

Epstein-Barr Virüsün Oral Hastalıklarla İlişkisi ve Dişhekimliği Açısından Önemi

The Relation of Epstein-Barr Virus with Oral Disease and it's Importance in Dentistry

Senem DENİZCİ

Dilek UĞAR ÇANKAL

Gazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, ANKARA

Özet

Epstein-Barr virüsü, dünyanın her yerinde bulunan ve çoğu insanı yaşamlarının herhangi bir döneminde enfekte eden insan virüslerinden herpes virüs ailesinin bir üyesidir. Virüs ile ilişkili enfeksiyon çocukluk döneminde yaygın olarak subklinik gözlenmekte, genç erişkinlik döneminde ise enfeksiyöz mononükleozise neden olmaktadır. Virüsün uzun dönem enfeksiyonları ise nazofarinks karsinomu ve Burkitt lenfoma gibi çeşitli tümörler ile ilişkilidir. Bu derlemenin amacı, virüs ile ilişkili hastalıkları değerlendirmek ve dişhekimliği pratiğinde kişisel kontaminasyon ve çapraz enfeksiyon riski nedeniyle virüse dikkat çekmektir.

Anahtar sözcükler: Epstein-Barr virüs, Epstein-Barr virüs enfeksiyonları, oral hastalıklar

Abstract

Epstein-Barr virus is a member of the herpes virus family of human viruses that occurs world-wide and infects most people at some point in their lives. Infection with Epstein-Barr virus in childhood is generally asymptomatic, but in early adulthood, it causes infectious mononucleosis and its long term infection is associated with variety of tumors including nasopharyngeal carcinoma and Burkitt lymphoma. The aim of this review is to utilize the EBV related diseases and to attract attention to EBV due to its personal contamination and crosswise infection risk in dental practice.

Keywords: Epstein-Barr Virus, Epstein-Barr virus infection, oral disease

Giriş

İlk kez 19. yüzyıl sonunda ateş, hepatosplenomegali ve lenfadenopati (LAP) ile karakterize hastalık "glandüler ateş" olarak tanımlanmıştır.¹ 1964 yılında Denis Burkitt adlı cerrah, Afrikalı çocuklardan aldığı tümör örneklerini İngiliz Epstein, Barr ve Achong isimli araştırmacılara göndermiş ve araştırmacılar herpes virüs ailesinin daha önce bilinmeyen üyesini tanımlamışlardır.¹⁻³ Aynı zamanda bu virüs tanımlanan ilk insan tümör virüsüdür.⁴ 1968 yılında ise bir laboratuvar çalışanında enfeksiyöz mononükleozis (EM) gelişmesiyle, hastalıkla Epstein-Barr Virüs (EBV) arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuç olarak Henle isimli araştırmacı tarafından EBV, EM'nin nedeni olarak gösterilmiştir.^{1,2,5}

Epidemiyoloji

Araştırmalar dünya nüfusunun yaklaşık %90'ının EBV ile yaşamlarının herhangi bir döneminde enfekte olduklarını göstermiştir.¹ Bu nedenle EBV, *Every Body's Virus* olarak adlandırılır.² 40 yaş üstü enfekte olmamış birey oranı ise %3-10 olarak bildirilmiştir.¹

Enfeksiyonun görülmesinde yaş, coğrafya ve sosyo-ekonomik durum önem taşımaktadır.¹ EBV ilişkili primer enfeksiyon, kötü hijyene sahip kalabalık bölgelerde yaşayan insanlarda, yaşamlarının ilk yıllarında, gelişmiş ülkelerde ise 15-19 yaşları arasında sık olmak üzere yetişkinlerde kendini gösterir.^{1,3,5,6} Çocukluk çağında primer enfeksiyon tipik olarak subklinik seyir gösterir, genç erişkin dönemde ise enfekte bireylerin %20-70 kadarında EM gözlenmektedir.^{2,6}

Her iki sekste eşit sıklıkta gözlenen EM'nin beyaz ırkta siyah ırka göre 30 kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir.¹ Potansiyel EBV seropozitifler ise renal transplant alıcıları, hematolojik maligniteli hastalar ve HIV ile enfekte bireylerdir.⁶

Türkiye'de 1999 yılında Aydemir ve Erensoy'un⁷ yaptıkları çalışmada 0-30 yaş arası, 180 sağlıklı kişi değerlendirilmiştir. EBV ile karşılaşmanın belirleyicisi olan viral kapsit antijenine karşı IgG antikorlarının seropozitifliği tüm çalışma grubunda %84,4, ilk dört yaş için %67,9 bulunmuştur. Enfeksiyonda yaş ile orantılı artış gözlenmiştir.

Sıklıkla EM ve Burkitt lenfoma (BL) ile ilişkilendirilen EBV; Hodgkin lenfoma (HL) ve oral saçlı lökoplaki (OHL) gibi hastalıklarda da rol oynamaktadır.^{1,5}

Bulaş

Virüs enfekte bireyin tükürüğü ile yayılır, ayrıca genital sekresyon, kan ve kemik iliği örneklerinde gösterilmiştir, fakat cinsel yolla geçiş tartışmalı, kan transfüzyonu ve kemik iliği transplantasyonu ile geçiş ise nadirdir.^{2,6} Transfüzyon uygulanan duyarlı kişilerde, EBV enfeksiyonunun lenfositten zengin kan ürünlerinin kullanılmasından sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir.⁸ Virüsün EM hastalarının orofaringeal ve genital sekresyonlarında tespit edilmesinin yanı sıra sağlıklı bireylerde de gösterilmesi asemptomatik taşıyıcıların varlığını işaret etmektedir.²

Bulaş, küçük çocuklarda, kreş gibi toplu buldukları alanlarda tükürükle kontamine oyuncaklar veya parmaklar yoluyla, yetişkinlerde ise genellikle öpüşme ile olmaktadır.^{3,9} Bu nedenle yetişkinlerde primer hastalık olan EM 'kissing disease'='öpücük hastalığı' olarak bilinir. Virüsün hastane, ev, kışla gibi alanlarda tükürük ile geçişi yaygın ve kolay olduğundan sterilizasyon ve dezenfeksiyon önem taşımaktadır. Virüs hamilelik döneminde alındığında fetusta mikrosefali, mental gerilik, mikrognati gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden terapötik abortus önerilmektedir.⁶

Virüs Tipleri

EBV, herpes virüs ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Diğer herpes virüsleri gibi litik, inatçı, latent ve transformasyona neden olabilen enfeksiyonlara yol açar.² EBV latent enfeksiyon süresince yaygın gen

ekspresyonuna ve enfekte hücrelerde proliferasyona neden olması ile diğer insan herpes virüslerinden ayrılır.¹⁰ EBV'nin insanları enfekte ettiği bilinen iki alt grubu vardır. EBV-1 ve EBV-2 olarak isimlendirilen bu gruplar nükleer antijeni kodlayan genlerin organizasyonundaki farklılık ile birbirlerinden ayrılırlar.^{3,10} EBV-1'in B lenfositleri EBV-2'den daha etkin biçimde transforme ettiği bilinmektedir. Fakat her ikisi de insanlar için patojen rol oynamaktadır. Genel olarak EBV-1 daha yaygın gözlenmekle birlikte, EBV-2'ye Güney Afrika ve Yeni Gine'de EBV-1 kadar sık rastlanmaktadır.^{3,5}

Hastalık Mekanizması

EBV önce orofarinksin epitel hücrelerini enfekte eder, virüsün replikasyonu, hücrenin lizisi ve viryon salımı burada gerçekleşir. Daha sonra nazofarinks ve tükürük bezleri ile hedef hücre olan larenksin lenfoid dokularında bulunan duyarlı B lenfositleri enfekte eder.^{1,3,5,11} Virüs ürettiği hücreye sitopatik etki yapmaz ancak, virüs genomu içeren hücre, devamlı üreme özelliği kazanır. Konakçı hücrelerden sentezlenen antijenik yapılar B lenfositler için otokrin büyüme faktörünü stimüle eder ve apoptozisi engeller. Enfeksiyonla birlikte B lenfositler proliferasyon, stimülasyon ve sonrasında immünglobülin üretimi için aktive olur ve IgM başta olmak üzere IgG ve IgA sınıfı antikorlar sentezler. Humoral ve hücrel immün yanıt gelişmesine rağmen virüs konaktan elimine edilemez ve enfekte B lenfositlerin içinde latent olarak kalır. HIV enfeksiyonu gibi hücrel immünite defektine yol açan bir hastalık varlığında ise B lenfositler yeterince baskılanamaz ve hastalık kronikleşir.^{1,3,5,11}

Virüsün çoğalması sırasında dolaşımında bazı antijen ve antikorlar tespit edilir. Bu antijen ve antikorlar hastalığın tanı ve prognozunun belirlenmesinde önemlidir:

EA: Erken antijen: aktif enfeksiyon süresince eksprese edilir.⁶

EBER: Latent enfeksiyonda hücre nükleusunda eksprese edilmiş viral RNA'dır.⁶

EBNA: EBV nükleer antijeni: latent enfeksiyondan sorumludur. LMP yapımını artırarak onkogenik değişimi sağlar.^{6,12}

LMP: Latent membran proteini: Onkogenik değişimde rol alır.⁶

VCA: Viral kapsit antijeni: aktif enfeksiyon boyunca ekspres edilen viral proteindir.⁶

EBV ile İlişkili Hastalık ve Tümörler

EBV'nin neden olduğu primer enfeksiyon genellikle EM'dir. Boğaz ağrısı, ateş ve LAP ile karakterize hastalık, iştahsızlık, halsizlik, üşüme gibi prodromal semptomlarla devam eder.² İlerleyen olgularda splenomegali ve hepatomegali gelişir.^{1,2} %5-10 hastada maküler, peteşial ve ürtiker tarzı döküntü gözlenirken, az bir oranda eritema nodosuma rastlanır. Enfeksiyon streptokokal faranjit sanılıp, hastaya ampisilin verildiğinde döküntü gözlenme oranı %95-100'e kadar çıkmaktadır.¹ Bazı vakalarda yumuşak damakta, 1-2 gün içinde kaybolan peteşiler oluşabilir.⁹ Nadiren hemolitik anemi, trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonlar gelişebilir. Bunlardan en tehlikeli olanı hemofagositoz sendromudur ve mortalite oranı yüksektir.¹ Dalak rüptürü hastalığın 2-3'üncü haftasında travmaya bağlı gelişebilmektedir.^{1,2} Nörolojik olarak ensefalit, menenjit ve myelit gelişirse de bu oran %1'den azdır. Bazı vakalarda ise karaciğer enzim seviyelerinde yükselme ve elektrokardiyografik değişiklikler gözlenebilir. Bu komplikasyonlar hastalık semptomlarının önüne geçebilir ve hekimi yanlış tanıya götürebilir.¹ EM semptomlarının çoğu 3 hafta içinde gerilemeye başlar. Hava yolu obstrüksiyonu, trombositopeni ve hemolitik anemili hastalarda kortikosteroid tedavisi uygulanır. EM nedeniyle ölüm nadir olsa da, nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü ve üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı oluşabilir.^{1,2} 10 yaş altı çocuklarda enfeksiyon tipik olarak sublinik seyir gösterse de yaklaşık %10 vakada servikal LAP ve faranjit gibi hafif dereceli semptomlar gözlenmektedir.^{2,6} Gastroenterit, hepatit ve otitis media gibi komplikasyonlara ise çocuklarda daha sık rastlanır.²

İnatçı EBV enfeksiyonu genç ve orta yaşlı bireylerde yorgunluk, iştahsızlık, LAP ve boğaz ağrısı gibi semptomlar ile seyreden kronik formdur.¹ Hastalığı geçirip iyileşmiş kişilerde nadir gözlenen, tam olarak anlaşılammış bir sendromdur. Straus ve ark.⁶ yaşları 7-23 arasında değişen, biri kadın 13 hastadan 3'ünün akut enfeksiyon geçtikten sonra 2-14 yıl arasında gelişen ve kronikleşen organ yetmezlikleri nedeniyle öldüklerini tespit etmişlerdir.

1980'li yıllarda bazı serolojik verilere dayanarak kronik yorgunluk sendromunun, kronik bir EBV hastalığı olduğu düşünülmekteydi. Araştırmaların derinleştirilmesi ile EBV ve kronik yorgunluk sendromu arasında birebir nedensel bir ilişki bulunmasada hastaların önemli bir bölümünde EBV reaktivasyonu olduğu ve virüse karşı antikor titrelerinin yükseldiği belirtilmektedir.^{15,14}

EBV ilişkili hastalıkların çoğu kazanılmış veya konjenital immün yetmezliği olan kişilerde meydana gelir.⁶ XLP de erkeklerde gözlenen bir primer EBV enfeksiyonudur.² Hastalıkta T ve B hücrelerin viral enfeksiyona karşı cevap vermesinde etkili olan X kromozomunda bulunan bir gendeki farklılık rol oynamaktadır.³ Sendrom malign lenfoma, aplastik anemi, karaciğer yetmezliği ve kontrol edilemeyen sitotoksik T hücre cevabı benzeri tablolar ile %75 olguda 1-12 ay içinde fatal sonuçlanır.^{2,3}

EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar, %1-3 oranında kemik iliği, böbrek ve karaciğer, %5-10 kalp ve karaciğer alıcılarında meydana gelir ve agresif karakterlidir. Transplantasyon sonrası uygulanan immünsüpresyon EBV enfeksiyonu için ortam hazırlar ve EBV ile enfekte B hücrelerin aşırı çoğalmasına izin verir. AIDS hastalarında da baskılanmış immün cevap nedeniyle B hücreli tümörler ve sistemik lenfomalar gözlenebilmektedir.^{3,6} Timurağaoğlu ve ark.¹⁵ transplantasyon yapılmış 782 hastanın 6'sında B hücreli lenfoma geliştiğini gözlemlemişler ve tümünde EBV ve HCMV IgG pozitif olduğunu belirtmişlerdir.

Ersoy ve ark.¹⁶ yaptıkları bir çalışmada, romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarını değerlendirmişler ve romatoid artrit etyopatogenezinde EBV enfeksiyonlarının rolü olabileceğini veya direkt sebep olmasa da immün sistemdeki disregülasyonun sonucu olarak EBV titrelerinin yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.

Primer EBV enfeksiyonundan yıllar sonra BL, nazofaringeal karsinoma (NFK) ve HL meydana gelebilmektedir. Enfekte hücrelerin tümör progresyonu için ortam oluşturduğu düşünülse de, immün sistemdeki bir problemin, sekonder genetik sapmanın veya mutasyonun varlığında tümör gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir.³

BL agresif bir lenfoma türüdür ve 8. kromozom ile 14., 2. veya 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşur.^{5,9,17} Çocuk ve erişkinlerde sık gözlenen BL, bilinen turnover hızı en yüksek tümördür.¹⁷ Afrika ve Yeni Gine'de gözlenen endemik tipinde, alınan örneklerin %90'ında EBV genomu tespit edilirken, batıda gözlenen nonendemik tipinde bu oran %15-30'dur.³ Endemik tipi, çene kemiklerinde, daha sık olarak maksilla posteriorunda büyük kitlelerle kendini gösterebilmektedir.^{9,17} Akyol ve ark.¹⁸ yaptıkları bir çalışmada NFK ve BL lezyonlarını EBV varlığı açısından değerlendirmişler ve elde ettikleri sonuçların daha önceki araştırmalarda tespit edilen karsinomalar ile EBV arasındaki ilişkiyi desteklediğini belirtmişlerdir.

Hodgkin lenfoması B lenfosit kökenli bir hastalıktır.^{3,17} EBV ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunan hastalıkta bu ilişki; geçmişinde EM hikayesi olanların 4 kat daha risk altında olması, hastaların antikör titrelerinde VCA antijeninin yüksek olması ve Reed-Stenberg hücrelerinde EBV monoklonal episomlarının bulunması ile desteklenmektedir.³ Yapılan araştırmalar hastalığın genç erişkinlerde ve yaşlılarda yüksek oranda gözlendiğini ortaya koymaktadır.^{3,17} Görgün ve ark.¹⁹, HL'sı olan 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların tümünde LMP-1'i pozitif bulmuşlardır ve EBV'nin HL etiyojisinde önemli rolü olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) immün sistemin en sık görülen, %90 oranında B lenfosit kökenli malignitesidir.¹⁷ Erkeklerde yaş ile görülme sıklığı artar. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamayan hastalıkta virüs aktivitesi sorumlu tutulmaktadır.^{9,17} Zeytinoğlu ve ark.²⁰ yaptıkları bir çalışmada HL ve NHL olan vakalardan aldıkları doku örneklerini incelemişler ve HL ile NHL patogeneğinde EBV'nin rol oynayabileceği olasılığını vurgulamışlardır.

NFK, etiyojisinde genetik, viral ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Nazofarinks epitel hücrelerinden köken alan bu lezyonların tümü skuamöz hücreli karsinom karakterindedir.²¹ EBV'nin NFK gelişiminde, bölge hücrelerinin transformasyonuna sebep olmaları nedeniyle tetikleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹¹ Yapılan çalışmalarda viral genomların primer

ve metastatik lezyonda bulunması, virüsün transformasyon ve yayımda rolü olduğunu ortaya koymuştur.^{3,11} Bugün ise çalışmalar undiferansiye NFK'ların (WHO - tip3) EBV ile ilişkilerini göstermektedir.⁴

EBV ile İlişkili Oral Hastalıklar ve Oral Tümörler

Periodontal Hastalıklarda EBV'nin Rolü

Virüsleri ve çeşitli bakterileri içeren polimikrobiyal enfeksiyonlar, medikal hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda önemli rol oynamaktadır.^{22,23}

1990'ların ortalarından bu yana herpes virüslerin özellikle EBV ve HCMV'nin patojen rol oynadığı bilinmektedir ve bu virüslerin genomları yetişkin ilerleyen periodontitis, lokalize ve generalize juvenil periodontitis, akut nekrozitan ülseratif gingivitis, periodontal apse ve medikal hastalıklarla birlikte gözlenen ileri periodontitis vakalarında gösterilmiştir.²³ Klemenc ve ark.²⁴ yaptıkları çalışmada periodontitis vakalarının cep sıvısı örneklerini, sağlıklı cep sıvısı örnekleri ile virüs içeriği bakımından karşılaştırmışlar ve sonuçlar doğrultusunda herpes virüslerin destrüktif periodontal hastalıklarda rolü olduğunu vurgulamışlardır.

EBV kendi enfeksiyonunun ve replikasyonunun direkt bir sonucu olarak veya ortamda bulunan bakteriyel patojenlerin agresif davranışlarını artırıp periodontal konak defans mekanizmalarını bozarak etkisini gösterir.⁵ Çalışmalar herpes virüslerle birlikte bakterilerin neden olduğu periodontitisteki destrüksiyonun, sadece bakterilerin neden olduğu periodontitisteki destrüksiyondan fazla olduğunu göstermektedir.²² Slots, herpes virüslerin diğer periodontal patojenlerle birlikte çalışarak doku yıkım riskini arttırdığını belirtmiştir.²³ Saygun ve ark.²⁵ da agresif periodontitis vakaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında bu sonuçları destekleyen bulgular elde etmişlerdir.

Sugano ve ark.²⁶ yaptıkları bir çalışmada periodontitiste *Porphyromonas gingivalis* ve EBV arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve EBV-*P. gingivalis* etkileşiminin karşılıklı olduğunu, *P. gingivalis*'in EBV reaktivasyonunu tetikleme kabiliyeti bulunurken, EBV reaktivasyonunun da konak defansı baskılayarak *P. gingivalis*'in gelişmesine izin verdiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, EBV gibi virüsler periodontal hastalıklarda yer alan Blenfosit gibi inflamatuvar hücreleri enfekte ederek, periodontal hasara yol açmaktadır.²⁷

Endodontik Hastalıklarda EBV'nin Rolü

Çalışmalar herpes virüs enfeksiyonları ile semptomatik periapikal lezyonlar arasında yakın ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Semptomatik periapikal lezyonlar, kendilerini şişlik, ağrı, baskı-palpasyon ve perküsyonda hassasiyet ile belli ederken, asemptomatik periapikal lezyonların akut bulgu ve belirtileri yoktur.²² Semptomatik ve büyük boyutlu periapikal lezyonların, radyografik olarak aynı boyutta olan asemptomatik lezyonlara ve daha küçük lezyonlara göre aktif EBV ve HCMV enfeksiyonuyla yakın ilişkili oldukları bulunmuştur.⁵

Sabeti ve ark.²² asemptomatik ve semptomatik periapikal lezyonları HCMV, EBV, HSV varlığı açısından karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, akut apikal periodontitis ile HCMV ve EBV aktif enfeksiyonlarının yakından ilişkili olduğunu, HSV'nin ise periapikal patolojilerde patojen rol oynadığına ilişkin bulgular elde edemediklerini bildirmişlerdir. Yıldırım ve ark.²⁸ tarafından süt dişlerindeki periapikal semptomatik lezyonlarda yapılan çalışmada da, HCMV ve EBV'nin semptomatik periapikal lezyon patogenezinde rol oynadığı belirtilmiştir.

Aktif herpesvirüs enfeksiyonu periapikal enflamatuvar hücrelerden ve bağ dokusu hücrelerinden hiperaljezik ve kemik rezorbe edici medyatörlerin salımına sebep olabilir veya yüksek seviyede sitokin salımı latent herpes virüs enfeksiyonunu aktive edebilir, mevcut periapikal patolojiyi artırabilir. Ayrıca herpes virüsün sebep olduğu immün bozulma gram (-) anaerobik bakterilerde artışa sebep olabilir.⁵ Yapılan çalışmalarda EBV ve HCMV'nin periapikal lezyon patogenezinde rol aldığı, bakterilerle birlikte çalışarak daha geniş ve inatçı doku yıkım alanları oluşturdukları gösterilmektedir. Eğer periapikal lezyonların patogenezinde herpes virüs aracılı doku yıkımı söz konusu ise apikal lezyonların tedavisinde irigasyon solüsyonlarının antiviral ajanlarla güçlendirilmesi gibi yeni yaklaşımlar geliştirilmelidir.²⁹

Oral Saçlı Lökoplakide EBV'nin Rolü

OHL genellikle dilin lateral ve ventral yüzeyinde, nadiren bukkal mukozada gözlenen, yüzeyden kabarık,

düzensiz sınırlı, beyaz, benin lezyondur. Kazımakla mukozadan uzaklaştırılmayan lezyonlar genellikle asemptomatiktir.³⁰ Medikal veya dental bir probleme yol açmadığından çoğunlukla tedavi gerektirmez.⁵ Şimdiye kadar malin transformasyonu rapor edilmemiştir.⁴ Kandida enfeksiyonuyla birlikte gözlenebilen lezyon, klinik olarak liken planus ve coğrafik dil gibi lezyonlara benzerlik göstermektedir.^{30,31} OHL'nin gözleendiği hasta grupları; homoseksüeller, ilaç bağımlıları, kan transfüzyonu olanlar, enfekte birey ile cinsel ilişkide bulunanlar gibi HIV için risk oluşturan gruplarla benzerlik taşır. Bu gruplar dışında, HIV(-) akut miyeloblastik lösemi, HIV(-) transplant hastaları ve kemoterapi alan hastalarda da gözlenebilmektedir.^{5,30} Bu durum lezyonun HIV enfeksiyonuna spesifik olmadığını, immünsupresyonun bir işareti olduğunu göstermektedir.³⁰ OHL, EBV replikasyonu olan bölgelerde oluşan tek kronik lezyondur. EBV ile OHL arasındaki bu ilişki belirlenmiş olsa da, EBV'nin OHL'yi oluşturma mekanizması kesinlik kazanmamıştır.^{1,5}

Walling ve ark.³² OHL ve EBV replikasyonu olan HIV(+) hastalara EBV'nin artan replikasyonunu engellemek için yüksek doz valasiklovir tedavisi uygulamışlar ve hastaların tedaviye cevaplarını değerlendirmişlerdir. OHL'nin valasiklovirle tedavisinin, EBV'nin oral mukozada tutunması üzerinde etkili olabileceğini, rekürrens gelişen vakalarda ise bu durumun EBV tarafından ilaca karşı rezistans geliştirilmesine bağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Walling ve ark.³³ başka bir çalışmalarında OHL'nin patogenezinde EBV'nin rolünü değerlendirmişlerdir. EBV'nin geçişinin ve kalıcılığının, kan ile epitelyal EBV enfeksiyonu rezervuarları arasındaki aktif etkileşim sonucu olduğunu ve OHL'nin patogenezinde epitelyal EBV'nin rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

OHL'nin bazal tabakada bulunan latent EBV aktivasyonu veya süperenfeksiyon nedeniyle mi dili etkilediği belirlenememiştir. Bazal tabakada LMP1 varlığı latent enfeksiyonun aktivasyonu tezini patogenezinde daha geçerli kılmaktadır.³¹

Oral Tümörlerde EBV'nin Rolü

EBV latent enfeksiyonu çeşitli lenfoid ve epitelyal malinitelerin oluşumu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda EBV'nin iyi diferansiyel oral skuamöz hücreli karsinomalarla (OSSC) olan ilişkisi tam olarak tanımla-

namamıştır fakat, virüsün epitel hücrelerini enfekte edebilme yeteneğinden dolayı oral karsinogeneziste rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{4,34} Latent enfeksiyonda varolan LMP-1 ve diğer EBV latent proteinleri, IL-6, IL-8 ve büyüme aktive edici faktörlerin aşırı salımı ile sonuçlanır. Bu faktörler hücre transformasyonunu provoke etme, immün cevabı değiştirme ve antiapoptopik mekanizmaları tetikleme etkisine sahiptir.⁵

Tumino ve Vicario³⁵ oral kavite, farinks ve larinks bölgelerinde gözlenen kanserler üzerine yaptıkları çalışmalarında, etiyojiler arasında EBV, HPV, HIV, sigara, alkol, beslenme ve kimyasallara mesleki maruz kalmaları göstermişlerdir.

Shimakage ve ark.³⁶ 37 oral kanser vakasında yaptıkları çalışmada EBV varlığını incelemişler ve EBV'nin oral kanserlerin neoplastik transformasyonunda, NFK'da olduğu gibi rol oynadığını düşündüklerini belirtmişlerdir.

Sand ve ark.³⁷ yaptıkları bir çalışmada OSCC, oral liken planus ve klinik olarak sağlıklı mukozayı EBV varlığı açısından değerlendirmişlerdir. OSCC ve oral liken planuslarda tespit edilen EBV pozitifliğinin, kontrol grubu hastalarında tespit edilen miktara oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Virüs özellikle immünsuprese hastalarda agresif tip oral tümörlerle ilişkilidir.⁵ Hyckel ve ark.³⁸ böbrek ve kalp transplantasyonu sonrasında fasiyal bölge epiteli ve dudak epitelinde malin tümör gelişen 3 hastayı EBV varlığı bakımından incelemişler, EBV ve EBER-1 pozitif bulmuşlardır. Bu tip organ transplantasyonu sonrası oluşan viral ilişkili inatçı malin değişimlerde antiviral, fotodinamik ve cerrahi tedavilerin kombine uygulanmasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

EBV ilişkili oral tümörler çoğunlukla dil ve parotiste ortaya çıkmalarına rağmen dişeti tutulumları da gözlenmektedir.⁵ Iamaroon ve ark.³⁹ oral NHL olan 3'ü HIV (+), 11 hastayı EBV ve p53 geni varlığı açısından değerlendirmişlerdir. Oral mukoza ve submandibular bölgede bulunan lezyonların 4'ünde EBV(+) bulunurken, HIV(+) hastaların lezyonlarının tümünün EBV(+) olduğu belirtilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda HIV(+) hastalarda EBV'nin oral NHL patogeneğinde rolü olabileceği vurgulanmıştır.

Tükürük bezlerinde birçok farklı tip tümör gelişebilmektedir.⁴⁰ Saku ve ark.⁴¹ tükürük bezi karsinomalarında EBV varlığını araştırdıkları çalışmalarında, Rusya-Asya bölgesinden %75'i parotis bezinde, %5'i submandibular bezde, %20'si minör tükürük bezinde olan 160 lenfoepitelyal karsinomayı incelemişler ve EBV enfeksiyonu ile coğrafik faktörlerin tükürük bezi lenfoepitelyal karsinomasının patogeneğinde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada Hsu ve ark.⁴², 1987-2002 yılları arasında tükürük bezi lenfoepitelyal karsinoması bulunan hastaların doku örneklerinde EBER-1 varlığını araştırmışlardır. Tüm hastaların EBV(+) bulunduğunu belirten çalışmacılar, sonuç olarak EBV'nin hastalık patogeneğinde rolü olabileceğini vurgulamışlardır.

Yang ve ark.⁴³ 37 oral kanser biyopsisi ve 36 sağlıklı doku örneğinde altı farklı virüs varlığını incelemişler ve HPV ve HSV'yi OSCC ile ilişkili bulurken, HCMV, EBV, HSV2 ve HHV8'i ilişkili bulmamışlardır. Tayvan'da yapılan bu çalışma sonucunda patogene-ziste kimyasal faktörlerin viral etkenlerden daha fazla rol oynadığını düşündüklerini belirtmişlerdir.

Oral tümörlerin gelişiminde hangi EBV tipinin rol aldığı belirlenmesinde ve değişik tip kanserlerde virüs ile konak hücre arasındaki kompleks ve değişken mekanizmaların ortaya çıkartılmasında daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.⁵

Dişhekimliği Pratiğinde Virüs Riski

1980'li yıllardan beri dişhekimliği pratiğinde hastalıkların potansiyel geçişi konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Çalışmalar HBV ve HIV üzerinde yoğunlaşsa da her tür virüs, bakteri, mantar ve bunlardan korunma yolları araştırma konusu olmaktadır, çünkü mikroorganizmalardan bazıları hastanın ve sağlık çalışanının ölümüyle sonuçlanabilecek hastalıkların nedenini oluşturabilir.^{40, 44,45}

Çalışmalarda dişhekimliği pratiğinde tükürük ve kan yoluyla mikroorganizma geçişi öne çıkmaktadır ve bu nedenle EBV risk tablosunun üst kısımlarında yer almaktadır.^{44,46} Virüse yönelik henüz aşı geliştirilememiş olması, spesifik bir tedavisinin bulunmaması ve malin karakterli hastalıklarla ilişkili olması, korunmanın önemini arttırmaktadır. Tüm herpes virüs enfek-

siyonlarında olduğu gibi EBV enfeksiyonları da asemptomatik olabilir; ancak enfeksiyon semptom versin veya vermesin virüs latent ve inatçı özelliğindedir.⁴⁴ Ayrıca hastalık virüs taşıdığını bilmeyen birçok kişi tarafından (%12-25 enfekte birey) veya enfekte olduğunu bilen kişiler tarafından akut enfeksiyonun klinik iyileşmesinden 18 ay sonrasına kadar orofarinks sekresyonunda aktif bulunması nedeniyle kolayca yayılabilmektedir.^{1,44} Bu nedenle tüm dişhekimleri, yardımcıları ve hastaları risk altındadır.⁴⁴ Yapılan bir araştırmada dişhekimleri ve dişhekimliği son sınıf öğrencilerinde anti-EBV antikoru oranı, henüz hasta tedavi etmeye başlamayan dişhekimliği öğrencilerinden daha fazla bulunmuştur.⁴⁶

Dünya Sağlık Örgütü, gelişmekte olan ülkelerde, hijyenik koşulların yetersizliği ve enfeksiyon kontrolünün yeterince önemsenmemesi nedeniyle sorun yaşandığını vurgulamaktadır.⁴⁷ Virüsten korunma için geliştirilebilecek en basit yöntem kişisel hijyenin ve toplu yaşam alanlarında enfeksiyon kontrolünün sağlanmasıdır.¹ Sağlık hizmeti sunan birimlerde enfeksiyonun araştırılması, kontrolü ve önlenmesi "enfeksiyon kontrol komitesi" tarafından yürütülmektedir. Kan ve vücut sıvıları kaynaklı patojenlerin bulaşma riskini azaltmak için alınan standart önlemlerle bir-likle temas, damlacık ve solunum gibi bulaşma yolunu engelleyen önlemler de alınmaktadır.⁴⁷

Araştırmacılar EBV enfeksiyonları ve konak immün cevabı arasındaki ilişkiyi tam olarak keşfetmeye çalışmaktadırlar ve aşı geliştirme çalışmaları tüm dünyada, özellikle Avustralya laboratuvarlarında devam etmektedir.⁴⁸ Çalışmalar; virüsün başka bir konak hücre sistemine aktarılmasının ve bu sistemde EBV proteinlerinden çoğunun sentezinin mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu yeni sistemin; hücresel transformasyon mekanizması ile ilgili araştırmalarda, bazı enfeksiyonlarının tanısında ve duyarlı kişilerin erken yaşta aşılmasıyla korunabilmesini sağlayacak aşının hazırlanmasında kullanılabileceği ümit edilmektedir.⁴⁹

Virüsün kolay bulaşıyor olması, dünya nüfusunun çok büyük bir yüzdesini etkilemesi ve malinitelerle olan ilişkisi insan sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmaktadır.⁵⁰ Tüm EBV ilişkili lezyon, hastalık ve tümörlerin oluşum mekanizmalarının belirlenebil-

mesi, yüksek malinite riskinden dolayı özellikle immün yetmezliği olan hastalar için antiviral tedavi ve uygun aşı bulunabilmesi amacıyla daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.⁴

Kaynaklar

1. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA* 1999; 281: 454-459.
2. Andersson J. An Overview of Epstein-Barr Virus: from Discovery to Future Directions for Treatment and Prevention. *Herpes* 2000; 7: 76-82.
3. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 803-821.
4. Goldenberg D, Golz A, Netzer A, et al. Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 197-205.
5. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontol Res* 2006; 41: 235-244.
6. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 45-58.
7. Aydemir Ş, Erensoy S. Epstein Barr Virüs Enfeksiyonunun Seroprevalansı: Bir Alan Çalışması. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13: 275-280.
8. Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan Nakli ile Bulaşan Enfeksiyon Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2000; 20: 317-324
9. Yüccetaş Ş. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. 1. baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2005; 120-122,267,408-410.
10. Sample J, Young L, Martin B, et al. Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J Virol* 1990; 64: 4084-4092.
11. Hunsaker DH, Bone JL. Üst Solunum Yolu İnfeksiyon Hastalıklarının Etiyolojisi. Ballenger JJ, Snow JB. Otorinolarinoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2000; 73: 323-325.
12. Okan İ, Sarılioğlu F. Epstein-Barr Virüsü: Moleküler Biyolojisi, Onkoloji ve İnfeksiyöz Hastalıklarla İlgisi. *Türk Hematoloji Onkol Derg* 1991; 1: 122-128.
13. Açıkgöz ZC. Kronik Yorgunluk Sendromu ve Epstein Barr Virüs ile İlişkisi. *Mikrobiyol Bul* 1995; 29: 414-425.
14. Özerol İH. Kronik Yorgunluk Sendromu: Güncel Kavramlar. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1994; 1: 167-174.
15. Timurağaoğlu A, Bilgin AU, Tuncer M ve ark. Böbrek ve Kalp Allograft Alıcılarında Posttransplant Lenfoma: Tek Merkez Deneyimi. *Turkish J Haematology* 2005; 22: 197-203.

16. Ersoy Y, Ersoy Y, Otlu B ve ark. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda Epstein-Barr ve Cytomegalovirus Antikor Pozitifliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7: 141-143.
17. Kadayıfçı A. Dahiliye. 4. baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2003, 500-506.
18. Akyol G, Sezer C, Poyraz A ve ark. Epstein Barr Virüs DNA'sının İn-Situ Hibridizasyon Yöntemi ile Saptanması: Nazofaringeal Karsinoma, Burkitt ve Non-Burkitt Lenfomalar. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997; 5: 68-73.
19. Görgün Ö, Kebudi R, Doğan Ö, Ayan İ. Çocukluk Çağı Hodgkin Hastalığında Tümör Dokusunda Epstein Barr Virüsü Ekspresyonu. *Türk Onkoloji Dergisi* 2001; 16: 164-167
20. Zeytinoglu A, Hekimgil M, Erensoy S ve ark. Investigation of Epstein-Barr virus DNA and RNA in tissues of patients with lymphoma. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 473-481.
21. Ataman M, İnceer ÜÖ, Özçelik T. Nazofarinks kanserleri. *Türk Hematoloji Onkol Derg* 1991; 1: 78-81
22. Sabeti M, Simon JH, Slots J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 327-328.
23. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2005; 38: 33-62.
24. Klemenc P, Skaleric U, Artnik B, Nogrsek P, Marin J. Prevalence of some herpes viruses in gingival crevicular fluid. *J Clin Virol* 2005; 34: 147-152.
25. Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. *J Periodont Res.* 2004; 39: 207-212.
26. Sugano N, Ikeda K, Oshikawa M et al. Relationship between *Porphyromonas gingivalis*, Epstein-Barr virus infection and reactivation in periodontitis. *J Oral Sci* 2004; 46: 203-206.
27. Contreras A, Zadeh HH, Nowzari H, Slots J. Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 206-212.
28. Yildirim S, Yapar M, Kubar A, Slots J. Human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and bone resorption-inducing cytokines in periapical lesions of deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 107-111.
29. Slots J, Sabeti M, Simon JH. Herpesviruses in periapical pathosis: an etiopathogenic relationship? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 327-331.
30. Reichart PA, Langford A, Gelderblom HR, Pohle HD, Becker J, Wolf H. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 410-415.
31. Teo CG. Viral infections in the mouth. *Oral Dis* 2002; 8 Suppl 2: 88-90.
32. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *J Infect Dis* 2003; 188: 883-890.
33. Walling DM, Etienne W, Ray AJ, Flaitz CM, Nichols CM. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004; 190: 387-395.
34. Higa M, Kinjo T, Kamiyama K et al. Epstein-Barr virus (EBV)-related oral squamous cell carcinoma in Okinawa, a subtropical island, in southern Japan-simultaneously infected with human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2003; 39: 405-414.
35. Tumino R, Vicario G. Head and neck cancers: oral cavity, pharynx, and larynx. *Epidemiol Prev* 2004; 28: 28-33.
36. Shimakage M, Horii K, Tempaku A, Kakudo K, Shirasaka T, Sasagawa T. Association of Epstein-Barr virus with oral cancers. *Human Pathol* 2002; 33: 608-614.
37. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 586-592.
38. Hyckel P, Schleier P, Meerbach A, Berndt A, Kosmehl H, Wutzler P. The therapy of virus-associated epithelial tumors of the face and the lips in organ transplant recipients. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003; 192: 171-176.
39. Iamaroon A, Pongsiriwet S, Mahanupab P, Kitikamthorn R, Pintong J. Oral non-Hodgkin lymphomas: studies of EBV and p53 expression. *Oral Dis* 2003; 9: 14-18.
40. Garden OJ, Bradbury AW, Forsythe J. Principles and Practice of Surgery. 4th Ed., Churchill Livingstone, London, 2002, 593-594.
41. Saku T, Cheng J, Jen KY et al. Epstein-Barr virus infected lymphoepithelial carcinomas of the salivary gland in the Russia-Asia area: a clinicopathologic study of 160 cases. *Arkh Patol* 2003; 65: 35-39.
42. Hsu YC, Lu HF, Huang CC, Hsu RF, Su CY. Malignant lymphoepithelial lesions of the salivary gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 661-666.
43. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, et al. Involvement of Viral and Chemical Factors with Oral Cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 176-183.

44. Merchant VA. Herpesviruses and other microorganisms of concern in dentistry. *Dent Clin North Am* 1991; 35: 283-298.
45. Akan ÖA. Laboratuar Enfeksiyonları. *Mikrobiyol Bul* 1993; 27: 77-84.
46. Szymanska J. Microbiological risk factors in dentistry. Current status of knowledge. *Ann Agric Environ Med* 2005; 12: 157-163.
47. Gören D, Fen T. Hematoloji-onkoloji kliniklerinde enfeksiyondan korunmada fiziksel ve kimyasal yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 706-723.
48. Walling DM, Brown AL, Etienne W, Keitel WA, Ling PD. Multiple Epstein-Barr virus infections in healthy individuals. *J Virol* 2003; 77: 6546-6550.
49. Özbal Y. Epstein Barr Virüsü. *Erciyes Tıp Dergisi* 2000; 22: 211-221
50. Griffin BE. Epstein-Barr virus (EBV) and human disease: facts, opinions and problems. *Mutat Res* 2000; 462: 395-405.

Yazışma Adresi:

Dt. Senem DENİZCİ
Gazi Üniversitesi,
Dişhekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,
8. Cadde 82. Sokak
06510 Emek / ANKARA
Tel : (312) 212 62 20 / 325
Faks : (312) 223 92 26
E-posta : sdenizci@gazi.edu.tr