı zordur<sup>7-10</sup>. Ayrıca değerlendirmenin subjektif olmasından dolayı bazı araştırmacılar, immüno blot testlerini referans yöntem olarak kullanmanın gerektiğini savunmaktadır<sup>11</sup>.

EBV enfeksiyonu tanısında üç parametrenin kombinasyonu ile (VCA IgM, VCA IgG ve EBNA-1 IgG) primer akut enfeksiyon, geçirilmiş EBV enfeksiyonu ve enfeksiyon ile karşılaşmamış olguları ayırt etmek mümkün olmaktadır (Tablo 1). VCA IgM ve VCA IgG'nin EBNA-1 IgG yokluğunda birlikte bulunması akut enfeksiyonu gösterirken, VCA IgG ve EBNA-1 IgG'nin VCA IgM olmadan bulunması tipik bir geçirilmiş enfeksiyon profilini göstermektedir. Ancak, serolojik bulguları yorumlamak bazen zor olabilir. Örneğin, izole VCA IgG pozitifliğinin akut enfeksiyona mı yoksa geçirilmiş enfeksiyona mı ait olduğunu değerlendirmek güçtür. Üç parametrenin birlikte saptanması ise geç primer enfeksiyon veya reaktivasyonda ortaya çıkabilir. Bu sorunlu profilleri doğru yorumlamak amacıyla, IgG avidite, anti-EBV IgG ve IgM'nin immüno blot yöntemiyle saptanması, heterofil antikorlar, anti-EA (D) antikorları ya da viral genom testleri kullanılabilir<sup>2</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında EBV enfeksiyonu açısından tarama amaçlı gönderilen 2749 serum örneğinin test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. İki veya daha fazla örneği çalışılmış ve atipik izlem profili olan olguların hasta dosyaları ayrıca incelendi. EBV VCA IgM ve EBV VCA IgG antikorları IFA testi yöntemiyle (Euroimmun, Almanya), EBNA-1 IgG antikorları EIA yöntemi kullanılarak (Euroimmun, Almanya) çalışıldı. Bu süre içinde testler aynı ekip tarafından gerçekleştirilip, sonuçlar biri laboratuvar uzmanı olmak üzere en az iki kişi tarafından değerlendirildi. Olgular rutin laboratuvar uygulamasında kullanılan bu üç parametreyle (VCA IgG, VCA IgM ve EBNA-1 IgG) EBV enfeksiyonuyla karşılaşmamış,

akut enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon ve atipik serolojik profil olarak gruplandırıldı. Atipik serolojik profiller, izole VCA IgG pozitifliği, izole EBNA-1 IgG pozitifliği veya üç testin birlikte pozitifliği görülmesi şeklinde değerlendirildi. Test sonuçlarını yorumlama kriterleri Tablo I'de özetlendiği şekilde kullanıldı. Veri analizinde IBM SPSS 22 programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapıldı ve istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 2749 olgunun 1334 (%48.5)'ü kadın, 1415 (%51.5)'i erkek olup yaş ortalamaları 30 ( $< 1-89$  yaş, ortanca değer: 27) olarak tespit edilmiştir. Olguların %72.5'inde geçirilmiş enfeksiyon, %5.2'sinde akut enfeksiyon saptanırken, %10.9'unun EBV ile karşılaşmadığı belirlenmiştir. Atipik serolojik profil 314 (%11.4) olguda saptanmıştır. Atipik profile sahip hastaların 167 (%53.2)'si erkek, 147 (%46.8)'si kadın olup yaş ortalamaları 16 ( $< 1-85$  yaş, ortanca değer 24.3) olarak saptanmıştır. Atipik profil olarak, %7.9 (218/2749) izole VCA IgG pozitifliği; %2.7 (73/2749) üç testin (VCA IgM, VCA IgG ve EBNA-1 IgG) birlikte pozitifliği ve %0.8 (23/2749) izole EBNA-1 IgG pozitifliği saptanmıştır. Hematoloji/onkoloji, karaciğer/böbrek nakli, kök hücre nakli, hemodiyaliz bölümlerinden gelen hastalar immün bozukluğu olan hasta grubu olarak ele alınmış ve atipik profile sahip olguların %28'ini de immün bozukluğu olan hastalar oluşturmuştur. Atipik profili olmayan grupta da immün bozukluğu olan hasta oranı %26.7 bulunmuş ve iki grup arasında ki-kare testiyle ( $p > 0.05$ ) anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İzole VCA IgG pozitifliği saptanan hastaların %26 (57/218)'sini ( $< 1-76$  yaş, ortalama yaş 33), üçlü pozitifliğin görüldüğü hastaların %29 (21/73)'ünü ( $< 1-72$  yaş, ortalama yaş 34.2), izole EBNA-1 IgG pozitifliğinin görüldüğü hastaların ise %44 (10/23)'ünü (4-70 yaş, ortalama yaş 35) immün bozukluğu olan hasta grubu oluşturmuştur. İzole EBNA-1 IgG pozitifliğinin diğerlerine göre anlamlı olarak immün bozukluğu olan grupla ilişkili olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

Birden çok örnekle izlemi olan ve herhangi bir aşamada atipik profil saptanan 25 hasta ayrıca değerlendirilmiştir (Tablo II). Çoğunluğunu (%71.4) hematoloji/onkoloji hastalarının oluşturduğu belirlenmiştir. İzlemde, 25 kişinin 12'sinde sahip oldukları atipik profillerin değiştiği saptanmıştır. Serolojik değerlendirme 11 olguda geçirilmiş enfeksiyon ve bir olguda akut enfeksiyon şeklinde sonuçlanmıştır. Kalan 13 hastanın atipik serolojik profilleri izlemde de devam etmiştir. Atipik serolojik profile sahip gruptaki ( $n = 25$ ) hastaların bulguları detaylı araştırıldığına ilk incelemede:

**a. İzole VCA IgG pozitifliği** saptanmış altı hastanın, 2-19 aylık izlemde dört tanesi izole VCA IgG pozitifliği şeklinde devam etmiş, biri 4 ay sonra EBV VCA IgG ve EBNA-1 IgG pozitifliğiyle geçirilmiş enfeksiyon, biri de 2 ay sonra EBV VCA IgM ve IgG pozitifliği nedeniyle akut enfeksiyon/reaktivasyon şeklinde yorumlanmıştır.

**b. Üç antikorun birlikte pozitifliği** saptanan 10 hastanın, 11 gün-5 ay izlem sonrasında dokuz EBV VCA IgG, EBNA-1 IgG pozitifliği ile geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bu

**Tablo II. Takibinde Atipik Profil Saptanan Olgular (n= 25)**

| İlk inceleme                                                             | İzlem sonucu saptanan atipik profil                                 | İzlem süresi | Yaş       | Klinik tanı                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İzole VCA IgG (s= 6)</b>                                              | İzole VCA IgG (s= 4)                                                | 2-19 ay      | 3-44 yaş  | Trioit malign neoplazmi (n= 1), akut lenfoblastik lösemi (n= 1), non-Hodgkin lenfoma (n= 1), yok (n= 1)                      |
|                                                                          | Geçirilmiş enfeksiyon (n= 1)                                        | 4 ay         | 42 yaş    | Miyeloproliferatif hastalık (n= 1)                                                                                           |
|                                                                          | Akut enfeksiyon / reaktivasyon (n= 1)                               | 2 ay         | 6 yaş     | Lenfoid lösemi (n= 1)                                                                                                        |
| <b>EBV VCA IgM, VCA IgG, EBNA-1 IgG'nin birlikte pozitifliği (n= 10)</b> | Geçirilmiş enfeksiyon (n= 9)                                        | 11 gün-5 ay  | 12-67 yaş | Miyelodisplastik sendrom (n= 3), talasemi taşıyıcılığı (n= 1), multipl miyeloma (n= 1), karaciğer fibrozu (n= 1), yok (n= 3) |
|                                                                          | Üç antikorun birlikte pozitifliği (n= 1)                            | 2 ay         | 6 yaş     | Non-Hodgkin lenfoma (n= 1)                                                                                                   |
| <b>EBV ile karşılaşmamış (n= 2)</b>                                      | İzole VCA IgG (n= 2)                                                | 7-9 ay       | 2-17 yaş  | Yok (n= 2)                                                                                                                   |
| <b>Geçirilmiş enfeksiyon (n= 7)</b>                                      | İzole VCA IgG (n= 3)                                                | 3-13 ay      | 3-25 yaş  | Akut miyeloid lösemi (n= 1), Fanconi aplastik anemisi (n= 1), Langerhans hücre histiyositozu (n= 1)                          |
|                                                                          | İzole EBNA-1 IgG pozitifliği (n= 2)                                 | 15 gün-3 ay  | 4-47 yaş  | Mitokondriyal hastalık (n= 1), böbrek nakli (n= 1)                                                                           |
|                                                                          | Üç antikorun birlikte pozitifliği (n= 1)                            | 3 ay         | 16 yaş    | Lenfoid lösemi (n= 1)                                                                                                        |
|                                                                          | Geçirilmiş enfeksiyon ≥ İzole VCA IgG ≥geçirilmiş enfeksiyon (n= 1) | 22 ay        | 25 yaş    | Akut miyeloid lösemi (n= 1)                                                                                                  |

dokuz hasta için ilk incelemedeki serolojik profil, primer enfeksiyonun geç dönemi olarak yorumlanmıştır. Bir hastada 2 ay sonra da üçlü antikor pozitifliğinin devam etmekte olduğu görülmüştür.

**c. Her üç antikoru da negatif olan iki olgunun ikisinde 7 ila 9 ay sonrasında profil izole VCA IgG şekline dönmüştür.**

**d. Geçirilmiş enfeksiyon şeklinde değerlendirilen yedi hastanın izleminde değişiklikler saptanmıştır:**

- Üç olguda, 3-13 aylık izlemde EBNA-1 IgG kaybolarak izole VCA IgG pozitifliği devam etmiştir.
- İki olguda 15 gün-3 aylık izlemde VCA IgG kaybolarak izole EBNA-1 IgG pozitifliği saptanmıştır.
- Bir olguda 3 ay sonra VCA IgM pozitifliği eklenerek her üç antikorun birlikte pozitifliği belirlenmiştir.
- Bir olguda 22 ay içinde önce izole VCA IgG pozitifliği, daha sonra yeniden EBV VCA IgG ve EBNA-1 IgG pozitifliği saptanmıştır.

e. İzole VCA IgG'li olguların %83'ünü, her üç antikorun birlikte pozitif olduğu olguların %70'ini, geçirilmiş enfeksiyon paterni olup da sonrasında farklı atipik profil görülen hastaların %100'ünü immün bozukluğu olan hastaların oluşturduğu görülmüştür (Tablo II).

## TARTIŞMA

EBV enfeksiyonunun serolojik tanısında karşılaşılan atipik profillerin yorumu açısından klinik tanı ve serolojik izlem önemlidir. Ayrıca IgG aviditesi gibi ek testler uygulanarak hasta açısından bazı serolojik problemleri çözmek mümkün olabilmektedir. İzole VCA IgG varlığında veya EBNA-1 IgG, VCA IgG ve VCA IgM'nin birlikte pozitifliğinde düşük avidite akut enfeksiyonu; yüksek avidite ise geçirilmiş enfeksiyon veya reaktivasyonu göstermektedir<sup>2,11</sup>.

Retrospektif olarak yaptığımız bu değerlendirmede atipik EBV profil oranımız %11.4 olarak saptanmış ve İzmir'de yapılmış diğer bir üniversite hastanesi verisi olan %15 değerine yakın bulunmuştur<sup>3</sup>. Klutts ve arkadaşları<sup>12</sup>, atipik profil oranını farklı EIA yöntemleriyle %10.1 olarak saptamışlar ve ek bir test kullanılarak multipleks "bead assay" yöntemiyle bu oranı %7.7 seviyesine indirmişlerdir.

Antikor yanıtındaki sorunlar nedeniyle immün bozukluğu olan hastalar ayrıca değerlendirilmiş ancak atipik profile sahip olgular ile tüm grup karşılaştırıldığında immün yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak tek başına EBNA-1 IgG pozitifliğinin yaklaşık olarak yarısında immün bozukluğu olan olguların varlığı dikkat çekmiştir.

Farklı zamanlarda birden çok örnek ile izlemi olan ve herhangi bir aşamada atipik profili saptanan 25 hastanın yaklaşık yarısında atipik serolojik profilin takipte de devam ettiği belirlenmiştir. Bu hastaların çoğunluğunun (%71.4) hematoloji/onkoloji hasta grubundan olduğu gözlenmiştir. Bu olguların hasta dosyaları incelendiğinde kan transfüzyonu yapıldığına dair veriye ulaşılamamıştır. İzole VCA IgG'li olguların %83'ünü, her üç antikorun birlikte pozitif olduğu olguların %70'ini, geçirilmiş enfeksiyonu olup da sonrasında farklı atipik profil görülen hastaların %100'ünün immünolojik açıdan bozuklukları olan hastaların oluşturduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında özellikle hematoloji/onkoloji hastalarında rutin incelemelerde atipik profilin çok sık görülebildiği söylenebilir.

VCA IgM genellikle VCA IgG ile aynı zamanda ortaya çıkmakta, IgM birkaç hafta sonra kaybolurken VCA IgG bireylerde ömür boyu pozitif kalmaktadır. İzole VCA IgG pozitif-

**Tablo III. Atipik EBV Profillerinin Olası Nedenleri ve İleri İnceleme Önerileri<sup>2</sup>**

| Atipik profil                                                  | Olası nedenler                                                                                                             | İleri inceleme                                                                |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İzole VCA IgG pozitifliği</b>                               | EBV VCA IgM üretilmemiş olabilir                                                                                           | IgG immüno blot                                                               |
|                                                                | EBV VCA IgM'nin kanda bulunma süresi çok kısadır veya düşük konsantrasyonda olabilir (yalancı negatiflik)                  | VCA IgG avidite<br>EBV DNA'nın araştırılması                                  |
|                                                                | EBV VCA IgM, VCA IgG'den 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir                                                                  | Heterofil antikor testleri<br>Testlerin 30 gün sonra tekrarı                  |
|                                                                | Geçirilmiş enfeksiyonların %5'inde EBNA-1 IgG üretilmeyebilir veya saptama sınırının altında olabilir (yalancı negatiflik) | Anti-EA (D) IgG                                                               |
|                                                                | İmmün yetmezlikli hastada var olan EBNA-1 IgG antikorları zamanla kaybolabilir                                             |                                                                               |
| <b>EBNA-1 IgG, VCA IgG ve VCA IgM'nin birlikte pozitifliği</b> | VCA IgM akut enfeksiyondan sonra birkaç ay daha pozitif kalabilir                                                          | VCA IgG avidite<br>IgM immüno blot                                            |
|                                                                | EBV reaktivasyonunda VCA IgM ortaya çıkabilir                                                                              | Anti-EA (D) IgG                                                               |
|                                                                | VCA IgM'nin persistan olduğu primer enfeksiyon                                                                             | Heterofil antikor testleri<br>EBV DNA'nın araştırılması                       |
|                                                                | EBNA-1 IgG'nin yeni oluştuğu primer enfeksiyonun geç dönemi                                                                | Parvovirüs IgM ve CMV IgM bakılması                                           |
|                                                                | CMV, parvovirüs B19, <i>Toxoplasma gondii</i> , HAV, HIV enfeksiyonları boyunca VCA IgM'de yalancı pozitiflikler           |                                                                               |
| <b>İzole EBNA-1 IgG pozitifliği</b>                            | Geçirilmiş enfeksiyonda VCA IgG kaybı                                                                                      | Anti-EA(D)<br>IgG immüno blot<br>Heterofil antikor testleri<br>Anti-EA(D) IgG |

liğinin olası nedenleri Tablo III'te özetlenmiştir. Bu antikor sıklıkla geçirilmiş enfeksiyona bağlı olarak saptanmaktadır. Özellikle immün baskılanmış olgularda izole VCA IgG pozitifliğinin görülebileceği De Paschale ve arkadaşlarının<sup>2</sup> araştırmasının kaynak olarak kullanıldığı Tablo III'te vurgulanmıştır.

Çalışmamızda izole VCA IgG pozitifliği oranımız yaklaşık %8 ile diğer yayınlarda verilen oranların üstünde (%1.7-7.3) saptanmıştır<sup>1,3,13,14</sup>. Bu paternin sıklığının yaşla arttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. De Paschale ve arkadaşlarının<sup>1</sup> araştırmasında VCA IgG prevalansı 1-10 yaş aralığında %4.5, 60 yaş üstünde %9 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar, bu olguların %81'inin geçirilmiş enfeksiyon, %19'unun primer enfeksiyon grubunda olduğunu saptamışlardır. Klutts ve arkadaşlarının<sup>13</sup> araştırmasında ise izole VCA IgG oranı %2.4 olarak saptanmış ve bunların %66'sının geçirilmiş enfeksiyona bağlı olduğu gösterilmiştir.

VCA IgM, akut enfeksiyon göstergesi olmakla birlikte, aylarca pozitif kalabilmekte ve EBNA-1 IgG'nin yeni olduğu dönemde (primer enfeksiyonun geç dönemi) pozitiflik sürebilmektedir (Tablo III). CMV, parvovirüs B19, *Toxoplasma gondii*, HAV, HIV enfeksiyonları sırasında da VCA IgM'de yalancı pozitiflikler görülebilmektedir<sup>2</sup>.

EBV VCA IgM, VCA IgG, EBNA-1 IgG'nin birlikte (üçlü olarak) pozitifliği laboratuvarımızda %2.7 olarak saptanmıştır. Bu oran yapılmış çeşitli yayınlarda %1.6-5 arasında bildirilmiştir<sup>1,3,14</sup>. Üçlü pozitifliklerde sorunlu serolojik profilin geç primer enfeksiyon mu reaktivasyon mu olduğunu anlamak için heterofil antikor tayini ve IgG avidite testi öneren kaynaklar bulunmaktadır<sup>15</sup>. Yalancı pozitif reaksiyon nedenleri açısından değerlendirildiğinde çalışmamızdaki hastalardan eş zamanlı istenilen CMV IgM antikorları negatif olarak saptanmıştır. Olgular, romatoid faktör açısından taranmamıştır.

EBNA-1 IgG klinik bulguların başlangıcından 3-4 hafta sonra pozitifleşmektedir. İmmün baskılanmış hastalarda ise geçirilmiş enfeksiyonda VCA IgG antikorları persistan kalırken EBNA-1 IgG antikorlarının saptanmama olasılığı bulunmaktadır<sup>2,16</sup>.

Çalışmamızda izole EBNA-1 IgG pozitifliği %0.8 ile diğer yayınlardaki oranlardan (%1.4-5.3) daha düşük bulunmuştur<sup>3,7,13</sup>. Yöntemsel ve/veya popülasyon farklılıkları sonuçları etkileyebilmektedir. Kaynak çalışmalardan biri İzmir'de benzer bir popülasyonda yapılmış ve her üç EBV testi ELFA yöntemi ile çalışılmıştır<sup>3</sup>. Diğer kaynak ise İspanya'da ve EIA yöntemi kullanılarak yapılmış bir çalışmadır<sup>7</sup>. Kluts ve arkadaşlarının<sup>13</sup> yaptıkları çalışmada bu profil %1.4 olarak saptanmış, bu profile sahip hastaların yarısında geçirilmiş enfeksiyon tanımlansa da diğer yarısında sınıflandırılamamıştır.

Özetle, bu çalışmada tek merkezde 2.5 yıllık dönemde 2749 örnek sonucu EBV enfeksiyonu açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Geçirilmiş EBV enfeksiyon oranı %72.5 olup Türkiye'de yapılmış seroprevalans çalışmalarıyla uyumlu olarak tespit edilmiştir<sup>3-6</sup>. Atipik serolojik profil oranımız %11.4 olarak saptanmış ve İzmir'de benzer bir popülasyonda yapılmış diğer bir üniversite hastanesi verisi olan %15 değerine yakın bulunmuştur<sup>3</sup>. Atipik profillerin dağılımında yöntemsel farklar ve/veya popülasyon farklılıkları sonuçları etkileyebilmektedir. Testlerin aynı ekip tarafından çalışılması ve sonuçların en az iki kişi tarafından değerlendirilmesi IFA yönteminin kullanıldığı bu çalışmanın kuvvetli yönünü oluşturmaktadır. Atipik profillerin yorumu açısından ek testler, klinik tanı ve serolojik izlem önemlidir. Ek testlerin kullanımı rutin uygulamada mümkün olamamış ve bu çalışmadaki kısıtlılık olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda izlemi olan atipik profilili olguların sayısı az olmakla birlikte, yaklaşık yarısında izlem ile tanıya varılabildiği gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Mirri P, Viganò EF, Clerici P. Seroepidemiology of EBV and interpretation of the "isolated VCA IgG" pattern. J Med Virol 2009; 81(2): 325-31.
2. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol 2012; 1(1): 31-43.

3. 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 Derg* 2014; 53(3): 119-23.
4. Aydemir Ş, Erensoy S. Epstein-Barr virüsün seroprevalansı: Bir alan çalışması. *İnfek Derg* 1999; 3(13): 275-80.
5. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein Barr Virüs (Lymphocryptovirus, HHV-4), pp: 1672-9. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2008, 2. Cilt, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
6. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virüs antikorlarının araştırılması. *İnfek Derg* 2005; 19(4): 453-6.
7. García T, Tormo N, Gimeno C, Navarro D. Assessment of Epstein-Barr virus (EBV) serostatus by enzyme immunoassays: plausibility of the isolated EBNA-1 IgG positive serological profile. *J Infect* 2008; 57(4): 351-3.
8. Buisson M, Fleurent B, Mak M, et al. Novel immunoblot assay using four recombinant antigens for diagnosis of Epstein-Barr virus primary infection and reactivation. *J Clin Microbiol* 1999; 37(8): 2709-14.
9. Koçoğlu M.S, Taş T, Mengeloğlu F.Z, Özsoy Ş, Bucak Ö. Evaluation of 4 methods for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection using an immunofluorescence assay as the reference method. *Turk J Med Sci* 2014; 44(6): 914-9.
10. Koidl C, Riedl R, Schweighofer B, Fett S, Bozic M, Marth E. Performance of new enzyme-linked fluorescent assays for detection of Epstein-Barr virus specific antibodies in routine diagnostics. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123(7-8): 230-4.
11. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol* 2004; 42(8): 3381-7.
12. Klutts JS, Liao S, Dunne WM, Gronowski AM. Evaluation of a multiplexed bead assay for assessment of Epstein Barr virus immunologic status. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11): 4996-5000.
13. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3204-10.
14. Lupo J, Germe R, Semenova T, Buisson M, Seigneurin JM, Morand P. Performance of two commercially available automated immunoassays for the determination of Epstein-Barr virus serological status. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(6): 929-34.
15. Nystad TW, Myrmet H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2007; 38(4): 292-7.
16. Corrales I, Giménez E, Navarro D. Evaluation of the Architect Epstein-Barr Virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgG, VCA IgM, and EBV nuclear antigen 1 IgG chemiluminescent immunoassays for detection of EBV antibodies and categorization of EBV infection status using immunofluorescence assays as the reference method. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21(5): 684-8.