

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE
BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU



DA EBV POZİTİFLİĞİ VAR, NE YAPALIM?

Dr. Sibel YILDIZ KAYA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

EPSTEIN-BARR VIRÜSÜ (EBV)

- Epstein-Barr virüsü
- Herpesviridae ailesi
- Gama-1 herpesvirüs
- Human Herpes Virüs 4 (HHV-4)

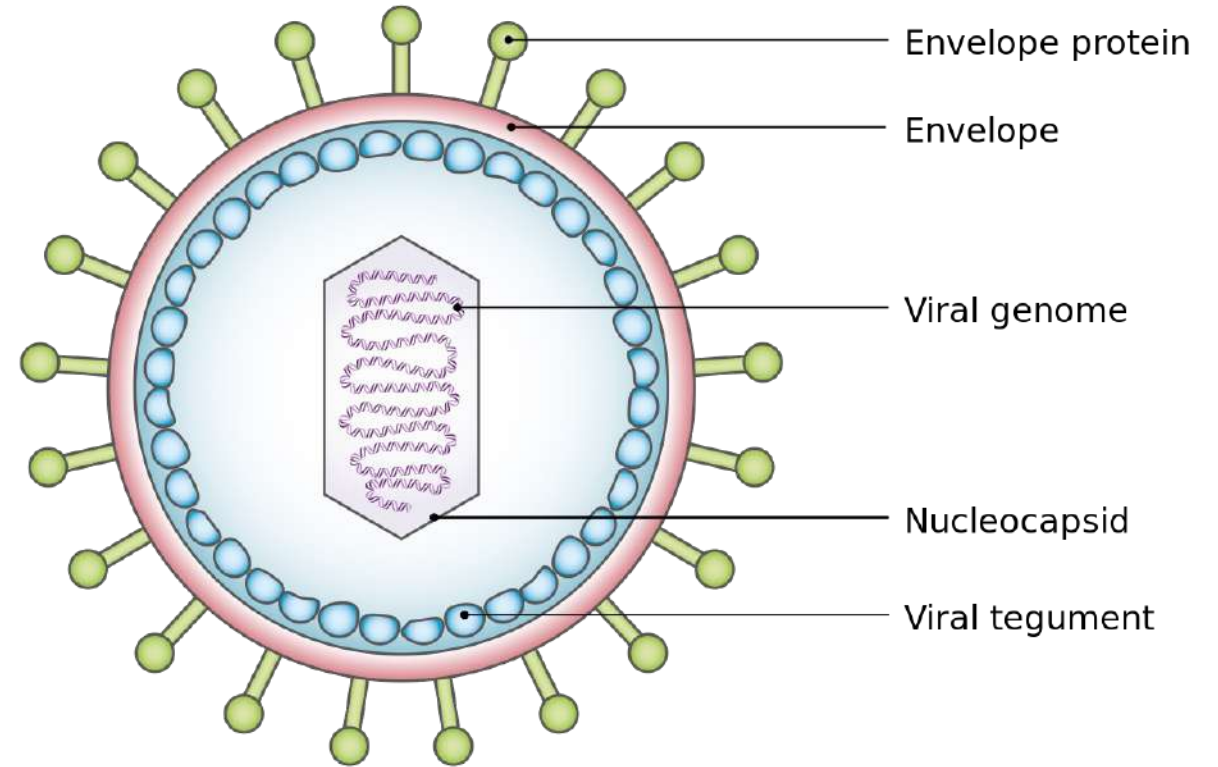
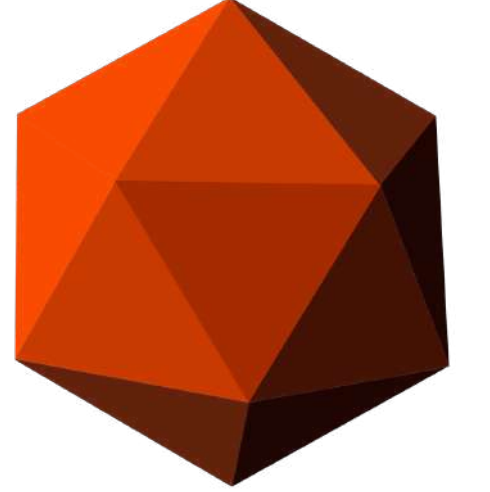
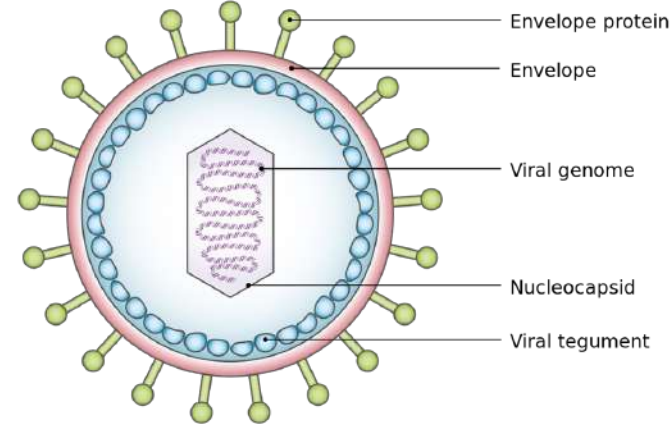


TABLE 1 - *Taxonomic structure of human viruses belonging to the Herpesviridae Family*

<i>Subfamily</i>	<i>Genus</i>	<i>Species</i>	<i>Common name</i>
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Human herpesvirus 1	Herpes simplex virus 1
		Human herpesvirus 2	Herpes simplex virus 2
	Varicellovirus	Human herpesvirus 3	Varicella-zostervirus
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Human herpesvirus 5	Cytomegalovirus
	Roseolovirus	Human herpesvirus 6 Human herpesvirus 7	- -
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Human herpesvirus 4	Epstein-Barr virus
	Rhadinovirus	Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma associated herpesvirus

EBV

- Epstein-Barr virüsü
- Herpesviridae ailesi
- Gama-1 herpesvirüstür
- Human Herpes Virüs 4 (HHV-4)
- Çift sarmallı bir DNA virüsü
- İkosahedral yapıda



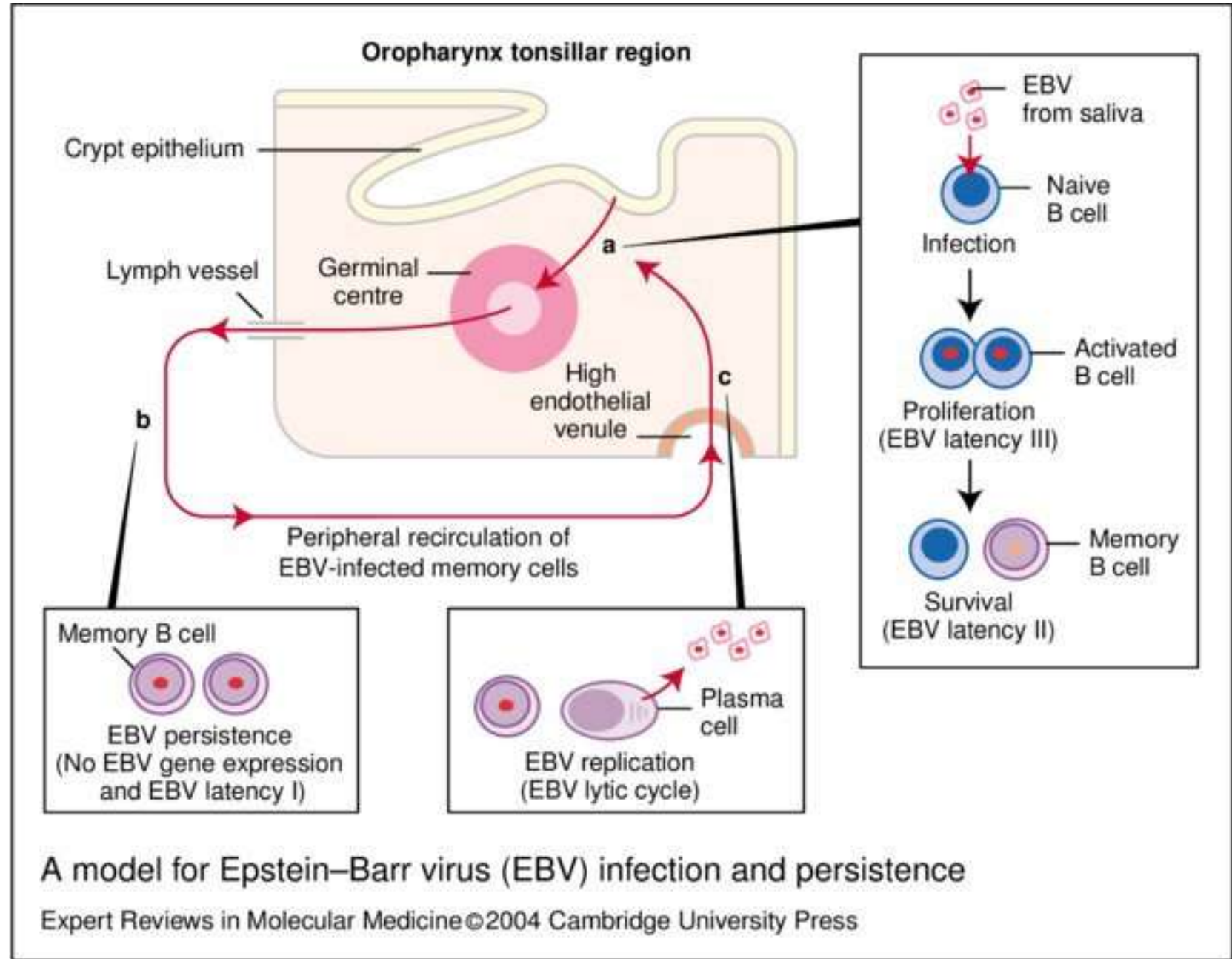
Geometride bir ikosahedron, 20 yüzü olan bir çokyüzlüdür.

Adı Antik Yunanca εἴκοσι 'yirmi' ve ἔδρα 'koltuk' kelimelerinden gelmektedir.

EBV

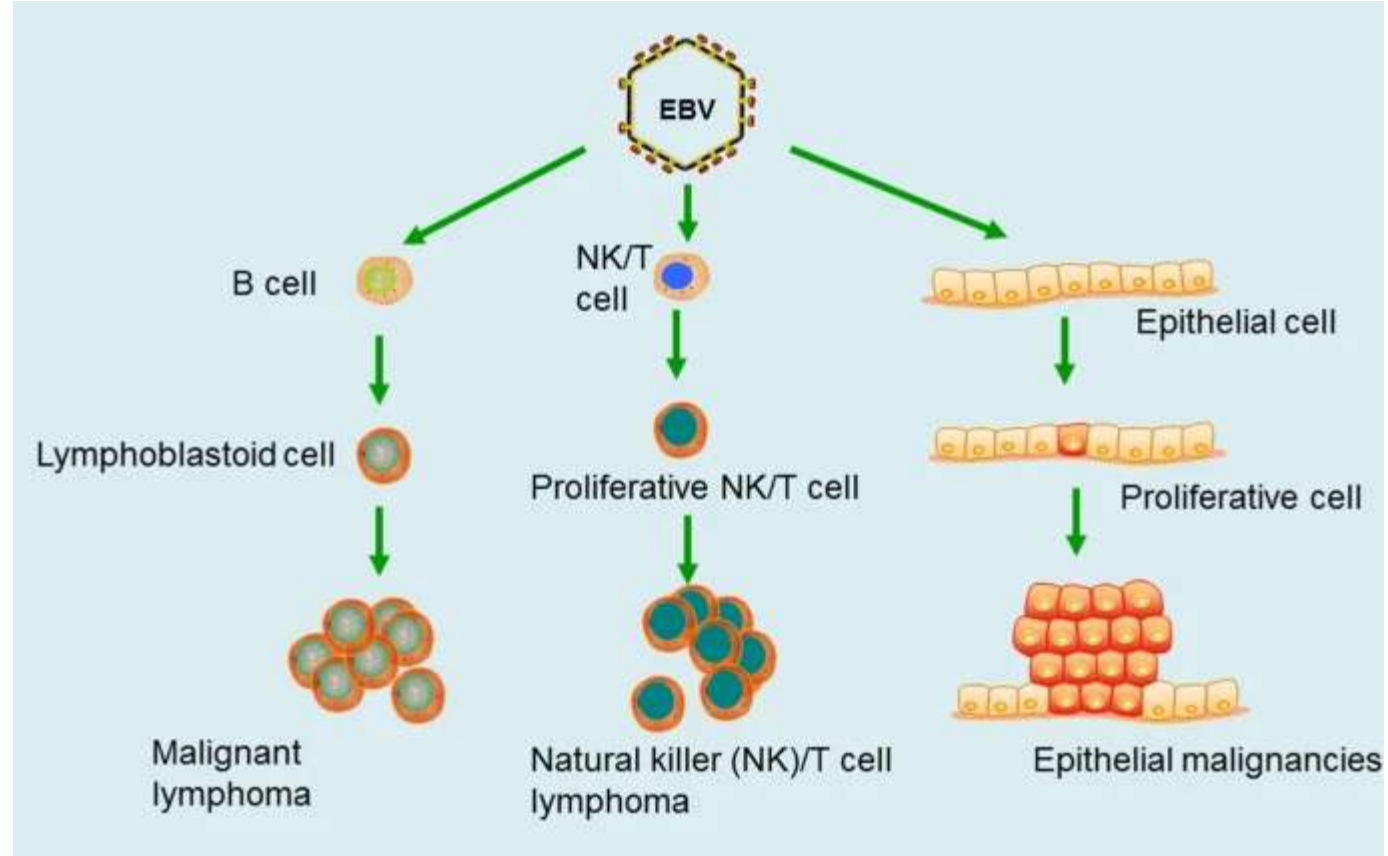
- Dünya çapında yaygın enfeksiyonlara neden olur
- Yetişkin popülasyonun %90'dan fazlası EBV ile karşılaşmıştır
- Bunun en önemli sebebi kişilerin yaşamları boyunca asemptomatik dahi olsalar **oral sekresyonlarla virüsü yaymaya devam etmeleridir**

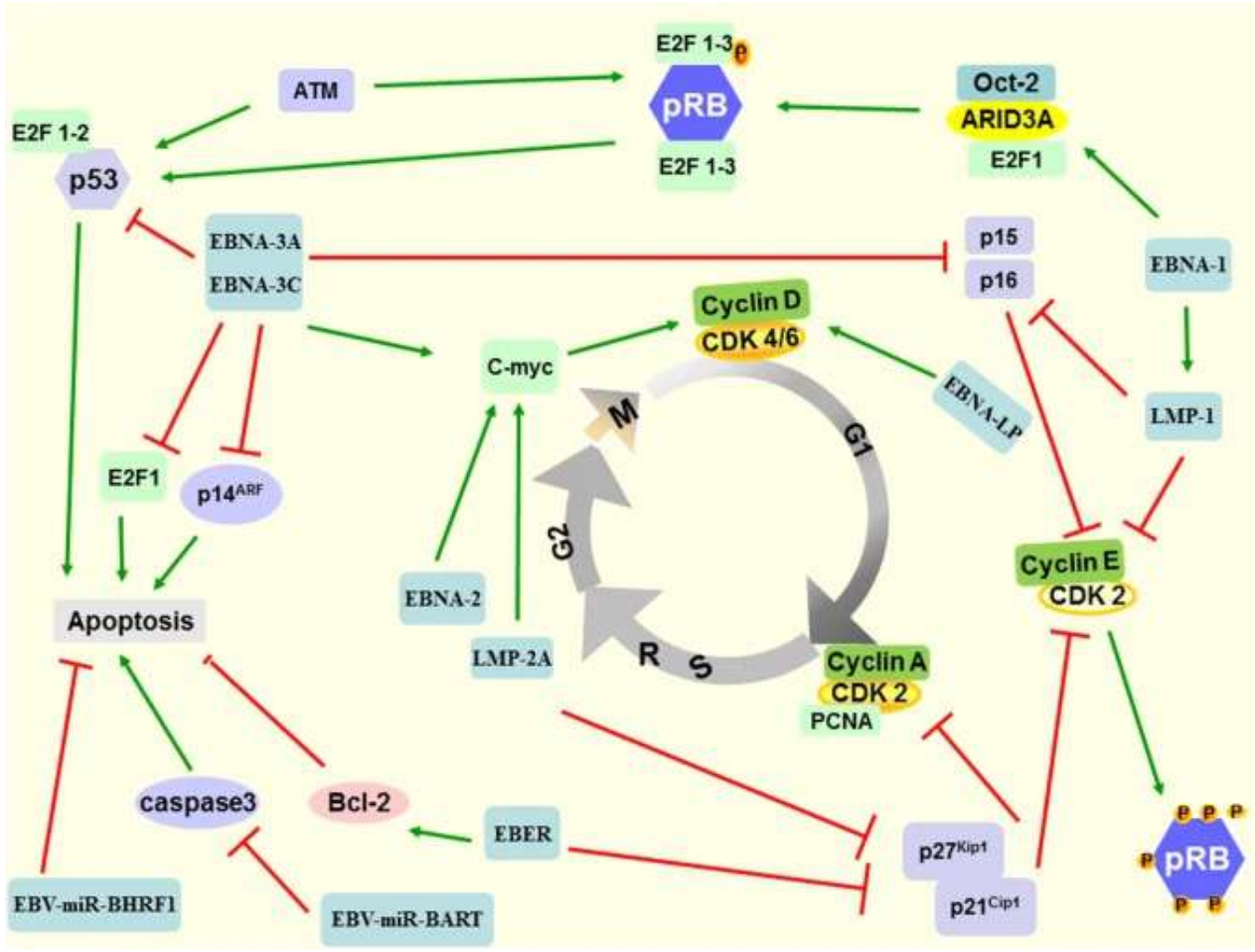
- Virüs orofarenks epiteline yerleştikten sonra
- Kan yoluyla yayılır ve
- **B hücrelerini enfekte eder** ve ardından latent olarak kalır
- Naif B hücreleri hafıza B hücrelerine transforme olur
- Ayrıca EBV direkt olarak da hafıza B hücrelerini enfekte edebilir



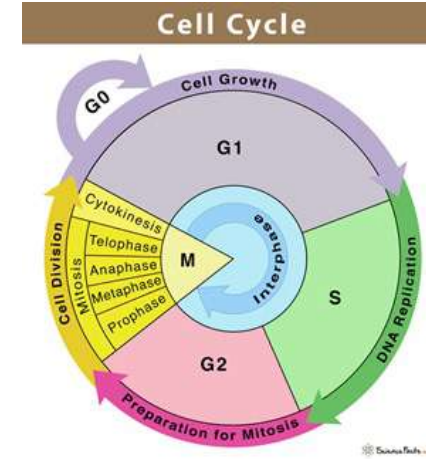
EBV ilişkili hastalıklar

- Primer enfeksiyon sonrası B hücrelerinin proliferasyonu hücrel immünite ile kontrol edilmeye çalışılır
- Eğer T hücre fonksiyonunu etkileyen bir faktör varsa (AIDS vb.) EBV ile enfekte B hücreleri kontrolsüzce çoğalır
- Ve EBV ilişkili hastalıklara neden olabilir



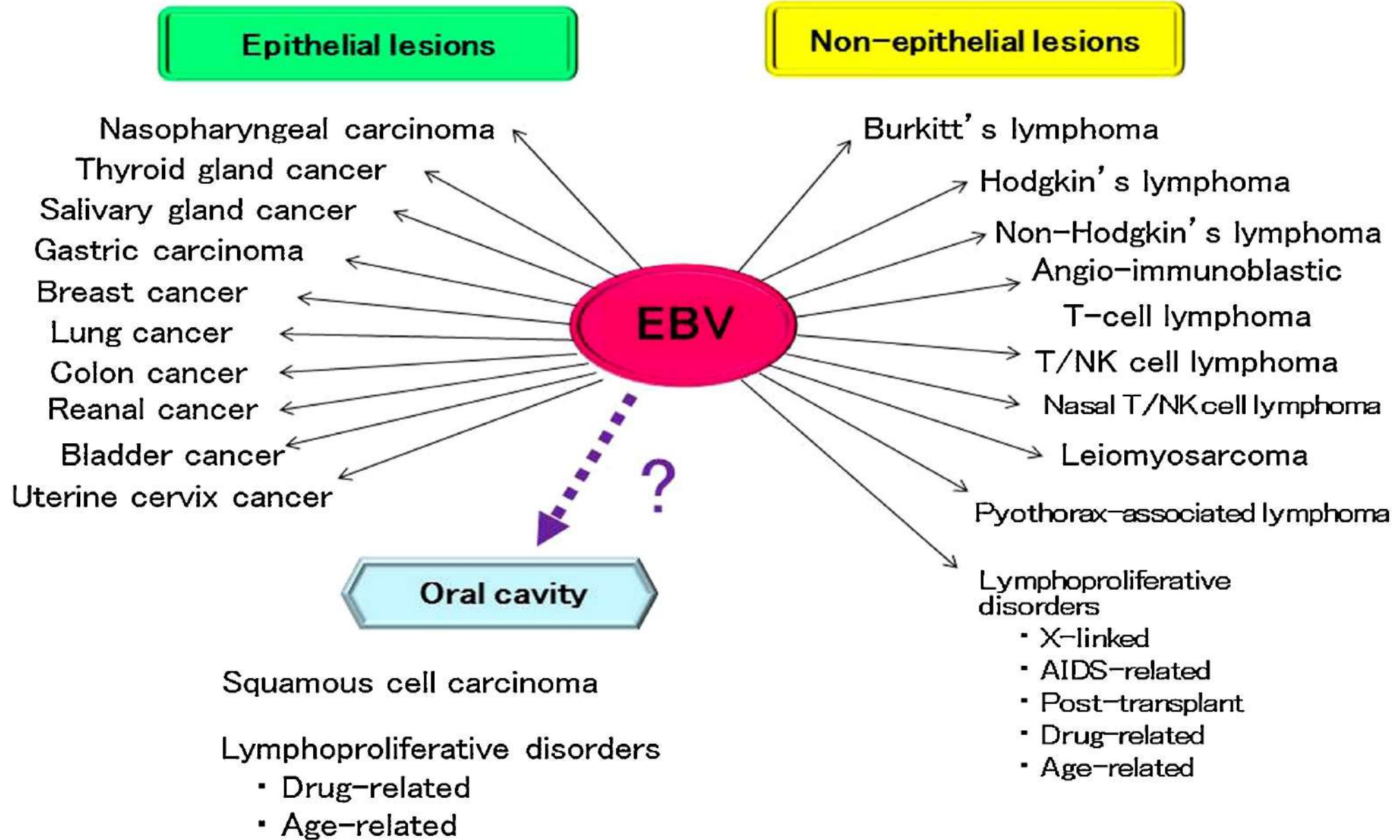


EBV tarafından konak hücrelerde kodlanan latent proteinler ve miRNA'lar tek başına veya kombinasyon halinde hücre döngüsünü çeşitli yollarla yönlendirir



- Telomeraz aktivitesi düzenlenir (LMP-1)
- Hiperproliferasyon desteklenir (EBNA-1, LMP-1)
- Apoptoz inhibe edilir (EBNA-3A ve EBNA-3C)
- Hücre döngüsünde G1 fazından S fazına geçiş desteklenir
- B hücrelerinde ve epitel hücrelerinde apoptoz inhibe olur

EBV-related human tumors and tumor-like lesions



Enfeksiyöz Mononükleoz

- Primer enfeksiyon genellikle seropozitif kişinin oral sekresyonlarıyla direkt temas ile bulaşır
- Bu nedenle «**öpücük hastalığı**» da denilmektedir



Enfeksiyöz Mononükleoz

İnkübasyon dönemi: 4-6 hafta

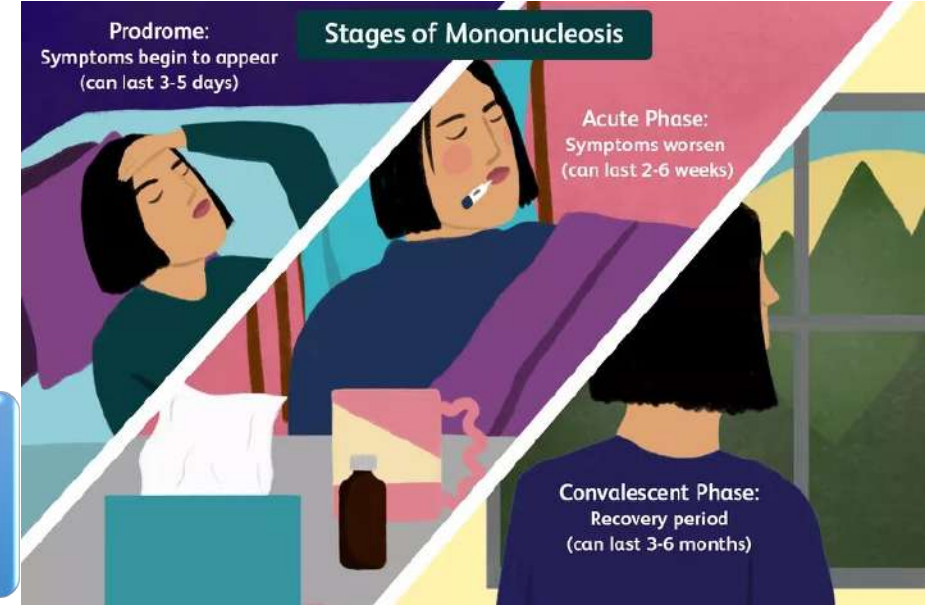
Prodromal dönem: 1-2 hafta

Halsizlik, kırgınlık, miyalji

Klinik bulgular dönemi: 2-6 hafta

Ateş, boğaz ağrısı, LAP

Konvalesan dönem: 3-6 ay

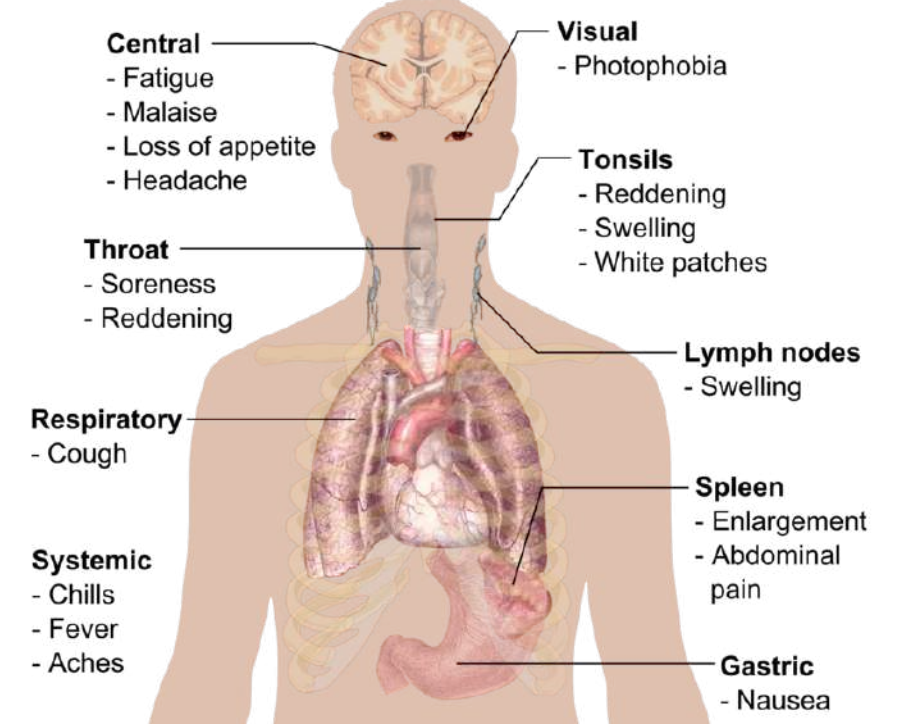


Klinik bulgular

- Ateş
- Boğaz ağrısı
- Lenfadenopati
- Halsizlik
- Hafif karaciğer enzim yüksekliği
- Splenomegali



Main symptoms of Infectious mononucleosis



https://www.physio-pedia.com/Epstein-Barr_Virus

olguların çoğunda görülür

Döküntü

- Özellikle ampisilin kullanımı sonrası görülür
- Diğer beta laktamlarla da görülebilir
- Antibiyotik allerjisi değildir
- Bu kişiler yaşamlarının geri kalanında bu antibiyotikleri kullanabilirler



Kenzaka T, Ueda Y. Skin rash in a patient with infectious mononucleosis. *Case Reports*. 2013;**2013**:bcr2013010236.

- Çocuklarda ve genç erişkinlerde akut tonsillo-farenjit tablosu ön plandadır
- 40 yaş sonrasında ise sistemik bulgular daha sık görülür

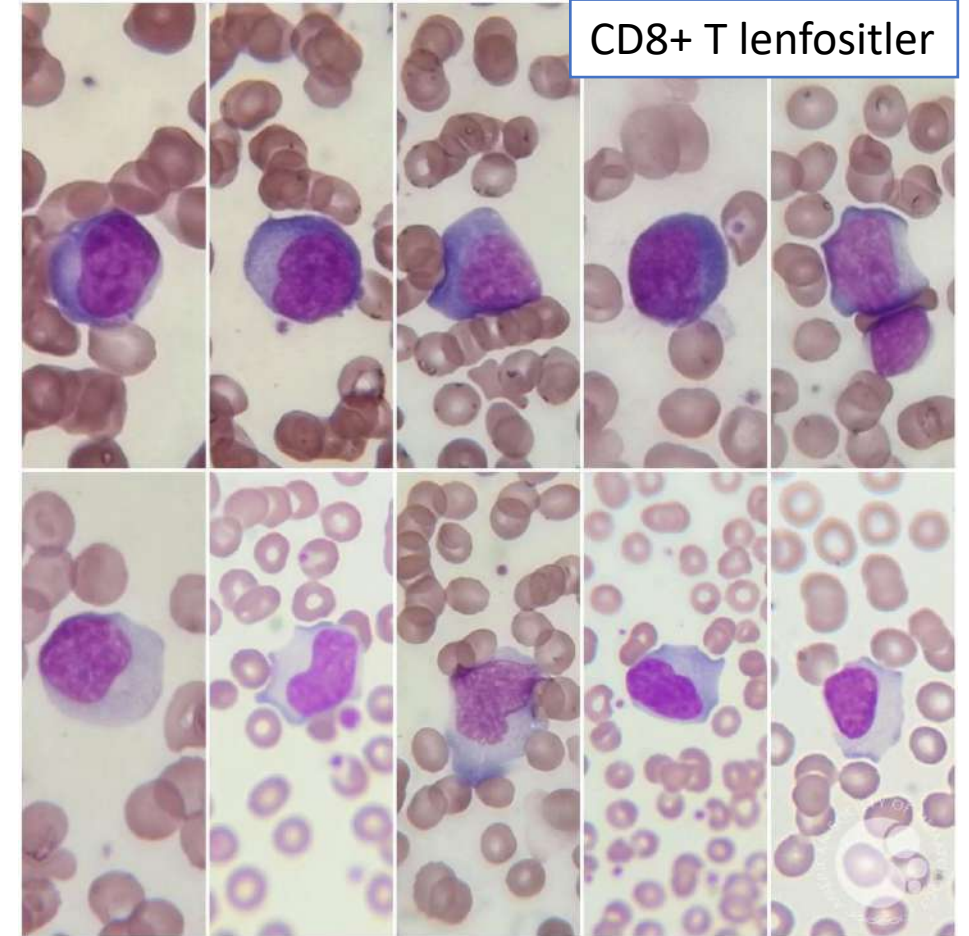
Clinical features of infectious mononeucleosis in younger and older age groups

	Patients, percent	
	≤35 years	≥40 years
Lymphadenopathy	94	47
Pharyngitis	84	43
Fever	75	95
Splenomegaly	52	33
Hepatomegaly	12	42
Rash	10	12
Jaundice	9	27

Data in patients ≤35 years from Schooley, RT. In: Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 4th ed, Churchill Livingstone, Inc, New York 1995, p.1364. Data in patients ≥40 years from Axelrod, P, Finestone, AJ. Am Fam Physician 1990; 42:1599.

Laboratuvar

- Lökositoz
 - Lenfositoz
 - Atipik lenfositler (Downey hücreleri) >%10
 - Nötropeni
 - Derin değildir
 - 4 hafta içinde normale döner
- Karaciğer enzim yüksekliği
- Bilirubin yüksekliği



hematology.org/getimagebyid/64446?size=3

Komplikasyonlar

- Otoimmün hemolitik anemi
 - %2
 - İlk 2 hafta
- Nonspesifik antikor yanıtları
 - RF, ANA, ASMA, kriyoglobulinler...
- Eritroid aplazisi, ciddi granülositopeni, trombositopeni, pansitopeni, hemofagositik sendrom
- Dalak rüptürü
 - Daha çok erkeklerde
 - Karın ağrısı, omuza vuran ağrı, hemodinamik bulgular...



Periferik kanda hemofagositoz
hematology.org/image/64113/hemophagocytic-lymphohistiocytosis-1?type=upload

Komplikasyonlar

Steroid endikasyonu !!!

- Üst solunum yolu obstrüksiyonu
 - Tonsillerdeki ya da adenoidlerdeki lenfoid dokunun hipertrofisi
 - Epiglottit, farinks ya da uvulanın enflamasyonu ve ödemi
- Diğer komplikasyonlar
 - Hepatit
 - Miyokardit, perikardit
 - Pnömoni, plevral efüzyon
 - İnterstisyel nefrit
 - Genital ülserler
 - Vaskülit

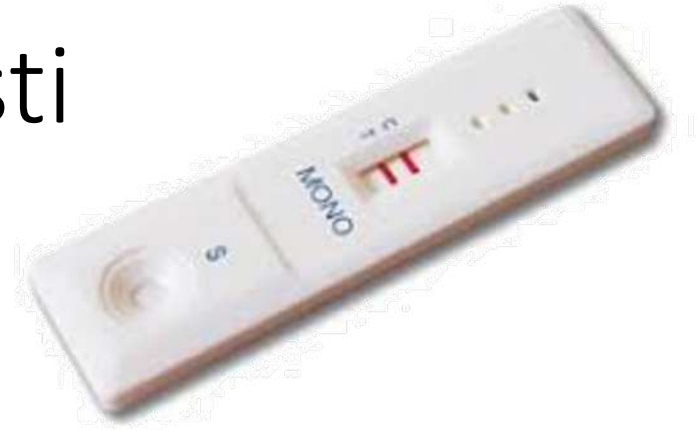


entcase.org/public/uploads/197/197_preview.jpg

Tanı

- Serolojik Testler
 - Heterofil antikor testi (Paul Bunnell Test, Monotest-Lateks aglütinasyon testi)
 - EBV özgül antikorlar (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG, EBNA IgG)
- Moleküler Tanı (PCR)
 - EBV DNA

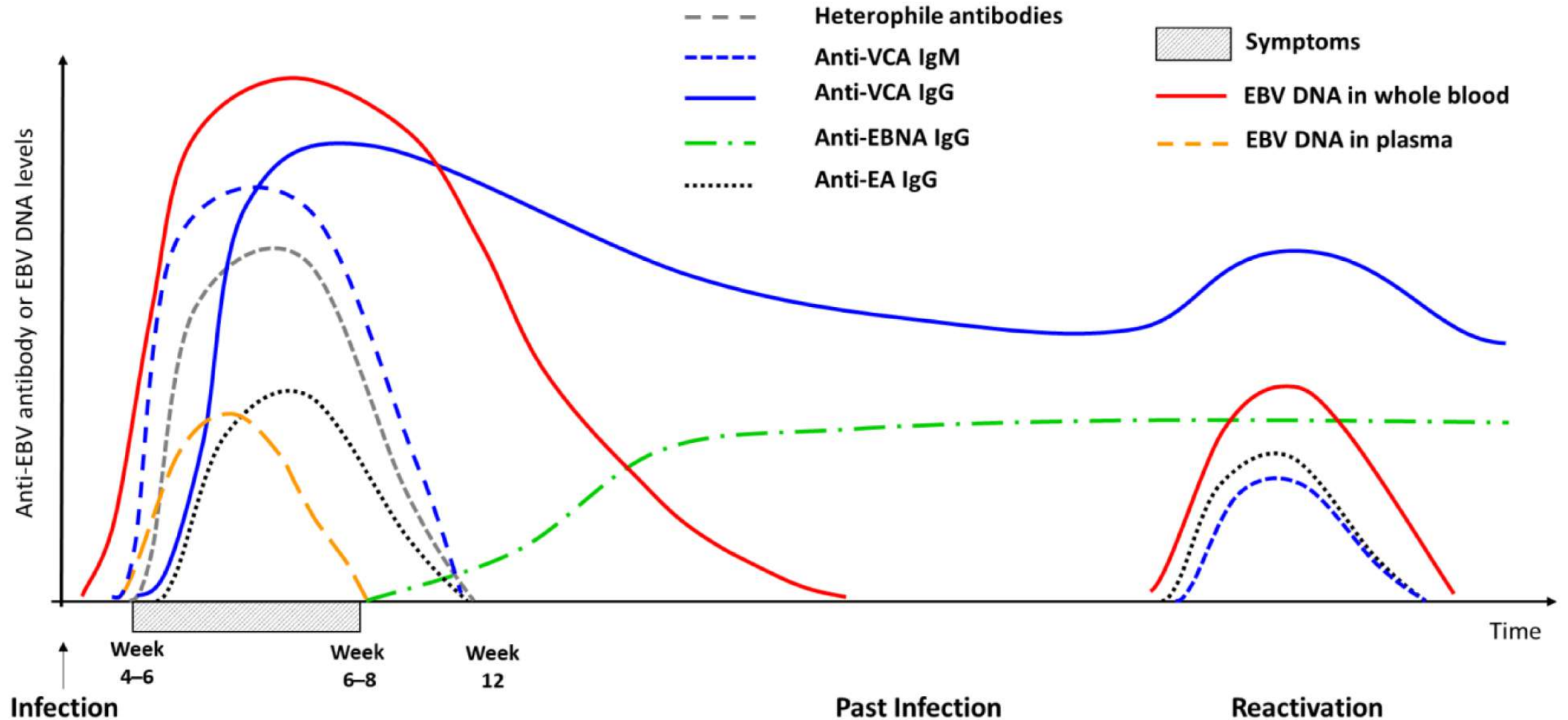
Monotest-Lateks aglütinasyon testi



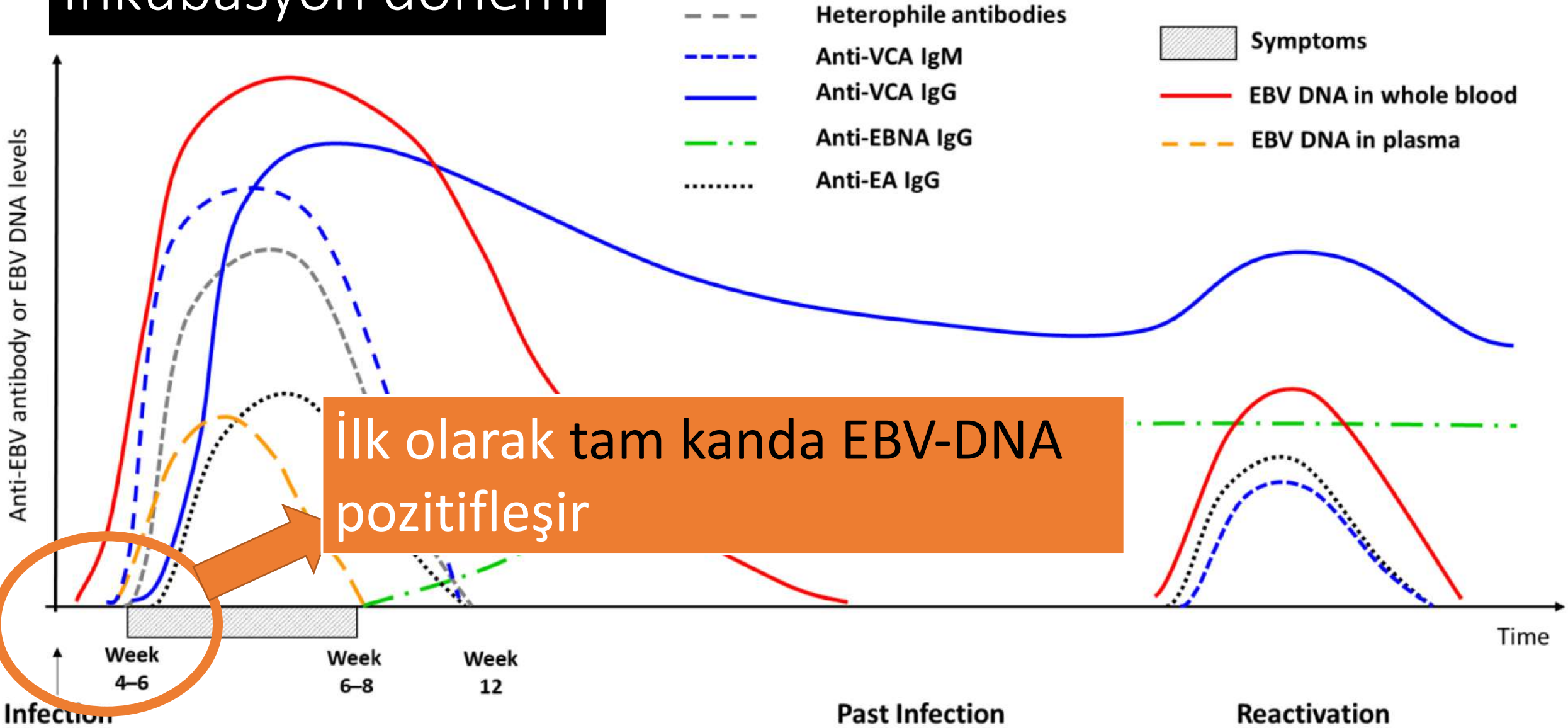
- Duyarlılık %87 ve özgüllük %91
- Semptomların ilk haftasında hastaların %25-50'sinde negatiftir
- EBV enfeksiyonu olan yetişkin hastaların %10'u negatif kalır
- Pediatrik hastaların %50 kadarı negatiftir

Am Fam Physician. 2023 Jan;107(1):71-78.
Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:736–739.
Clin Otolaryngol Allied Sci. 2001; 26(1):3-8.

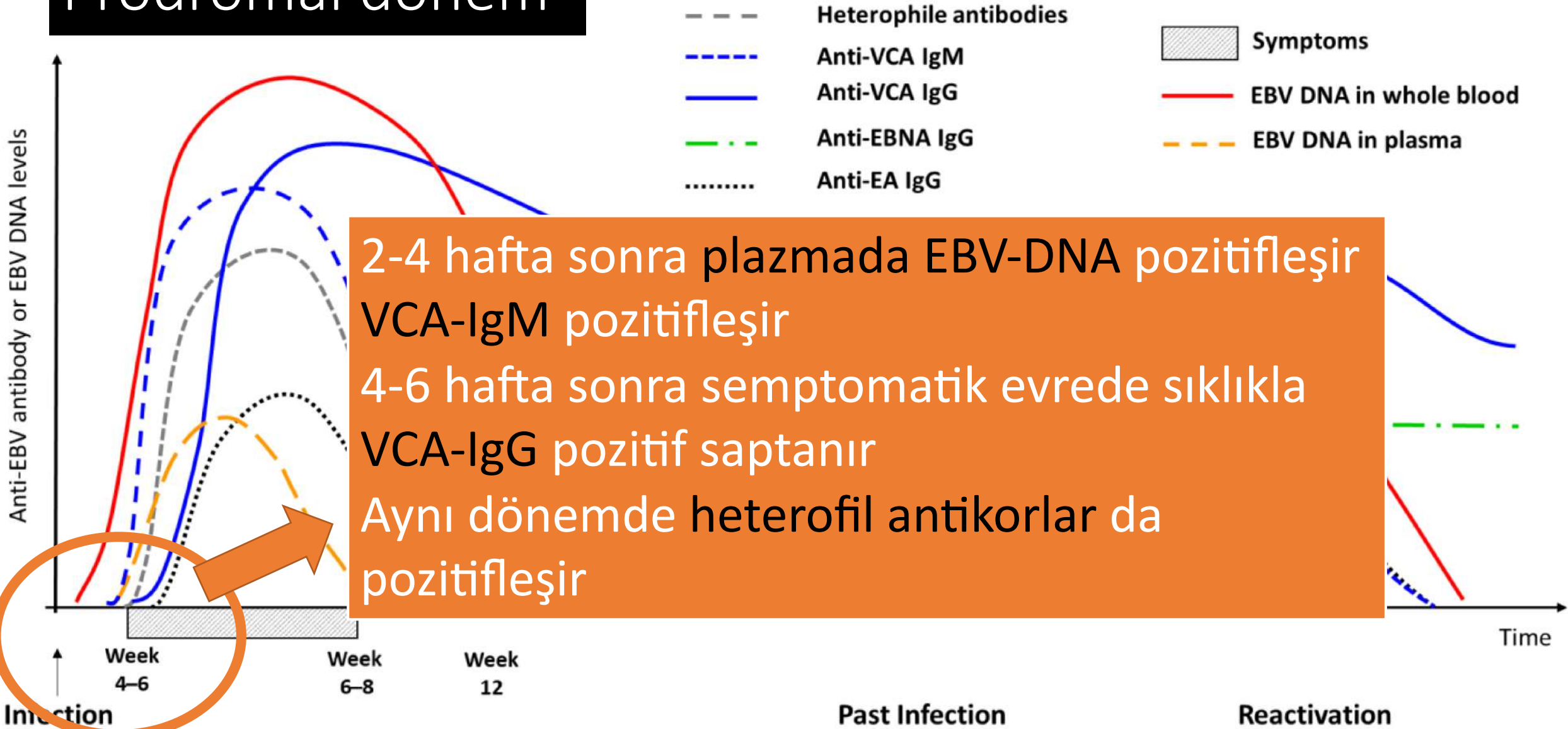
EBV özgül antikorlar ve EBV DNA



İnkübasyon dönemi



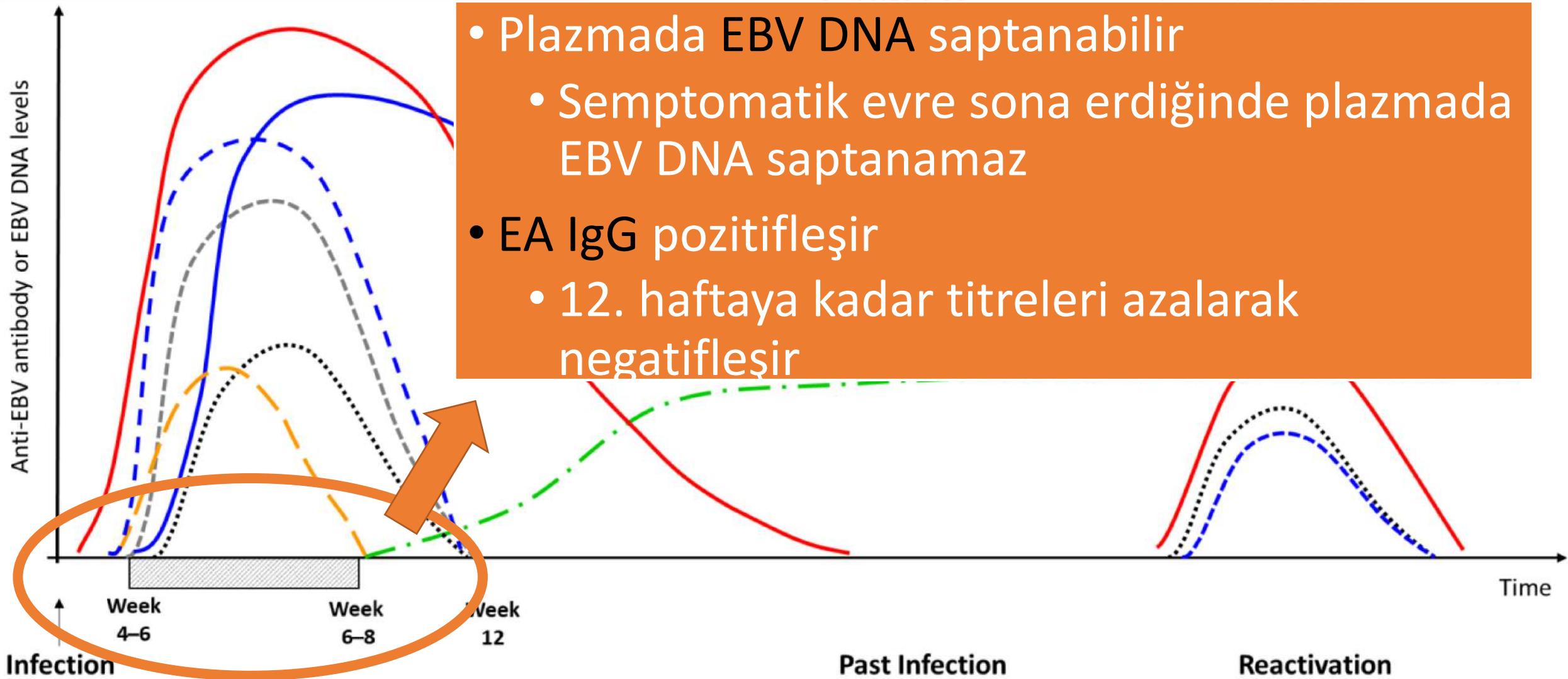
Prodromal dönem



VCA-IgM ve VCA-IgG pozitifliği

- Enfeksiyöz mononükleoz tanısında %97 duyarlılık ve %94 özgüllük
- Diğer herpes virüslerle enfeksiyon varlığında **VCA-IgM yalancı pozitif** olabilir

Semptomatik dönem

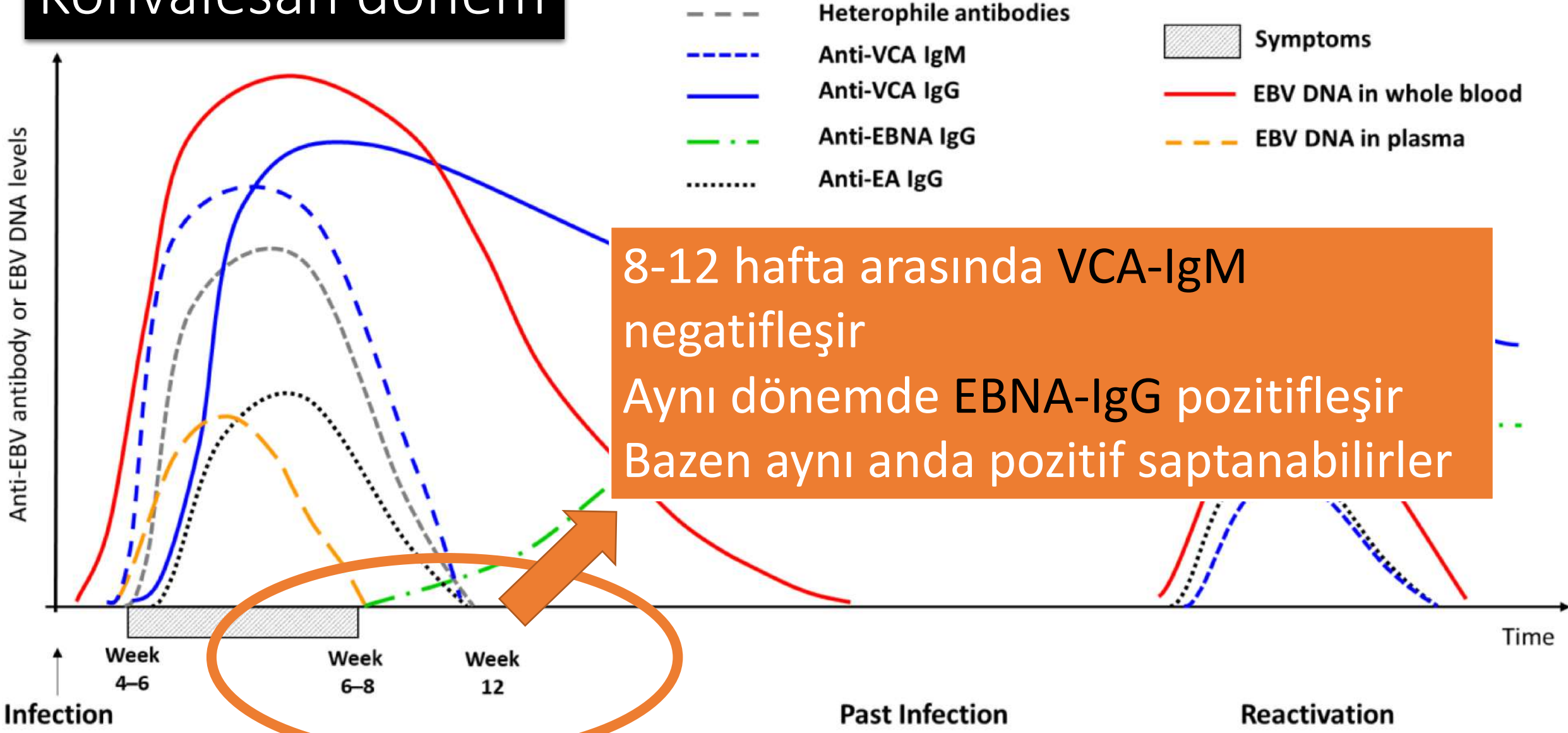


EA-IgG

- Erken (Early) Antijen IgG
- Genellikle semptomların ortaya çıkmasıyla pozitifleşir
- 8-12 hafta arasında ise kaybolur

- Bu antikolar genellikle aktif enfeksiyon döneminde veya viral reaktivasyon sırasında saptanabilir

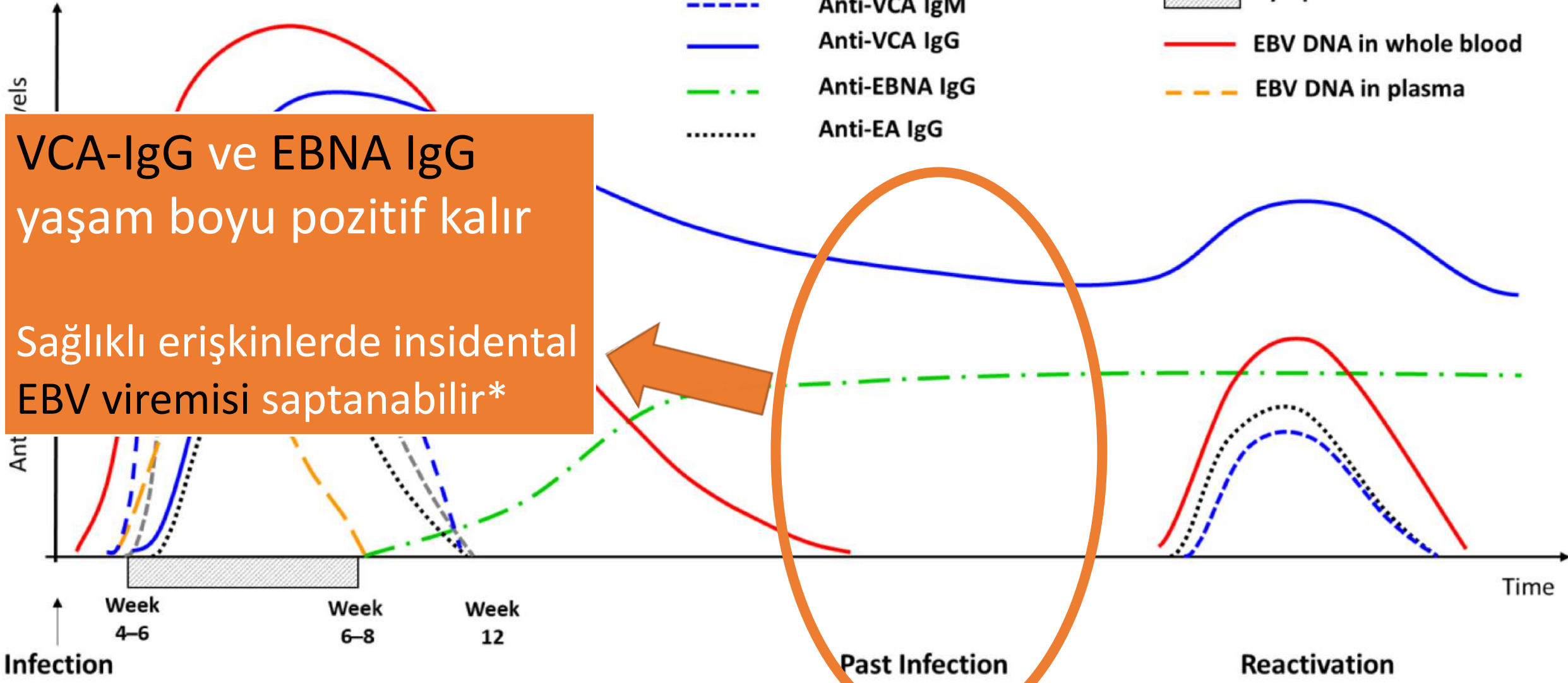
Konvalesan dönem



EBNA-IgG

- Epstein Barr Nükleer Antijen IgG
- Genellikle aktif enfeksiyon tablosu geriledikten sonra pozitifleşir
- İmmün-kompetan kişilerde çok nadiren pozitifleşmeyebilir
- İmmün-düşkün kişilerde negatif/atipik EBV serolojileri görülebilir

Geçirilmiş Enfeksiyon



VCA-IgG ve EBNA IgG
yaşam boyu pozitif kalır

Sağlıklı erişkinlerde insidental
EBV viremisi saptanabilir*

* *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5419-5428.

Lupo J. *Viruses.* 2023; 15(3):656.

ORIGINAL ARTICLE

Epstein–Barr virus dynamics in asymptomatic immunocompetent adults: an intensive 6-month study

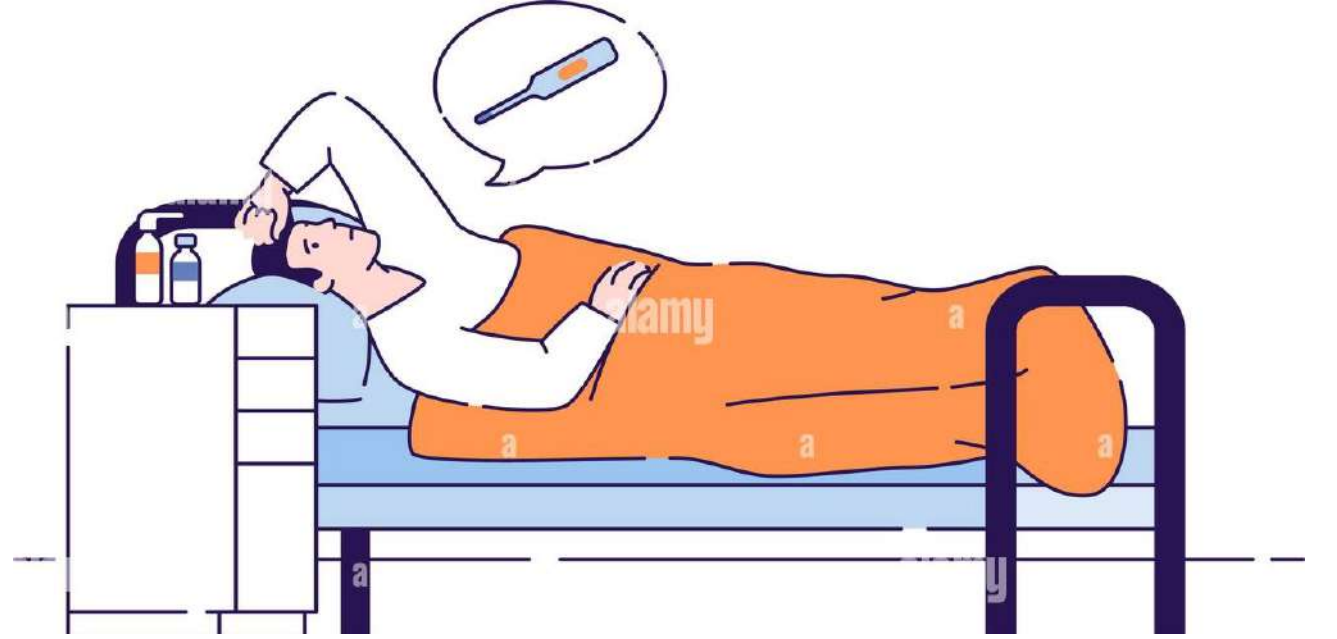
Kristin H Johnson^{1,4}, Chiu-Ho Webb^{1,5}, David O Schmeling¹, Richard C Brundage² and Henry H Balfour Jr^{1,3}

- Asemptomatik ve immün-kompetan 11 erişkin hasta
- 6 aylık sürede tekrarlayan örneklerde EBV DNA çalışılmış
- Tüm hastaların oral sekresyonlarında en az 1 örnekte EBV DNA pozitif saptanmış
- 1 hastada ise tam kan örneğinde uzun süreli viremi saptanmış

	Temas yok	Akut enfeksiyon	İyileşme dönemi	Geçirilmiş enfeksiyon	Kronik / Reaktif enfeksiyon
VCA-IgM	-	+	+/-	-	-
VCA-IgG	-	+/-	+	+	+
EA-IgG	-	+	+/-	-	+
EBNA-IgG	-	-	+	+	+

Enfeksiyöz Mononükleoz Tedavi

- Semptomatik Tedavi
- Yatak istirahati
- Steroid
 - Hava yolu tıkanıklığı
 - Karaciğer yetmezliği
 - Aplastik anemi
- Antiviral Tedavi ???



[Intervention Review]

Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever)

Muireann De Paor¹, Kirsty O'Brien¹, Tom Fahey¹, Susan M Smith¹

¹HRB Centre for Primary Care Research, Department of General Practice, RCSI Medical School, Dublin 2, Ireland

Contact address: Muireann De Paor, HRB Centre for Primary Care Research, Department of General Practice, RCSI Medical School, 123 St. Stephens Green, Dublin 2, Ireland. muireanndepaor@rcsi.ie.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2016.

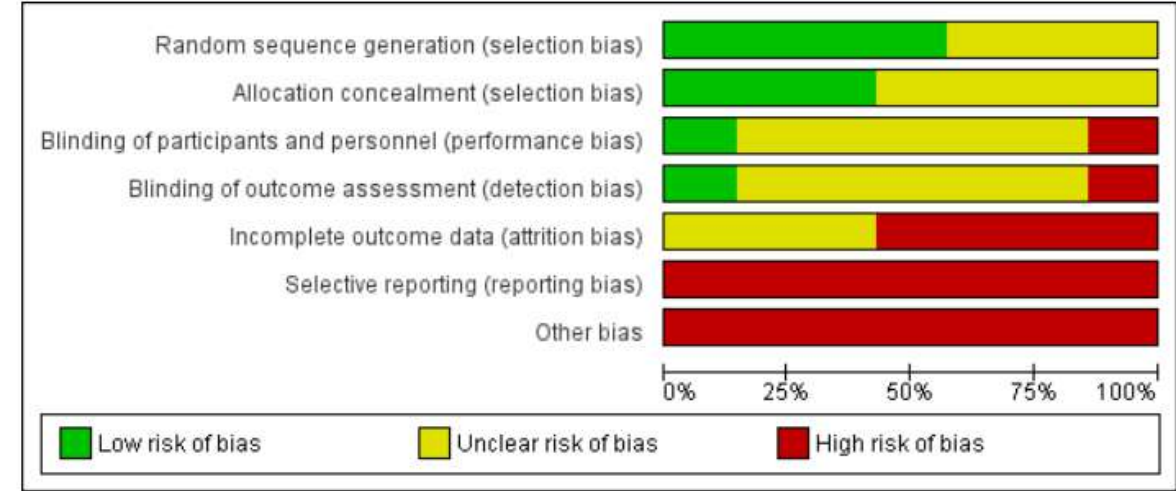
Citation: De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD011487. DOI: [10.1002/14651858.CD011487.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011487.pub2).

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

- 7 çalışma, 333 hasta
- Asiklovir / valasiklovir / valomasiklovir
- Plasebo / ilaçsız

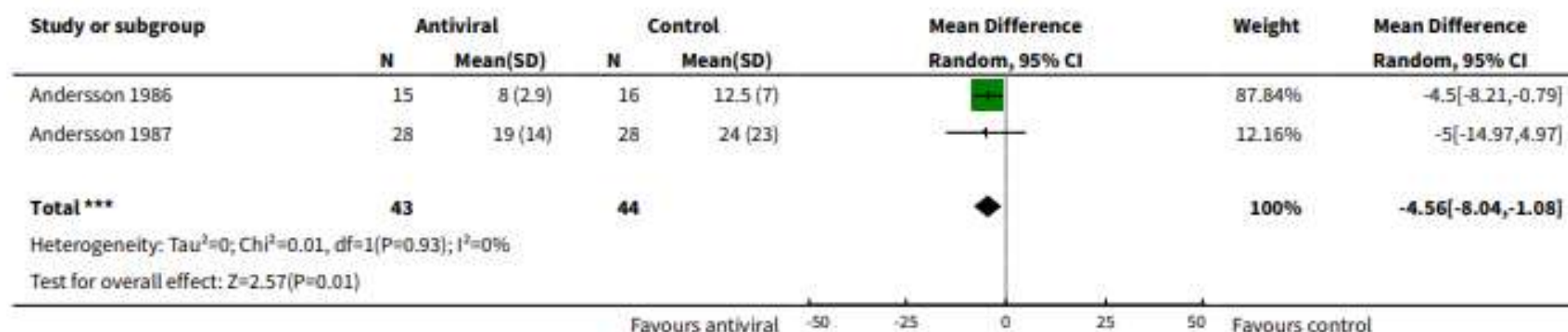
- Bias riski: belirsiz veya çok yüksek
- Çalışma kalitesi: düşük

Figure 3. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

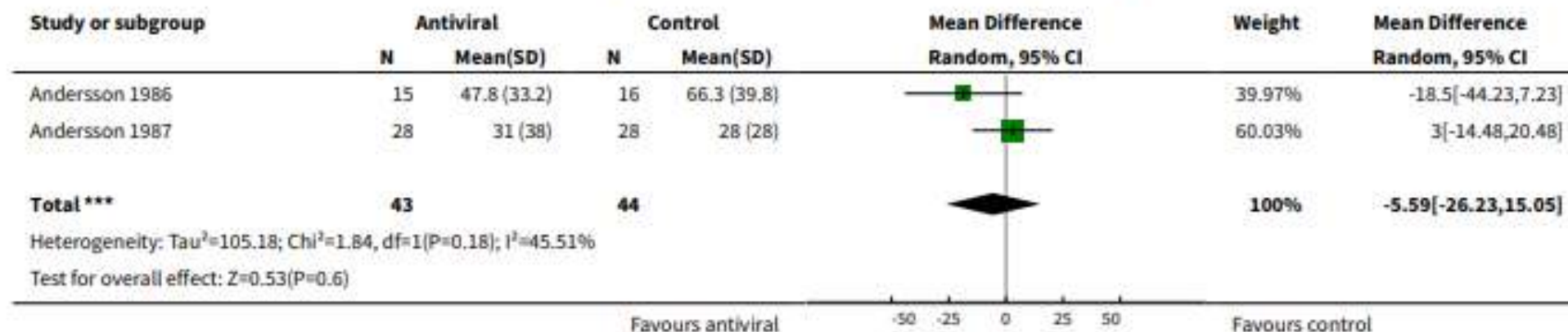


Sonuçlar temkinli değerlendirilmeli

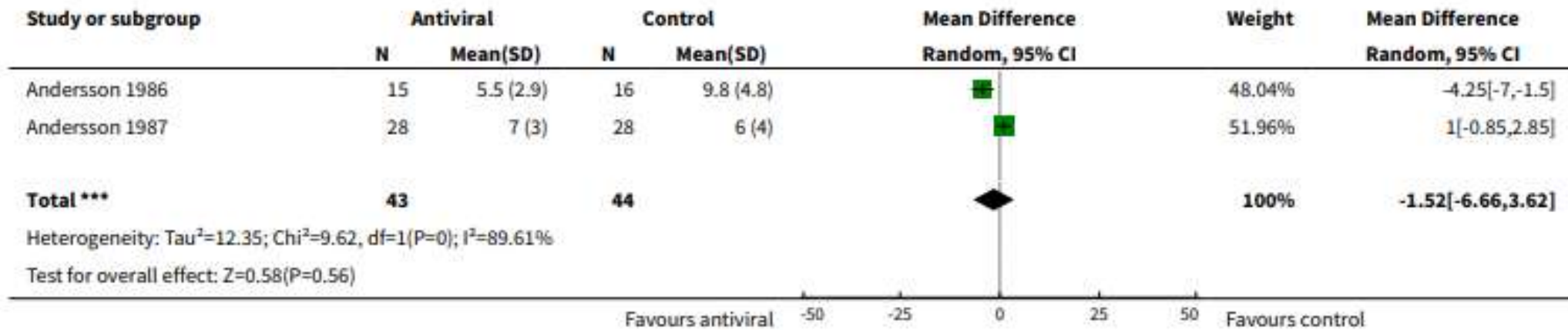
Analysis 1.1. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 1 Time to clinical recovery doctor judgement.



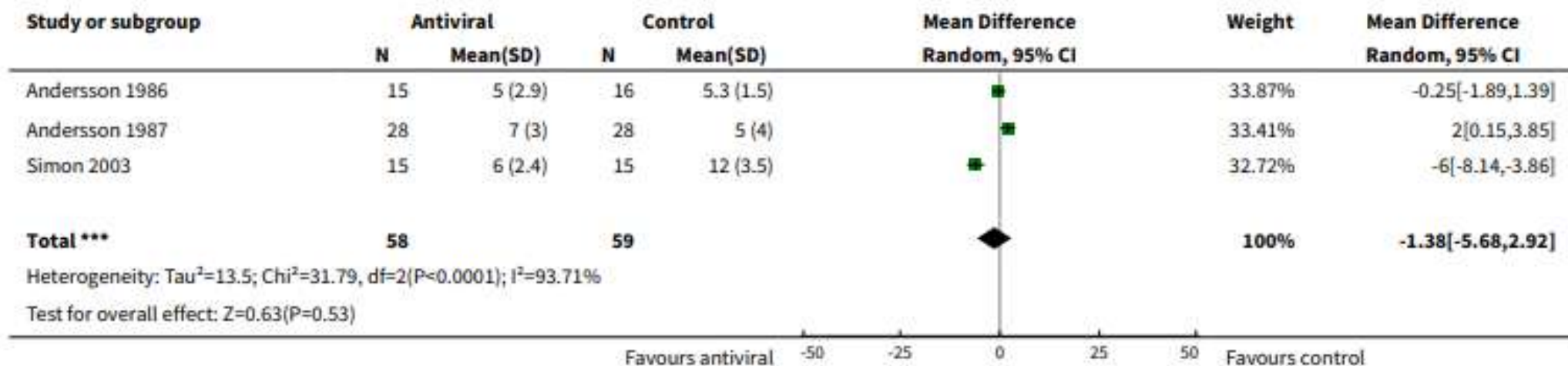
Analysis 1.2. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 2 Time to clinical recovery patient judgement.



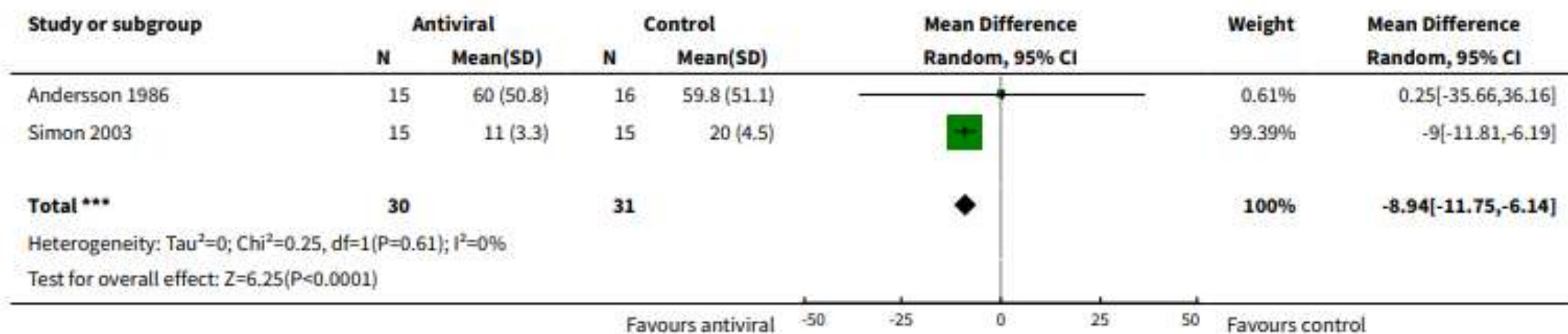
Analysis 1.4. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 4 Duration of fever > 37.5 degree C.



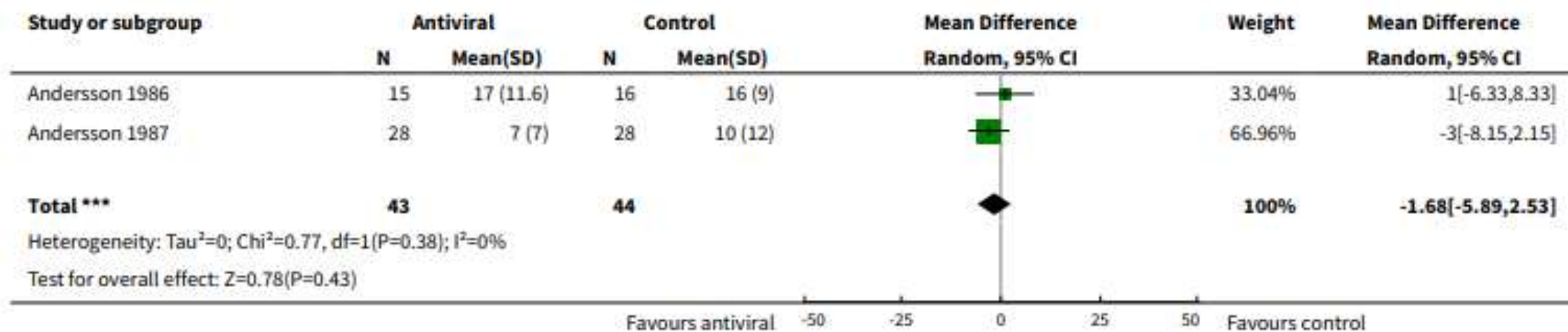
Analysis 1.5. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 5 Duration of pharyngitis.



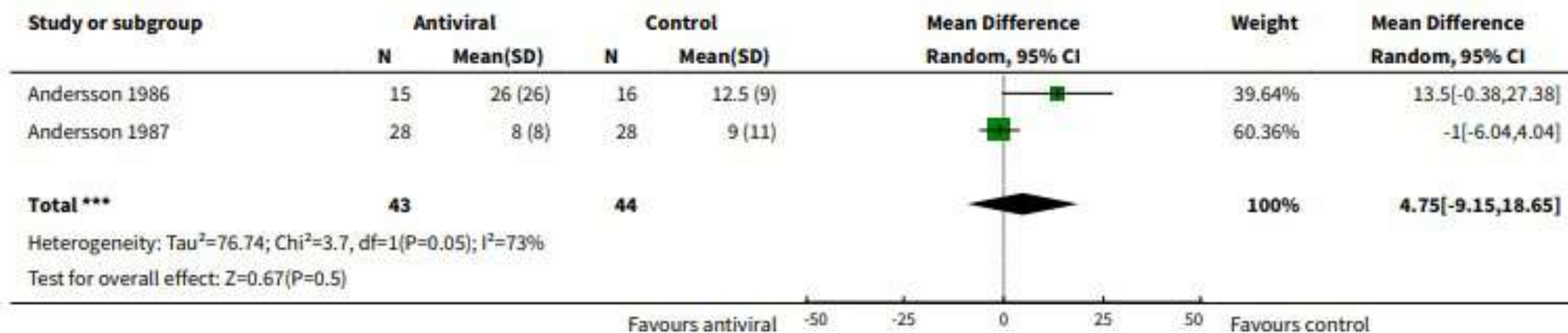
Analysis 1.6. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 6 Duration of lymphadenopathy.



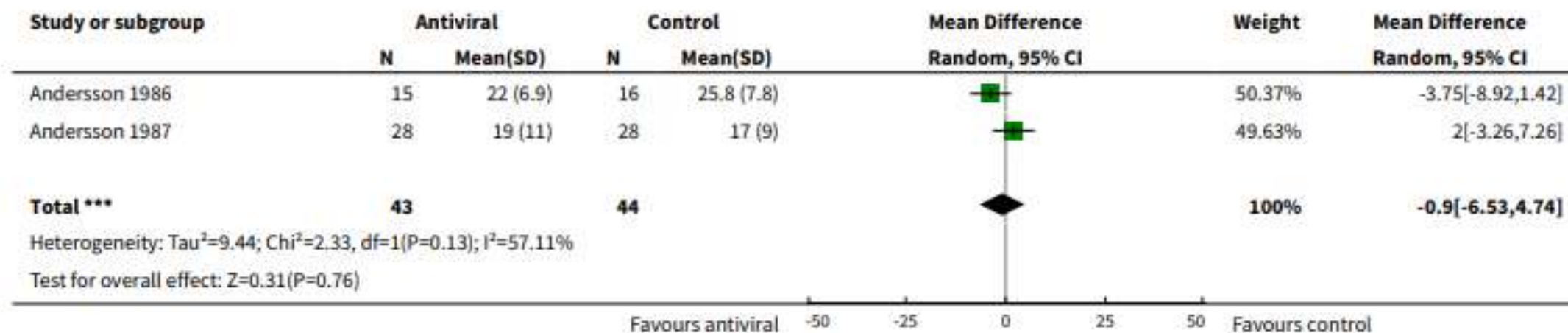
Analysis 1.7. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 7 Duration of splenomegaly.



Analysis 1.8. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 8 Duration of hepatomegaly.



Analysis 1.11. Comparison 1 Antivirals versus placebo/no treatment, Outcome 11 Days missing from school / work.



- Antiviral kullanımı, viral DNA'nın hızlı temizlenmesini sağlıyor ancak tedavi kesildikten sonra yeniden viral yükün yükseldiği görülmüş
- Plasebo gruba göre ilaç ilişkili yan etkiler daha fazla
- Klinik iyileşme açısından antiviral tedavinin faydası tartışmalı

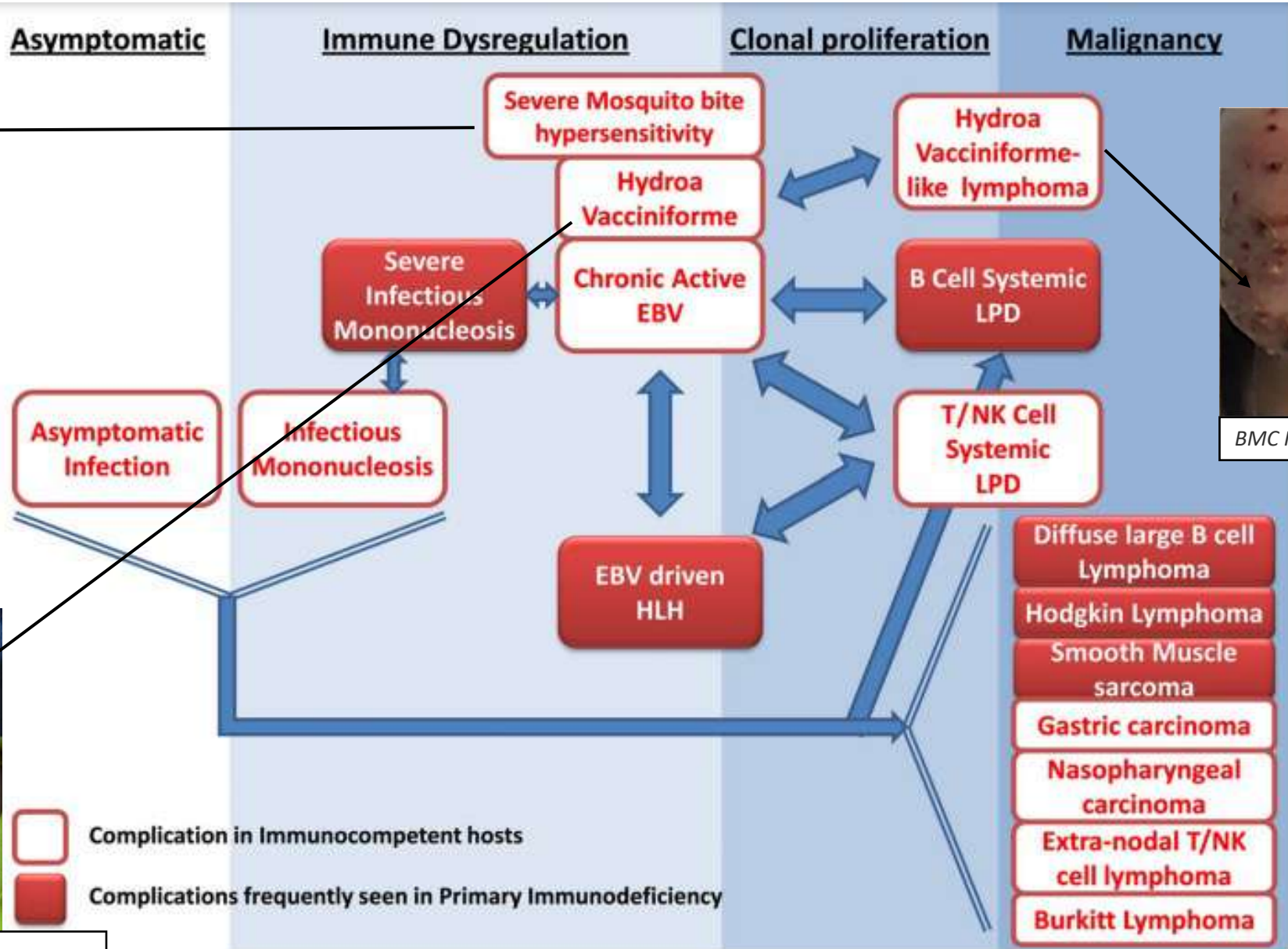
Enfeksiyöz mononükleoz tablosunda antiviral tedavinin kanıtlanmış bir faydası yoktur.



BMJ Case Reports CP 2019;12:e232791.



humanskin.info/hydroa-vacciniforme/hydroa-vacciniforme-gir



BMC Infect Dis 21, 17 (2021).

Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu/Hastalığı

- EBV ile enfekte T lenfositlerin veya doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen sistemik inflamasyon durumudur
- Enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir kliniğe neden olur ancak çok daha uzun süreli ve persistandır

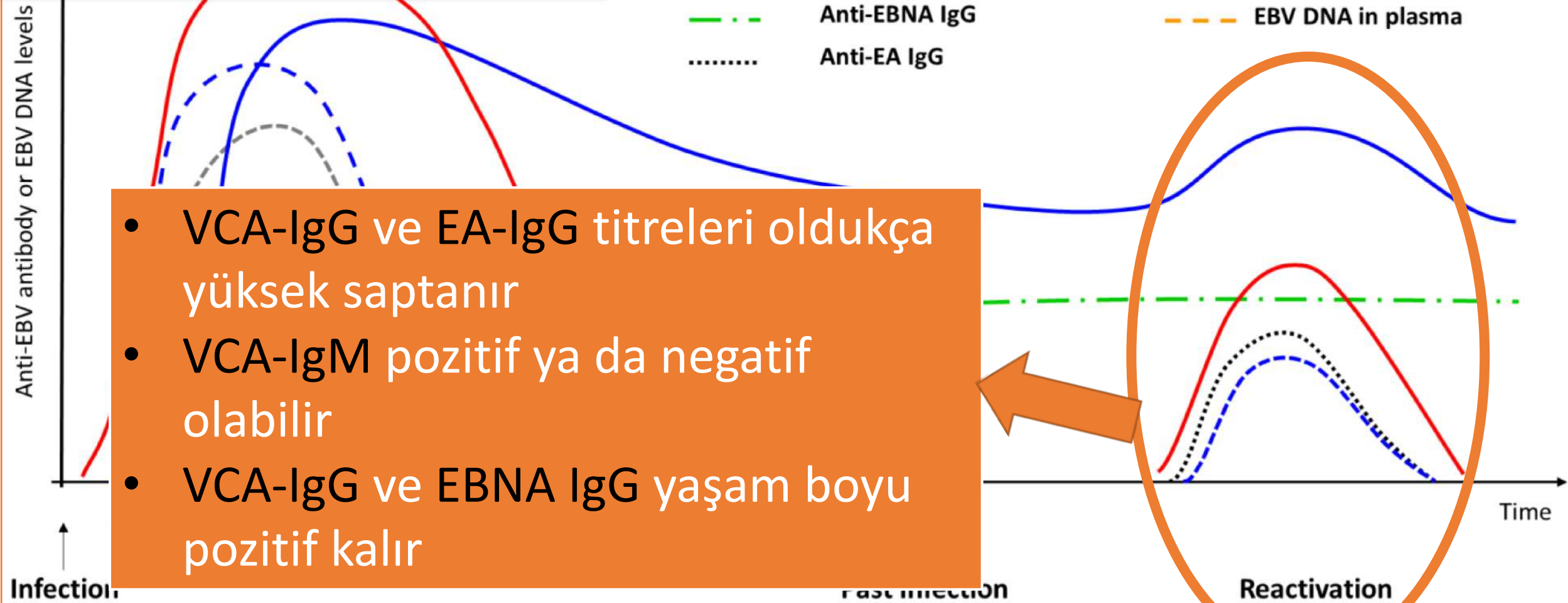
Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu/Hastalığı

- Tanı için EBV-DNA viral yükünün saptanması önemlidir, gerçek zamanlı PCR ile **tam kanda EBV-DNA düzeyi** kantitatif olarak ölçülür
- Tanı **EBV-DNA** düzeyinin tam kan örneğinde **≥ 10.000 IU/ml** olması ve EBV ile enfekte T/NK hücrelerinin gösterilmesi ile konulur
- **Plazma EBV-DNA düzeyi** ise hastalığın inaktif fazlarında negatifleşebilir, bu nedenle hastalık aktivitesini göstermede tam kan örneğine göre çok daha başarılıdır

Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu/Hastalığı

- Sıklıkla **VCA-IgG** ve **EA-IgG titreleri** oldukça yüksek saptanır
- Ancak sağlıklı erişkinlerin bir kısmında da bu antikorların titreleri yüksek olabildiği gibi, bazı kronik aktif EBV enfeksiyonu hastalarında ise antikor titreleri düşük olabilir
- Bu nedenle tanıda antikor titrelerinin yeri yoktur

Kronik Aktif EBV enfeksiyonu



Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu/Hastalığı

- Tedavide spesifik bir yaklaşım yoktur
- Antiviral tedavi ve/veya immün-modölatör tedavi düşünülebilir
- Ancak kür sadece kemik iliği transplantı ile sağlanmaktadır
- Kronik aktif EBV enfeksiyonunun takip ve tedavisinin hematoloji uzmanı ile koordine yapılması gerekir

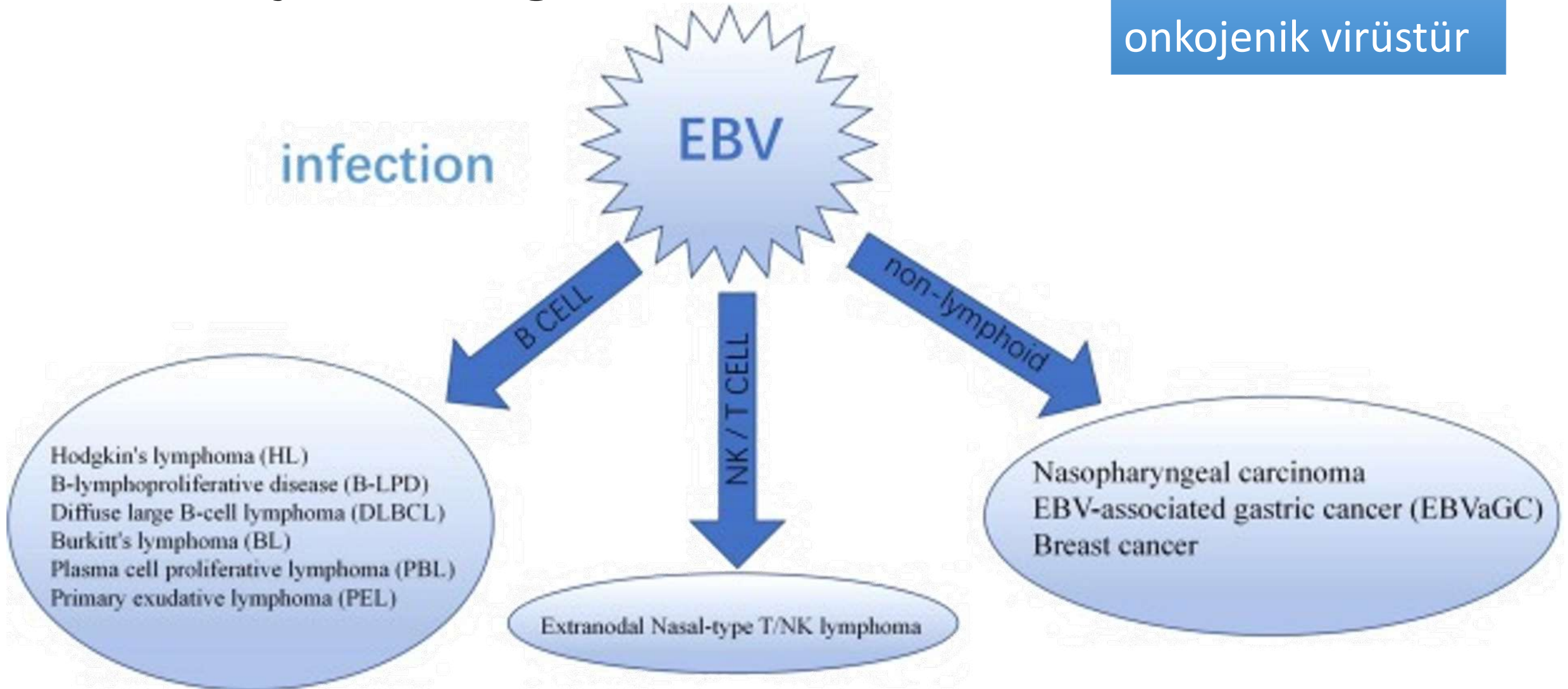
Asiklovir

- Viral DNA polimeraz enzimine bağlanarak virüsün DNA sentezini durdurur
- Ön planda litik DNA replikasyonu engeller
- Ancak EBV ilişkili hastalıklarda asıl sorun latent olarak enfekte B lenfositleridir

- Litik replikasyonun inhibisyonu, B hücrelerinin enfeksiyonunu azaltabilir
- Dolayısıyla latent olarak enfekte olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu engelleyebilir ve akut viral yükü düşürebilir
- Ancak yine de latent virüsün tamamen ortadan kaldırılmasında etkisizdirler

EBV ilişkili maligniteler

EBV tanımlanan ilk onkojenik virüstür

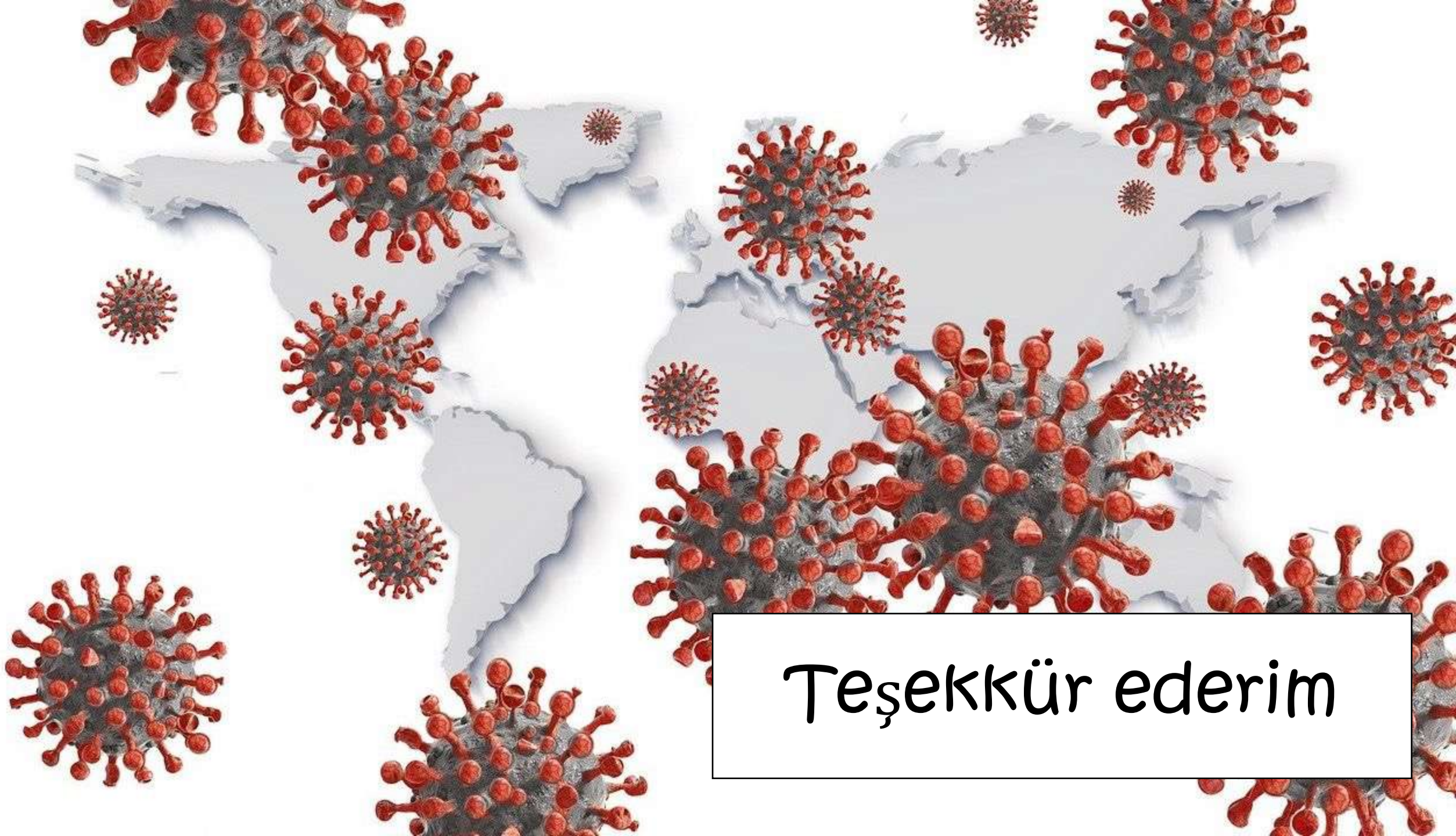


EBV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (EBV-PTLH)

- Hem solid organ hem de kemik iliği transplantı sonrasında gelişebilir
- ECIL kılavuzunda allojenik KİT sürecinde hem alıcı hem de vericiye EBV-VCA IgG bakılmasını önerir
- Posttransplant dönemde ise yüksek riskli hastalara birinci aydan itibaren EBV-DNA takibi yapılmasını önermektedir
- EBV-DNA takibi en az 4. aya kadar haftada bir olacak şekilde devam etmelidir
- EBV-DNA pozitif seyreden nakil hastalarında EBV-PTLH erken tanısı için ateş, lenfadenopati ve son organ tutulumu açısından takip önerilir

Tedavi

- EBV-PTLH için profilaktif, ampirik ve preemtif tedavi rejimleri önerilmektedir
- Tedavi seçenekleri arasında
 - ritüksimab (anti CD20 monoklonal antikor),
 - immünsüpresyonun azaltılması,
 - EBV spesifik sitotoksik tedavi,
 - donör lenfosit infüzyonu ve
 - kemoterapi rejimleri vardır
- Antiviral tedavinin EBV-PTLH tablosundaki yeri tartışmalıdır
- Sürecin hematoloji/onkoloji uzmanı ile izlenmesi gerekir



Teşekkür ederim