



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2010-2015 YILLARI ARASINDA PRİMER EPSTEİN-BARR
VİRÜS ENFEKSİYONU TANISI ALAN 695 PEDİYATRİK
VAKANIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE
ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet TEKER DÜZTAŞ

ANKARA

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2010-2015 YILLARI ARASINDA PRİMER EPSTEİN-BARR
VİRÜS ENFEKSİYONU TANISI ALAN 695 PEDİYATRİK
VAKANIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE
ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet TEKER DÜZTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Naciye Gönül TANIR

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Dr. Pelin ZORLU ve Dr. Saliha ŞENEL'e

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezi oluşturmamda büyük katkıları olan, akademisyen kimliği, bilgi birikimi, çalışkanlığı, mütevazılığı ile rol modelim çok değerli tez hocam Doç. Dr. Naciye Gönül TANIR'a,

Tıbbi birikim ve tecrübelerini bizlerle paylaşıp, her zorlu anımızda yanımızda olan ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Selman KESİCİ'ye, Uzm. Dr. Nur ÖZ'e, Uzm. Dr. Emine POLAT'a, Uzm. Dr. Ayşe Aksoy'a, Uzm. Dr. Gülseren ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca öğrettikleri her bir kelime için tüm uzmanlarıma ve kıdemlilerime,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber mesai harcadığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hep arkamda hissettiğim, büyük fedakarlıklarla okutarak bugüne gelmemi sağlayan annem ve babam Aysel TEKER ve İsmet TEKER'e; varlıkları ve destekleri için canım kardeşlerim Seher Gevri TEKER, Pelin Helimcan TEKER, Umut Mirza TEKER, Oğuz DÜZTAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen ikinci ailem Yüksel DÜZTAŞ ve Halil DÜZTAŞ'a,

Yolumu aydınlatan, örnek aldığım ve elini hep üzerimde hissettiğim ablam Uzm. Dr. Melike Elif TEKER'e

Güzel ve zor zamanlarda hep yanımda olan, tüm yolu birlikte elele kat ettiğimiz, biricik yol arkadaşım Ömer Orkun DÜZTAŞ'a ve hayatımı güzelleştiren, tıbbi bilgileri masal yerine dinleyen canımın pasesi oğlum Kerem Ege DÜZTAŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Amaç: Klinik bulguları EM ile uyumlu olan ve EBV VCA IgM pozitifliği ile tanısı konulmuş olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognoz özelliklerinin incelenmesidir.

Hastalar ve Metot: T.C Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Fakültesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri ile Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında primer EBV enfeksiyonu tanısı alan 695 vakanın başvuru yakınmaları, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulguları, varsa uygulanan tedavi ve takipleri retrospektif olarak incelendi. Hastalığın klinik seyrinin farklı olup olmadığını anlamak amacıyla hastalar 4 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sonuçlar: Primer EBV enfeksiyonu tanısı almış 695 hasta çalışmaya dahil edildi. Erkek/kız oranı 1.36 idi. Hastaların ortanca yaşı 45 ay (1-210 ay) idi ve %53.5'i 4 yaş ve altındaydı. Hastaların hastaneye başvurduğu aylar arasında anlamlı fark bulunmadı. En sık hastaneye başvuru yakınmaları ateş (%60.6), boğaz ağrısı (%43.3), boyunda şişlik (%38.1), burun akıntısı (%31.2), öksürük (%27.8), döküntü (%26.8) idi. Enfeksiyöz mononükleoz triyadı olarak kabul edilen ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik ile hastaneye başvurma oranı 4 yaş üstünde istatistiksel olarak yüksek saptandı. Hastalarda en sık saptanan fizik muayene bulguları tonsiller hipertrofi (%66), lenfadenopati (%52.4), tonsillit (%38.8), döküntü (%28.1), ateş (%24.7), hepatomegali ve/veya splenomegali (%19.5) idi. Döküntü ($p<0.001$) 4 yaş ve altında daha sık iken, hepatosplenomegali ($p<0.001$) ve lenfadenopati ($p<0.001$) 4 yaş üstünde daha sıkı. Dört yaş ve altı hastalarda anemi ($p=0.00$) ve lenfositoz görülme oranı ($p=0.00$), >4 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı, c reaktif protein düzeylerinde her iki yaş grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Aspartat aminotransferaz düzeyi ortalama 79.77 ± 142.64 U/L, alanin aminotransferaz düzeyi ortalama 83.52 ± 170.54 U/L olarak bulundu ve her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.812$, $p=0.991$). Servikal ultrasonografide en sık submandibular bölgede (%89.7)

lenfadenopati saptandı. Abdominal ultrasonografide hastaların %24.1'inde hepatosplenomegali, %22.3'ünde splenomegali ve %6.6'sında hepatomegali saptandı. Hastaların %2.4'ünde EBV'ye bağlı komplikasyon gelişti. Altı hastada immün trombositopenik purpura, üç hastada hepatit, iki hastada akut lenfoblastik lösemi, iki hastada Kawasaki hastalığı, bir hastada akut akalkuloz kolesistit, bir hastada aseptik menenjit, bir hastada nefrotik sendrom ve bir hastada fasiyal paralizi saptandı. Hastaların 446'sına (%64.2) antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların 151'i (%21.7) yatırılarak, 544'ü (%78.3) ise ayaktan takip edildi. Yatış kararı verilmesinde her iki yaş grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Yatırılarak izlenen hastaların yatış süresi ortanca 5 gün (minimum 1 gün- maksimum 36 gün) idi. Hastaların iyileşme süresi ortanca 13 gün (minimum 3 gün- maksimum 60 gün) idi. İyileşme süresinde her iki yaş grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yorum: Primer EBV enfeksiyonunun ülkemizde erken çocuklukta da semptomatik olabileceği, 4 yaş ve altındaki hastaların atipik klinik yakınmalarla başvurabileceği, fizik muayenede en sık bulguların; tonsiller hipertrofi, servikal lenfadenopati, tonsillit, döküntü ve ateş olduğu, en sık hematolojik bulgunun lenfositoz olduğu, ayrıca anemi, lenfopeni, nötropeni ve trombositopeni olabileceği, karaciğer enzim düzeylerinde hafif ve geçici bir yükselik olduğu ve bu bulgunun hastanın yaşı ile değişmediği ve bu hastalığın çocuklarda çok ciddi komplikasyonlara yol açabileceği sonuçlarına varıldı. Çocuklarda primer EBV enfeksiyonunun özelliklerinin daha kapsamlı olarak ortaya konulabilmesi için prospektif çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü.

ABSTRACT

Objective: To investigate Demographic, clinical, laboratory and prognostic features of patients with clinical findings consistent with EM and diagnosed with EBV VCA IgM positivity.

Patients and Methods: Clinical, laboratory and ultrasonographic findings of 695 cases diagnosed with primary EBV infection between January 2010 and December 2015 at Sami Ulus Maternity, Children Health and Diseases Training and Research Hospital were investigated retrospectively. Patients were grouped by age ≤ 4 years of age and > 4 years of age to consider different clinical features.

Results: This study included 695 patients with primary EBV infection. Median age was 45 months (1-210 months) and 53.5% were under 4 years of age. Male / female ratio was 1.61. No statistical significant seasonal variation in the frequency of IM was detected ($p=0.444$). The most common onset symptoms were fever (60.6%), sore throat (43.3%), swelling (38.1%), nasal discharge (31.2%), cough (27.8%) and rash (26.8%). The rate of admission to the hospital with fever, sore throat and neck swelling which were accepted as IM triad was statistically high in children older than 4 years. Tonsil hypertrophy (66%), lymphadenopathy (52.4%), tonsillitis (38.8%), rash (28.1%), fever (24.7%), hepatomegaly and / or splenomegaly (19.5%) were the most common physical examination findings. We found that hepatosplenomegaly ($p = 0.002$), lymphadenopathy ($p < 0.001$) were more frequent in children over 4 years, while rash (< 0.001) was more frequent in children aged 4 years or less. Compared with older 4 years group anemia ($p = 0.00$) and lymphocytosis rate ($p = 0.00$) were statistically higher in group of 4 years old and below. We did not observe significant differences in erythrocyte sedimentation rate, c reactive protein levels in both group. The average value of aspartate aminotransferase was 79.77 ± 142.64 U / L, alanine aminotransferase was 83.52 ± 170.54 U/L and no statistically significant difference between the two age groups ($p = 0.812$, $p = 0.991$, respectively). Cervical ultrasonography showed lymphadenopathy most frequently in the submandibular region (89.7%). Abdominal ultrasonography revealed hepatosplenomegaly in 24.1%, splenomegaly in 22.3% and hepatomegaly in 6.6% of the patients. EBV-related complication developed in 2.4% of the patients. Six patients had immun

trombocytopenic purpura, three patients had hepatitis, two patients had acute lymphoblastic leukemia, two patients had Kawasaki disease, one patient had acute acalculous cholecystitis, one patient with aseptic meningitis, one patient with nephrotic syndrome and one patient with facial paralysis. Antibiotic therapy was initiated in 446 patients (64.2%). 151 (21.7%) of the patients were hospitalized. The median duration of hospitalization was 5 days (minimum 1 day - maximum 36 days). The recovery period of the patients was median 13 days (minimum 3 days - maximum 60 days). There was no significant difference between the two age groups at the time of recovery ($p=0.275$) and decision of the hospitalization ($p=923$).

Conclusion: Primer EBV infection may be symptomatic in early childhood in our country, 4 years old and younger patients may present with atypical symptoms. The most common findings at physical examination were tonsillar hypertrophy, cervical lymphadenopathy, tonsillitis, rash and fever. The most common hematologic findings was lymphocytosis, as well as anemia, lymphopenia, neutropenia and thrombocytopenia could be observed. There was a slight and transient elevation in hepatic enzyme levels and it did not depend on the age of the patient. It was concluded that this disease could lead to very serious complications in children. Prospective studies were considered necessary to elucidate the characteristics of primary EBV infection in children more extensively.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HERPES VİRÜS AİLESİ.....	3
2.2. EPSTEİN-BARR VİRÜS (EBV).....	3
2.2.1. Tarihçe.....	3
2.2.2. Yapısal Özellikleri.....	4
2.2.3. Biyolojik Özellikleri.....	5
2.2.4. EBV Proteinleri.....	7
2.2.4.1. Latent proteinler ve özellikleri (25-30).....	9
2.2.4.2. Litik proteinler ve özellikleri.....	10
2.2.4.3. Glikoproteinler ve Özellikleri:.....	11
2.3. PATOGENEZ ve İMMÜNİTE.....	11
2.3.1. Primer EBV Enfeksiyonu.....	13
2.3.2. Latent Enfeksiyon.....	14
2.3.3. Reaktivasyon.....	16
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	16
2.5. ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ.....	17
2.5.1. Semptom ve Bulgular.....	18
2.5.2. Tanı.....	21
2.5.2.1. Klinik Tablo:.....	21
2.5.2.2. Hematolojik Tablo:.....	21
2.5.2.3. Laboratuvar Tetkikleri:.....	22
2.5.3. Ayırıcı Tanı.....	27

2.5.4. Komplikasyonlar.....	28
2.5.5. Tedavi ve Korunma.....	30
2.5.6. Prognoz.....	31
2.6. EBV ile İLİŞKİLİ DİĞER HASTALIKLAR.....	32
2.6.1. Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu (CAEBV).....	32
2.6.2. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS).....	33
2.6.3. EBV ile ilişkili Hemofagositik Lenfohistiyositoz (EBV-HLH).....	33
2.6.4. X'e bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (XLPS / Duncan hastalığı).....	34
2.6.5. Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PLTH).....	34
2.6.6. AIDS Hastalarında EBV İlişkili Hastalıklar.....	35
2.6.7. Burkitt Lenfoma (BL).....	36
2.6.8. Hodgkin Lenfoma (HL).....	36
2.6.9. Nazofaringeal Karsinom (NPC).....	36
2.6.10. Diğer malignansiler.....	37
2.6.11. Konjenital Enfeksiyonlar.....	37
2.6.12. Kronik Yorgunluk Sendromu.....	37
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	38
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ ve VERİLERİN TOPLANMASI.....	38
3.2. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	38
3.3. HASTALARIN BAŞVURU YAKINMALARI ve FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	38
3.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI.....	39
3.5. HASTALARIN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI.....	40
3.6. HASTALARIN TEDAVİLERİ, İZLEMLERİ ve GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR.....	40
3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. HASTALAR ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	43
4.2. HASTALARIN BAŞVURU YAKINMALARI.....	45
4.3. HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	46
4.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI.....	49
4.5. HASTALARIN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI.....	52

4.6. HASTALARDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR.....	53
4.7. TEDAVİ ve İZLEM.....	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKÇA.....	77
EKLER.....	100
Ek-1 Hasta İzlem Formu.....	100

KISALTMALAR

EBV	Epstein-Barr Virus
HSV-1	Herpes Simplex Virüs 1
HSV-2	Herpes Simplex Virüs 2
VZV	Varisella Zoster Virüs
CMV	Cytomegalovirüs
EM	Enfeksiyöz Mononükleoz
HBV	Hepatit B Virüs
BL	Burkitt Lenfoma
HL	Hodgkin Lenfoma
NHL	T ve B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
EBNA	Epstein-Barr Nükleer Antijen
LYDMA	Lenfositin Tanıdığı Membran Antijeni
LMP	Latent Zarf Proteinleri
BRLF1	Soldan Okunan BAMH1-R
BZLF1	Soldan Okunan BAMH1-Z
ZEBRA	BZLF1 Tarafından Kodlanan Replikasyon Aktivatörü
EA	Erken Antijen
VCA	Viral Kapsit Antijeni
LMA	Geç Membran Antijeni
MHC-1	Majör Doku Histokompatibilite Kompleks Sınıf 1
PBP-Jk*	Jk* Rekombinasyon Bağlayıcı Protein
EBERs:	EBV'nin Kodladığı Ribonükleik Asit
BARTs:	Sağdan Transkript Edilen Bam H1A
IFN	İnterferon
İFA	İmmünfluoresans Test
ELISA	Enzyme İmmüne Assay
Ant-S	Solubl Antijene Karşı Kompleman Bağlayan Antikorlar
Anti-MA	Membran Antijenlerine Karşı Nötralizan Antikorlar
HLA 2	Human Lökosit Antijeni-2

NK	Natural Killer
BCR	B Hücre Reseptörü
NPC	Nazofaringeal Karsinom
HIV	Human Immundeficiency Virüs
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi
CAEBV	Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu
ALPS	Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
EBV-HLH	EBV ile İlişkili Hemofagositik Lenfohistiyositoz
XLPS	X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom
PLTH	Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
LIP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
RS	Reed Stenberg
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
ALS	Absolü Lenfosit Sayısı
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C Reaktif Protein
GABHS	A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
GGT	Gama Glutamil Transferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
ANA	Anti-Nükleer Antikor
Anti ds-DNA	Anti double strain DNA
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
İTP	İmmun Trombositopenik Purpura
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	Herpesvirüslerin Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.	EBV Proteinleri.....	8
Tablo 3.	Enfeksiyöz Mononükleozda Semptomlar.....	19
Tablo 4.	Enfeksiyöz Mononükleozda Bulgular.....	19
Tablo 5.	EBV Spesifik Antikorları.....	24
Tablo 6.	EBV Spesifik Antikorlar ile EBV Enfeksiyon Dönemleri Arasındaki İlişki	24
Tablo 7.	EBV ile İlişkili Hastalıklar ve Maligniteler.....	32
Tablo 8.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Başvuru Yakınmaları.....	45
Tablo 9.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaş Gruplarına Göre Hastaneye Başvuru Yakınmalarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 10.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Fizik Muayene Bulgularının Sıklığı.....	47
Tablo 11.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Döküntü Morfolojisi.....	48
Tablo 12.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaş Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 13.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Hematolojik Bulguları.....	50
Tablo 14.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Akut Faz Reaktanı Düzeyleri.....	51
Tablo 15.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Karaciğer Enzim Düzeyleri.....	52
Tablo 16.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Servikal Lenfadenopatilerinin Ultrasonografik Olarak Belirlenen Yerleşim Bölgeleri.....	53
Tablo 17.	EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Abdominal Ultrasonografi Bulguları.....	53
Tablo 18.	İTP Tanısı Olan Hastaların Özellikleri.....	54
Tablo 19.	Hepatit Tanısı Olan Hastaların Özellikleri.....	55
Tablo 20.	ALL Tanısı Olan Hastaların Özellikleri.....	56
Tablo 21.	Kawasaki Hastalığı Tanısı Olan Hastaların Özellikleri.....	57
Tablo 22.	Diğer Komplikasyonlar Görülen Hastaların Özellikleri.....	58

ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. EBV Yapısı	5
Şekil 2. EBV Enfeksiyon Modeli.....	12
Şekil 3. EBV'nin Tükürüğe Yeniden Salınması.....	15
Şekil 4. EM antikör titrelerinin profili.....	26
Şekil 5. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaşa Göre Dağılımı.....	43
Şekil 6. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	44
Şekil 7. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Tanı Aldıkları Aylara Göre Dağılımı.....	45
Şekil 8. Yaş Gruplarına Göre Hastaneye Yatan ve Ayaktan Tedavi Edilen Hastalar.....	59
Resim 1. Downey hücresi (Atipik lenfosit).....	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epstein-Barr virüs (EBV), herpes virüs ailesinin bir üyesidir. Enfeksiyöz mononükleoz (EM) hastalığının etiyolojik ajanlarından biri olan EBV, her yaş grubunda ve her sosyoekonomik düzeyde, asemptomatik enfeksiyondan fatal enfeksiyona kadar uzanan geniş bir klinik spektruma neden olabilir. EBV benign seyirli heterofil pozitif EM dışında; Burkitt lenfoma (BL), Hodgkin lenfoma (HL), T ve B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL), nazofaringeal ve gastrik karsinom tablolarına neden olabilen onkojen bir virüstür. EBV' nin önemli bir özelliği enfekte olan kişilerde yaşam boyu B hücreleri ve nazofaringeal hücrelerde latent olarak kalabilmesi ve daha sonra reaktivasyonlarla hastalık yapabilmesidir. Primer EBV enfeksiyonu asemptomatik kalabilir. Klinik hastalığın gelişmesinde yaş, kötü hijyen koşulları, kalabalık yaşam koşulları konağın immün durumu rol oynar (1). Primer EBV enfeksiyonu insidansı 1-6 yaş ve 14-20 yaşlar arasında pik yapar (2). Enfekte yassı epitel hücrelerini içeren tükürük, bulaşın esas sorumlusudur. Tükürük ile bulaş, yakın temas ile çok kolay olabilmesi nedeniyle EBV seropozitifliği, erişkinlerde %80-95 kadar yüksektir (3). Kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ve cinsel temas diğer bulaş yollarıdır (1).

EM klinik tablosu; başlıca ateş, jeneralize lenfadenopati, eksudatif tonsillofarenjit, membranöz tonsillit ve splenomegaliyi kapsar (4). Bu klasik klinik tablonun ortaya çıkması çocuklarda daha nadirdir. EBV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı; periferik yaymada atipik lenfositlerin, serumda heterofil antikorların, virüsün kapsid antijeni (VCA), nükleer antijeni (EBNA) ve erken antijeni (EA)'ne karşı oluşan özgül antikorların ve viral DNA'nın saptanmasına dayanır. EM genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Nadiren klinik tablonun ilerlediği hastalarda destek tedavi, steroid tedavisi ve antiviral tedavi uygulamak gerekebilir.

Bu tez çalışmasının amacı; T.C Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Enfeksiyon Poliklinik'lerine 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında başvuran, klinik bulguları EM ile uyumlu olan ve EBV VCA IgM pozitifliği ile tanısı konulmuş

olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognoz özelliklerinin incelenmesi ile çocuk yaş grubunda EBV enfeksiyonu ile ilgili bilgilere ulaşılması olarak belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HERPES VİRÜS AİLESİ

Herpes virüsler tüm dünyada yaygın olarak görülebilen enfeksiyonlar oluşturur. Benzer morfoloji, replikasyon tekniği, latent ve rekürren enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahip zarflı ve çift iplikli DNA içeren önemli bir virüs grubudur. Virionları yaklaşık 150 nm çapındadır. DNA'ları ikozahedral bir kapsid tarafından çevrelenmiştir. Zarflı oldukları için kuruluğa, aside ve deterjanlara duyarlıdır. Genelde kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar oluştururlar ancak immünsupresif kişilerde reaktivasyon yetenekleri ile ciddi mortalite ve morbiditelere neden olabilirler (5).

Herpes virüsler kültür şartlarındaki davranışları, doku tropizmi ve patojenitelerine göre üç alt gruba ayrılır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Herpesvirüslerin Sınıflandırılması (5).

Herpesvirüs alt sınıf		Latent kaldığı hücre
ALFA	Herpes Simplex Virüs 1 (HSV-1) Herpes Simplex Virüs 2 (HSV-2) Varisella Zoster Virüs (VZV) Herpes B Virüs	Duyu- Sinir Ganglionları
BETA	Cytomegalovirüs (CMV) Human herpesvirüs-6 Human herpesvirüs-7	Mononükleer Hücre
GAMA	Epstein-Barr virüs (EBV) Human herpesvirüs-8 (Kaposi Sarkomu ilişkili virüs)	Lenfoid hücreler

2.2. EPSTEİN-BARR VİRÜS (EBV)

2.2.1. Tarihçe

Enfeksiyöz mononükleoz (EM) ve etyolojik ajanı EBV'nin tarihçesi 4 ana başlıkta incelenebilir (6):

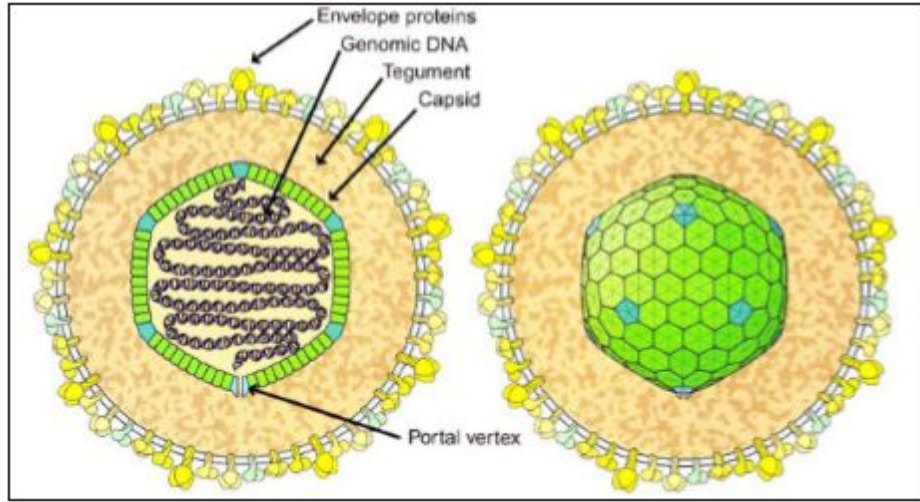
- 1) EM'nin semptomlarının ilk defa tanımlanması,

- 2) EM ile heterofil antikor test arasında bağlantının anlaşılması,
- 3) Burkitt lenfoma (BL) hücrelerinde EBV'nin bulunması
- 4) Akut EBV enfeksiyonu ile heterofil antikor pozitif EM arasında ilişkinin bulunması

Yorgunluk, ateş, farenjit, lenfadenopati, splenomegali ile karakterize hastalık ilk olarak 1889'da Pfeiffer tarafından "glandular ateş" olarak tanımlanmış ancak 1920'de hastalıkta patolojik olarak gözlenen mononükleer lökositozun farkedilmesiyle birlikte Sprunt-Evans tarafından enfeksiyöz mononükleoz (EM) olarak yeniden isimlendirilmiştir (7-10). 1922'de Downey ve McKinley tarafından atipik lenfositler detaylı olarak tanımlanmıştır (11). 1932'de Paul ve Bunnell EM'li hastaların serumlarında yüksek titrede heterofil antikor saptamıştır (12). 1950 yılının sonlarında ise Denis Burkitt Afrika'da yaygın olarak gözlenen B hücre lenfomasını tanımlamış ancak etyolojik nedeni belirleyememiştir (13, 14). Epstein ve arkadaşları 1964 yılında Burkitt lenfomalı hastaların, lenfoma hücre kültürlerinde herpes virüs partikülleri göstermiş ve virüse EBV adı verilmiştir (15). 1968'de EBV üzerine çalışan bir laboratuvarda teknisyende EM gelişmesiyle, EM etyolojisinde EBV'nin varlığı düşünölmeye başlanmıştır. 1970 yılında nazofarenks kanserli hastaların dokularında EBV saptanmış, 1980 yılında ise kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) tanısı konan hastalarda gelişen oral saçlı lökoplaki ve non-Hodgkin lenfomada EBV'nin rolü gösterilmiştir (15, 16). EBV tanımlanmış ilk insan tümör virüsü olarak kabul edilmiştir.

2.2.2. Yapısal Özellikleri

EBV; Gama herpes virüs alt grubunun üyesidir. Yapısı ile herpes virüsler ile aynı görünümde olmasına karşılık antijenik özellikleri farklıdır. EBV DNA'nın çevresi nükleokapsid, zar ve zarf ile kaplıdır. Tüm virion yaklaşık 150-220 nm çapındadır. Zarflı, ikozahedral simetrik, 162 kapsomerli, 100-110 nm çapında bir yapıya sahip nükleokapsidi vardır. 184 kilobaz DNA'sı çift sarmallı yapıdadır; yaklaşık 100 protein kodlayabilir ve olgun virionda lineer, latent hücrelerde ise ekstrakromozomal yerleşimli ve sirküler yapıda bulunur (Şekil-1) (17).



Şekil 1. EBV Yapısı (17).

2.2.3. Biyolojik Özellikleri

EBV; in vitro olarak sadece insan ve bazı primatların B lenfosit ve nazofarinks epitel hücrelerinden üretilir. Yapılan analizlerde EBV-DNA'nın ise dolaşımdaki B lenfositlerde, orofaringeal epitel hücrelerinde, servikal epitelde, neoplastik dokularda (BL, timoma, immünosupresif hastalarda B hücreli lenfomalarda) ve parotis bezi kanal epitelinde saptandığı bildirilmiştir (18, 19).

1980 yılında 2 EBV genotipi tanımlanmıştır; EBV-1 ve EBV-2. Bu iki genotipin birbirinden ayrılmasında Epstein-Barr nükleer antijen (EBNA) LP, 2, 3A, 3B, 3C proteinlerini kodlayan genler kullanılır. EBV ile enfekte olan sağlıklı insanların çoğunda bir genotip etken olarak bulunurken, immün yetmezliği olan hastalarda birden fazla genotip etken olarak bulunabilir. EBV-1, B lenfositlerin immortal özellik kazanmasında, içerdiği antijenik farklılıklar nedeniyle daha etkindir, bu nedenle onkojenik etkinliği EBV-2'den fazladır. Yapılan ayrıntılı genetik analizlerde, EBV enfeksiyonu geçiren sağlıklı insanlarda EBV genomlarında ince farklılıklar ve birden fazla EBV suşu tanımlanmıştır (20-23). Ancak geçmiş çalışmalarda lenfoproliferatif hastalıklara neden olan spesifik bir genotip veya suşa rastlanmamıştır (24).

EBV reseptörleri glikoprotein yapısındadır. İnsan ve bazı primatların B lenfosit ve nazofarinks epitelinde bulunur. Virüs reseptörü aynı zamanda kompleman 3'ün d bölgesinin de reseptörüdür ve CD21 ya da CR2 olarak adlandırılırlar. EBV,

duyarlı hücrelerdeki reseptörlerine bağlandıktan sonra, virüsün zarfındaki temel glikoprotein gp350/220 aracılığıyla penetrasyon gerçekleşir. Penetrasyon sonrası, virüsa ait protein sentezi gerçekleşmeden önce EBNA enfekte hücrenin çekirdeğinde saptanır. EBNA, viral DNA varlığını gösteren immünolojik bir belirteçtir. Akut enfeksiyonun ilk saatlerinde EBNA tüm enfekte hücre çekirdeklerinde sentezlenmeye başlar, ardından lenfositin tanıdığı membran antijeni (LYDMA) sentezlenir. LYDMA, EBV ile enfekte kişilerde dolaşımdaki sitotoksik T lenfositleri için hedef vazifesi görür (25, 26).

EBV genomunun kopyasının oluşmasıyla viral DNA sentezi başlar. Viral DNA, enfekte hücrelerin bir kısmında hücre DNA'sına entegre olurken, çoğunlukla dairesel serbest bir epizom halinde bulunur. Yapılan çalışmalarda virüs DNA'sının serbest veya entegre olması ile immortal özellik kazanması arasında bağlantı bulunamamıştır. Virüsle enfekte hücrelerin immortal özellik kazanmasında esas olarak enfekte hücre ile virüs gen ürünleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin rol oynadığı düşünülür (25-30).

EBNA-1 proteininin, ori-P adı verilen viral başlatıcıya bağlanmasını takiben EBV ile enfekte B hücrelerinde latent enfeksiyon dönemi başlar. Aktif viral enfeksiyon döneminde yaklaşık 80 gen sentezlenirken, latent dönemde sınırlı sayıda gen sentezlenir. Latent enfeksiyon dönemini başlatan EBNA-1'in bir diğer görevi, EBNA-2 oluşumunu sağlayarak, EBNA-2 kaynaklı latent zarf proteinleri (LMP-1 ve LMP-2) ile B hücre gen ürünleri (CD21 ve CD23) üretiminin başlamasını sağlamaktır. LMP-1; hücreler arası adezyon proteinleri (ICAM-1, LFA-1 ve LFA-3) ve B hücre büyüme faktörü olan CD23'ün sentezini sağlar. Bu nedenle LMP-1, EBV'ye bağlı onkogeneze, hem B hücre ve epitel hücrelerin morfolojik transformasyonunda etkin rol oynayarak, hem de bcl-2 artışıyla enfekte hücrede apoptozu engelleyerek önemli görev üstlenir (25-30).

EBV'nin sitopatik etkisi yoktur ancak enfekte olan ve virüs genomu içeren hücre, devamlı üreme özelliği kazanır ve transforme veya immortal (ölümsüz) hücre adını alır. Transformasyonda latent dönem proteini olarak görev yapan EBNA-2, LMP-1 başta olmak üzere EBNA-1, EBNA-3A, EBNA-3C ve EBNA-LP aktif rol oynar (31). EBV'nin bu özelliği enfekte immortal hücrelerde viral antijenlerin direkt

immünfloresans ile saptanması veya hücrel DNA'nın saf EBV-DNA'sı ile hibridize edilmesi ile keşfedilmiştir (25-30).

EBV ile enfekte olan konak hücre çoğalır ve transforme olan yeni hücrelerde latent formda EBV gen kopyaları bulunur. Transformasyon sırasında EBV, konak B hücrede viral antijenlerinin yanı sıra T hücrelerinden bağımsız IgA, IgG, IgM grubu immüoglobulinlerin yapımına neden olur (25-30). Bu immüoglobulinler yüzeyde, sitoplazmada veya her iki bölgede de saptanabilir (32). Transforme olan B hücrelerin bir kısmı yaşam boyu dolaşımda latent formda kalırken, bir kısmı T lenfositler tarafından parçalanır, bir kısmı da litik sıklusa girer (19, 33, 34, 35).

EBV genomu içeren hücreler, in vivo olarak dolaşımdaki lenfositlerde ve in vitro olarak hücre kültürlerinde latent (nonproduktif) formda bulunur. Bazı kimyasal maddeler veya antibiyotiklerin konak B hücrelerini uyarması sonucunda latent virüs aktif hale geçerek EBV'nin hızlı erken gen ürünü BZLF1 tarafından kodlanan replikasyon aktivatörü (ZEBRA) sentezlenir. ZEBRA; memedeki interlökin-10'un yakın analogudur ve latent enfeksiyondan prodüktif enfeksiyona geçişte önemli rol oynar. Erken dönemde viral replikasyondan sorumlu erken antijen (EA), geç dönemde enfekte virüs partiküllerinin toplanması ve salınması için gerekli olan viral kapsit antijeni (VCA) ve geç membran antijeni (LMA) oluşur. Böylece virüs litik (prodüktif) enfeksiyon dönemine girer, konak hücre yıkılarak serbest virionlar ortama salınır (25-30). Litik enfeksiyon döneminde timidin kinaz ve viral DNA polimeraz sentezlenir. Bu nedenle, bu dönemde antiviral nükleotid analoglarına duyarlılık saptanır (1, 19, 36, 37, 38).

EBV'ye bağlı malign proliferasyonlar, immün yetmezlikli hastalarda poliklonal, oligoklonal veya monoklonal olabilir. Muhtemelen poliklonal proliferasyonun zaman içinde, monoklonal proliferasyona dönüştüğü düşünülür. BL'de ise proliferasyon daima monoklonaldır (32).

2.2.4. EBV Proteinleri

EBV proteinleri; latent proteinler, litik proteinler ve glikoproteinler olarak 3 gruba ayrılır (Tablo-2) :

Tablo 2. EBV Proteinleri.

EBV Proteinleri	Alt Grupları	Görevleri	
Latent proteinler	EBNA-1	B lenfositlerin transformasyonunu ve onkojenik özellik kazanmasını sağlar.	
	EBNA-2	Viral ve konak genlerin ekspresyonunu arttırır.	
	EBNA-3A, 3B, 3C	Transkripsiyonel düzenleyici olarak görev alır.	
	EBNA-LP	B hücre transformasyonunda rol alır.	
	LMP-1	B lenfositlerinin immortal hale gelmesinde önemli rol oynar.	
	LMP-2A,2B	Litik viral enfeksiyonu inhibe ederek virüsün latent halde kalmasını sağlar.	
	EBV'nin kodladığı RNA (EBERs)	Hücreyi apoptozdan korur.	
	Sağdan transkript edilen Bam H1A (BARTs)	Aktif rolü bilinmiyor.	
Litik proteinler	Erken Başlangıç Antijeni	Transkripsiyon aktivatörlerinin erken genlerinin transkripsiyonunu sağlar.	
	Geç Antijenler	VCA	Virionların çekirdekte toplanması ve konak hücreden salınması görevlerini yürütür.
		MA	Virüsün enfektivitesi ve yayılmasından sorumludur.
	Erken Antijenler (EA)	D (Diffuse)	Viral DNA replikasyonu için gerekli enzim fonksiyonu görür
R (Restricted)		Viral DNA replikasyonu için gerekli enzim fonksiyonu görür.	
Glikoproteinler	Gp350/220	Konak reseptörü olarak görev yapan CD21 molekülüne tutunmayı sağlar.	
	Gp85	Hücre ve viral membranlar arasındaki birleşmede rol oynar.	
	Gp25	Gp85'in hücre yüzeyine taşınmasında rol oynar.	
	Gp42	Virüsün hücre içine geçişini kolaylaştırır.	

2.2.4.1. Latent proteinler ve özellikleri (25-30)

a. EBNA-1: B lenfositlerinin transformasyonu ve onkojenik özellik kazanması için gerekli proteindir (39). oriP plazmid kökenine bağlanarak epizomal EBV genomunun replikasyonunu ve gerekli hallerde onarımını sağlayarak, genomun otonom sirküler epizom halinde devamlılığında kilit rol oynar (40). Ayrıca diğer viral genlerin transaktivasyonunda almakta olduğu aktif rol nedeniyle tüm latent ve prodüktif enfeksiyonlar için gereklidir (41). EBNA-1 proteinde mevcut olan tekrarlayan amino asit yapıları, majör doku histokompatibilite kompleks sınıf 1 (MHC-1) molekülleri tarafından proteinin sunumunu engelleyerek, protein yapının devamlılığını sağlar (42).

b. EBNA-2: Transkripsiyonel ko-aktivatör olarak görev alır. CD23 ve LMP'yi indükleyerek onkogenez ve transformasyonda önemli rol oynar. Viral ve konak genlerin ekspresyonunu arttırır (39). Tüm bu fonksiyonlarını DNA'ya bağlanmada rol oynayan Jk* rekombinasyon bağlayıcı protein (PBP-Jk*) aracılığıyla gerçekleştirir (43).

c. EBNA-3A, 3B, 3C: PBP-Jk*'ya bağlanarak, EBNA-2 tarafından aktive edilen genleri baskırlar. Bu nedenle transkripsiyonel düzenleyici olarak adlandırılırlar. Ayrıca EBNA-3A ve EBNA -3C B hücre transformasyonunda önemli bir yere sahiptir. EBNA-3C retinablastom geninin hücresel döngüsünün üzerindeki blokajı ortadan kaldırır ve LMP-1 sentezini arttırır. EBNA-3B ise vimentin ve CD40 üretimini arttırmakta görev alır (40, 44).

d. EBNA-LP: EBNA-5 olarak da bilinir. LMP-1 geninde bulunan EBNA-2 aracılı transkripsiyon aktivatörünü arttırarak B hücre transformasyonunda rol alır (45).

e. LMP-1: EBNA-2 tarafından aktive edilen bu protein, plazma membranında bulunur. B hücre aktivasyonu ve differansiasyonunda kilit rol oynayan CD40 B hücre reseptörünü taklit eder (46). B lenfositlerinden bcl-2 eksprese ederek, hücreleri apoptozdan korur. CD23 ve CD40 adezyon moleküllerini arttırarak B hücre aktivasyonu ve DNA sentezini sağlar. B lenfositlerinin immortal hale gelmesinde önemli rol oynar (47).

f. LMP-2A,2B: Hücre membranında yer alan bu proteinler, litik viral enfeksiyonu inhibe ederek virüsün latent halde kalmasını sağlar (47). LMP-2A B hücre reseptörünü taklit ederek, normal B hücre sinyalini değiştirir. Böylece hücresel siklusu arttırır, apopitozisi inhibe eder ve hücrenel aracılıklı bağışıklığı baskılar. LMP-2B ise LMP-2A'nın aktivitesini düzenler (48).

g. EBERs: Latent fazın tüm formlarında eksprese edilen bu proteinler primer B lenfositlerinin EBV kaynaklı transformasyonu için gerekli değildir. Görevi apopitozdan hücreyi korumaktır (40). İçerdiği çift sarmallı RNA ile aktive edilen protein kinaz aracılığıyla interferon (IFN) ile indüklenebilen apopitozisi önler (49).

h. BARTs: BL ve NPC'de ilk defa tanımlanan bu proteinin latent dönemdeki aktif rolü yapılan çalışmalara rağmen tanımlanamamıştır.

2.2.4.2. Litik proteinler ve özellikleri

a. Erken başlangıç antijeni (IEA): Soldan okunan BAMHI-Z (BZLF1, Z) ve soldan okunan BAMHI-R (BRLF1, R) transkripsiyon aktivatörlerinin erken genlerinin transkripsiyonunu sağlar.

b. Erken antijenler (EA): Viral DNA replikasyonu için gerekli enzim fonksiyonu görür. İki şekli mevcuttur.

b.1. Yaygın (diffuse;D): Hem nükleus hem de sitoplazmada bulunmaktadır.

b.2. Kısıtlı (restricted; R): Yalnızca nükleusta bulunmaktadır (47).

c. Geç antijenler: Yapısal antijenlerdir. Virüsün kapsit ve zarf yapısını oluşturmada görev alırlar. Virüsün litik replikasyonunun görüldüğü hücrelerde yer alırlar. İki şekli mevcuttur.

c.1. Viral kapsid antijeni (VCA): Litik enfeksiyonun geç döneminde sentezlenen bu protein; virionların çekirdekte toplanması ve konak hücreden salınması görevlerini yürütür. virüsün çoğaldığı hücrede en çok saptanan antijendir. İmmünofloresan test (İFA) ile erken dönemde ilk saptanan antijendir.

c.2. Membran antijenleri (MA): Virüsün enfektivitesi ve yayılmasından sorumludur. Enfekte olmuş hücre membranında bulunur (50). Bu antijenlere karşı oluşan antikorlar nötralizan özelliklerinden dolayı, aşı çalışmalarında kullanılır (51).

2.2.4.3. Glikoproteinler ve Özellikleri:

Enfekte hücrede membran içinde, virüs partikülünde ise zarf içinde bulunurlar. Virüsün enfektivitesi ve yayılımından sorumludurlar (47).

a. Gp350/220: Zarf glikoproteinidir. Konak reseptörü olarak görev yapan CD21 molekülüne tutunmayı sağlar. Bu glikoproteine karşı oluşan antikorların, enfeksiyonu engelleyebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle aşı çalışmalarında kullanılır.

b. Gp85: Hüresel ve viral membranlar arasındaki birleşmede rol oynar.

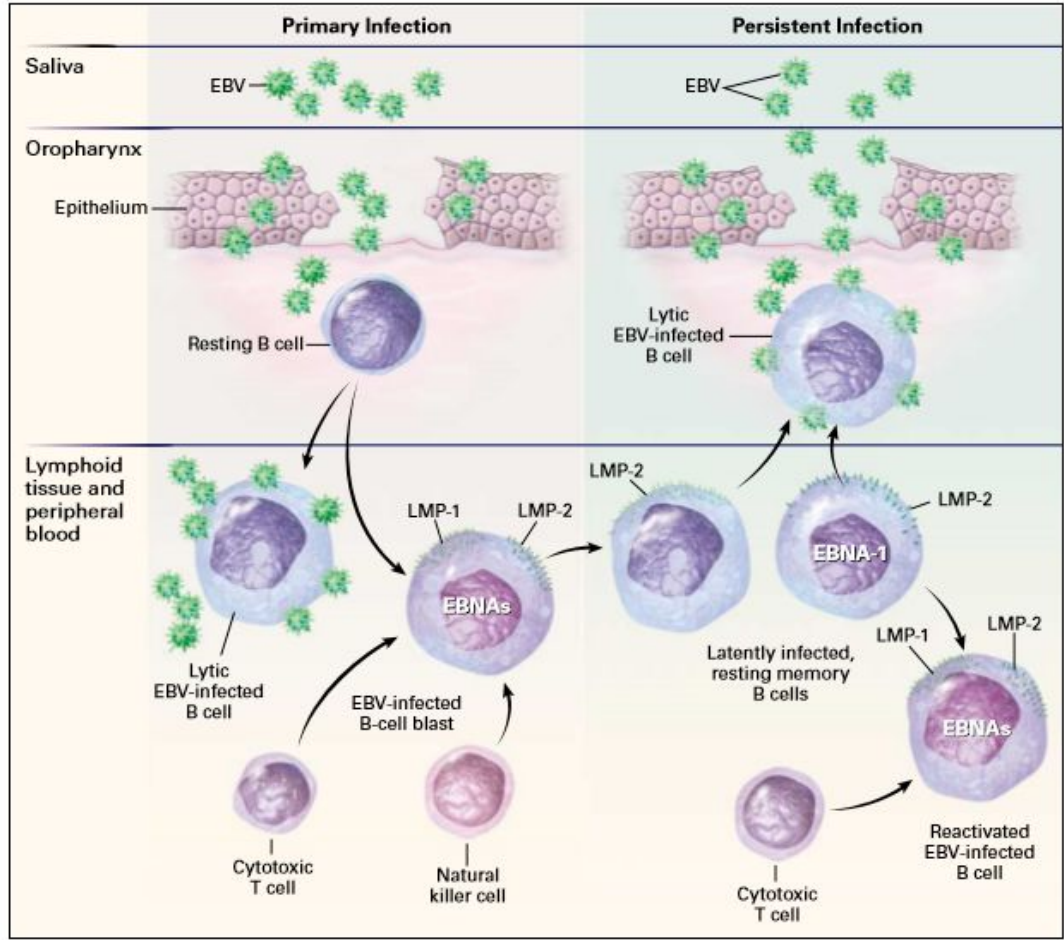
c. Gp25: Gp85'in hücre yüzeyine taşınmasında rol oynar.

d. Gp42: B hücre yüzeyinde bulunan Human lökosit antijeni-2 (HLA-2) molekülüne tutunur. Virüsün hücre içine geçişini kolaylaştırır (52).

2.3. PATOGENEZ ve İMMÜNİTE

EBV sınırlı sayıda konak hücreyi enfekte edebilir. CD21 reseptörü eksprese eden B hücreleri EBV'nin primer konak hücreleridir. Ancak son yıllarda T lenfoma hücrelerinde, vajinal servikal hücrelerde ve nazofarinks kanseri hücrelerinde EBV'ye rastlanması, alternatif reseptör varlığını düşündürür (53).

Orofarinks mukozasından hücreye giren virüs, tükürük bezi hücrelerine ardından larenksteki mevcut lenfoid dokulara ulaşır. Lenfoid dokulardaki B lenfositlerini enfekte eden virüs, 30-50 günlük inkübasyon periyodundan sonra viral replikasyon dönemine girer. Bu dönemde enfekte B lenfositler lenforetiküler sisteme enfeksiyonu yayarken, eş zamalı olarak immün sistem de uyarılır. Virüs orofarinks ve tükürük bezlerinde üremeye devam ederek enfeksiyonun yayılmasına neden olur. Orofaringeal epitel hücrelerinde EBV taşıyıcılığı ve EBV tükürük yoluyla yayılımı yaşam boyu devam edebilir. Kişinin yaşı, immün durumu, sosyoekonomik düzeyi ile bağlantılı olarak enfekte B lenfositler nadiren litik enfeksiyon sürecine girerken, genellikle latent enfeksiyon sürecine girerler. Latent enfeksiyonda, mevcut dengeyi sağlamada sitotoksik T hücreleri sorumludur (47, 54, 55) (Şekil 2).



Şekil 2. EBV Enfeksiyon Modeli (56).

Virüs, yaşam boyu konakta varlığını sürdürebilmek için, konağa ait olgunlaşma basamaklarını yönetir. Viral ve hüresel promotörleri aktive ederek apoptozu baskılar ve hücre çoğalması artırır. IL-10 salınımını uyararak T lenfosit cevabını azaltır. RNA ile aktive protein kinaz aktivasyonunu engelleyerek interferona karşı direnç sağlar. Viral DNA, konak hücre genomuna entegre olabileceği gibi, genellikle sirküler bir forma dönüşerek B lenfosit bölündükçe replike olur ve lenfositlerin transformasyonunu (immortal) sağlar. Enfeksiyonun 2. haftasından sonra EBNA ve LMP'nin sitotoksik T lenfositlerini uyarması sonucu çok sayıda vakuollü sitoplazmalı, lobule nukleuslu, atipik CD8 T lenfosit gelişir. Bu atipik T lenfositlere "Downey hücreleri" adı verilir. Transformasyon sonrasında konak hücrelerin çoğalması devam eder. Bu nedenle latent formda EBV genomu içeren hücrelerin sayısı artar. Transforme olan enfekte B lenfositler, EBV'ye ait proteinlerin yanı sıra IgA, IgG, IgM tipi immünoglobulinler de sentezlemeye devam eder (54).

EBV enfeksiyonu sırasında B hücrelerinde poliklonal aktivasyona ikincil olarak, otoantikörlerde (romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-trombosit antikor, anti düz kas antikorları) pozitiflik saptanabilir (47).

EBV'ye karşı gelişen hümmoral immünitede; viral antijenlere karşı gelişen immün yanıt rol oynar. Viral antijenlerin yanı sıra, koyun ve at eritrosit antijenlerine karşı da antikor cevabı uyarılır. Heterofil antikorlar adı verilen bu antikorlar IgM yapısındadır. EBV proteinleri ile çapraz reaksiyon oluşturmayan bu antikorların hastalığın seyirindeki önemi açıklanamamıştır (57). İlk defa Paul ve Bunnell tarafından tanımlanan bu antikorlar, EMN olgularının yaklaşık %90'ında saptanabilir ve genellikle hastalığın 3. haftasından sonra pozitifleşir (54). Klinik olarak EBV düşünülen hastalarda EBV majör antijenlerine (VCA, EBNA, EA) karşı oluşan spesifik antikorlar tetkik edilerek tanı konur.

EBV'ye karşı gelişen hücrel immünitede; CD4+ T lenfositleri, CD8+ T lenfositleri ve Natural Killer (NK) hücreleri önemli rol oynar. Enfeksiyonun kontrolünde sorumluluk hücrel immüniteye, esas olarak sitotoksik T lenfositlerine aittir. EBV enfeksiyonunda öncelikle enfekte B lenfositlerinden IFN salgılanır. IFN; antiviral replikasyonu, antilenfositik proliferasyonu ve NK hücre aktivasyonunu başlatır. Takip eden süreçte periferik kana geçen lenfoblastların T lenfositleri uyarmasıyla aktive sitotoksik T lenfosit düzeyleri artar. Akut enfeksiyonun 2. haftasında periferik kanda sayıları artan atipik T lenfositleri (Downey hücreleri), lökositlerin %10-80'ini oluşturur. Oluşan bu tabloya "mononükleoz" adı verilir. Enfekte lenfoid dokularda, sitotoksik T hücrelerindeki anormal artışa ikincil büyüme gözlenir. Hücrel immünitenin EBV enfeksiyonundaki esas rolü; enfekte B lenfositlerinin proliferasyonunu kontrol etmektir. Hücrel immünite, persiste halde B lenfositte yaşam boyu varlığını sürdüren virüsün çoğalmasını kontrol ederek, reaktivasyonunu önler (26, 47).

2.3.1. Primer EBV Enfeksiyonu

Primer EBV enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde erken çocukluk döneminde sık görülür. Genellikle bu yaş grubunda asemptomatik veya hafif faringeal semptomlarla seyrederek. Enfekte olmamış adölesan ve genç erişkinlerde ise ilk karşılaşmada %30-45 oranında EM tablosu görülür (18, 58, 59). EBV genellikle

tükürük, nadiren de kan yoluyla bulaşmaktadır. Bulaş sonrası orofaringeal bölgedeki lenf nodlarında bulunan B lenfositleri ve tonsiller epitelyal hücreleri enfekte eder (60).

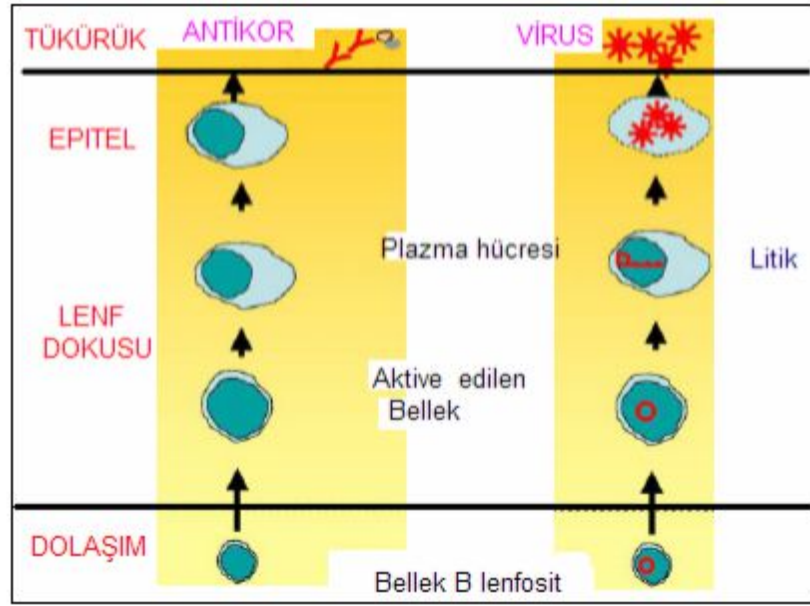
Primer EBV enfeksiyonunun klinik seyri hastanın yaşı ile yakından ilgilidir. Genellikle genç erişkinde primer EBV enfeksiyonu sonrasında EM kliniği gelişir. EM, boğaz ağrısı, ateş ve lenfoid dokularda hiperplazi ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın kuluçka dönemi 30-50 gün arasındadır. Hematolojik olarak atipik lenfositler periferik yaymada gözlenir. EBV spesifik antikorların (anti VCA IgM, anti VCA IgG, anti-EA) varlığı ile kesin tanı konur (9, 10, 61, 62).

EM genellikle kendi kendini sınırlar. Sitotoksik T hücreleri, EBV ile enfekte B lenfositlerini yok ederek veya aktivasyonunu engelleyerek enfeksiyonun sınırlandırılmasını sağlar. Nötralizan antikorlar ise direkt virüsa sitotoksik etkisi ile, hücre dışına virüs yayılımını engelleyerek enfeksiyonun kendini sınırlamasına katkıda bulunur (4, 9, 10, 61, 62).

Primer EBV enfeksiyonunda immün mekanizmalar hayati bir dengede bulunurlar. İmmün yetmezlik durumunda sitotoksik T lenfositleri, enfekte B lenfositleri kontrol altına alamaz ve aşırı lenfoproliferasyona sekonder şiddetli enfeksiyonlar, malignensiler ve hatta ölüm görülebilir. İmmün sistemin aşırı aktivasyonu sonucunda ise B lenfositlerdeki ağır kayıplara bağlı olarak agamaglobulinemi tablosu görülebilir (4).

2.3.2. Latent Enfeksiyon

Litik ve latent antijenlere karşı oluşmuş etkin immün yanıtı rağmen, immün sistemin tanınmasından ve eliminasyonundan kaçan virüsler, latent formda konak hücrede kalabilirler (4). Bu nedenle EBV ile enfekte kişi, aktif enfeksiyon sonrasında, periferik kandaki B lenfositlerinin her birinde 5 ila 500 arasında virüs taşır ve primer enfeksiyon döneminden sonra da devamlı ya da aralıklı olarak tükürük yoluyla virüs yayar (63) (Şekil-3).



Şekil 3. EBV'nin Tükürüğe Yeniden Salınması (51).

Latent enfeksiyon oluşumunda; primer enfeksiyon geçirilmekte iken, enfekte olan B lenfositlerin lenf nodu germinal merkezine ulaşmasıyla aktive olan latent viral genlerin önemli rol oynar. Germinal merkeze ulaşan B lenfositlerindeki EBNA-2, latent viral genleri aktive eder ve hücre proliferasyonunu sağlar. Devam eden süreçte viral ekspresyondaki artış ile EBNA-2 azalır böylece çoğalma durur, farklılaşma başlar.

Enfekte olmamış B lenfositler apoptozdan korunmak için T helper'a bağlanmayı sağlayan CD40 molekülüne ve dendritik hücreye bağlanmayı sağlayan B hücre reseptörüne (BCR) ihtiyaç duyar. Enfekte B hücrelerde bulunan LMP-1 ise CD40 homologudur, onun görevini taklit eder. LMP-2A ise BCR'nin görevini üstlenir. Böylece apoptozdan korunmuş enfekte B lenfositler transformasyona uğrayarak immortal özellik kazanır. Transforme hücrelerde viral genom, EBNA kompleksi, LMP1 ve LMP2 proteinleri bulunur (51). Viral genomun devamlılığı için sadece EBNA-1 varlığı yeterlidir (64).

3 tip latent enfeksiyon tanımlanmıştır (65-68):

Tip 1 latent enfeksiyon: Burkitt Lenfoma'da (BL) tanımlanmıştır. EBNA-1, EBERs ve BARTs sentezlenir.

Tip 2 latent enfeksiyon: HL ve nazofaringeal karsinomda (NPC) tanımlanmıştır. EBNA-1, EBERs ve BARTs'ın yanı sıra LMP1, LMP2A ve LMP2B sentezlenir.

Tip 3 latent enfeksiyon: Geçirilmiş EM ve AIDS ilişkili lenfomalarda tanımlanmıştır. Tüm latent dönem proteinleri sentezlenir.

Ayrıca sağlıklı insanlarda EBV ile enfekte bellek B hücreleri tip 0 latent enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerde sadece EBERs ve BARTs sentezlenir (31).

2.3.3. Reaktivasyon

Reaktivasyon mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla beraber, konak immüno-regülasyonunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı kimyasal ajanlar ve antikolar, BZLF genini aktive ederek ZEBRA proteini salınımına neden olur. ZEBRA proteini erken gen ekspresyonunu uyararak, litik viral proteinlerin üretimine aracılık eder. Bu tabloyu, viral replikasyondan sorumlu VCA ve EA üretimi izler ve yeni virionların yapılmasıyla litik siklusa girilmiş olur. Böylece latent enfeksiyondan, EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanan süreç tamamlanır (53).

Reaktivasyon sırasında antijenik uyarı ile aktiflenen plazma hücreleri, bellek B hücreleri gibi davranarak viral partikül üretirler. Bu üretilen partiküller tükürük yoluyla yayılarak diğer bireyleri enfekte etmektedirler. Aynı zamanda aktifleşen plazma hücreleri, lenf nodlarında bulunan sekonder germinal matrikste çoğalarak yeni bellek ve plazma hücreleri oluşumunu sağlar böylece litik faz döngüsü devam eder (64)

Latent enfeksiyonun reaktivasyonu, kişide mevcut immüno-regülatuar mekanizmalarda bozukluk olduğunu düşündürür. Sağlıklı ancak seropozitif olan bireylerin %15'inde tükürükte virüs atılımı mevcutken, bu oranın AIDS ve transplantasyon hastalarında %100 olarak bulunması bu görüşü desteklemektedir (4).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

EBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülür. Primer EBV enfeksiyonu olan EM, gelişmiş ülkelerde, sıklıkla adölesan ve genç erişkin döneminin hastalığı olarak tanımlanır (4). Yapılan çalışmalar EBV'ye karşı oluşan

antikor pozitifliğinin yaşla arttığını ve yetişkin dönemde %90-95 oranlarını yakaladığını göstermiştir (69).

EBV enfeksiyonunun insidansı, subklinik ve asemptomatik enfeksiyonları semptomatik enfeksiyonları kadar sık olduğu için tam olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyon oranları kız ve erkeklerde benzerdir. Beyaz ırkta siyah ırka göre 30 kat fazladır. Mevsimsel farklılıkların EM insidansı üzerinde rolü yoktur (53).

EBV enfeksiyonlarında, konak cevabında rol oynayan en önemli etmen yaştır. İmmünesi tam olarak gelişmemiş bebek ve küçük çocuklarda enfeksiyon asemptomatik olarak gözlenir. Coğrafi koşullar ve sosyoekonomik durum, karşılaşma yaşını etkileyen en önemli etmendir. Gelişmekte olan ülkelerde EBV ile temas daha erken yaşlarda olmaktadır. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelere insanların çoğu, adölesan ve genç erişkin dönemine kadar virüs ile karşılaşmış olduğu için, EM sıklığı bu yaş grubunda gelişmiş ülkelere göre daha az olarak bulunmaktadır (2, 70, 71, 72).

EBV tükürük ile taşınabilir. Bu nedenle enfeksiyon sıklıkla oral sekresyonlar, tükürükle temas ve öpüşme yolu ile bulaşır. EM, “öpücük hastalığı” olarak da bilinir. EM kliniği düzeldikten sonra, aylarca tükürükten EBV atılımı devam eder ve orofarinkste EBV latent halde kalarak düşük virulanslı sürekli bir enfeksiyon oluşturur. Aktif enfeksiyon sırasında enfekte kişilerin tükürük analizlerinin tamamında EBV saptanır (4). Aktif enfeksiyon döneminden sonra sağlıklı kişilerde tükürükle virüs atılımı %15 oranında iken, immünesupresif kişilerde bu oran %100 olarak bulunmuştur (47, 73). EM sırasında kadınlarda bakılan serviks epitel hücrelerinde ve sağlıklı erkeklerde bakılan semen sıvısında EBV saptanmıştır. Bu durum enfeksiyonun kazanımında seksüel yolun ve seksüel davranışların da önemli olduğunu düşündürür (75). Ayrıca EBV ile enfekte kişilerden kan transfüzyonu, kök hücre nakli ve organ nakli sırasında da bulaş gösterilmiştir (47).

2.5. ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ

Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların yaklaşık %30-50'sinde EM gelişir (76). İnkübasyon dönemi yaklaşık 30-50 gündür (77). Çocuk yaş gurubunda daha kısa inkübasyon dönemi olduğu tahmin edilen EM, bu yaş grubunda genellikle

asemptomatik veya hafif farenjit bulguları ile seyreder. EBV enfeksiyonu, daha çok adölesan ve genç erişkinlerde EM tablosuna neden olur (78).

EM’de klinik; lenfadenopati, farenjit, ateş, baş ağrısı, bulantı, geri beyaz eksuda ve nekrotik alanları içeren tonsillit, hepatomegali, splenomegali, özellikle damak tutulumlu enanem ve sarılık olarak görülür. EM, hastada eşlik eden immün yetmezlik yoksa, genellikle kendini sınırlar ve 2-3 haftada hastanın klinik görünümü düzelmeye başlar. Semptomlara bazen yorgunluk ve zayıflama eklenir ve bu şikayetler uzun süre devam edebilir (76).

Primer enfeksiyonda hem hümmoral, hem de hüccresel immünite aktif olarak görev alır ancak enfeksiyon eliminasyonu için immün sistemin eksiksiz çalışması yeterli değildir. Enfeksiyon döneminde B lenfositlerde poliklonal IgM yapımı uyarılır ve heterofil antikorların, EBV’ye spesifik antikorların ve bazı otoantikorların salınımı artar. Bu yoğun antikor üretimine rağmen virüs nötrale edilemez ve latent olarak konak hüccrede kalır (76). Heterofil antikorların enfeksiyon döneminde aldığı aktif rol henüz bilinmemekle birlikte erişkin yaş grubunda pratik bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda, 4 yaş altı çocukların yaklaşık yarısında, klinik belirtiler bulunsa da, heterofil antikorlar negatif olarak değerlendirilmiştir. 4 yaş üzerinde ise heterofil antikorların negatif bulunma oranı %20 civarında bulunmuştur (79).

Mononükleoz tablosu ise sadece EBV enfeksiyonlarına spesifik bir hastalık tablosu değildir. Vakaların %90’ından EBV, %5-7’sinden CMV, %1’inden *Toxoplasma gondii* sorumludur. Nadir olarak rubella virüs, HSV veya adenovirüs da mononükleoz tablosuna neden olabilir (80).

2.5.1. Semptom ve Bulgular

Enfeksiyöz mononükleozda semptom ve bulgular kişiden kişiye farklılık göstermektedir (81, 82) (Tablo-3/4).

Tablo 3. Enfeksiyöz Mononükleozda Semptomlar (81).

Semptom	Görülme Yüzdesi (%)
Boğaz ağrısı	82
Halsizlik	57
Baş ağrısı	51
İştahsızlık	21
Myalji	20
Titreme	16
Bulantı	12
Karın ağrısı	9
Öksürük	5
Kusma	5

Tablo 4. Enfeksiyöz Mononükleozda Bulgular (82)

Bulgu	Görülme Yüzdesi (%)
Lenfadenopati	94
Farenjit	84
Ateş	76
Splenomegali	52
Hepatomegali	12
Damakta peteşi	11
Döküntü	10
Sarılık	9

Klasik EM hastalığı; ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopati triyadı ile karakterizedir. Ani başlangıçlı olabileceği gibi, genellikle 2-5 gün süren üşüme, titreme, terleme, myalji, iştahsızlık ve bulantının eşlik ettiği prodrom dönemi görülebilir.

Hastaların %90'ından fazlasında ateş görülür. Ateş öğleden sonra ve akşamüzeri belirginleşir, 38-39 °C'ye kadar çıkabilir. Yaklaşık 10-14 gün sürer (78). Çocuklarda tabloya ateş eşlik etmeyebilir (77).

Lenfadenopati hastaların yaklaşık %80-90'ında görülür. En sık servikal bölgede lokalize lenfadenopati saptanmakla birlikte; oksipital, supraklavikular, aksiller, epitroklear, mediastinal, popliteal, mezenterik, inguinal bölgelerde de lenfadenopatinin saptandığı generalize lenfadenopati tablosu eşlik edebilir. EM'de lenf nodları simetrik büyüme gösterirler ve fizik muayenede ağrılı, mobil ve sert olarak palpe edilirler. Yaklaşık boyutları 1-4 cm olarak ölçülür. Hastalığın klinik şiddeti ile orantılı olarak haftalar içinde küçülürler (4). Hastalarda mezenter lenf nodlarında büyüme nedeniyle karın ağrısı, hiler lenf nodlarında büyüme nedeniyle öksürük görülebileceği unutulmamalıdır (78).

Hastalar sıklıkla daha önceki boğaz ağrılarından daha şiddetli bir boğaz ağrısı yakınması ile başvururlar. Farinks inspeksiyonda genellikle eritematöz saptanır. Vakaların üçte birinde eksudatif tonsillit görülür. Tonsiller genellikle büyüktür ve üzerinde yaklaşık bir hafta boyunca gri beyaz renkli bir membran görülebilir. Boğaz ağrısı yaklaşık 7-10 gün sürer (78). Hastaların %25-60'ında yumuşak damakta 1-2 mm boyutlarında peteşiler saptanabilir. Tanısal değildir, 3-4 gün içinde kaybolurlar (83).

Olguların yaklaşık yarısında splenomegali saptanırken, hepatomegali %15 civarında gözlenir. Hepatomegali nadir olmasına rağmen, EM'ye eşlik eden hepatik enzim değerlerinde yükselme sıklığı ve spontan geriler (84). Splenomegali, enfeksiyonun 2. haftasında maksimum düzeye ulaşır, 7-10 gün sonra gerilemeye başlar. EM'li hastalarda dalak rüptürü sık görülür ve muayene esnasında olabileceği gibi genellikle travmaya ikincil saptanır. Spontan dalak rüptürü ise nadirdir. (78, 85).

EM'li hastalarda maküler, papüler, morbiliform, eritematöz, skarlatiniform, ürtikeryal ve eritema multiforme benzeri döküntü görülebilir. Döküntü hastaların yaklaşık %5'inde gözlenir. Küçük çocuklarda, büyük çocuklara göre daha sık görülür (86). Üst ekstremiteler, gövde ve avuç içlerinde gözlenebilir. Maküopapüler döküntüler genellikle enfeksiyon sırasında ampisilin kullanımı nedeniyle gözlenir. Ampisilin döküntüsü, kullanımını takriben 5-10 gün içinde gövdeden başlar, ayak tabanları ve avuç içine kadar yayılır. Ampisiline bağlı gelişen bu döküntü kaşıntılıdır ve soyularak iyileşir. Bu döküntüler hipersensitivite reaksiyonu değildir, hastalık esnasında oluşan otoantikorlara bağlı olarak görülür (86, 87, 88, 89, 4).

Hastalarda %20-25 oranında hiperbilirubinemi saptanmasına rağmen klinik olarak sarılık %5 oranında gözlenir (90).

Santral sinir sistemi tutulumu çocuk ve erişkinlerde görülebilir. İlk semptom ve bulgu santral sinir sistemi tutulumu olabilir ve hastada daha sonra EM'nin tipik kliniği ortaya çıkabilir. Genellikle aseptik menenjit, ensefalit ve serebellit tabloları gözlenir ve klinik olarak iyi seyirlidir. Nadiren hastalarda Guillian-Barré sendromu, transvers miyelit, optik nörit, kranial sinir felci, periferik nöropati, akut serebellar ataksi, "Alice in Wonderland" sendromu gibi nörolojik tablolar görülebilir (91).

2.5.2. Tanı

EM tanısında; klinik, hematolojik ve laboratuvar verileri kullanılır. EM ile ilk karşılaşma yaşı küçüldükçe, tipik semptom ve bulguların görülme sıklığı azalır. Bu nedenle tanıda EBV'ye spesifik antikörlerin kullanımı önem kazanmıştır (77).

2.5.2.1. Klinik Tablo:

EM klasik triyadı; ateş, lenfadenopati ve farenjit (boğaz ağrısı) olarak kabul edilir. Ancak hastaların yaşlarına göre klinik tablonun değişebileceği unutulmamalıdır.

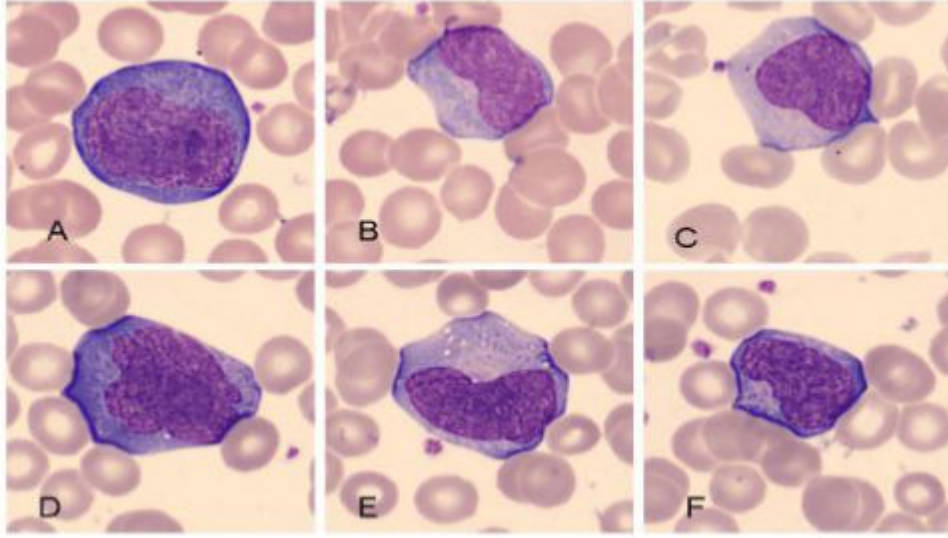
2.5.2.2. Hematolojik Tablo:

EM'de lenfositöz en sık gözlenen hematolojik anormalliktir, hastaların %70'ine yakınında görülür. Hastalığın erken döneminde hastaların %20'sinde lökopeni görülebilir. İkinci veya üçüncü haftasında ise lenfosit sayısı en yüksek seviyede ölçülür. Lökosit sayısı genellikle 12.000-18.000/mm³ 'tür ancak bazı vakalarda 30.000-50.000/mm³ olarak bulunabilir, bu durumda hastada lösemi ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır (53, 92, 93).

EM tanılı hastaların periferik yaymasında atipik lenfositöz tablosu nedeniyle oluşan Downey hücreleri görülebilir. Downey hücreleri T lenfosit kökenlidir ve EM'de yaklaşık %10-20 oranında bulunur (77). Downey hücreleri Wright boyasıyla boyanmış periferik yaymada, matür lenfositlerden daha büyük, koyu mavi, vakuollü sitoplazması, yuvarlak, fasulye veya lobüle şekilde, eritrosite yapışık gibi görünen çekirdeği, gevşek kromatini ve çekirdeksiz yapısıyla kolay seçilebilmektedir (4)

(Resim-1). Downey hücreleri, EM'ye spesifik değildir. Roseola infantum, primer CMV enfeksiyonu, toksoplazmoz, akut viral hepatit, kızamıkçık, kabakulak, primer Human Immundeficiency virüs (HIV) enfeksiyonlarında ve ilaç reaksiyonlarında da Downey hücreleri gözlenir (94).

EM hastalarında kendini sınırlayan ılımlı nütropeni ve nadiren kanama ile seyreden trombositopeni de bildirilmiştir (95, 96).



Resim 1. Downey hücresi (Atipik lenfosit) (97)

2.5.2.3. Laboratuvar Tetkikleri:

EM hastalığında EBV varlığını ispatlamak için tam kan, serum, plazma ve BOS kullanılabilir. Tanı için kullanılacak tam kan özel bir işleme gerek olmadan dondurularak saklanabilirken, serum ve plazma ayrılarak +4 °C'de saklanmalıdır.

a. Heterofil Antikor Testleri: İlk defa Paul ve Bunnell tarafından tanımlanmış bu testler, hastalığın herhangi bir döneminde koyun, dana veya at eritrositlerini aglutine eden IgM tipinde antikorları saptamaya yarar. Bu antikorlar B lenfositlerindeki artmış litik-mitotik hücre aktivasyonu sonucunda oluşurlar. Hastalığın her döneminde pozitif bulunabilmesine karşılık, en yüksek pozitiflik 2. ve 3. haftada saptanır (98).

Klasik Paul-Bunnell testlerinde 1/56 üzeri titrede pozitiflik anlamlıdır. Serum hastalığında veya sağlıklı insanların serumunda Forsmann antikorları varlığında

yalancı pozitiflik saptanabilir. Bu durumun absorbsiyon yöntemiyle testin yeniden uygulanma zorunluluğunu getirmesi nedeniyle daha ucuz ve daha pratik monospot testleri zaman içinde geliştirilmiştir. Monospot testlerde daha duyarlı olan at serumu kullanılır (25, 99).

Heterofil antikorlar erişkinlerde %85-90 oranında pozitif bulunmasına karşılık, 4 yaşın altında %50 oranında tespit edilir (100). Son yıllarda immünadherens hemaglutinin gibi daha duyarlı testlerle erişkinlerdeki oranlara benzer oranların saptanabildiği belirtilmiştir (33, 101). Paul Bunnell deneyi %70 hastada bir yıl içinde 1/40 titrenin altına düşerken, monospot testi %75 olguda bir yıl süreyle pozitif olarak saptanabilir (25, 99). EBV dışındaki diğer etmenler nedeniyle gelişen EM'de heterofil antikor oluşmaz, bu nedenle test negatif olarak sonuçlanır (102). Lenfoma, sistemik lupus eritematozus, serum hastalığı gibi heterofil antikor oluşumun görüldüğü hastalıklarda ise testin yalancı pozitif olarak değerlendirilebileceği akılda tutulmalıdır (103).

b. EBV Spesifik Antikorları: EM hastalığının tanısının kesinleştirilmesinde en sık kullanılan ve güvenilirliği en yüksek olan yöntemdir (Tablo 5). Heterofil antikor testi negatif olarak değerlendirilen ve atipik klinik gidişatı mevcut olan vakalarda tanı açısından oldukça yararlıdır (104). EBV spesifik antikorları, pozitifleştikleri süreler dikkate alınarak EM hastalığı ile ilgili akut, latent veya re-aktivasyon dönemleri açısından da bilgi verir (3) (Tablo 6). Ancak malignite ile ilişkili hastalıklarda ve immün yetmezlikli kişilerde EBV enfeksiyonu tanısında kısıtlılıkları mevcuttur (105).

Tablo 5. EBV Spesifik Antikorları.

EBV ANTİKORU	GÖREVİ
Anti-VCA IgM	Akut enfeksiyon sırasında pozitifleşir ve tanı koydurucudur.
Anti-VCA IgG	Klinik olarak EM ile uyumlu kişilerde EBV VCA IgG tipi antikorların, ilk serum örneğinden 2-4 hafta sonra alınan kontrolünde 4 kat artış olması EM için tanı koydurucudur.
Anti-VCA IgA	Akut enfeksiyonda ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde üretilir.
Anti-EBNA IgG	Akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişin göstergesidir.
Anti-EA IgG	Viral replikasyonun güçlü bir göstergesidir.
Gp350/220 antikor	Litik EBV enfeksiyonunda oluşan IgG tipinde antikorlardır. Bu antikorlar nötralizan özelliindedir. Aşı çalışmalarında kullanılır.

Tablo 6. EBV Spesifik Antikorlar ile EBV Enfeksiyon Dönemleri Arasındaki İlişki (5/53).

SEROLOJİ	VCA IgM	VCA IgG	EBNA IgG	EA IgG
Akut Enfeksiyon	+	+/-	-	+/-
Latent Enfeksiyon	-	+	+	-
Reaktivasyon	+	+	+	+

Bu antikorlar immünfluoresans test (IFA), enzyme immüne assay (ELISA), mikropartikül kemilüminans ve immünblot ile saptanırlar. IFA; serolojik testler içinde altın standart olarak değerlendirilmesine karşılık, deneyimli personel gereksinimi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. ELISA bir numunedeki antijen ya da antikorun, bu moleküllerle birleşebildiği bilinen antikor veya antijen kullanılarak tespit edilmesi ve enzim ile işaretlenmesi esasına dayanır. Oluşmuş antijen-antikor kompleksinde sırasıyla enzim-konjugat ve substrat ilaveleriyle oluşan reaksiyonun ölçülmesiyle aranan madde varlığı ve miktarı değerlendirilir. VCA içinde bulunan p18 olarak adlandırılan ve yüksek immünojenik özelliği olan küçük bir peptid bugün ELISA da en yaygın kullanılan antijenik maddedir (106).

Anti-VCA IgM: Akut enfeksiyon sırasında pozitifleşir ve tanı koydurucudur. Enfeksiyonun ilk haftasında kanda saptanır ve 3 ay boyunca pozitifliği devam eder (54). Latent enfeksiyon sırasında kanda saptanamaz (107).Daha önce EBV

enfeksiyonu geçirmiş hastada saptanması re-enfeksiyonu düşündürür, hasta altta yatan immün yetmezlik açısından mutlaka değerlendirilmelidir (108).

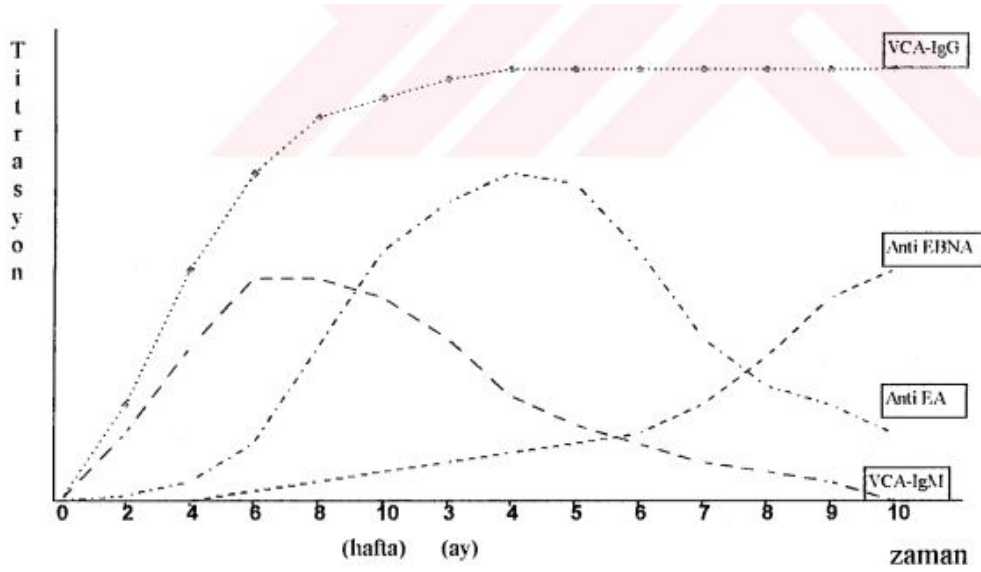
Anti-VCA IgG: Semptomların başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkar, bir kaç ayda maksimum düzeye ulaşır, zamanla titresini azalır ve sabit düzeyde yaşam boyu pozitif olarak kalır (54). Klinik olarak EM ile uyumlu kişilerde EBV VCA IgG tipi antikorların, ilk serum örneği alınma tarihinden 2-4 hafta sonra alınan kontrolde düzeyinde 4 kat artış saptanması EM için tanı koydurucudur. Ancak bu artış hastaların sadece %20'sinde yakalanabilmiştir. Bu nedenle tanı değeri, kullanım zorluğu açısından sınırlıdır (109, 110).

Anti-VCA IgA: Akut enfeksiyonda ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde üretilir. NPC'de kanda saptanabilir (54).

Anti-EBNA IgG: Akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişin göstergesidir. Hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra kanda saptanabilir. Konvelesan dönemde titresini giderek artar. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ise titresini azalmış olarak bulunabilir (54). EBNA 1-2'ye karşı gelişmiş antikorlar; enfeksiyonun akut dönemde olmadığını göstermesi açısından oldukça değerlidir. Hastalarda enfeksiyonun 2-4. aylarında öncelikle EBNA-2 antikorları belirir, zamanla EBNA-2 antikor titresini düşerken anti EBNA-1 titresini artmaya başlar ve yaşam boyu serumda pozitif olarak kalır. VCA antikorları pozitif bir hastada, EBNA antikorlarının pozitifliği yeni geçirilmiş bir enfeksiyonun varlığının kanıtı olarak görülmektedir(53).

Anti-EA IgG: Viral replikasyonun güçlü bir göstergesidir. Hastalığın akut döneminde %80 pozitifleşir ve 3-6 ay sonra hasta örneğinde saptanamaz değerlere iner (112). İmmünfloresan boyalı preparatta boyanma sonrası dağılımına göre diffüz (D) ve kısıtlı (R) tip olarak ikiye ayrılır. Anti EA-D akut dönemde hastalığın süresi ve prognozunu göstermesi nedeniyle klinik açıdan oldukça değerlidir. Anti EA-D titresini zaman içinde azalırken, Anti EA-R titresini artmaya başlar. Anti EA-R titresini 1-4 yıl boyunca devamlılık gösterir ve özellikle kronik enfeksiyonlarda ve EBV ilişkili malignitelerde (Afrika tipi Burkitt lenfoma) yüksek düzeyde saptanmaktadır. Reaktivasyonda, yeniden başlayan viral replikasyon nedeniyle, tekrar pozitifleşir (53, 112).

Gp350/220 Antikoru: Litik EBV enfeksiyonunda oluşan IgG tipinde antikorlardır. Serumda 6-7. haftada maksimuma ulaşır ve hayat boyu pozitiflik devam eder. Akut enfeksiyon döneminde, solubl antijene karşı kompleman bağlayan antikorlar (ant-S) ve konakta gp350 ve gp220 membran antijenlerine karşı nötralizan antikorlar (Anti-MA) kanda belirir ancak hasta örneğinde saptanması zor olduğundan rutin tetkiklerde kullanılmaz. Bu antikorlar nötralizan özelliklerinden dolayı aşı çalışmalarında kullanılır (57) (Şekil-4).



Şekil 4. EM antikor titrelerinin profili

c. Virüs İzolasyonu: Hastaya ait patolojik materyal örneğinde EBV izolasyonu için kullanılan en spesifik yöntem nükleik asit hibridizasyonudur. 3 tipi vardır. Southern hibridizasyon; EBV DNA spesifik bölgeleri gösterir ve lenfoproliferatif patolojilerde virüsün klonal özelliğini göstermek açısından yararlıdır. İn situ hibridizasyon ile EBV DNA ve RNA (EBER) taşıyan hücreler gösterilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ise dokudaki EBV nükleik asidini amplifiye ederek EBV DNA'ları tespit eder dolayısıyla viral yük tayini açısından bilgi verir, bu nedenle komplikasyon gelişmiş EBV enfeksiyonlarında veya transplantasyon sonrası EBV re-enfeksiyon riskinin takibinde kullanılır (53).

d. Diğer Laboratuvar Testleri: İmmünohistokimyasal değerlendirmeler, EBV'ye ait litik ve latent proteinlerin yapımını ölçülerek, enfeksiyonun dönemi

hakkında bilgi verir. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi (PZR), EBV DNA amplifikasyonu yapılarak hasta dokularındaki EBV DNA saptanır. EBV viral yükü istenilen zamanda hastalığın durumunu gösterebilmek için DNA'yı sayısal olarak belirler. Latent evredeki EBV DNA da hesaplandığı için, viral yük sonucu klinikle uyumsuz olabilir (112).

2.5.3. Ayırıcı Tanı

EM'de klinik belirtiler hastalığa spesifik değildir. Benzer klinik ile seyreden pek çok hastalığın olması nedeniyle, EM diğer hastalıkları taklit edebilir.

CMV, heterofil antikor negatif EM tablosunun en sık sebebidir, ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gerekir. EBV'ye bağlı EM tablosuna göre klinik farklılıklar mevcuttur. CMV nedeniyle gelişen mononükleoz tablosunda farenjit ve lenfadenopati nadirdir, Downey hücreleri periferik yaymada daha az saptanır, dalak tutulumuna ikincil gelişen splenomegali daha sık iken, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler daha ılımlıdır. Kesin tanı anti-CMV IgM ve PZR pozitifliği ile konulabilir (113).

CMV enfeksiyonunun yanı sıra *Toxoplasma gondii*, rubella virüsü, HIV ve adenovirüs enfeksiyonları da heterofil antikor negatif EM'nin etyolojik ajanlarındandır.

Ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenit, eksudatif tonsillit nedeniyle streptokoksik tonsillo-farenjit kliniği, EM'ye benzer. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok saptanması, periferik yaymada polimorfonükleer lökosit sayısında artış ve penisilin grubu antibiyotiklere duyarlılığın varlığı streptokoksik tonsillofarenjit tanısı koymada yardımcıdır (114). Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların varlığının, primer EBV enfeksiyonunda % 5 oranında saptandığı akılda tutulmalıdır (115).

Eşlik eden gri beyaz membranlı tonsillit varlığı nedeniyle difteri hastalığı, EBV enfeksiyonu ile sık olarak karışır. Kültürde etken üretilmesi ile kesin tanı konur. Kızamık ve kızamıkçık hastalıkları ise eşlik eden döküntü nedeniyle EM ile karışabilir, ancak döküntülerin yayılım özellikleri, eşlik eden semptomların farklılığı ve hastalığa spesifik antikorların saptanması ile ayırıcı tanı yapılır (4).

Hepatomegalinin eşlik ettiği veya etmediği sarılıkla seyreden EBV'ye bağlı hepatitlerden, viral hepatitleri ayırmada ALT, AST düzeyleri kullanılır. ALT ve AST düzeyleri viral hepatitlerde çok yüksekken, EBV'de ılımlı yükselme görülür (4).

Tanı anında ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve farenjit tablosuyla başvurabilen primer HIV-1 hastalarında, anti-HIV antikoruna negatif saptanabileceği için serumda HIV RNA bakmak, ayırıcı tanıda önemli bir yer tutar (116).

Yüksek değerlerde lökositozu olan hastalarda, lösemi gibi kan hastalıkları da ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

2.5.4. Komplikasyonlar

Enfeksiyöz mononükleoz genellikle kendi kendini sınırlayan ve komplikasyonsuz iyileşmenin görüldüğü bir hastalık tablosudur. Ancak bazı hastalarda hematolojik, kardiyak, renal, nörolojik ve intraabdominal komplikasyonlar görülebilir. Kız cinsiyet, tonsillofarenjitin tabloya eşlik etmemesi, beyaz küre sayısının $10.0000/\text{mm}^3$ 'ten az bulunması ve alanin aminotransferaz (ALT) 'ın 150 IU/L'den fazla olmasının komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (117).

a. Hematolojik komplikasyonlar: Hastaların %0,5-3'ünde otoimmün hemolitik anemi görülebilir ve hastalarda %70-80 oranında IgM tipi soğuk aglutininler bulunur (118, 119). Hemoliz tablosu hastalığın 2-3. haftasında belirginleşir ve 1-2 ay içinde kendiliğinden düzelir. Steroid tedavisi iyileşme sürecini hızlandırması nedeniyle, otoimmün hemolitik anemide kullanılabilir.

Hafif bir trombositopeni tablosu, hastaların yaklaşık yarısında görülür (120). Trombosit sayısı genellikle $150000/\text{mm}^3$ altındadır. Kemik iliğinde normal sayıda megakaryosite eşlik eden antitrombosit antikorlarının varlığı; polikonal B hücrelerden sentezlenen IgM tipi antitrombosit antikorları nedeniyle trombositopeni oluştuğu düşündürür. Kanamaya neden olabilecek derin trombositopeni nadirdir ancak $100000/\text{mm}^3$ altında trombosit değerleriyle beyin kanaması geçiren vakalar da bildirilmiştir (121). Bazı vakalarda kortikosteroid kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir. Nadiren splenektomiyle düzelen inatçı trombositopeni vakaları da bildirilmiştir.

EM seyirinde hafif nötropeni sık görülür, genellikle kendi kendini sınırlar. Nötropeniye bağlı sekonder enfeksiyon gelişimi ve ölüm nadirdir (91, 95).

EBV enfeksiyonlarında hemofagositik sendrom (HPS) ilk defa 1979'da rapor edilmiştir. Hemafagositik sendrom; uzamış ateşe eşlik eden hepatosplenomegali, sitopeni, koagülopati, hipertrigliseridemi ve kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf nodlarında hemofagositozun olduğu bir hastalıktır. Primer (ailesel) ve sekonder (enfeksiyona bağlı) nedenlerle gelişebilir. Enfeksiyonlara sekonder gelişen HPS'de en sık etken EBV olarak bulunmuştur (122).

b. Dalak rüptürü: EBV enfeksiyonlarında çok nadir gözlenir. EBV'ye ikincil gelişen lenfositozla bağlı dalakta lenfositik infiltrasyon görülür ve dalak hızla büyümeye başlar. Dalak rüptürü riski, hastalığın iki ila üçüncü haftaları arasında yüksektir ancak bazen hastalar dalak rüptürü nedeniyle ilk defa hastaneye başvurabilir. EM'de karın ağrısı nadirdir. Hastada karın ağrısı şikayetinin mezenter lenfadenopatiye bağlı olabileceği gibi, dalak rüptürüne ikincil gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Ağrı başlangıç şiddeti değişkendir, sol üst kadranda ağrısı, sol skapulaya vuran ağrı ve derin palpasyonla yaygın batın hassasiyeti görülebilir. Nadiren hasta öncesinde hiç bir şikayeti olmadan şok tablosuyla da gelebilir (123). Rüptür vakaları genelde travmaya ikincil gelişir ve bu nedenle aktif enfeksiyon döneminde yakın dövüş sporları hastalara yasaklanmalı, kabızlık önlenmeli ve batın muayenesi dikkatli yapılmalıdır (124). Dalak rüptürü varlığında ihtiyaç halinde acil kan transfüzyonu ile hasta stabilize edilmeli ve splenektomi düşünülmelidir.

c. Kardiyak komplikasyonlar: Kardiyak komplikasyonlar nadiren gözlenir. Hastalarda perikardit ve myokardit gözlenebilir, EM'nin tek bulgusu olabilir. % 6 hastada ST-T dalga anormallikleri bildirilmiştir (125).

d. Renal komplikasyonlar: EM'de idrar analizi genellikle normal olarak değerlendirilir. Hastalarda en sık görülen anormallik mikroskobik hematüri ve proteinürüdür(126). Böbreklerde fonksiyon bozukluğu nadirdir ancak spontan akut böbrek yetmezliği bildirilen vakalar da mevcuttur. EM hastalığında, kandaki lenfositozun bir yansıması olarak, böbreklerde aktive T lenfositlerin infiltrasyonuna ikincil olarak interstisyel nefrit geliştiği düşünülür (127).

e. Hepatik komplikasyonlar: EM'li olguların %80-90'ında geçici transaminaz yüksekliği bildirilmiştir (84).

f. Pulmoner komplikasyonlar: Akciğer parankim lezyonu nadir olarak gözlenir.

g. Nörolojik komplikasyonlar: Hastaların %1'inden azında görülür. Hastalığın ilk bulgusu veya EM komplikasyonu olarak görülebilir. Hastalarda menenjit, ensefalit, serebellit, Guillian-Barré sendromu, transvers miyelit, optik nörit, kranial sinir felci, periferik nöropati, akut serebellar ataksi, “ Alice in Wonderland” sendromu görülebilir. Tanı için EBV'ye spesifik antikorların kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) gösterilmesi gerekir. EM'ye bağlı ölümlerin en sık nedeni nörolojik komplikasyonlardır ancak nörolojik komplikasyonların seyri genelde iyidir (128,129). %85'i sekelsiz iyileşir.

h. Diğer komplikasyonlar: Yapılan çalışmalarda EM'li hastalarda artrit, rabdomyoliz, pankreatit, proktit, genital ülserler, oküler tutulum, orşit, bilier obstruksiyon, safra kesesi hidropsu, ampiyem, epiglottit, nekrotizan fasiit tablolarının nadir olarak hastalığa eşlik ettiği gösterilmiştir. (130,131). Çok nadiren hipertrofik tonsil dokusu nedeniyle solunum yolu obstruksiyonu gelişimi bildirilmiştir.

ı. Ölüm: EM nadir olarak ölümlerle sonuçlanır (132). İmmünsupresif olmayan sağlıklı bir insanda nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü, solunum yolu obstruksiyonları ve hepatit ölüme sebebiyet verebilir. Nadiren hematolojik komplikasyonlar, hepatik yetmezlik ve miyokardit nedeniyle ölüm bildirilmiştir (133-136).

2.5.5. Tedavi ve Korunma

EM, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bu nedenle özel durumlar haricinde, tedavi ihtiyacı yoktur. Hastalığın ilk 2-3 haftasında yatak istirahati önerilir.

***Destek tedavisi:** Hastaların çoğu kendiliğinden düzelir. Bu nedenle hastalığa ait bulguların saptanarak onları rahatlatmaya yönelik tedavilerin verilmesi ve özellikle dalak rüptürü gibi komplikasyonlardan hastanın korunması için alınması gereken önlemlerin hastaya anlatılması önemlidir.

***Antiviral İlaçlar:** Asiklovir, gansiklovir, adenin arabinozid, foskarnet gibi antiviral ajanlar DNA polimeraz inhibisyonu ile virüs replikasyonunu litik fazda durdurabilme etkisine sahiptir. Aktif replike olan virüslerin genomunda etki gösterebilmelerine rağmen, latent dönemdeki virüs enfeksiyonlarında klinik yarar

gösterilememiştir (137). Çeşitli araştırmalarda, ilaç tedavisi gerektiren EM hastalığında, hastanın immün yanıtını arttırmak için, antiviral tedaviyi immünmodülatuar ilaç ile birlikte vermek önerilmiştir (138).

***Kortikosteroidler:** EM hastalığında immünolojik dengenin yeri çok önemlidir ve steroidlerin immün sistem üzerindeki etkisi net değildir. EM’de steroid kullanımı sonrasında nörolojik ve septik komplikasyonların geliştiğini belirten çalışmalar nedeniyle, tedavideki rolü tartışmalıdır (139). Hematolojik komplikasyonlar, belirgin fiziksel kapasitede azalma, nörolojik komplikasyonlar, kardiyolojik komplikasyonlar ve tonsiller büyümeye ikincil gelişen üst hava yolu obstruksiyonlarında kullanımı önerilmektedir (140).

***Cerrahi tedavi:** EM’de görülen dalak rüptürü durumunda acil cerrahi girişim gerekir. Ayrıca cerrahi, kemoterapiyle birlikte EM’ye ikincil görülen tümörlerin tedavisinde de yer alır.

***Aşı:** Nötralizan antikor yapımını uyaran zarf proteini gp350/220 ve rekombinan DNA teknolojileri kullanarak yapılan aşı çalışmaları halen sürmektedir. Canlı, atenüe veya inaktive edilmiş viral aşılarda bulunan nükleik asit nedeniyle iyatrojenik onkojenite ihtimali vardır (141). Aşının kimlere, ne zaman yapılması gerektiği net değildir. Aşı çalışmalarının tamamlanması sonucunda, gelişmekte olan ülkelerde EBV ile ilişkili malignitelerin sıklığının azalacağı öngörüsü mevcuttur (142, 143).

EBV enfeksiyonundan korunmada hijyen şartlarının düzeltilmesi, sosyoekonomik koşulların iyileştirilmesi önemlidir. EM hastalığında izolasyona gerek yoktur, EBV ile enfekte kişiyle yakın temastan kaçınmak yeterlidir. EM hastalığı geçiren hastalara, kan transfüzyonu ile bulaşı engellemek için 6 ay boyunca kan vermemesi önerilir (53).

2.5.6. Prognoz

Enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda prognoz oldukça iyidir. Nadiren de olsa hastalarda komplikasyonlara ikincil ölümler görülebilir. Dalak rüptürü, santral sinir sistemi komplikasyonları, nötropeni sonrası gelişen bakteriyel enfeksiyonlar, myokardit, X’e bağlı lenfoproliferatif hastalık ve hemofagositik sendroma bağlı ölümler bildirilmiştir.

2.6. EBV ile İLİŞKİLİ DİĞER HASTALIKLAR

EBV ile ilişkili diğer hastalıklar ve maligniteler aşağıda listelenmiştir (Tablo-7).

Tablo 7. EBV ile İlişkili Hastalıklar ve Maligniteler (15).

Malign Olmayan Hastalıklar	Malign Hastalıklar	
	İmmüsuprese Hastalar	Sağlıklı Bireyler
Enfeksiyöz mononükleoz	Post transplant lenfoproliferatif hastalık	Burkitt Lenfoma
Kronik aktif enfeksiyon	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom	Hodgkin lenfoma
Oral hairy lökoplaki	AIDS ile ilişkili B hücre lenfomaları	Nazofarengeal karsinom
Virüs ile ilişkili hemofagositik sendrom	Ciddi immün yetmezlik ile ilişkili B hücre lenfomaları	T hücre lenfomaları
Kronik yorgunluk sendromu	Lenfomatoid granülomatozis	Ekstranodal NK/T hücre lenfomaları
	Wiscott-Aldrich Sendromu ile ilişkili B hücre lenfoması	Lenfoepitelyoma benzeri gastrik karsinom
	Metotreksat ile ilişkili B hücre lenfomaları	Tükruk bezi ve diğer baş-boyun tümörleri
	Leomyosarkom	Hepatoselüler karsinom
		Foliküler dendritik hücreli sarkom

2.6.1. Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu (CAEBV)

Kronik veya tekrar eden, mononükleoz tipi ciddi tablonun görüldüğü nadir bir hastalıktır. EM kliniğini takiben ortaya çıkan kalıcı yorgunluk, baş ağrısı, myalji, subfebril ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, pnömoni, nörolojik ve oftalmik patolojilerle seyreden uzamış hastalık tablosudur. Tanıda kullanılmak üzere Straus tarafından 3 ana kriter belirlenmiştir (144);

1. Primer EBV enfeksiyonu gibi başlayan ve en az 6 ay süren ciddi hastalık tablosu ve buna eşlik eden anormal EBV spesifik antikor değerlerinin (yüksek anti-VCA IgG ve EA düzeyi, bazen anti-VCA IgM varlığı ve EBNA-1'e karşı antikor yanıtının olmaması) varlığı,

2. İnterstisyel pnömoni, kemik iliği hipoplazisi, hepatit, üveit, lenfadenit, splenomegali gibi major organ tutulumlarının histolojik kanıtlarının olması,

3. Etkilenen dokularda kantitatif olarak yüksek sayıda EBV saptanmasıdır.

Etyopatogenezinde konak ve virüs arasındaki immün dengenin bozulması yer alır. Patogenezinde hücrel immün yanıt, NK hücre aktivitesi ve IFN yanıtında yetersizlik, EBNA'ya karşı anormal hümmoral immün yanıt ya da EBV varyantı bir suçun hastalığa neden olması suçlanmıştır (74).

CAEBV enfeksiyonu komplikasyonları; karaciğer yetmezliği, lenfoma, sepsis ve hemafagositik sendromdur. Görülen komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbiditesi yüksektir. Tedavisi zordur, kemik iliği nakli ve immünoterapi tedavide kullanılabilir (145).

2.6.2. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)

Lenfositlerin yaşam süresi apopitoz (programlanmış hücre ölümü) ile belirlenir. Apopitozu kontrol eden genlerde mutasyon saptanması halinde; malign olmayan lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün bulgularla seyreden ALPS hastalığı görülür (2, 146). Genetik defekt tam olarak tanımlanamamıştır ancak Fas, Fas ligand ve caspase 10-kodlayan genler sorumlu tutulur. Hasta bireylerin, aynı aile içinde, aynı genetik mutasyonları taşıyan aile üyelerinde hastalık tablosunun oluşmaması, hastalığın oluşumunda çevresel faktörlerin de aktif rol oynadığını düşündürür (147).

2.6.3. EBV ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz (EBV-HLH)

Hemofagositik lenfohistiositoz (HLH), aktive T lenfositlerin ve makrofajların aşırı üretimi ve dokuların lenfohistiositik hücreler ile infiltrasyonu sonucunda görülen, nadir bir hastalıktır. HLH tablosu, immün yetmezlikli hastalarda herpes virüs ve adenovirüs ile de tanımlanmıştır ancak bu etkenlerle olan HLH'nin kliniği iyi seyirlidir (148). Etyolojisinde EBV'nin yer aldığı HLH'de ise klinik tekrarlar ve

fatal seyirlidir (149). Patogenezinden lenfohistiositoz sonucu gelişen sitokin fırtınası sorumludur. Sitokin fırtınası nedeniyle organ hasarı, vasküler hasar, damar içi yaygın koagülasyon ve makrofajların güçlü uyarılması sonucunda artan fagositer aktivite ile kan hücrelerinde azalma görülür (150). Kliniğinde; ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, hepatit, pansitopeni ve koagülopati tablosu vardır (151). Tedavide kortikosteroid ve etoposid kullanılır. Etoposid tedavisi ile EBV ile enfekte hücrelerin klonal çoğalmasını önlenir, virüs ile enfekte hücreler yok edilir ve EBNA sentezi engellenir (150).

2.6.4. X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLPS / Duncan hastalığı)

XLPS ilk defa, EM enfeksiyonu sonrasında tekrarlayan erkek çocuk ölümlerinin görüldüğü Duncan ailesinde tanımlanmıştır (152). Kalıtsal bir immün yetmezliktir. Genetik defekt, X kromozomunda SAP olarak adlandırılan SLAM (signalling lymphocyte activation molecule) ilişkili proteini sentezleyen gendeki mutasyon olarak tanımlanmıştır. Bu mutasyon sonucunda kontrolsüz lenfoproliferasyonun yanısıra EBV'ye karşı etkili olmayan T hücre ve NK hücre cevabı görülür (153). XLPS'de klinik bulgu EBV enfeksiyonu sırasında açığa çıkar. Hastalarda B ve T lenfosit aşırı üretilir, sitokin salınımı artar. Bunun sonucunda klinikte sarılık, fulminan hepatit, sekonder bakteriyel sepsis ve hemofagositik sendrom görülür. XLPS'de mortalite görülme oranı yüksektir, mortal seyretmeyen olgularda devam eden süreçte agamaglobulinemi veya B hücreli lenfoma açığa çıkar ve hastalar 40 yaş civarında kaybedilirler (154). Akut tedavisinde etoposidin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (155).

2.6.5. Post transplant lenfoproliferatif hastalık (PLTH)

Transplantasyon yapılmış hastalarda, primer EBV enfeksiyonu veya EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucunda görülen, hayati açıdan riskli bir tablodur (156). Patogenezinden poliklonal B hücre proliferasyonu sorumludur. Transplantasyon sonrası %1-20 oranında görülür. Risk faktörleri; seropozitif vericiden seronegatif alıcıya nakil, CMV enfeksiyonu, immünsupresif ilaç kullanımı (özellikle takrolimus ve siklosporin A), Graft-versus-host hastalığını önlemek için kullanılan T hücre antikörleri, genç yaş, böbrek, ince barsak, kalp-akciğer ve

karaciğer nakilleridir (151, 157). PLTH çocuk yaş grubunda nakledilen organda bulunan virüs nedeniyle ilk bir yıl içinde görülebilir (158). Klinik olarak ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi spesifik olmayan yakınmalarla başlar ancak transplantasyon sonrasında görülen lenfoid kitlerde mutlaka akla gelmelidir (159, 160).

Yüksek riskli transplant alıcılarında seronegatiflik önemli bir risk faktörüdür, bu nedenle seroloji operasyon öncesinde mutlaka bakılmalıdır. Transplant sonrasında hastalarda kullanılan yoğun immünsuprese tedavi nedeniyle EBV spesifik antikörlerinde yalancı negatiflik saptanabilir. Bu nedenle tanı ve tedavi izleminde viral yük tayini en uygun ve güvenilir yaklaşımdır(161). Hastaya PTLH tanısı konduğunda immünsupresif tedaviyi kesilerek uygun antiviral tedaviye başlanmalıdır. Bu tedavi planı ile hastaların yaklaşık yarısında remisyon gözlenir. Donörden alınan EBV-spesifik sitotoksik T hücre transfüzyonu ve Anti-B hücre antikörleri (rituximab) da tedavide kullanılabilir (162, 163).

2.6.6. AIDS hastalarında EBV ilişkili hastalıklar

AIDS hastalarında progresif immünsupresyon mevcuttur. İmmünsupresyon nedeniyle persistan EBV enfeksiyonu sık görülür, hastalarda dolaşımdaki EBV ile enfekte B hücre sayısında artış gözlenir.

AIDS hastalarında EBV ile ilişkili en sık görülen komplikasyon lenfomadır. Persistan haldeki EBV'nin kontrolsüz olarak lenf dokularındaki B lenfositlerde çoğalması sonucu gözlenir. Santral sinir sistemi lenfomalarında tümör hücrelerinde de EBV saptanır (164).

AIDS'li hastalarda görülen ve dispne şikayetiyle başlayan bir diğer tablo, Lenfositik interstisyel pnömonidir (LIP). Akciğer grafisinde retikülonodüler görünüm mevcuttur. Yapılan akciğer biyopsilerinde germinal merkezler içeren folüküller ve yaygın plazmasitoid hücre infiltrasyonları vardır. Akciğerdeki lezyonlarda EBV DNA saptanır (165). Tedavide asiklovir ve gün aşırı düşük doz kortikosteroid tedavisi kullanılır (4). Klinik olarak afta benzeyen ve lezyon içinde litik EBV DNA replikasyonu gözlenen oral hairy lökoplaki, AIDS hastalarında asiklovir tedavisinden fayda gören bir diğer tablodur (166). EBV ile immünsupresif hastalarda malignite birlikteliğinin sık olması, AIDS hastalarında malignite riskinin geçirilmiş EBV enfeksiyonu nedeniyle arttığını düşündürür (167).

2.6.7. Burkitt Lenfoma (BL)

Endemik BL (Afrika tipi BL) hastalarının tümör hücrelerinde EBV'nin yüksek oranda saptanması ve tümör hücrelerinde EBV klonlarının bulunması, BL ile EBV arasında bir ilişki olduğunu kuvvetle düşündürür (112). Endemik BL, Afrika'da çene bölgesini tutarken, diğer bölgelerde abdominal tutulum gözlenir. BL'nin sporadik formunda ise EBV varlığı %15-30 arasında değişmektedir (15).

BL patogenezinin, c-myc onkogeninin ağır ve hafif zincir bölgelerinde gelişen anormal translokasyonuna sekonder hücre proliferasyonu sorumlu tutulmaktadır. EBV ile enfekte olan bu hücreler immortal özellik kazanırlar. Endemik bölgelerde görülen sıtma ve HIV gibi enfeksiyonların B hücre proliferasyonunu arttırması, translokasyonların oluşması ve T hücrelerin baskılanması neticesinde c-myc regülasyonu bozulur. BL'de sadece EBER ve EBNA-1 eksprese edilir ve bu iki gen ürünü bcl-2 ekspresyonunu arttırarak apoptozise direnç geliştirir, hücrelerin malign özellik kazanmasına neden olur (15, 151, 168).

2.6.8. Hodgkin Lenfoma (HL)

Hodgkin hastalığı; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik ve lenfoid dokularda hipertrofi ile kendini gösteren klinik bir tablodur. HL'ye özgü patolojik bulgu Reed Stenberg (RS) hücreleridir. EBV ile HL arasındaki ilişki, RS hücrelerinde virüsün varlığının gösterilmesi ile başlamıştır. EBV ile enfekte olmuş RS hücrelerinde EBER, EBNA-1, LMP1 ve LMP2 ekspresyonu mevcuttur (39). Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %65'inde EBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. HL alt tiplerinden en sık mikst sellüler tip ile birlikteliği gösterilmiştir (75).

2.6.9. Nazofaringeal Karsinom (NPC)

Nazofaringeal karsinom iki alt tipten oluşur; nonkeratinize ve keratinize tip. En sık görülen tipi, nonkeratinize indifferansiye formudur ve tamamında klonal EBV mevcuttur (15). EBV, NPC'nin karsinoma in situ evresinden, malign invaziv tümöre dönüşümünde rol oynar (169). NPC'lerin premalign lezyonlarında LMP1 mevcuttur. B hücrelerine migrasyon özelliği kazandıran bu molekül, aynı etkiyi epitel hücreleri üzerinde de göstererek invazyon ve metastaz yapılmasına sebep olur (170). NPC'li hastalarda, EBV spesifik antijenlerine karşılık IgA tipinde antikor yanıtı görülür. Bu

nedenle sık görülen bölgelerde EBV VCA IgA tükürükten bakılarak, tarama amaçlı kullanılır. Daha önceki dönemlerde takibinde serolojik belirteçler kullanılmış olmasına karşılık, son yıllarda hastalık takibinde EBV-DNA bakılması önerilmektedir (171).

2.6.10. Diğer malignansiler

Mide kanseri, Hepatoselüler karsinom ve piyotoraks ilişkili lenfomada tümör hücrelerinde EBV pozitifliği saptanmıştır (75, 172, 173).

2.6.11. Konjenital enfeksiyonlar

Hamilelik sırasında geçirilen primer EBV enfeksiyonuna sekonder intrauterin enfeksiyon ve etkilenme çok nadir görülür (174). Yapılan çalışmalarda primer EBV enfeksiyonu geçiren gebelerde, erken fetal ölüm, prematür doğum ve hastalıklı bebek doğumu saptanmış ancak intrauterin EBV enfeksiyonu saptanmamıştır (175, 176).

2.6.12. Kronik yorgunluk sendromu

Kronik yorgunluk sendromu; yorgunluk, kronik farenjit, lenf bezlerinde hassasiyet, baş ağrısı, myalji ve artralji ile kliniği ile seyreden, klinik gidişatı değişken ancak çocuklarda prognozu daha iyi olarak seyreden bir hastalık türüdür. Bazı hastalarda EA antikorlarının düzeyinin yükselmesine karşılık EBNA-1 antikorlarının olmaması, hastalıkla EBV arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür (177).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ ve VERİLERİN TOPLANMASI

T.C Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Fakültesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri ile Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında EBV VCA IgM pozitif, EBV IgG pozitif veya negatif, EBNA IgG negatif olan 0-18 yaş arası hastalar, primer EBV enfeksiyonu olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. EBV VCA IgM ve EBV IgG pozitif, EBNA IgG pozitif olan hastalar, reaktivasyon olarak değerlendirildiğinden çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların klinik, laboratuvar ve ultrasonografik verileri "Nucleus" medikal kayıt sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi ve standart hasta takip formları dolduruldu (Ek-1: Hasta takip formu).

Hastaların başvurduğu poliklinik, yaşı, cinsiyeti, başvuru zamanı, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemelerinin sonuçları, ultrasonografi bulguları, eşlik eden enfeksiyon varlığı, gelişen komplikasyonlar, spesifik tedavi alıp almadıkları, iyileşme ve izlem süreleri kaydedildi.

3.2. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların başvuru tarihlerindeki yaşları ay olarak hesaplandı. Hastalığın klinik şiddeti ve klinik seyrinin farklı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, hastalar dört yaş üstü ve dört yaş altı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların hastaneye başvurdukları aylar kaydedildi.

3.3. HASTALARIN BAŞVURU YAKINMALARI ve FİZİK MUAYENE BULGULARI

Hastaların başvuru yakınmaları; boyunda şişlik, ateş, boğaz ağrısı, öksürük, döküntü, burun akıntısı, iştahsızlık, yutma güçlüğü, kusma, diyare, göz kapaklarında şişlik yakınmalarının olup olmamasına göre kodlanarak kaydedildi. Fizik muayene

bulguları; lenfadenopati, tonsiller büyüme, tonsillit, splenomegali hepatomegali, döküntü, ateş, postnazal akıntı, bifüssür ödem bulgularının olup olmamasına göre kodlanarak kaydedildi. Hastalarda muayene esnasında hepatomegali ve/veya splenomegali saptanmışsa, bu organların normal boyutlarına gelme süreleri kaydedildi. Döküntü bulgusu saptanan hastalarda döküntü morfolojisi ve vücut bölümlerinde döküntü dağılımı kodlanarak kaydedildi.

3.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin düzeyi, periferik kan beyaz küre ve trombosit sayıları, absolü lenfosit ve absolü nötrofil sayıları (sırasıyla ALS, ANS), periferik kan yayması bulguları, akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı=ESH, C reaktif protein=CRP) düzeyleri, karaciğer enzim düzeyleri (aspartat aminotransferaz=AST, alanin aminotransferaz=ALT) sonuçları kaydedildi. Eşlik eden A grubu beta hemolitik streptokok (GABHS) enfeksiyonu varlığı açısından boğaz kültürü sonuçları kaydedildi. Hastaların hematolojik değerleri yaşa göre değerlendirilerek, anemi, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, nötropeni, lenfopeni, lenfositoz olan hasta sayısı belirlendi. Hematolojik anormalliklerin varlığı yaş gruplarına göre karşılaştırıldı.

*Hb alt sınırı (178)

6ay-6yaş <11 gr/dl

6-18 yaş <11.5 gr/dl

*Trombosit sınırı (181)

150.000-400.000 x10³/µl

*Nötropeni sınırı (179)

ANS<1500 x10³/µl

*Lenfopeni sınırı (180)

ANS<1500 x10³/µl

*Lenfositoz sınırı (180)

0-12 ay >7.000 x10³/µl

1-2 yaş >6.100 x10³/µl

2-6 yaş >5.000 x10³/µl

6-12 yaş >4.000 x10³/µl

Hastanemizde alınan serum örneklerinde EBV VCA IgM ve IgG antikorları ile EBV EBNA IgG antikorları Ankara ili 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Merkez Laboratuvarı'na, bilgisayar sistemi aracılığıyla dış laboratuvar istemi ile gönderilerek ELISA yöntemi ile Triturus Grifolds modeli cihazda Vircell® ticari kitiyle çalışıldı.

3.5. HASTALARIN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

Yakınmaları ve fizik muayene bulgularına göre servikal ultrasonografi ve abdominal ultrasonografi tetkikleri uygulanan hastalardan elde edilen görüntüleme sonuçları kaydedildi. Servikal lenfadenopati saptanan hastalarda lenf bezinin yerleşim yeri, abdominal ultrasonografide hepatomegali ve/veya hepatosplenomegali varlığı kaydedildi

3.6. HASTALARIN TEDAVİLERİ, İZLEMLERİ ve GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

İlk muayene ve tetkiklerden sonra hastalara planlanan tedaviler ve hastanede izlem kararı verilen hastaların yatış süreleri kaydedildi. Hastaneye yatırılan hastaların yaş değişkenleri incelendi ve yaş gruplarına göre karşılaştırıldı. Ayaktan veya yatırılarak izlenen hastaların aldıkları tedavi ve tedavi sonrasında kontrole gelip gelmedikleri incelendi. Primer EBV enfeksiyonu seyri sırasında oluşan patolojik olaylar ve hastalıklar komplikasyon olarak kabul edildi. Kontrole gelen hastaların iyileşme süreleri, takip süresince gelişen komplikasyonlar ve hastaların toplam izlem süreleri standart hasta takip formuna kaydedildi. Hastaların, hastaneye başvurmalarına neden olan yakınmalarının düzelmesi ve fizik muayene bulgularının normale dönmesi iyileşme olarak kabul edildi. İyileşme süresi yaş gruplarına göre karşılaştırıldı.

Hepatit tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (182):

- 1) AST ve ALT' de referans aralığının 10 kat üzerinde yükseklik olması
- 2) Diğer enfeksiyöz, metabolik ve toksik hepatit ajanlarının dışlanması

Nefrotik sendrom (NS) tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (183):

- 1) Hipoalbuminemi <30 gr/dL olması
- 2) Üriner albumin/kreatinin <0.2 g/dl olması
- 3) Hepatit serolojisinin negatif olması
- 4) Kompleman değerlerinin normal aralıkta olması

Kawasaki hastalığı tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (184):

En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve aşağıdaki kriterlerden en az dördü;

- 1) Belirgin eksüdasız bulber konjunktival hiperemi varlığı
- 2) Ağız ve farenkste eritem, çilek görünümlü dil ve çiğ et görünümünde kırmızı, çatlamış dudakların (ragadlar) varlığı
- 3) Morbiliform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen, polimorf, yaygın, eritemli döküntü varlığı
- 4) Ekstremitte distallerinde, ellerde ve ayaklarda endürasyon ve el ayalarıyla ayak tabanlarında eritem varlığı
- 5) Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla servikal lenfadenopati varlığı

Akut akalkuloz kolesistit tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (185):

Hastaneye ateş veya sağ üst kadrın/epigastrik bölgede karın ağrısı veya kusma ile başvuran hastalarda abdominal ultrasonografide aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin saptanması

- 1) Safra kesesi duvar kalınlığının en az 3,5 mm ölçülmesi
- 2) Perikolesistik sıvı varlığı
- 3) İntramural ödemi gösteren halo veya sonolusent tabaka varlığı
- 4) Safra kesesinde çamur görülmesi
- 5) İntramural gaz saptanması

Aseptik menenjit tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (186):

1) Hastalarda baş ağrısı, kusma, ense sertliği ve meninks irritasyon bulgularının olması

2) Beyin omurilik sıvısında (BOS) rutin inceleme, boyama ve kültürlerle bir etkenin bulunamaması

3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

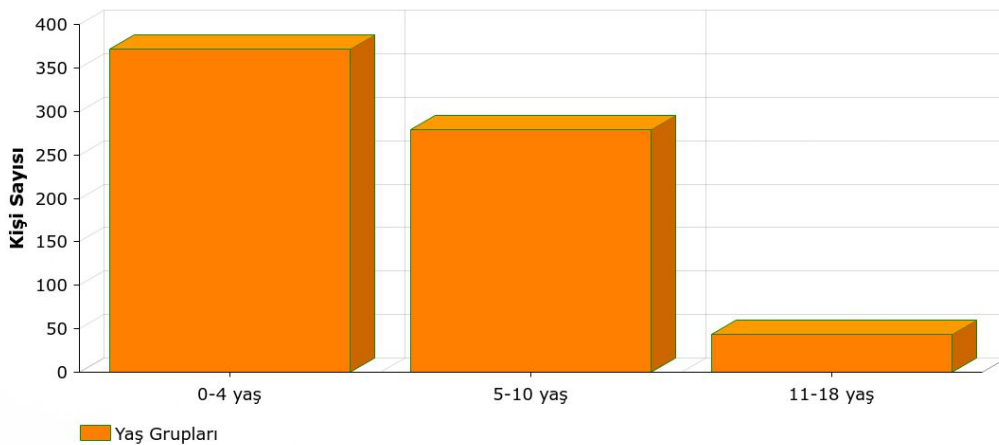
Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.5 programında yapıldı. Tanımlayıcı olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma(ss) ve ortanca(minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise sayı (yüzde) değerleri kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare testi kullanıldı. Nicel bir değişken için iki kategoriye sahip kategorik değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için, normal dağılım varsayımlarını sağlıyorsa Student-t testi sağlamıyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı. Nicel bir değişken için üç veya daha fazla kategoriye sahip kategorik değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için, normal dağılım varsayımlarını sağlıyorsa One-Way ANOVA testi sağlamıyorsa Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALAR ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunu oluşturan 695 hastanın 471'i (%67.7) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne, 224'ü (%32.3) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvurdu. Hastaların 401'i (%57,7) erkek, 294'ü (%42,3) kız, erkek/kız oranı 1.36 olarak saptandı. Hastaların yaşları 1 ay ile 17 yaş 6 ay arasında, ortalama yaş 54.15 ± 39.30 ay, ortanca yaş 45 ay olarak bulundu. Yaş gruplarına göre hastaların 372'si (%53.5) 0-4 yaş, 279'u (%40) 5-10 yaş ve 44'ü (%6.2) 11-18 yaş grubunda yer aldı. Hastaların 178'inin (%25.6) yaşı 0-24 ay arasındaydı ve bu hastaların üçünün yaşı 3 ay altındaydı. Hastaların yaşa göre dağılımı Şekil 5'te, cinsiyete göre dağılımı Şekil 6'da, , gösterildi.

Prenatal, natal öykülerinde özellik olmayan, hepsi termde doğan, 3 ay altındaki hastalarımızın biri erkek ikisi kızdı. Hastaların hepsi ateş ve döküntü nedeniyle hastaneye başvurdu. Fizik muayenelerinde ateş ve yaygın makülopapüller döküntü dışında özellik yoktu. Laboratuvar incelenelerinde; hemogram, karaciğer enzim düzeyleri, akut faz reaktanları düzeyleri normal sınırlardaydı. Hepsi yatırılarak izlenen hastalara klinik sepsis ön tanısıyla intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Yatış süresince komplikasyon gelişmeyen hastalar, taburculuk sonrası kontrollerine gelmedi.

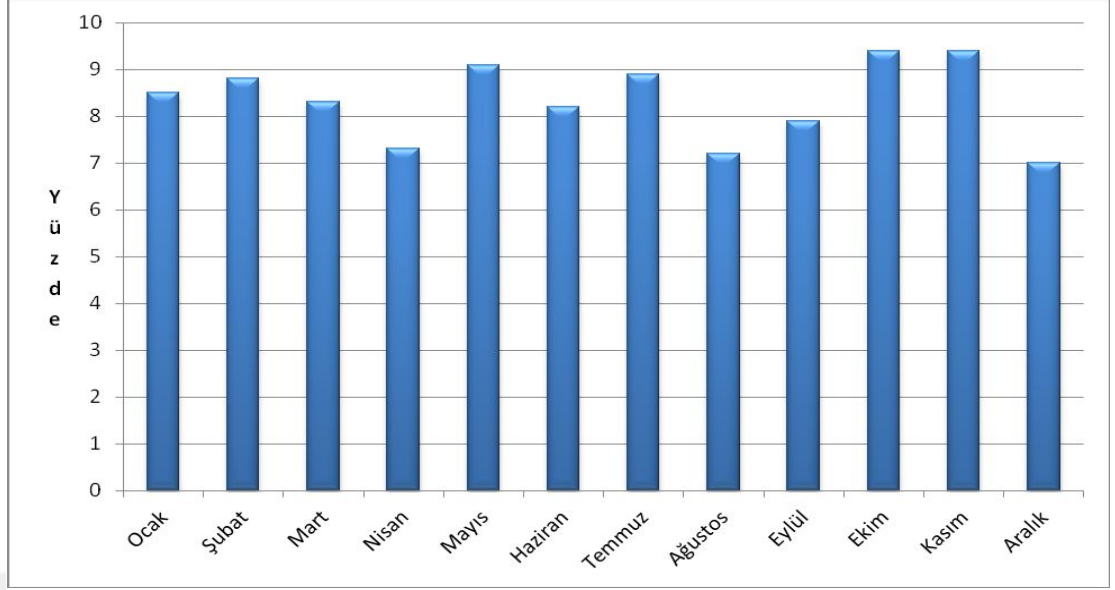


Şekil 5. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaşa Göre Dağılımı



Şekil 6. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Altı yıllık çalışma periyodunda primer EBV enfeksiyonu tanısı alan hastaların 59' u (%8.5) Ocak, 61'i (%8.8) Şubat, 58'i (%8.3) Mart, 51'i (%7.3) Nisan, 63'ü (%9.1) Mayıs, 57'si (%8.2) Haziran, 62'si (%8.9) Temmuz, 50'si (%7.2) Ağustos, 55'i (%7.9) Eylül, 65'i (%9.4) Ekim, 65'i (%9.4) Kasım, 49'u (%7.1) Aralık aylarında başvurdu. Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların tanı aldıkları aylara göre dağılımının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği bulundu ($p=0.444$). Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların tanı aldıkları aylara göre dağılımı Şekil-7' de gösterildi.



Şekil 7. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Tanı Aldıkları Aylara Göre Dağılımı

4.2. HASTALARIN BAŞVURU YAKINMALARI

Hastalarda başvuru yakınmalarının sıklığı değerlendirildiğinde sırasıyla; ateş 421 (%60.6) hastada, boğaz ağrısı 336 (%43.3) hastada, boyunda şişlik 265 (%38.1) hastada, burun akıntısı 217 (%31.2) hastada, öksürük 193 (%27.8) hastada, döküntü 186 (%26.8) hastada saptandı. EBV enfeksiyonu geçiren hastaların başvuru yakınmaları Tablo-8' de gösterildi.

Tablo 8. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Başvuru Yakınmaları

Yakınma	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Ateş	421	60.6
Boğaz ağrısı	336	48.3
Boyunda şişlik	265	38.1
Burun akıntısı	217	31.7
Öksürük	193	27.8
Döküntü	186	26.8
İştahsızlık	134	19.3
Yutma güçlüğü	105	15.1
Kusma	85	12.7
İshal	55	7.9

Göz kapaklarında şişlik	54	7.8
-------------------------	----	-----

EM triyadı olarak kabul edilen ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınmaları ile hastaneye başvuran hasta sayısı 93 (% 13.3) olarak saptandı. EM triyadı saptanan hastaların ortalama yaşı 60 ay (minimum 15-maksimum 153 ay, ortalama 64±30.3 ay) olarak bulundu. EM triyadı varlığı 4 yaş üstünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$).

Hastaların yakınmaları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 4 yaş ve altında döküntü ($p<0.001$), ishal ($p<0.001$), öksürük ($p<0.001$), burun akıntısı ($p=0.002$) daha sık iken; 4 yaş üstünde boğaz ağrısı ($p<0.001$), yutma güçlüğü ($p=0.002$) daha sık görüldüğü saptandı. Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların yaş gruplarına göre hastaneye başvuru yakınmalarının karşılaştırılması Tablo-9'da gösterildi.

Tablo 9. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaş Gruplarına Göre Hastaneye Başvuru Yakınmalarının Karşılaştırılması

Başvuru Yakınması	≤ 4 yaş	> 4 yaş	P
Ateş	231	190	0.406
Boğaz ağrısı	142	194	<0.001
Boyunda şişlik	126	139	0.111
Burun akıntısı	135	82	0.002
Öksürük	126	67	<0.001
Döküntü	124	62	<0.001
İştahsızlık	60	74	0.022
Yutma güçlüğü	41	64	<0.001
Kusma	51	37	0.388
İshal	44	11	<0.001
Göz kapaklarında şişlik	31	23	0.566

4.3. HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI

Hastalarda fizik muayene bulgularının sıklığı değerlendirildiğinde, 459 (%66) hastada tonsiller hipertrofi varlığı saptandı. Bu bulgunun yanı sıra lenfadenopati 364 (%52.4) hastada, tonsillit 270 (%38.8) hastada, döküntü 195 (%28.1) hastada, ateş 172 (%24.7) hastada, hepatomegali ve/veya splenomegali 135 (%19.4) hastada

mevcuttu. EBV enfeksiyonu geçiren hastaların fizik muayene bulgularının sıklığı Tablo-10'da gösterildi.

Tablo 10. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Fizik Muayene Bulgularının Sıklığı

Fizik muayene bulgusu	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Tonsiller hipertrofi	459	66
Lenfadenopati	364	52.4
Submandibular	216	31.0
Servikal	147	21.1
Ön servikal	117	16.8
Arka servikal	30	4.3
Supraklavikular	1	0.1
Tonsillit	270	38.8
Döküntü	195	28.1
Ateş	172	24.7
Postnazal akıntı	85	12.2
Periorbital ödem	56	8.1
Hepatomegali	54	7.8
Hepatosplenomegali	47	6.8
Splenomegali	34	4.9

Çalışma grubundaki 195 (%28.1) hastada döküntü mevcuttu. Döküntü 154 (%78.9) hastada makülopapüler nitelikte ve 156 (%80) hastada tüm vücutta yaygın olarak saptandı. İki hastada eritema nodosum, yedi hastada peteşi ve üç hastada ekimoz mevcuttu. EBV enfeksiyonu geçiren hastalarda döküntü morfolojisi Tablo-11'de gösterildi. Döküntüsü olan hastaların 100'ünde (%51.2), antibiyotik kullanımını takiben döküntü geliştiği saptandı.

Tablo 11. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Döküntü Morfolojisi

Döküntü tipi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Makülopapüler	154	78.9
Maküler	19	9.7
Plak	7	3.6
Peteşi	7	3.6
Papüler	3	1.6
Ekimoz	3	1.6
Eritema nodosum	2	1.0

Eritema nodosum saptanan her iki hasta, hastaneye döküntü nedeniyle başvurdu. Fizik muayenelerinde pretibial bölgede nodüler tarzda döküntü saptanan hastaların hemogram, karaciğer enzim düzeyleri ve akut faz reaktanı düzeyleri normal aralıktaydı. Hastalardan alınan anti-nükleer antikor (ANA), anti double strain DNA (anti ds-DNA) negatif ve C3 ve C4 düzeyleri normal aralıktaydı. Hastaların birinin boğaz kültüründe GABHS üremesi saptandı ve amoksisilin-klavunat tedavisi başlandı. Diğer hasta tedavisiz olarak izlendi. Hastalar ayaktan takiplerine gelmedi.

Hastaların fizik muayene bulguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 4 yaş ve altındaki hastalarda döküntü ($p<0.001$) daha sık iken, 4 yaş üstündeki hastalarda, lenfadenopati ($p<0.001$), hepatosplenomegali ($p=0.002$) bulgularının daha sık saptandığı belirlendi. EBV enfeksiyonu geçiren hastaların yaşa göre fizik muayene bulgularının ortalama ve ortanca değerleri Tablo-12’de gösterildi.

Tablo 12. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Yaş Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Fizik muayene bulgusu	≤ 4 yaş	> 4 yaş	P
Tonsiller hipertrofi	241	218	0.319
Lenfadenopati	139	225	<0.001
Tonsillit	133	137	0.063
Döküntü	132	63	<0.001
Ateş	103	69	0.060
Postnazal akıntı	47	38	0.748
Periorbital ödem	26	30	0.748
Hepatomegali	33	21	0.253
Hepatosplenomegali	15	32	0.002
Splenomegali	15	19	0.253

4.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların 675'inin (%97.1) hematolojik inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Hb ortanca değeri 12 g/dL (minimum 4.3 g/dL - maksimum 18.2 g/dL, ortalama 12.03±1.27 g/dL) olarak bulundu. 109 (%16.1) hastada anemi saptandı, 4 yaş ve altı hastalarda anemi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.00$).

BK sayısı ortanca 11.900 x10³/μl (minimum 2500 x10³/μl - maksimum 40.750 x10³/μl, ortalama 12.697,62±5.813,66 x 10³/μl) olarak bulundu. 28 (%4.1) hastada lökopeni, 192 (%28.4) hastada lökositoz saptandı. Her iki yaş grubu arasında lökopeni ve lökositoz görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.270$, $p=0.103$).

Trombosit sayısı ortanca 267.000 x10³/μl (minimum 900 x10³/μl -maksimum 792.000 x 10³/μl, ortalama 276.592,30±115.403,96 x10³/μl) olarak bulundu. 71 (%10.5) hastada trombositopeni saptandı, her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.358$).

ANS ortanca 3.370 x10³/μl (minimum 260 x10³/μl- maksimum 23.260 x10³/μl, ortalama 4.487,96±6.655,57 x 10³/μl) olarak bulundu. 54 (%8) hastada

nötropeni saptandı, her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.699$).

ALS ortalama $5.670 \times 10^3/\mu\text{l}$ (min $570 \times 10^3/\mu\text{l}$ - maksimum $25.850 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortalama $6.825,49 \pm 12.625,32 \times 10^3/\mu\text{l}$) olarak bulundu. 26 (%3.8) hastada lenfopeni, 401 (%59.4) hastada lenfositoz saptandı. Lenfopeni görülme sıklığı açısından her iki yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşılık ($p=0.55$), 4 yaş ve altında lenfositoz görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.00$).

Periferik yayma değerlendirilmesi, çalışmaya alınan hastaların 309'una (%45.7) bakıldı. Periferik yayma bakılan hastaların 131'inde (%39.9) Downey hücresi mevcuttu. Downey hücresi görülme sıklığı açısından her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.543$)

EBV enfeksiyonu geçiren hastaların hematolojik bulguları Tablo-13'te gösterildi.

Tablo 13. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Hematolojik Bulguları

Hematolojik değerler	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama \pm SS
Hb (g/dL)	12 (4.30-18.20)	12.03 \pm 1.27
BK ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	11.900 (1.000-40.750)	12.697,62 \pm 5.813,66
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	267.000 (900-792.000)	276.592,30 \pm 115.403,96
ANS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3.370 (260-23.260)	4.487,96 \pm 6.655,57
ALS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5.670.00 (570-25.850)	6.825,49 \pm 12.625,32

Hastaların 443'ünün (%62.3) ESH, 565'inin (%81.2) CRP sonuçlarına ulaşıldı. 393 (%88.7) hastanın ESH değeri yüksekti. ESH ortalama 28.99 ± 21.01 mm/saat (ortanca 22 mm/saat, minimum 2 mm/saat-maksimum 126 mm/saat) olarak bulundu. 273 (%48.3) hastanın CRP değerinin yüksek düzeyde olduğu değerlendirildi. CRP ortalama 22.18 ± 34.77 mg/dL (ortanca 9 mg/dL, minimum 1 mg/dL-maksimum 251 mg/dL) olarak bulundu. ESH ve CRP değerlerinde her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.143$, $p=0.111$). EBV enfeksiyonu geçiren hastaların akut faz reaktanı düzeyleri Tablo-14'te gösterildi.

Tablo 14. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Akut Faz Reaktanı Düzeyleri

Akut faz reaktanı	Değişken bakılan hasta sayısı / toplam hasta sayısı	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama \pm SS
ESH (mm/saat)	443 / 695	22 (2-126)	28.99 ± 21.01
CRP (mg/dL)	565/695	9 (1-251)	22.18 ± 34.77

Çalışmaya alınan 568 (%81.7) hastanın AST ve ALT sonuçlarına ulaşıldı. AST düzeyi 324 (%57) hastada yüksek olarak saptandı ve ortalama 79.77 ± 142.64 U/L (ortanca 45 U/L, minimum 10 U/L – maksimum 2.557U/L) olarak bulundu. ALT düzeyi 253 (%44.5) hastada yüksek olarak saptandı ve ortalama 83.52 ± 170.54 U/L (ortanca 33 U/L, minimum 1.4 U/L – maksimum 3.163 U/L) olarak bulundu. ASTve ALT düzeylerinde her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.812$, $p=0.991$). EBV enfeksiyonu geçiren hastaların karaciğer enzim düzeyleri Tablo-15'te gösterildi.

Tablo 15. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastaların Karaciğer Enzim Düzeyleri

Karaciğer enzim düzeyi	Değişkene bakılan hasta sayısı / toplam hasta sayısı	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama±SS
AST (45 U/L)	568/695	45 (10 - 2.557)	79.77±142.64
ALT (45 U/L)	568/695	33 (1.4-3.163)	83.52±170.54

Çalışma grubunu oluşturan EBV VCA IgM pozitif olan hastaların 570' ine (%82) eş zamanlı olarak EBV VCA IgG bakıldı. Bu hastaların 356'sında (%62.5) pozitif olarak bulundu.

Hastaların 268'inden (%38.6) boğaz kültürü alındı. Boğaz kültürü alınan hastaların 20'sinde (%7.5) A grubu beta hemolitik streptokok (GABHS) üremesi saptanarak uygun antibiyotik tedavisi başlandı.

4.5. HASTALARIN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

Servikal ultrasonografi 271 (%39) hastaya uygulandı. 243 (%89.7) hastada submandibular bölgede, 85 (%34.1) hastada ön servikal bölgede, 54 (%19.9) hastada arka servikal bölgede, 2 (%0.7) hastada submental bölgede ve 1 (%0.4) hastada supraklavikular bölgede lenfadenopati ile uyumlu görünüm mevcuttu. Ön ve arka servikal bölge birlikte değerlendirildiğinde 139 (%54) hastada servikal bölgede lenfadenopati mevcuttu. EBV enfeksiyonu geçiren hastalarda servikal lenfadenopatilerinin ultrasonografik olarak belirlenen yerleşim bölgeleri Tablo-16'da gösterildi.

Tablo 16. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Servikal Lenfadenopatilerinin Ultrasonografik Olarak Belirlenen Yerleşim Bölgeleri

Servikal Ultrasonografisi	Hasta sayısı(Yüzde %)
Ön Servikal	85 (31.4)
Arka Servikal	54 (19.9)
Submandibular	243 (89.7)
Submental	2 (0.7)
Supraklavikular	1 (0.4)

Hastaların 274'ünden (%39.4) abdominal ultrasonografi istendi. Abdominal ultrasonografi ile hastaların 66'sında (%24.1) hepatosplenomegali, 61'inde (%22.3) splenomegali ve 18'inde (%6.6) hepatomegali saptandı. 129 hastanın (%47.1) abdominal ultrasonografi bulguları normaldi. Hastaların abdominal ultrasonografi bulguları Tablo-17'de gösterildi.

Tablo 17. EBV Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Abdominal Ultrasonografi Bulguları

Abdominal ultrasonografi bulgusu	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Hepatosplenomegali	66	24
Splenomegali	61	22.3
Hepatomegali	18	6.6
Özellik yok	129	47.1

4.6. HASTALARDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Hastalarımızın 17'sinde (%2.4) EBV'ye bağlı komplikasyon gelişti. Altı hastada immün trombositopenik purpura (İTP), üç hastada hepatit, iki hastada akut lenfoblastik lösemi (ALL), iki hastada Kawasaki hastalığı, bir hastada akut akalkuloz kolesistit, bir hastada aseptik menenjit, bir hastada nefrotik sendrom ve bir hastada fasiyal paralizi saptandı.

İTP nedeniyle izlenen altı hastanın genel özellikleri Tablo-18'de özetlendi.

Tablo 18. İTP Tanısı Olan Hastaların Özellikleri

İTP Tanılı Hastalar	Yaş (ay)	Cinsiyet	Yakınması	Fizik Muayene Bulgusu	Trombosit Sayısı (x10³/µl)	Tedavi Planı	Major Kanama Gelişimi	Trombositopeni Düzeltme Süresi (gün)
1. hasta	97	E	Burun kanaması, döküntü	Ekimoz	70.000	Tedavisiz izlem	Yok	4
2. hasta	187	K	Döküntü, hipermenore	Hepatomegali, peteşi	58.000	Tedavisiz izlem	Yok	Takibe gelmedi
3. hasta	29	K	Burun kanaması, döküntü	Ekimoz	6.000	IVIG	Yok	7 gün
4. hasta	57	K	Döküntü	Ekimoz, tonsiller hipertrofi	62.000	Tedavisiz izlem	Yok	13 gün
5. hasta	18	E	Döküntü	Peteşi, tonsiller hipertrofi	25.000	Tedavisiz izlem	Yok	Takibe gelmedi
6. hasta	22	E	Ateş, öksürük, döküntü	Tonsillit, peteşi	4.000	IVIG	Yok	12 gün

Hastalarımızın üçünde hepatit mevcuttu. Hepatit nedeniyle izlenen üç hastanın genel özellikleri Tablo-19'da özetlendi.

Tablo 19. Hepatit Tanısı Olan Hastaların Özellikleri

Hepatit Tanılı Hastalar	1. hasta	2. hasta	3.hasta
Yaş (ay)	32	101	92
Cinsiyet (ay)	K	E	K
Başvuru yakınması	Kusma, boğaz ağrısı, burun akıntısı	Kusma, ateş	Boğaz ağrısı, boyunda şişlik
Fizik muayene	Tonsiller hipertrofi	Batında hassasiyet	Tonsillit, ön servikalde lenfadenopati, hepatosplenomegali
Hb (g/dL)	12,4	12,3	13.3
BK (x10 ³ /µl)	10.300	8.600	10.480
ANS (x10 ³ /µl)	4460	3040	2260
ALS (x10 ³ /µl)	4680	3860	5230
Trombosit sayısı (x10 ³ /µl)	218.000	282.000	92.000
AST/ALT (U/L)	2557/3163	892/1196	988/474
LDH (U/L)	1389	bakılmamış	1131
GGT (U/L)	37	20	156
ALP (IU/L)	264	258	495
T.bil/ D. Bil	0.8/0.2	0.5/0.1	1.2/0.7
Sedim(mm/saat)/ CRP (mg/dL)	bakılmamış/3	8/3	58/18
Abdominal Ultrasonografi	Karaciğerde periportal ekojenite artışı	Karaciğerde periportal ekojenite artışı	Hepatosplenomegali, mezenter lenfadenopati
Karaciğer enzim normale dönüş süres(gün)	11	12	52

Hastalarımızın ikisinde yeni tanı ALL mevcuttu. ALL nedeniyle izlenen iki hastanın genel özellikleri Tablo-20'de özetlendi.

Tablo 20. ALL Tanısı Olan Hastaların Özellikleri

ALL Tanılı Hastalar	1. hasta	2. hasta
Yaş (ay)	153	62
Cinsiyet (ay)	E	E
Başvuru yakınması	Burun kanaması, baş ağrısı	Boğaz ağrısı
Fizik muayene	Hepatosplenomegali, submandibular lenfadenopati, peteşi	Tonsiller hipertrofi, hepatomegali
Hb (g/dL)	7,8	6,7
BK ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3.640	610
ANS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	910	130
ALS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2220	410
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	38.000	18.000
AST/ALT (U/L)	42/24	155/40
Sedim(mm/saat)/ CRP (mg/dL)	69/4	52/158
Servikal Ultrasonografi	Uygulanmamış	Uygulanmamış
Abdominal Ultrasonografi	Hepatosplenomegali	Hepatomegali
Flow sitometri	B ALL	B ALL

Hastalarımızın ikisinde Kawasaki hastalığı mevcuttu. Kawasaki hastalığı nedeniyle izlenen iki hastanın genel özellikleri Tablo-21'de özetlendi.

Tablo 21. Kawasaki Hastalığı Tanısı Olan Hastaların Özellikleri

Kawasaki Hastalığı Olan Hastalar	1. hasta	2. hasta
Yaş (ay)	47	15
Cinsiyet (ay)	E	E
Başvuru yakınması	Uzamış ateş, burun akıntısı, öksürük, döküntü, parmak uçlarında soyulma	Uzamış ateş, el ve ayak parmaklarında soyulma, gözlerde sulu akıntı, döküntü
Fizik muayene	Gözlerde sulu akıntı, tonsillit, çilek dil, dudaklarda kuruluk, bilateral submandibular lenfadenopati, el parmaklarında soyulma, makülopapüler döküntü	Tonsillit, çilek dil, el ve ayak parmaklarında soyulma, makülopapüler alt ekstremitelerde döküntü
Hb (g/dL)	12,7	10,68
BK ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	12.390	13.000
ANS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	8470	2910
ALS ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2610	8560
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	332.000	491.000
AST/ALT (U/L)	25/13	100/154
Sedim(mm/saat)/ CRP (mg/dL)	57/38	25/3
Ekokardiyografi	Normal	Koronar arterlerde genişleme
Tedavi planı	IVIG+aspirin	IVIG+aspirin

*IVIG= İntravenöz İmmunglobulin

Diğer komplikasyonlar görülen hastaların genel özellikleri Tablo-22'de özetlendi.

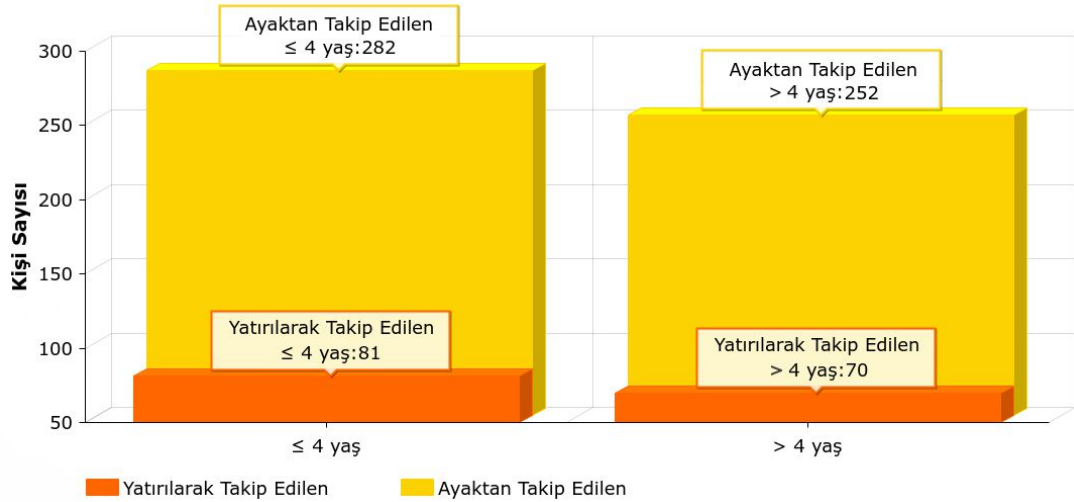
Tablo 22. Diğer Komplikeasyonlar Görülen Hastaların Özellikleri

Diğer Komplikeasyonların Geliştiği Hastalar	Aseptik menenjit	Akut akalkuloz kolesistit	Nefrotik sendrom	Fasiyal paralizisi
Yaş (ay)	13	23	41	75
Cinsiyet (ay)	K	E	E	E
Başvuru yakınması	Uzamis ateş, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, kusma	Uzamis ateş, karın ağrısı	İdrarda kan, gözlerde şişlik	Ateş, boyunda şişlik, burun akıntısı
Fizik muayene	Hipertrofik tonsiller, sağ bacakta oraklayarak yürüme, ense sertliği+	Hepatomegali	Periorbital ödem, splenomegali, ön servikalde lenfadenopati	Tonsiller hipertrofi, tonsillit, ön servikal bölgede lenfadenopati, gülerken ağız alt köşesinde sağa kayma, sağ nasolabial oluk silik, aynı taraf alın kırışıyor ve göz kapanıyor
Hb (g/dL)	9.3	10,6	11,8	13
BK (x10 ³ /µl)	23.200	8.540	11.140	17.000
ANS (x10 ³ /µl)	10.870	740	1920	8.790
ALS (x10 ³ /µl)	7.770	5250	7930	5.070
Trombosit sayısı (x10 ³ /µl)	540.000	110.000	285.000	274.000
AST/ALT (U/L)	26/24	366/467	105/102	36/15
LDH (U/L)	Bakılmamış	Bakılmamış	451	451
Sedim(mm/saat)/CRP (mg/dL)	100/70	12/44	43/4	43/39
Servikal Ultrasonografi	Uygulanmamış	Uygulanmamış	Ön servikal bölgede lenfadenopati	Ön servikal bölgede lenfadenopati
Abdominal ultrasonografi	Mezenter lenfadenopati	Hepatosplenomegali, safra kesesinde duvar kalınlığında artış	Hepatomegali, Böbrek parankim ekosunda grade 1 artış	Hepatomegali
Tanı için yapılan ek tetkikler	Yapılan lomber ponksiyonda BOS'da protein: 42 mg/dL glukoz: 61 mg/dL bos/kan glukoz:0.61 Bos kültüründe üreme yok	GGT: 96 U/L (Gama glutamil transferaz) ALP:270 U/L (Alkalen fosfataz) Total bilirubin: 1 mg/dL Direkt bilirubin:0.5 mg/dL	TİT: masif proteinüri+ kırmızı küre silendiri Böbrek biyopsisinde:mezengial hücrelerde proliferasyon	-
Tedavi	Antibiyotik	Antibiyotik+H2 reseptör antagonisti	Tuzsuz diyet+ Steroid tedavisi	Antibiyotik

4.7. TEDAVİ ve İZLEM

Çalışma grubunu oluşturan EBV enfeksiyonlu 695 hastanın 446'sına (%64.2) antibiyotik tedavisi başlandı.

Hastaların 151'i (%21.7) yatırılarak, 544'ü (%78.3) ise ayaktan takip edildi. Yatırılarak izlenen hastaların yatış süresi ortanca 5 gün (ortalama 5.6 ± 3.8 gün, minimum 1 gün- maksimum 36 gün) olarak bulundu. Yatırılarak izlenen hastaların yaşları ortanca 45 ay (ortalama 55.5 ± 42.2 ay, minimum 1 ay- maksimum 191 ay) olarak bulundu. Yatış kararı verilmesinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=923$). Yaş gruplarına göre hastaneye yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalar Şekil-8'de gösterildi.



Şekil 8. Yaş Gruplarına Göre Hastaneye Yatan ve Ayaktan Tedavi Edilen Hastalar

Çalışmaya alınan 695 hastamızın 440'ı (% 66.3) EBV enfeksiyonu sonrası kontrollerine devam etti. Takibe gelen hastaların 218'ine (% 49.5) EBV EBNA IgG bakıldı. EBV EBNA IgG pozitifleşmesi tetkik edilen hastaların 154'ünde (%70.6) saptandı. EBNA IgG tetkikinin pozitifleşme süresi ortanca 78 gün (ortalama 114.46 ± 124.04 gün, minimum 20 gün-maksimum 747 gün) olarak bulundu.

Hepatomegali ve/veya splenomegali saptanan 145 hastadan 92'sinde (%63.4) abdominal ultrasonografi takiplerine devam edildi. Hastalarda dalak ve karaciğer boyutlarının normale geliş süresi ortanca 40 gün (ortalama 62.63 ± 63.89 gün, minimum 7 gün-maksimum 375 gün) olarak bulundu. Hastalarda hepatomegali,

splenomegali ve hepatosplenomegali boyutlarının normale geliş süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.699$).

Hastaların izlem süresi ortanca 43 gün (ortalama 93.40 ± 129.49 gün, minimum 3 gün- maksimum 1266 gün), kontrole gelen hastaların iyileşme süresi ortanca 13 gün (ortalama 13.75 ± 6.66 gün, minimum 3 gün- maksimum 60 gün) olarak bulundu. İyileşme süresinde her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.275$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada primer Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olan çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri incelendi. Ayrıca bu özellikler 4 yaş altı, 4 yaş üstü çocukları kapsayan iki alt grup arasında karşılaştırıldı. EM hastalığının etiyolojik ajanlarından biri olan EBV, her yaş grubunda ve her sosyoekonomik düzeyde, asemptomatik enfeksiyondan fatal enfeksiyona kadar uzanan geniş bir klinik spektruma neden olabilir. Enfeksiyon oranları kız ve erkek çocuklarda benzerdir (53, 187, 188). Bizim çalışmamızda erkek çocuk sayısı, kız çocuk sayısından biraz fazla bulundu.

EBV seroprevelansı; yaş, etnik köken, coğrafik lokalizasyon ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine göre değişir (189-192). Primer EBV enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde çocuk yaş grubunda, sanayi toplumlarında ise geç adölesan ve erişkin döneminde daha sık görülür (187, 193, 194, 195). Gelişmekte olan ülkelerde çocukların %90'ından fazlası 5-9 yaş arasında EBV ile enfekte olurken, sanayileşmiş toplumlarda ve gelişmiş ülkelerde 5-9 yaş arasında çocukların yaklaşık %50'si EBV ile enfekte olur. Tayvan'da EM tanısı almış 54 pediatrik vakanın incelendiği bir çalışmada hastalık insidansının pik yaşının 4 yaş olduğu ve doğumdan sonra artan EBV seroprevelansının, 3 yaş civarında %70'e ulaştığı bildirilmiştir (196). Hong Kong'da EM tanısı almış olan 77 pediatrik vakayı kapsayan retrospektif bir çalışmada hastaların yaş aralığı 7 ay-13.3 yıl, ortanca yaş 4.1 yıl olarak bulunmuş ve vakaların %10.4'ünün 2 yaşından küçük, % 57.1'inin 2-4 yaş aralığında, %23.4'ünün 5-9 yaş aralığında, %9.1'inin 10-15 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (197). Meksika'da 18 yaş ve altında EM tanısı almış 163 pediatrik vakanın incelendiği bir çalışmada okul öncesi çocuklarda EM daha sık olarak belirlenmiştir (198). Amerika'da 6-19 yaş arasında 8417 pediatrik vakanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, 6-8 yaş arasındaki vakaların %54.1'inde, 18-19 yaşındaki vakaların ise %82.9'unda EBV VCA IgG pozitif olarak bulunmuştur (192). İsveç'te 281 pediatrik vakayı kapsayan prospektif bir çalışmada ise hastaların %13'ünün 1 yaşında, %18.9'unun 2 yaşında, %38.3'ünün 5 yaşında ve %47.1'inin 10 yaşında EBV VCA IgG pozitif olarak bulunmuştur (188). Ülkemizde 2001-2006 yılları arasında EM tanısı almış 44 pediatrik vakanın incelendiği retrospektif bir

çalışmada, hastaların yaş aralığı 3 ay ile 16 yıl arasında, ortanca yaş 4 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre hastaların %56.8'i 0-4 yaş aralığında, %25'i 5-8 yaş aralığında, %13.6'sı 9-12 yaş aralığında ve %4.6'sı da 13-16 yaş aralığında yer aldığı bildirilmiştir (199). Çalışmamızda da hastaların çoğunun 0-4 yaş grubunda olması, gelişmekte olan ülkelere benzer şekilde ülkemizde de EBV enfeksiyonu ile karşılaşma yaşının düşük olduğunu göstermiştir. Hong Kong'da yapılan, 0-2 yaş aralığında primer EBV enfeksiyonunun ortaya çıkma zamanının izlendiği 66 bebeği kapsayan prospektif bir çalışmada %60.6'sının ≤ 2 yaşında primer EBV enfeksiyonu geçirdiği, anneden geçen maternal antikörlerin 4. ayda azalmaya başladığı ve 8. ayda kaybolduğu saptanmıştır (70). Yapılan çalışmalarda sağlıklı annelerin anne sütünde %50 oranında EBV DNA saptanması nedeniyle, 0-2 yaş grubunda anne sütünden EBV geçişinin olabileceği bildirilmiştir (200). Japonya'da yaşı 6-23 ay arasında değişen 331 bebeği kapsayan, anne sütü ve biberon ile beslenmenin primer EBV enfeksiyonu geçirme sıklığı üzerine etkisinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada iki besleme tarzı arasında fark bulunamamış, tükürüğün esas bulaş yolu olabileceği belirtilmiştir (201). Ülkemizde yapılan iki çalışma, kız çocuklarının %90'ının evlenmeden önce primer EBV enfeksiyonu geçirdiğini göstermiştir (55, 202) Daha önce primer EBV enfeksiyonu geçiren anneden fetusa geçen pasif antikörler nedeniyle enfeksiyonunun erken süt çocukluğu döneminde görülmediği düşünülür . Bizim çalışmamızda hastaların dörtte biri 0-24 ay, bu hastaların üçü 0-3 ay arasındaydı. Bu hastaların annelerinin hamilelik öncesinde primer EBV enfeksiyonu geçirmediği veya geçirdikleri halde koruyucu antikor oluşturamadığı için bebeklerin primer EBV enfeksiyonu geçirdiği düşünüldü. Ülkemizde 163'ü pediatrik yaş grubunda olmak üzere, toplam 540 vakalık prospektif bir çalışmada EBV VCA IgG pozitifliği 0-9 yaş arasında %96.3, 10-19 yaş arasında %100 olarak bulunmuştur (55). Bu seroprevelans çalışması ülkemizde primer EBV enfeksiyonunun küçük yaşlarda görüldüğünü desteklemiştir. Çalışmamızda da 10 yaş altındaki vaka oranının %93.5 olarak saptanması ülkemizde yapılmış seroprevelans çalışmaları ile uyumludur.

İsrail'de 4 yıllık periyotta EM tanısı konan 590 genç erişkin vakanın klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, EM'nin en sık yaz ayında görüldüğü bildirilmiştir (203). Çin'de yapılan, hastanede yatarak tedavi gören 761

pediyatrik hastanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların periferik kan örneklerinden EBV DNA bakılmış ve yaz mevsiminde hastanede yatan hastalarda kış mevsiminde yatanlara göre EBV DNA'nın daha sık saptandığı belirtilmiştir (204). Primer EBV enfeksiyonu görülme sıklığının mevsimle direkt ilişkisi olmadığını gösteren, farklı iklim kuşaklarında yer alan farklı ülkelerde yapılmış çalışmalar vardır (115, 205). Çalışmamızda da benzer şekilde primer EBV'nin görülme sıklığı mevsimsel farklılık göstermedi.

Primer EBV enfeksiyonlarının klinik tablosu hastanın yaşı ile ilgilidir. Primer EBV enfeksiyonları, çocuk yaş grubunda asemptomatik veya hafif farengeal semptomlarla seyredebilir. Adölesan ve genç erişkinlerde %30-45 oranında ateş, tonsillofarenjit ve lenfadenopati ile karakteristik EM klinik tablosu gelişir (18, 58, 59) . Normal bir konakta, EBV ile ilişkili hastalık bulgularının çoğundan, EBV'ye karşı oluşan immunolojik yanıt sorumludur. EBV, B lenfositlerini enfekte etme eğilimindedir ve akut safhada EBV ile enfekte B hücrelerinin çoğalması NK hücreleri, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri tarafından kontrol edilir (206). Genç erişkinlerde CD8+ T hücrelerinin aşırı çoğalması nedeniyle CD4+ / CD8+ T hücre oranı geçici olarak tersine döner ancak çocuk yaş grubunda CD8+ T hücrelerinin çoğalması daha az belirgindir (207). Bu nedenle primer EBV enfeksiyonunun klinik tablosu, adölesan ve genç erişkinlerle, çocuklar arasında farklılık gösterir. Kişilerin çoğunda inkübasyon periyodunun sonunda, 2-5 gün süren ve halsizlik, yorgunluk ve muhtemelen ateşi kapsayan prodromal dönem gelişir. Bu evrede EM'yi, diğer viral enfeksiyonlardan ayırmak zordur. Prodromu takiben EM' nin klasik klinik tablosu (ateş, boğaz ağrısı, halsizlik ve yorgunluk gibi) ve fizik muayene bulguları (tonsillofarenjit ve lenfadenopati) gelişir (208). Pediyatrik yaş grubunda primer EBV'nin farklı klinik görünümünün araştırıldığı 309 vakayı kapsayan bir çalışmada, hastaların %43.1'ine bir haftadan uzun süren ateş ve halsizlik, %33.1'ine boğaz ağrısı, ateş ve boyunda şişlik, %10.3'üne makülopapüler döküntü ve ateş nedeniyle tetkik istenerek primer EBV tanısı konulduğu belirtilmiştir (209). Bizim çalışmamızda, başvuru yakınmalarının sıklığını araştırılan diğer çalışmalara benzer olarak, hastalar sıklık sırasına göre; ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, burun akıntısı, öksürük ve döküntü yakınmalarıyla hastaneye başvurdu. İsrail'de EM tanısı alan 590 genç erişkin vakayı kapsayan prospektif bir çalışmada, EM triyadı olarak kabul

edilen ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik birlikteliğinin primer EBV enfeksiyonu için sensitivitesi %68.2, spesifitesi %41.9 olarak saptanmıştır (203). Çocuk yaş grubunda primer EBV enfeksiyonunun EM triyadı ile birlikteliği daha da nadir görülür. Hong Kong'da EM tanısı almış olan 77 pediatrik vakanın klinik olarak incelendiği retrospektif çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmalarının EM'li çocuklarda %64 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (197). Çinli çocuklarda primer veya geçirilmiş EBV enfeksiyonlarının incelendiği 317 vakayı kapsayan prospektif bir çalışmada, çocuklarda primer EBV enfeksiyonunun klasik EM klinik tablosundan daha çok, üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile prezente olduğu belirtilmiştir (210). EM tanısı almış, yaşları 6 ay-16 yıl arasında değişen 113 vakayı kapsayan diğer bir seride 4 yaş ve altı çocuklarda, 4 yaş üstü çocuklara göre üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (211). Çalışma grubumuzda hastaların genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları olan boğaz ağrısı, burun akıntısı ve öksürük yakınmaları ile hastaneye başvurduğu, 4 yaş ve altında burun akıntısı ve öksürük yakınmalarının, 4 yaş üstünde boğaz ağrısı, yutma güçlüğü'nün daha sık görüldüğü belirlendi. Çalışmamızda EM triyadı olan ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve yakınmaları ile başvuran hasta sayısı 4 yaş üstünde daha sık; döküntü, ishal gibi primer EBV enfeksiyonlarında sık görülmeyen nonspesifik yakınmalar ile başvuran hasta sayısı 4 yaş ve altında daha sık bulundu. Primer EBV enfeksiyonunda dört yaş ve altındaki hastalarda, hastaneye başvuruda atipik klinik yakınmaların görülebileceği düşünüldü.

Erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada, primer EBV enfeksiyonunda hastaların %94'ünde lenfadenopati, %84'ünde farenjit, %76'sında ateş, %52'sinde splenomegali ve %10'unda döküntü görüldüğü bildirilmiştir (82). 163 EM'li pediatrik vakanın klinik özelliklerinin incelendiği bir retrospektif çalışmada hastaların %89.5'inde lenfadenopati, %79.7'sinde ateş, %69.3'ünde myalji, %55.2'sinde farenjit, %47.2'sinde hepatomegali, %36.8'inde splenomegali, %16.5'inde döküntü saptanmıştır (198). 77 pediatrik hastanın yer aldığı başka bir retrospektif çalışmada hastaların %91'inde lenfadenopati, %84.2'sinde ateş, %78'inde tonsillofarenjit, %77'sinde hepatomegali, %64'ünde splenomegali ve %23'ünde döküntü görülmüş, 4 yaş altı ve üstü çocuklar arasında bulguların görülme sıklığı açısından fark olmadığı belirtilmiştir (197). EBV enfeksiyonu ilişkili EM

tanısı almış, yaşları 6 ay-16 yıl arasında değişen 113 vakayı kapsayan bir seride, 4 yaşından küçük çocuklardaki semptom ve bulgular, 4-16 yaş grubundaki çocukların semptom ve bulguları ile karşılaştırıldığında; splenomegali, hepatomegali ve üst solunum yolu bulgularının dört yaşından küçük çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (211). Çalışmamızda hastalarda fizik muayenede sıklık sırasına göre tonsiller hipertrofi, lenfadenopati, tonsillit, döküntü, ateş, postnazal akıntı, periorbital ödem, hepatomegali ve splenomegali saptandı. Yaş grupları karşılaştırıldığında 4 yaş ve altında döküntü sık iken, 4 yaş üstü hastalarda ise lenfadenopati, hepatosplenomegali ve batında hassasiyetin daha sık görüldüğü saptandı.

Primer EBV enfeksiyonunda, faringeal hiperemi, tonsiller hipertrofi ve tonsillerin üzerinde yaklaşık bir hafta boyunca gri beyaz renkli bir membran görülebilir. Hastalarda çok şiddetli ve yaklaşık 7-10 gün süren boğaz ağrısı yakınması vardır (78). Çalışmamızda tonsiller hipertrofi en sık fizik muayene bulgusu olarak belirlendi. Yaş grupları arasında tonsiller hipertrofi ve tonsillit görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Primer EBV enfeksiyonunda ateş genellikle öğleden sonra ve akşam üzeri belirginleşir, 39 °C'ye kadar çıkabilir ve yaklaşık 10-14 gün sürer (78). Yaşları 7 ay-13 yaş 3 ay arasında değişen EM'li 77 pediatrik vakanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %84.2'sinde ateş saptanmış ve ateşin ortalama 7 gün (minimum 2 gün-maksimum 18 gün) sürdüğü bildirilmiştir (197). Primer EBV enfeksiyonları ile ilgili yapılan diğer klinik çalışmalarda da hastalarda ateş görülme oranları %90 civarında bulunmuştur (198, 210). Çalışmamızda ateş yakınmasının hastaneye başvuruda sık görülen bir neden olarak bulunmasına karşılık, fizik muayenede saptanma oranı düşük olarak bulundu. Nijerya'da evde ölçülen ateş ve hastanede ölçülen ateş arasında farkı inceleyen 126 anne ve çocuğun yer aldığı bir çalışmada, annelerin %96.3 oranında evde ateşi saptayabildikleri bildirilmiş olmasına rağmen (212) çalışmamızda bunun farklı bulunmasının, hastaların ateşin belirgin olmadığı prodromal dönemde hastaneye başvurması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Primer EBV enfeksiyonlarında lenf bezleri bilateral simetrik, yaklaşık 1-4 cm boyutlarında, ağrılı, mobil ve serttir. Lenf bezleri hastalığın klinik şiddeti ile orantılı olarak haftalar içinde küçülür (4). Primer EBV enfeksiyonunun çocukluk yaş

dönemindeki klinik özelliklerini araştıran çalışmalarda, lenfadenopatinin hastaların %80-90'ında ve en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir (197-199). Suudi Arabistan'da hastaneye servikal lenfadenopati nedeni ile başvuran 0-18 yaş arasında randomize seçilmiş 82 pediatrik vakanın incelendiği kesitsel bir çalışmada, hastaların %15.9'unda EBV VCA IgM saptanmış, bu hastaların yaş ortalaması 7.5 yaş, lenfadenopati yerleşim yerinin en sık ön servikal bölge olduğu bildirilmiştir (213). EM'li çocuklar klinik bulgularını değerlendiren başka bir çalışmada en sık posterior servikal bölgede lenfadenopati görüldüğü bildirilmiştir (211). Ülkemizde yapılan EM'li 369 pediatrik vakanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada lenfadenopati oranı %42 olarak bildirilmiştir (209). Ülkemizde yapılan 8 ay-16 yaş arasında 45 pediatrik vakanın incelendiği diğer bir çalışmada lenfadenopati oranı %48.8 olarak bildirilmiştir (214). Çalışmamızda ise, ülkemizdeki diğer çalışmalara benzer oranda lenfadenopati saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde lenfadenopatinin 4 yaş üstündeki hastalarda daha sık görüldüğü saptandı. Hastalarda fizik muayene ve servikal ultrasonografi ile lenfadenopatinin en sık yerleşim yeri submandibular bölge olarak bulundu.

Primer EBV enfeksiyonlarında kırmızı pulpa hiperplazisi sonucunda splenomegali sıklıdır. Fizik muayenede dalak normalin 2-3 katı kadar büyümüş olarak palpe edilebilir. Karaciğerde ise minimal değişiklikler gözlenir, tipik olarak portal bölgede monosit ve lenfosit infiltrasyonu ve hepatositlerde dejenerasyonlar mevcuttur. Hepatomegali nadir, ancak geçici hipertransaminazemi sıklıdır (78, 84, 85, 86). Primer EBV enfeksiyonu geçiren çocuklarda splenomegalinin %64-34 hepatomegalinin %24.8-77 oranlarında saptandığını ve hepatosplenomegalinin 2-4 haftada düzeldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (197, 215). Çin'de EM ön tanısıyla incelenen 317 pediatrik vakanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, 60 hastada serolojik olarak primer EBV enfeksiyonu saptanmış ve tipik EM klinik bulguları olan 24 hastanın % 45.8'inde hepatomegali, %33.3'ünde splenomegali saptanırken; tipik EM klinik bulguları olmayan 36 hastada ise hepatomegali veya splenomegali saptanmamıştır (210). Hepatosplenomegalinin abdominal ultrasonografi ve fizik muayene ile saptanmasını karşılaştıran, EM'li 29 vakanın yer aldığı prospektif bir çalışmada abdominal ultrasonografide hastaların tümünde splenomegali, yarısında hepatomegali saptanmış ancak fizik muayene ile

splenomegalinin hastaların %17'sinde, hepatomegalinin ise hastaların %19'unda saptandığı ve takipte büyümüş organların ortalama 28 günde normal boyutlarına döndüğü bildirilmiştir (216). Çalışmamızda fizik muayenede hepatomegali ve/veya splenomegali saptanma oranı düşük bulunmasına karşın, kısıtlı hastada uygulanan abdominal ultrasonografide fizik muayeneye göre daha sık hepatomegali ve/veya splenomegali saptandı. Hastalarımızın yaşının küçük olmasının, abdominal muayenede kısıtlılığa neden olarak hepatomegali ve/veya splenomegali saptanmasını zorlaştırdığı düşünüldü. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hepatomegali ve splenomegali birlikteliğinin 4 yaş üstündeki hastalarda daha sık görüldüğü saptandı. Hepatomegali, splenomegali ve hepatosplenomegali boyutlarının normale geliş süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda primer EBV tanısı almış hastalar hepatomegali ve/veya splenomegali boyutlarının normale dönme süresi yönünden izleme alınmasına rağmen, hastaların kontrol aralıkları standart olmadığı için kesin bir süre belirlenemedi.

Primer EBV enfeksiyonunda antibiyotik kullanımı ile ilişkili olmayan döküntü erişkinlerin %15'inde görülürken, çocuk ve adolesanlarda görülme oranı %18-34 arasında değişir. Döküntü morfolojisi ise değişkendir (211). Çocuk yaş grubunda primer EBV enfeksiyonunun neden olduğu döküntünün, antibiyotiğe bağlı döküntüyü maskeleyesi nedeniyle erişkinlerde antibiyotik kullanımı ile döküntü oluşumu arasındaki güçlü korelasyon, çocuk yaş grubunda görülmez (115). Yaşları 6 ay-16 yıl arasında değişen 113 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %25.5'inde döküntü saptandığı, 4 yaş ve altında döküntünün daha sık görüldüğü ve hastaların %62.9'unda makülopapüler, %18.5'inde peteşiyal, %7.4'ünde papüloveziküler, %11.2'sinde eritema multiforme benzeri morfolojide olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ampisilin kullanımıyla döküntü sıklığı arasında anlamlı ilişki varlığı bildirilmiştir (211). Yaşları 7 ay-13.3 yıl arasında değişen 77 hastanın yer aldığı başka bir çalışmada da hastaların %23'ünde döküntü saptandığı ve döküntü saptanan hastaların %55'inde öncesinde antibiyotik kullanımının olduğu bildirilmiştir. Yaş grupları arasında döküntü sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (197). Çalışmamızda döküntü sıklığı ve döküntü morfolojisi diğer çalışmalarla benzer oranlarda bulundu. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde döküntünün 4 yaş ve altındaki hastalarda daha sık görüldüğü saptandı. Döküntü

saptanan hastaların çoğunda döküntü öncesi antibiyotik kullanımı olduğu saptandı. Hastaların birinde eritema nodosum mevcuttu. Eritema nodosum pediatrik yaş grubunda sık olarak görülen bir pannikülit tablosudur. Eritema nodosumun patogenezinde enfeksiyöz ajanlar suçlanır (217). Eritema nodosumlu pediatrik yaş grubuna ait 24 vakalık retrospektif bir çalışmada, hastaların % 17'sinde primer EBV ile uyumlu spesifik antikor serolojisi saptanmıştır (218). Çalışmamızda primer EBV enfeksiyonunda, 4 yaş altındaki hastalarda hastaneye başvuruda en belirgin bulgunun döküntü olabileceği ve döküntünün farklı morfolojilerde görülebileceği saptandı.

Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastalar tipik olarak mutlak bir lenfositoz (>%50 lenfosit, toplam BK >5000/ µL) ve belirgin atipik lenfositlere (genellikle BK sayısının >%10'u) sahiptir. Mononükleozlu hastaların kanlarında görülen atipik lenfositler, EBV ile enfekte B lenfositleri kontrol etmeye çalışan aktifleşmiş T lenfositlerden oluşur (219). Hastaların %70'inde saptanan lenfositoz, hastalığın ikinci veya üçüncü haftasında en yüksek düzeye ulaşır (53,93). Periferik kan yaymasının mikroskopik incelemesinde hastaların %10-20'sinde görülen atipik lenfositler (Downey hücreleri) hastalığın ikinci haftasından itibaren ortaya çıkar (77). Hastaların %20'sinde erken dönemde lenfopeni saptanabilir (53, 93). Primer EBV enfeksiyonlarında kendini sınırlayan ılımlı nötropeni ve nadiren kanama ile seyreden trombositopeni de bildirilmiştir (95,96). EM'li 163 pediatrik vakanın klinik ve laboratuvar bulguları yönünden incelendiği bir çalışmada hastaların %41.7'sinde lenfositoz, %24.5'inde atipik lenfosit saptandığı bildirilmiştir (198). 77 pediatrik vakanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda anemi saptanmamış, %21'inde trombositopeni, %18'inde nötropeni ve hastaların hepsinde lenfositoz saptanmış ve lenfositozun 2 yaş altında daha sık görüldüğü belirtilmiştir (197). 6 ay-14 yaş arası EM'li 369 pediatrik vakanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada; ortalama lökosit sayısı normal bulunmuş, vakaların %40.2'sinde reaktif lenfositoz saptanmış ve lökosit sayısı normal ancak reaktif lenfositoz saptanan olgularda da, primer EBV enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (209). EM tanılı yaşları 6 ay-16 yıl arasında değişen 113 vakalı seride hastalar 4 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmış; BK sayısında yüksekliğin, lenfosit sayısında yüksekliğin ve nötropeni görülme sıklığının 4 yaş altında, periferik yaymada atipik lenfositoz görülme sıklığının ise 4

yaş üstünde daha fazla olduğu bulunmuştur (211). Çalışma grubumuzdaki hastaların %59.4'ünde lenfositoz, %28.4'ünde lökositoz, %8'inde nötrojeni, %10.5'inde trombositopeni ve %3.8'inde lenfopeni saptandı. Yaş grupları karşılaştırıldığında, 4 yaş ve altında lenfositoz görülme oranı daha fazlaydı. Hastaların yarısından azına periferik yayma bakılmış olması nedeniyle atipik lenfositoz görülme oranı açısından değerlendirme yapılamadı. Hastalarda saptanan lenfopeninin, hastaların enfeksiyonun erken döneminde olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda hastaların % 16.1'inde saptanan anemi, hızlı büyüme döneminde olan 4 yaş ve altındaki hastalarda daha sıkı.

Primer EBV enfeksiyonunda ESH ve CRP artışının görülme sıklığı ve prognozla ilişkisi ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda EM' li hastalarda %26.4-55'inde ESH ve %34.6-55'inde CRP yüksekliği görüldüğü belirtilmiştir (199, 210). EM' li hastalarda ortalama CRP düzeyi 4.8 ± 2.5 mg/dL, ortalama ESH 59 ± 23 mm/saat olarak bulunmuştur (213, 214). Bizim çalışmamızda ESH yüksekliği, CRP yüksekliğinden daha sık saptandı ve ortalama değerler diğer yapılan çalışmalara göre daha yüksek olarak bulundu. Ortalama ESH ve CRP düzeyleri yaş grupları arasında farklı bulunmadı.

Primer EBV enfeksiyonlu hastaların %80-90'ında hepatik enzim değerlerinde viral hepatitlere göre daha ılımlı ve geçici bir yükselme ortaya çıkabilir (4, 84). EM'li yaşları 7 ay-13.3 yıl arasında değişen 77 hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada, 71 hastanın karaciğer enzim düzeylerine bakılmış ve bunların %59.2'sinde ALT ve AST değerlerinin artmış olduğu ve 10 yaşından büyük çocukların tamamında karaciğer enzim düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (197). EM'li 44 pediatrik vakanın retrospektif olarak incelendiği diğer bir çalışmada hastaların %61.9'unda ALT, %90.4'ünde AST değerlerinin yüksek olduğu görülmüş, 4 yaş altı ve üstü hastalar arasında AST ve ALT düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (199). 163 EM'li pediatrik vakanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada, hastaların 126'sına karaciğer enzimleri bakıldığı ve %30.9'unda artmış bulunduğu belirtilmiştir (198). Çalışma grubumuzda, karaciğer enzim düzeyleri hafif derecede yüksek ve 4 yaş üstü ve altı hastalarda benzer olarak saptandı.

Primer EBV enfeksiyonlarında hastalarda ilk haftada şiddetli boğaz ağrısının eşlik ettiği tonsillofarenjit gelişir ve ikinci haftada bulgular hafiflemeye başlar.

GABHS enfeksiyonuna benzer şekilde hastaların yarısında eksudatif farenjit gözlenir. Primer EBV enfeksiyonunda hastaların %5'inde GABHS saptanır, muhtemelen bu birliktelik eş zamanlı bakteriyel tonsillofarenjit yerine GABHS taşıyıcılığı ile ilişkilidir (115). Ülkemizde 1-14 yaş arasında akut tonsillofarenjit ile başvuran 420 pediyatrik vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, boğaz kültüründe GABHS üreme oranı %22.6 olarak bulunmuş ve yaş grupları ile boğaz kültüründe üreme saptanması arasında anlamlı fark bulunamamıştır (220). EM'li 44 pediyatrik vakanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaların % 40.9'undan boğaz kültürü alınmış ve % 11.1'inde GABHS saptanmıştır (199). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer oranda boğaz kültüründe GABHS üremesi saptandı.

Primer EBV enfeksiyonları genellikle kendini sınırlayan ve komplikasyonsuz iyileşmeyle sonuçlanan klinik tablolara neden olur. Ancak bazı hastalarda hematolojik, kardiyak, renal, nörolojik, romatolojik, hepatik ve intraabdominal komplikasyonlar görülebilir (115). Tayvan'da hastanede yatarak tedavi gören 98 EM'li pediyatrik vakanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinde komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Komplikasyon gelişiminde kız cinsiyet, tonsillofarenjitin tabloya eşlik etmemesi, beyaz küre sayısının $10.0000/\text{mm}^3$ 'ten az bulunması ve ALT'nin 150 IU/L'den fazla olmasının risk faktörü olduğu belirtilmiştir (117). Meksika'da EM'li 163 pediyatrik vakanın klinik açıdan değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise hastaların %6.1'inde hemofagositik sendrom, %4.9'unda aplastik anemi, %4.7'unda İTP, %4.3'ünde pnömoni, %1.8'inde üst hava yolu tıkanıklığı, %1.8'inde hepatit, %1.8'inde konvulsiyon, %1.2'sinde non-trombositopenik purpura ve %0.6'sında ensefalit görüldüğü belirtilmiştir (198). Çalışmamızda hastaların 17'sinde (%2.4) primer EBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar; İTP, hepatit, ALL, Kawasaki hastalığı, akut akalkuloz kolesistit, aseptik menenjit, nefrotik sendrom ve fasiyal paraliziydi.

İTP, viral bir enfeksiyon veya aşılansız takiben genellikle 2-10 yaş arası çocuklarda kısa süreli purpuraya neden olan bir hastalıktır. Patogenenezinde; immün sistem tarafından oluşturulan antiplatelet antikolar veya immün kompleksler, trombosit üretimindeki bir defekt veya retikulo-endotel sistem fonksiyonunun değişmesi ile görülen trombosit yıkımı sorumlu olabilir (221-224). İTP etiyolojisinde EBV' nin rolü iyi bilinir (225, 226). Tayvan'da İTP etiyolojisinde EBV rolünü

araştıran prospektif bir çalışmada, İTP'li 108 hastanın %32.4'ünün serolojisi primer EBV ile uyumlu bulunmuş ve trombositopeni tablosunun ortalama 26 günde düzeldiği saptanmıştır. Etiyolojisinde diğer viral etkenlerin saptandığı İTP vakalarında trombositopeninin, EBV ilişkili İTP'den daha hızlı düzeldiği belirtilmiştir (227). Bizim çalışmamızda primer EBV enfeksiyonlu altı hastada trombositopeninin 4-13 gün arasında düzeldiği İTP gelişti.

Primer EBV enfeksiyonunda hafif-orta düzeyde geçici transaminaz yüksekliği sık olmasına rağmen hepatit ve karaciğer yetmezliği nadirdir. EBV hepatitinde karaciğerde yaygın lenfositik infiltrasyon, Kuppfer hücrelerinde proliferasyon görülür. Karaciğerde nekroz gözlenmez. Hücre sayısındaki artış ise intrahepatik kolestaza yol açarak ateş, kusma ve sağ üst kadranda ağrısı ile seyreden akut kolesistit tablosuna neden olabilir (228, 229). Çocuk yaş grubunda kolesistit vakalarının %30-50'sinden sorumlu olduğu bildirilen akut akalkuloz kolesistit safra kesesinde taş olmadan gelişen iltihabi durumdur (230). Akut akalkuloz kolesistitin etiyolojisinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, sistemik inflamasyon, yanık, abdominal travma ve uzun süreli total parental nutrisyon ile beslenme sorumlu tutulmaktadır (231). Akut akalkuloz kolesistit ile primer EBV enfeksiyonu birlikteliğini bildiren vaka sunumları yayımlar mevcuttur (232-235). Akut ve kronik hepatit etiyolojisinde EBV'nin rolünü araştıran bir çalışmada, etiyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı nedeniyle araştırılan 21 hastanın %33.3'ünde karaciğer biyopsilerinde EBV DNA saptanmıştır. Bu hastaların üçünde akut, ikisinde subakut, ikisinde kronik hepatit ile uyumlu histopatolojik görünüm değerlendirilmiştir (182). Primer EBV enfeksiyonu nedeniyle gelişen hepatitin klinik ve laboratuvar bulgularını araştıran 41 vakayı kapsayan retrospektif bir çalışmada AST ve ALT düzeylerinin hastalığın 2. gününden itibaren artarak normalin 5 katı kadar yükseldiği ve ortalama 20 günde normal düzeye döndüğü saptanmıştır (236). Çalışma grubumuzda hepatik komplikasyon olarak gelişen major hepatit ve akut akalkuloz kolesistit vakalarının hiçbirinde karaciğer yetmezliği gelişmedi ve takipte karaciğer enzim düzeylerinin tamamen normale döndüğü görüldü.

ALL patogenezinde temel basamaklardan biri, DNA onarım mekanizmalarında defekt veya inhibisyon nedeniyle kromozom translokasyonları oluşmasıdır. Çeşitli çalışmalarda, bazı DNA virüslerinin (HSV, EBV, Hepatit B virüs

(HBV)) DNA onarım mekanizmasına etki ederek onkojenik özellik gösterdiği bildirilmiştir (237-239). Sudan'da pediyatrik yaş grubunda lösemi hastalarında primer EBV enfeksiyonu insidansını saptamayı hedefleyen bir çalışmada 54'ü lenfoid lösemi tanılı, 26'sı myeloid lösemi tanılı çalışma grubu ve 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, lenfomalı hastaların %36.3'ünde EBV LMP1 gen transkripsiyonu bulunmuş, ALL tanılı hastalarda bu oranın %79.3'e çıktığı belirlenmiş, kontrol grubunda ise EBV LMP1 geninde transkripsiyonel aktiviteye rastlanmamıştır (240). İran'da akut ALL tanısı konulan çocuklarda HSV, HBV ve EBV'nin seroprevelansını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, 90 ALL tanılı çocuk ile yaş ve cinsiyetin eşleştiği 90 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve HSV, HBV ve EBV'nin prevelansının sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (241). Hindistanda ALL tanılı çocuk yaş grubunda 25 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %32'sinde aktif EBV replikasyonu belirlenmiş, tedavi süresi ile aktif EBV replikasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (242). Bizim çalışma grubumuzda ALL ön tanısı ile incelenen ve kesin tanı alan iki primer EBV enfeksiyonlu hasta mevcuttu.

Kawasaki hastalığı; ateş, döküntü, bilateral eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfadenit, el ve ayaklarda şişlik ve eritem ile karakterize, çocukluk çağının en sık ikinci vaskülitidir (243). Klinik ve epidemiyolojik özellikler enfeksiyöz bir ajanı işaret etmesine karşılık, etiyojisi aydınlatılamamıştır (244). Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni olan Kawasaki hastalığında kardiyak komplikasyonlarının önlenmesi için, akut dönemde tanı koyulması ve IVIG ile yüksek doz asetil salisilik asit tedavisinin erken dönemde başlanması hayati önem taşır (245). Japonya'da Kawasaki hastalığında EBV enfeksiyonunun rolünü araştıran bir çalışmada, Kawasaki hastalığı olan 57 hastanın %86'sında primer EBV enfeksiyonu serolojik olarak gösterilmiş ve Kawasaki hastalığının etyopatogenezinden EBV-hücre etkileşimlerinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (246). Bizim çalışmamızda da uzamış ateş şikayetiyle başvuran primer EBV enfeksiyonlu iki hastada, ayrıca Kawasaki hastalığı saptandı.

Primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların %1'inden azında görülen nörolojik komplikasyonlar, EBV'ye bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Hastalığın ilk bulgusu olarak veya EM komplikasyonu olarak görülebilir. Primer EBV

enfeksiyonuna bağlı olarak hastalarda aseptik menenjit, ensefalit, serebellit, Guillian-Barré sendromu, transvers miyelit, optik nörit, kranial sinir felci, periferik nöropati, akut serebellar ataksi, “Alice in Wonderland” sendromu gelişebilir. Tanı için EBV’ye spesifik antikörlerin kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) gösterilmesi gerekir (128, 129). Bizim çalışmamızda bir hastada aseptik menenjit, bir hastada santral fasiyal paralizisi mevcuttu. Her iki hastaya BOS’ta EBV DNA bakılmadığı için kesin değil olası bir ilişkinin varlığı düşünöldü.

Primer EBV hastalığında kandaki lenfositözün bir yansıması olarak böbreklerde aktive T lenfosit infiltrasyonuna ikincil, mikroskobik hematüri ve proteinüri ile belirlenen ve nadiren böbrekte fonksiyon bozukluğuna yol açan interstisyel nefrit gelişimi rölatif olarak sık görülür (126). Fransa’da NS tanısı alan hastalarda herpesvirüs prevelansı araştırıldığı, 6 ay-15 yaş arasında yeni NS tanısı almış 164 hasta ve 233 kontrol grubunu oluşturan çocukların dahil edildiği çok merkezli ve popölasyon tabanlı prospektif bir vaka kontrol çalışmasında NS’li hastaların %50.8’inde EBV DNA saptanmış, kontrol grubuna göre oran anlamlı yüksek bulunmuştur (183). Çalışmamızda bir hasta primer EBV enfeksiyonu ile birlikte nefrotik sendrom tanısı aldı.

Primer EBV enfeksiyonlarında EBNA-1 ve EBNA-2 proteinlerinin transkripsiyonel ko-aktivatörler olarak önemli görevleri vardır. B lenfositlerin transformasyonunda ve CD23 ile LMP’yi indükleyerek B lenfositlerin onkojenik özellik kazanmasında rol oynar (39). Akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişin göstergesi olan EBNA IgG antikörleri, hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra kanda saptanabilir (54) ve kanda saptanması enfeksiyonun akut dönemde olmadığını ve EBV’nin onkojenik etkilerinin baskılandığını gösterilmesi açısından yararlıdır. Çalışmamızda primer EBV tanısı almış hastalar EBNA IgG pozitifleşmesi yönünden izleme alınmasına rağmen, hastaların kontrole gelme süreleri standart olmadığından, kesin bir EBNA pozitifleşmesi süresi belirlenemedi.

Primer EBV enfeksiyonları kademeli ve komplikasyonsuz olarak birkaç gün ile 3-4 hafta arasında iyileşme gösterir. Primer EBV enfeksiyonlarında tedavide sıvı desteği, ateşin düşürölmesi ve hastaların dinlenmesi önerilir. Semptomları şiddetli olduğu gözlenen hastaların (yüksek ateş, ağır tonsillofarenjit tablosu varlığı) hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekebilir (115). EM tanılı yaşları 6 ay-16 yıl

arasında değişen 113 pediyatrik vakayı kapsayan bir çalışmada hastaların %33.6'sının hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir (211) Benzer bir çalışmada ocuk yaş grubundaki hastaların hastaneye yatış oranı %15.9 olarak bildirilmiştir (199). Danimarka'da hastanede yatarak tedavi gören EM'li 95 pediyatrik vakanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada primer EBV enfeksiyonu ile yatan hastaların %27'sinin 3 yaş altı ve %23'ünün 14-15 yaş arası hastalardan oluştuğu ve hastanede yatan hastaların %40'ının 5 yaş altında olduğu bildirilmiştir (247). Fransa'da 6 yıllık bir periyodda EM'li 148 ocuk ve 144 erişkinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, erişkinlerin daha sık (%83- %60), daha uzun (4 gün-2 gün) süre hastanede yattığı ve sistemik kortikosteroid tedavisine daha fazla (%45-%23) , daha uzun süre (7 gün-3 gün) ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (248). Başka bir çalışmada primer EBV enfeksiyonu nedeniyle yatırılan çocuklarda ortalama yatış süresi 6.7 gün olarak bulunmuştur (249). Bizim alışmamızda iyileşme süresi ortanca 13 gün olarak bulundu. Hastaların yaklaşık üçte ikisine antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların yaklaşık beşte biri hastaneye yatırılarak izlendi. Hastanede yatış süresi ortanca 5 gün olarak bulundu. Hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesinde, hastane yatış süresinde ve iyileşme süresinde yaş grupları arasında fark bulunmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Primer EBV enfeksiyonunun çocuklarda her yaşta görülebilen bir hastalık olduğu ve vakaların yarısından fazlasının 4 yaşından küçük, dörtte birinin 0-2 yaş grubunda olması nedeniyle primer EBV enfeksiyonunun ülkemizde erken çocuklukta da semptomatik olabileceği düşünüldü. Erkek çocuklarda biraz daha sık görülebilen primer EBV enfeksiyonunun yılın her ayında görülebileceği, mevsim seçmediği belirlendi. Primer EBV enfeksiyonlu çocukların hastaneye başvuru nedenlerinin sıklık sırasına göre ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve burun akıntısı, öksürük, döküntü olduğu saptandı. EM triyadı olan ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve yakınmaları ile başvuran hasta sayısı 4 yaş üstünde daha sık; döküntü, ishal gibi primer EBV enfeksiyonlarında sık görülmeyen nonspesifik yakınmalar ile başvuran hasta sayısı 4 yaş ve altında daha sık bulundu. Primer EBV enfeksiyonunda dört yaş ve altındaki hastalarda, hastaneye başvuruda atipik klinik yakınmaların görülebileceği düşünüldü. Primer EBV enfeksiyonlu hastalarda fizik muayenede sıklık sırasına göre; tonsiller hipertrofi, servikal lenfadenopati, tonsillit, döküntü, ateş postnazal akıntı, periorbital ödem, hepatomegali ve splenomegali saptandığı, lenfadenopati en sık submandibular bölgede olduğu belirlendi. Çalışmamızda ateş yakınmasının hastaneye başvuruda sık görülen bir neden olarak bulunmasına karşılık, fizik muayenede saptanma oranı düşük bulunmasının, hastaların ateşin belirgin olmadığı prodromal dönemde hastaneye başvurması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hepatomegali ve/veya splenomegali fizik muayenede en az sık saptanan bulgulardı. Ancak kısıtlı hastada uygulanan abdominal ultrasonografide fizik muayeneye göre daha sık hepatomegali ve/veya splenomegali saptanması, küçük çocuklarda abdominal muayenenin zor olabileceğini düşündürdü. Primer EBV enfeksiyonlu çocuklarda en sık hematolojik bulgunun, klasik olarak bilindiği gibi lenfositoz olduğu, ayrıca anemi, lenfopeni, nötropeni ve trombositopeni olabileceği belirlendi. Primer EBV enfeksiyonlu çocuklarda karaciğer enzim düzeylerinde hafif ve geçici bir yükseklik olduğu ve bu bulgunun hastanın yaşı ile değişmediği saptandı. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer oranda boğaz kültüründe GABHS üremesi saptandı. Ancak boğaz kültürü hastaların yarısından azında alınmıştı. Primer EBV enfeksiyonlu hastaların %2.4'ünde komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar; İTP,

hepatit, ALL, Kawasaki hastalığı, akut akalkuloz kolesistit, aseptik menenjit, nefrotik sendrom ve fasiyal paraliziydi. Primer EBV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık beşte birinin hastanede izlenme gereksiniminin olduğu ve yatış süresinin ortanca 5 gün olduğu, hastaneye yatış oranı ve yatış süresinin yaş gruplarına göre farklılık göstermediği saptandı.

Çocuklarda primer EBV enfeksiyonunun özelliklerinin daha kapsamlı olarak ortaya konulabilmesi için; semptomların başlangıç süresinin bilindiği (prodromal ve akut evrenin ayrılabilmesi için), klasik bir bulgu olan Downey hücrelerinin saptanabilmesi için EM ön tanısı olan her hastada periferik yaymanın incelendiği, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için GABHS enfeksiyonlarına benzer şekilde eksudatif farenjitin gözleendiği ve EBV enfeksiyonu ön tanısı olan her hastaya hızlı strep testinin uygulandığı ve bu test negatifse boğaz kültürünün alındığı, fizik muayenede saptanamasa bile EBV enfeksiyonu ön tanısı olan her hastaya abdominal ultrasonrafinin uygulandığı, tanısal test olarak serolojiye ek olarak EBV PZR yapıldığı, hastaların EBNA IgG pozitifleşmesi yönünden standart sürelerle izleme alındığı prospektif çalışmalara gereksinim olduğu düşünöldü.

7. KAYNAKÇA

- 1- Bilgehan H: (1995), Epstein-Barr Virus ELISA, Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Barış Yayınları, İzmir, s620.
- 2- Papesh M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Clin Otolarngol. 2001;26:3-8.
- 3- Fidan I, Yüksel S, İmir T. The investigation of Epstein-Barr virus antibodies in different age groups. T J Infect 2005;19:453-6.
- 4- Krugman's Infectious Diseases of Children. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). 11. baskı. Çeviri editörü Kanra G. Güneş Kitabevi Ltd.Şti. 2006. Epstein-Barr virus enfeksiyonları. Katz BZ, Miller G. 143-159.
- 5- Barozzi P, Potenza L, Riva G, Vallerini D, Quadrelli C, Bosco R. B cells and herpesviruses: a model of lymphoproliferation. Autoimmun Rev. 2007 Dec;7(2):132-6.
- 6- Evans AS. The history of infectious mononucleosis. Am J Med Sci 1974;267:189-95.
- 7- Van Loon AM, Cleator GM, Klapper PE. Epstein-Barr virus. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious disease. 1st edition. Barcelona: Mosby Harcourt Publishers Ltd; 1999. 8.5.1.2.
- 8- Crawford DH. Epstein-Barr virus. In: AJ Zuckerman, JE Banatvala (eds). Principals and practice of clinical virology. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1994. 109-34.
- 9- Drankin DI, Zaiats NA. Epidemiology of infectious mononucleosis. Zh Mikrobiol Epidemiol Immuno Biol 1982;1:26-32.
- 10- Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Curr Opin Pediatr 2000;12:263-8.
- 11- Downey H, McKinley CA. Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. Arch Intern Med. 1923;32:82-112.
- 12- Paul JR, Bunnell WW. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. Am J Med Sci 1932;183:90-104.
- 13- Burkitt D, Wright D. Geographical and tribal distribution of the African lymphoma in Uganda. Br Med J 1966;5487:569-73.

- 14- Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Br Med J* 1962;5311:1019-23.
- 15- Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1:375-404.
- 16- Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59:94-101.
- 17- <http://cullenlab.duhs.duke.edu/research/ebv>
- 18- Doymaz MZ: (2000), Epstein-Barr Virus, *Medikal Viroloji*, Nobel Kitapevi, İstanbul, s:343-346
- 19- Falk K, Linde A, Johnson D, Lennette E, Ernberg I, Lundkvist A. Synthetic peptides deduced from the amino acid sequence of Epstein-Barr virus nuclear antigen 6 (EBNA 6): antigenic properties, production of monoreactive reagents and analysis of antibody responses in man. *J Med Virol.* 1995 Aug;46(4):349-57. PubMed PMID: 7595412.
- 20- Buisson M, Morand P, Genoulaz O, Bourgeat MJ, Micoud M, Seigneurin JM. Changes in the dominant Epstein-Barr virus type during human immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol.* 1994;75:431-437.
- 21- Sitki-Green DL, Edwards RH, Covington MM, et al. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004;189:483–92.
- 22- Tierney RJ, Edwards RH, Sitki-Green D, et al. Multiple Epstein-Barr virus strains in patients with infectious mononucleosis: comparison of ex vivo samples with in vitro isolates by use of heteroduplex tracking assays. *J Infect Dis* 2006;193:287–97.
- 23- Walling DM, Brown AL, Etienne W, et al. Multiple Epstein-Barr virus infections in healthy individuals. *J Virol* 2003;77:6546–50.
- 24- Puchhammer-Stockl E, Gorzer I. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus subtypes—the search for clinical significance. *J Clin Virol* 2006;36:239–48.
- 25- Schooley RT, Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Disease* 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, s: 1364-1377

- 26- Meuwissen JHE, Serological and Virological Studies on Infections with Epstein-Barr virus Nijmegen, Kahtilieke Üniversiteit, 1991 (yayınlanmamış doktora tezi)
- 27- Rosenthal KS. Human Herpesvirus. In: Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS, eds. Medical Microbiology, 2nd ed. London, Mosby Year Book, Inc., s: 571-595.
- 28- Serter D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 1997.
- 29- Kieff E. Epstein-Barr Virus and its Replication. In: Fields BN, Lippincott-Raven Publishers, 1996, s:2343-2380.
- 30- Tomkinson BE, Sullivan JL. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis), In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases Philadelphia W. Saunders Company, 1992, s:1701-9.
- 31- Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields' virology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2655–700.
- 32 – Nilsson K. The nature of lymphoid cell lines and their relationship to the virus. In: Epstein MA, Achong BG, editors. The Epstein-Barr virus. New York: Springer-Verlag; 1979. p. 225–95.
- 33- Fields BN: (1990), Epstein-Barr virus, Virology, D.M. Knipe at al. Raven Pres Ltd., Newyork, p:1921-56
- 34- Topçu AW: (1996), Epstein-Barr virus İnfeksiyonları, İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Kitabevi, İstanbul, s:505-511.
- 35- Ustaçelebi Ş: (1999), Epstein-Barr Virus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara, s:843-848.
- 36- Amstrong D: (1999), Infectious Mononucleosis in Middle Age. JAMA;281 (5):454-9.
- 37- Ferrés M, Prado P, Ovalle J, Fuentes R, Villarroel L, Ferreccio C, Vial P. Seroprevalence of Epstein Barr virus infection in a healthy population of Santiago de Chile. Rev Med Chil. 1995 Dec;123(12):1447-52. PubMed PMID: 8733260.

- 38- Yamaguchi Y, Tachibana Y, Maeda A, et al. Evaluation of antibodies to the Epstein-Barr virus immediate early gene product ZEBRA by a new enzyme-linked immunosorbent assay. *Intervirology* 1998;41:278-284.
- 39- Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Semin Oncol.* 2015;42(2):291-303.
- 40- Young LS, Murray PG. EBV and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 2003; 22: 5108-21.
- 41- Klein E, Teremato N. NMP-1, the Epstein-Barr virus-encoded oncogene with B cell activating mechanism similar to CD40. *Immunology letters* 1999; 68:147-154.
- 42- Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, et al. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *Nature* 1995;375:685–8
- 43- Henkel T, Ling PD, Hayward SD, et al. Mediation of EpsteinBarr virus EBNA2 transactivation by recombination signalbinding protein J kappa. *Science* 1994;265:92–5.
- 44- Lin J, Johannsen E, Robertson E, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C putative repression domain mediates coactivation of the LMP1 promoter with EBNA-2. *J Virol* 2002;76:232–42.
- 45- Peng R, Moses SC, Tan J, et al. The Epstein-Barr virus EBNA-LP protein preferentially coactivates EBNA2-mediated stimulation of latent membrane proteins expressed from the viral divergent promoter. *J Virol* 2005;79:4492–505.
- 46- Kilger E, Kieser A, Baumann M, et al. Epstein-Barr virus– mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *EMBO J* 1998;17:1700–9.
- 47- Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-Barr virüs. Wilke Topçu A, Söyletir G,Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2008. 1677-8.
- 48- Rovedo M, Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2B (LMP2B) modulates LMP2A activity. *J Virol* 2007;81:84–94.

- 49- Nanbo A, Yoshiyama H, Takada K. Epstein-Barr virus–encoded poly(A)–RNA confers resistance to apoptosis mediated through Fas by blocking the PKR pathway in human epithelial intestine 407 cells. *J Virol* 2005;79:12280–5.
- 50- Geçgel S. Epstein-Barr virus enfeksiyonlarının tanısında polimeraz zincir reaksiyonunun yeri (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2011.
- 51- Arman D. Epstein-Barr Virus. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Etkenlere Göre İnfeksiyonlar. Ed: Topçu AW. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000:1197-1201.
- 52- Shannon-Lowe C, Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. *Curr Opin Virol.* 2014 ;4:78-84.
- 53- Shooley RT. Epstein-Barr virus infections (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practise of Infectious Diseases.* 6th ed. New York: Churcill Livingston; 2005:1801-1820.
- 54- Tuncer S, Ustaçelebi #. Epstein-Barr virüs. Ustaçelebi # (editör). *Temel ve klinik mikrobiyoloji.* 1.baskı. Ankara: Güneş Pres; 1999. 843-8.
- 55- Ozkan A, Kiliç SS, Kalkan A, Ozden M, Demirdag K, Ozdarendeli A. Seropositivity of Epstein-Barr virus in eastern anatolian region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003;21:49-53
- 56- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000 Aug 17;343(7):481-92. Review. PubMed PMID: 10944566.
- 57- Beaulieu BL, Sullivan JL. Epstein–Barr virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). *Clinical virology.* 2nd edition. Washington: ASM Press; 1999. 479-95.
- 58- Drucker JL and Smiley L: Herpes Viruses. Joklik, Willet (eds): (1992), *Zinsser Microbiology,* 20th ed, Appleton&Lange co, p963
- 59- Chang, Dan R, Chan RC. Epstein-Barr virus infections among university students in a tropical country. *J Am Coll Health.* 1988 Nov;37(3):115-8. PubMed PMID: 2846671.
- 60- Sixbey JW, Shirley P, Chesney PJ, Buntin DM, Resnick L. Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. *Lancet.* 1989 30;2(8666):761-5.

- 61- Buisson M, Chavanet P. Infectious mononucleosis. Epidemiology, diagnosis, development. *Rev Prat.* 2000 Jun 1;50(11):1253-6. Review. PubMed PMID: 11008509.
- 62- Ikuta K, Satoh Y, Hoshikawa Y, Sairenji T. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes Infect.* 2000 Feb;2(2):115-20. PubMed PMID: 10742683.
- 63- Miyashita EM, Yang B, Lam KM, Crawford DH, Thorley-Lawson DA. A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo. *Cell.* 1995;80(4):593-601.
- 64- Miyashita EM, Yang B, Babcock GJ, Thorley-Lawson DA. Identification of the site of Epstein-Barr virus persistence in vivo as a resting B cell. *J Virol.* 1997 Jul;71(7):4882-91.
- 65- Sauce D, Larsen M, Leese AM, et al. IL-7R alpha versus CCR7 and CD45 as markers of virus-specific CD8+ T cell differentiation: contrasting pictures in blood and tonsillar lymphoid tissue. *J Infect Dis* 2007;195:268–78.
- 66- Young L, Alfieri C, Hennessy K, et al. Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989;321:1080–5.
- 67- Thomas JA, Hotchin NA, Allday MJ, et al. Immunohistology of Epstein-Barr virus-associated antigens in B cell disorders from immunocompromised individuals. *Transplantation* 1990;49: 944–53.
- 68- Kuppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003;3:801–12.
- 69- Henle G, Henle W, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43:1147-1154.
- 70- Chan KH, Tam JS, Peiris JS, Seto WH, Ng MH. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy. *J Clin Virol.*2001;21:57-62.
- 71- Tsai WS, Chang MH, Chen JY, Lee CY, Liu YG. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in children in Taipei. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.*1989;30:81-86.

- 72- Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl. J. Med.* 1970;282:361-365.
- 73- Müderris T. Larenks kanserli hastaların tümör dokularında Epstein-Barr virüsün gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu ile saptanması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2009.
- 74- Aydemir Ş. Epstein-Barr virüsün enfeksiyonunun seroprevalansı, bir alan çalışması (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 1998.
- 75- Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2002;44:193-202.
- 76- Ustaçelebi, Ş. (Ed.) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Güneş KitabeviLtd. Şti., Ankara,1999.
- 77- Fleisher GR. Epstein-Barr virus. In Belske RB ed. *Textbook of human virology, second edition, USA.* pp 862-888,1991.
- 78- Wilke A. Epstein-Barr virus (EBV) İnfeksiyonları. Wilke A. Balık I. (eds). *İnfeksiyon hastalıkları seminerlerde.* Güneş kitabevi, Ankara 1992; 144-152.
- 79- Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics.* 1985 Jun;75(6):1011-9. PubMed PMID: 2987785.
- 80- Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtilo DT. Epstein-Barr virus and human diseases: Recent advances in diagnosis. *ClinMicrobiol* 1988;1:300-12.
- 81- Evans AS. Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a 5 year investigation. *Am J Hyg.* 1960;71:342-362.
- 82- Joncas J, Chaisson JP, Turcotte J, Quennec P. Studies on infectious mononucleosis. Clinical data, serologic and epidemiologic findings. *Can Med Assoc J.* 1968;98:848-854.
- 83- Caird FI, Holt PR. The enanthem of glandular fever. *Br Med J.* 1958;1:85-87.
- 84- Finkel M, Parker GW, Fanselau HA. The hepatitis of infectious mononucleosis: Experience with 235 cases. *Mild Med.* 1964;129:533538.
- 85- Rutkow IM. Rupture of the spleen in infectious mononucleosis. *Arch Surg* 1978;113:718.

- 86- Sumaya CV. Epstein-Barr virus infection: the expanded spectrum. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1986;1:75-97. Review. PubMed PMID: 2840930.
- 87- Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antimicrobial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;2:1176.
- 88- Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967;40:910-911.
- 89- Fields DA. Methicillin rash in infectious mononucleosis (letter). *West J Med* 1980;133:521.
- 90- Shizuma T. A case of infectious mononucleosis complicated with severe jaundice. *Kansenshogaku Zasshi.* 2005;79:149-152.
- 91- Joncas JH, Chicoine L, Thivierge R, et al. Epstein-Barr virus antibodies in the cerebrospinal fluid. *Am J Dis Child.* 1974;127:282-285.
- 92- Mandell GL: (2000), *Epstein-Barr Virus, Principle and Practice of Infectious Disease*, Churchill Livingstone Company, Philadelphia, p:1599-1612.
- 93- Okano M: (2000), *Haematological Associations of Epstein-Barr Virus Infection.* *Best Pract Res Clin Haematology.* Jun:13(2):199-21.
- 94- Chin TDY. Diagnosis of infectious mononucleosis. *South Med J.* 1976;69:654-658.
- 95- Carter RL. Granulocyte changes in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol.* 1966;19:279-283.
- 96- Carter RL. Platelet levels in infectious mononucleosis. *Blood.* 1965;25:817-821.
- 97- <http://kanbilim.com/?p=291>
- 98- Niederman JC. Heterophil antibody determination in a series of 166 cases of infectious mononucleosis listed according to various stages of the disease. *Yale J Biol Med* 1956;28:629.
- 99- Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology. *J Clin Microbiol.* 1994 Jan;32(1):259-61. PubMed PMID: 8126196; PubMed Central PMCID: PMC263013.
- 100- De Paschale M1, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions *World J Virol.* 2012 12;1(1):31-43.

- 101- Ferrés M, Prado P, Ovalle J, Fuentes R, Villarroel L, Ferreccio C, Vial P [Seroprevalence of Epstein Barr virus infection in a healthy population of Santiago de Chile]. *Rev Med Chil.* 1995 Dec;123(12):1447-52. Spanish. PubMed PMID: 8733260.
- 102- Hodge AM. Simultaneous detection of heterophil-positive and heterophil-negative mononucleosis-like syndrome in the routine laboratory. *Am Clin Lab.* 1999 Jul;18(6):8-9.
- 103- Vidrih JA, Walensky RP, Saw PE. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 2001;111:192-194.
- 104- Lamy ME, Favart AM, Cornu C, Mendez M, Segas M, Burtonboy G. Study of Epstein Barr virus (EBV) antibodies: IgG and IgM anti-VCA, IgG anti-EA and Ig anti-EBNA obtained with an original microtiter technique: --serological criteria of primary and recurrent EBV infections and follow-up of infectious mononucleosis--seroepidemiology of EBV in Belgium based on 5178 sera from patients. *Acta Clin Belg.* 1982;37(5):281-98. PubMed PMID: 6297194.
- 105- Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3381-7.
- 106- Lequin RM. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem.* 2005 Dec;51(12):2415-8.
- 107- Jenson HB. Epstein-Barr virus. Nelson WE, ed. *Nelson textbook of Pediatrics.* 16th ed, Philadelphia; W.B. Saunders Company, 2000;977981.
- 108- Straus SE. Epstein-Barr Virus and human herpesvirus types 6 and 7. In: *Antiviral Agents and Human Viral Diseases* (Ed: Galasso GJ, Whi, Merigan C.), 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:697709.
- 109- Henle W, Henle G, Niederman JC, Klemola E, Haltia K. Antibodies to early antigens induced by Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 1971 Jul;124(1):58-67. PubMed PMID: 4335450.
- 110- Schooley RT, Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Disease* 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, s: 1599-1612

- 111- Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. National center for infectious diseases. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>
- 112- Gulley ML, Raphael M, Lutz CT, Ross DW, Raab-Traub N. EpsteinBarr virus integration in human lymphomas and lymphoid cell lines. *Cancer* 1992;70:185-191.
- 113- Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Heterophile negative infectious mononucleosis and mononucleosis-like illness. Laboratory confirmation of 43 cases. *Am J Med.* 1977;63:947-957.
- 114- Rush MC, Simon MW. Occurrence of Epstein-Barr virus illness in children diagnosed with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr.* 2003;42:417-420.
- 115- Leach CT, Sumaya CV, Harrison GJ. Epstein-Barr Virus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 7th Edition. Elsevier 2013, s:1999-2015.
- 116- Goudsmith J. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet.* 1986;2:177-180.
- 117- Tsai MH, Hsu CY, Yen MH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38:255-261
- 118- Karzon DT. Infectious mononucleosis. *Adv Pediatr.* 1976;22:231-265
- 119- Horwitz CA, Moulds J, Henle W, et al. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophile antibody negative mononucleosis like syndromes. *Blood.* 1977;50:195-202.
- 120- Ellman L, Carvalho A, Jacobson BM, et al. Platelet autoantibody in a case of infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1973;55:723-726.
- 121- Goldstein E, Porter DY. Fatal thrombocytopenia with cerebral hemorrhage in mononucleosis. *Arch Neurol.* 1969;20:533-535.
- 122- Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37:157163.

- 123- Hoagland RJ, Henson HM. Splenic rupture in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1957;46:1184-1191.
- 124- Smith EB. The anatomic pathology of infectious mononucleosis and its complications. In: proceedings of the International Infectious Mononucleosis Symposium. Washington, DC: American Collage Health Association; 1967:109.
- 125- Hoagland RJ. Mononucleosis and heart disease. *Am J Med Sci.* 1964;248:1-6.
- 126- Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol.* 1978;9:236-240.
- 127- Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996 Jun;22(6):1009-18. Review. PubMed PMID: 8783702.
- 128- Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: A critical review. *J Clin Pathol.* 1970;23:765-771.
- 129- Bernstein TC, Wolff HG. Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1950;33:1120-1138.
- 130- Matten EC, Grecu L. Unilateral empyema as a complication of infectious mononucleosis: a pathogenic variant of Lemierre's syndrome. *J Clin Microbiol.* 2006;44:659-661.
- 131- Caballero M, Sabater T, Traserra J, Alos L, Bernal-Sprekselsen M. Epiglottitis and necrotizing fasciitis: a life-threatening complication of infectious mononucleosis. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:1130-1133.
- 132- Lukes RJ, Cox FH. Clinical and morphologic findings in 30 fatal cases of infectious mononucleosis. *Am J Pathol.* 1958;35:586.
- 133- Frishman W. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest.* 1977;72:535-538.
- 134- Neel EU. Infectious mononucleosis. Death due to agranulocytosis and pneumonia. *JAMA.* 1976;236:1493-1494.
- 135- Sauvageau A, Racette S. 1. Fatal acute hepatitis in infectious mononucleosis in a forensic setting: a case report. *Med Sci Law.* 2005;45:261-4.

- 136- Allen UR, Bass BH. Fatal hepatic necrosis in glandular fever. *J Clin Pathol.* 1963;16:337-341.
- 137- Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med.* 1996;335:721-729.
- 138- Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chem.* 2005;56:277-281.
- 139- Waldo RT. Neurologic complications of infectious mononucleosis after steroid therapy. *South Med J.* 1981;74:1159-1160.
- 140- Whol DL, Isaacson JE. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J.* 1995;74:630-638.
- 141- Morgan AJ, Finerty S, Lovgren K, Scullion FT, Morein B. Prevention of Epstein-Barr (EB) virus-induced lymphoma in cottontop tamarins by vaccination with the EB virus envelope glycoprotein gp340 incorporated into immune-stimulating complexes. *J Gen Virol.* 1988 Aug;69 (Pt 8):2093-6. PubMed PMID: 2841417.
- 142- Lopes L, Young LS, Murray PG. Epstein-Barr Virus associated cancers: Aetiology and treatment. *Herpes.* 2003;10:78-82.
- 143- Khanna R, Moss DJ, Burrows SR. Vaccine strategies against Epstein-Barr virus-associated diseases: lessons from studies on cytotoxic T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev.* 1999 Aug;170:49-64. Review. PubMed PMID: 10566141.
- 144- Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis.* 1988;157:405-412.
- 145- Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa KI. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet.* 2000;356:223-224.
- 146- Dianzani U, Bragardo M, Di Franco D, et al. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations in pediatric patients with autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood.* 1997;89:2871-2879.
- 147- Kasahara Y, Wada T, Niida Y, et al. Novel Fas (CD95/Apo-1) mutation in infants with a lymphoproliferative disorder. *Int Immunol.* 1998;10:195202.

- 148- Risdall RJ, Mc Kenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.
- 149- Wilson ER, Malluh A, Stagno S, Crist WM. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr*. 1981;98:260-262.
- 150- Kikuta H, Sakiyama Y. Etoposide (VP-16) inhibits Epstein-Barr virus determined nuclear antigen (EBNA) synthesis. *Br J Haematol*. 1995;90:971-973.
- 151- Doğan B. Tekrarlayan tonsillit hastalarının tonsil dokularında EBV'nin gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu ile kantitatif tespiti ve serum VCA-IgG titreleri ile korelasyonu (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2005.
- 152- Purtilo DT, De Florio D, Hutt LM, et al. Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *N Engl J Med*. 1977;297:1077-1081
- 153- Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulates signals induced through the coreceptor SLAM. *Nature*. 1998;395:462-469.
- 154- Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Baker SM, Ochs HD. X-linked lymphoproliferative syndromes: Natural history of the immunodeficiency. *J Clin Invest*. 1983;71:1765-1778.
- 155- Migliorati R, Castaldo A, Russo S, et al. Treatment of EBV-induced lymphoproliferative disorder with epipodophyllotoxin VP16-213. *Acta Pediatr*. 1994;83:1322-1325.
- 156- Strauch B, Andrews LL, Siegel N, Miller G. Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by renal transplant recipients and other patients treated with immunosuppressive drugs. *Lancet*. 1974;1:234.
- 157- Martin PJ, Shulman HM, Schubach WH, et al. Fatal EBV associated proliferation of donor B cells following treatment of acute graft-versus-host disease with a murine monoclonal anti-T cell antibody. *Ann Intern Med*. 1984;101:310.

- 158- Haque T, Thomas JA, Falk KI, et al. Transmission of donor EpsteinBarr virus (EBV) in transplant organs causes lymphoproliferative disease in EBV seronegative recipients. *J Gen Virol.* 1996;77:1169-1172.
- 159- Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. The contribution of the EpsteinBarr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer Treat Rev.* 2010 ;36(4):348-53.
- 160- Gulley ML1, Tang W Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev.* 2010 ;23(2):35066.
- 161- Rowe DT, Webber S, Schauer EM, Reyes J, Green M. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in prevention and management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transpl Infect Dis* 2001;3:79-87.
- 162- Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, et al. Use of genemodified virusspecific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation. *Lancet.* 1995;345:9-13.
- 163- Oertel SH, Anagnostopoulos I, Bechstein BO, Liehr H, Riess HB. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the antiCD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:430-432.
- 164- MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet.* 1991;338:969-973.
- 165- Andiman WA, Eastman R, Martin K, et al. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet.* 1985;1390-1393.
- 166- Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. *JAMA.* 1988;259:384-388.
- 167- McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med.* 1995;332:12-18.
- 168- Bağır E. Çocukluk çağı lenfomalarında Epstein-Barr virüs insidansının araştırılması (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009.

- 169- Niedobitek G, Aqathanqqelou A, Herbst H, Whitehead L, Wright DH, Young LS. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: Virus latency, replication and phenotype of EBV infected cells. *J Pathol* 1997;182:151-9.
- 170- David A. Thorley-Lawson. EBV the prototypical human tumor virus just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:251-261.
- 171- Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004;100:1162-70.
- 172- Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, Ooba T, Koike M, Mizutani S. Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* 1993;143:1044-1049.
- 173- Sugawara Y, Mizugaki Y, Uchida T, et al. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in hepatocellular carcinoma tissue: a novel EBV latency characterized by the absence of EBV-encoded small RNA expression. *Virology* 1999;256:196-202.
- 174- Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol.* 2006;21:436-445.
- 175- Icart J, Didier J, Dalenes M, et al. Prospective study of Epstein-Barr virus (EBV) infection during pregnancy. *Biomedicine* 1981;34:160-163.
- 176- Fleisher G, Bologonese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr.* 1984;104:374-379.
- 177- Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med.* 1985;102:1-7.
- 178- Pediatrics. Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (eds). Çeviri editörü, Yurdakök M. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007. Hematopoetik sistem hastalıkları. Kalinyak KA. 686-697.

- 179- D. Ömer, G. Sevinç. Çocukluk Çağında Nötropeniye Yaklaşım. Çocuk Dergisi 12(2):53-59, 2012 doi:10.5222/j.child.2012.053
- 180- Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, Plebani M. Lymphocytes subsets reference values in childhood. Cytometry A. 2015 Jan;87(1):81-5. doi: 10.1002/cyto.a.22520. Epub 2014 Aug 6. PubMed PMID: 25132325
- 181- Frenkel EP. The clinical spectrum of thrombocytosis and thrombocythemia. Am J Med Sci 1991;301:69-80.
- 182- Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, Haferkamp K, Kern MA, Steffen HM, Quasdorff M, Zur Hausen A, Odenthal M, Dienes HP. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. J Hepatol. 2006 May;44(5):879-85. Epub 2006 Mar 7. PubMed PMID: 16554102.
- 183- Dossier C, Sellier-Leclerc AL, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englender M, Madhi F, Charbit M, Ulinski T, Simon T, Jacqz-Aigrain E, Deschênes G. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2014 Dec;29(12):2325-31. doi: 10.1007/s00467-014-2860-1. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24899237.
- 184- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. Jpn J Allergy 1967; 16:178-222.
- 185- Imamoğlu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoğlu A. Acute acalculous cholecystitis in children: Diagnosis and treatment. J Pediatr Surg 2002;37:36-9.
- 186- Cherry JD. Aseptic meningitis and viral meningitis. Feigin RD, Cherry JD, ed. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1998:450-7.
- 187- Evans AS, Niederman JC. Epstein-Barr virus. In Evans AS ed. Viral infections of humans, second edition, New York.1998:265-292
- 188- Carvalho-Queiroz C, Johansson MA, Persson JO, Jörtsö E, Kjerstadius T, Nilsson C, Saghafian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E. Associations between EBV and CMV Seropositivity, Early Exposures, and Gut Microbiota in a Prospective Birth Cohort: A 10-Year Follow-up. Front Pediatr. 2016 Aug

- 31;4:93. doi:10.3389/fped.2016.00093. eCollection 2016. PubMed PMID: 27630978; PubMed Central
- 189- Hjalgrim H, Friborg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 929-59
- 190- Flavell KJ, Biddulph JP, Powell JE, Parkes SE, Redfern D, Weinreb M, et al. South Asian ethnicity and material deprivation increase the risk of Epstein-Barr virus infection in childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001;85:350-6.
- 191- Balfour HH Jr, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis* 2013;208:1286-93.
- 192- Ö7 Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One* 2013;8:e64921.
- 193- Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, et al. (2006) Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathology international* 56: 112–116. 25.
- 194- de-The G, Day NE, Geser A, Lavoue MF, Ho JH, et al. (1975) Seroepidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review. *IARC scientific publications*: 3–16. 26.
- 195- Henle W, Henle G (1976) The sero-epidemiology of Epstein-Barr virus. *Advances in pathobiology*: 5–17.
- 196- Kanegane H, Kanegane C, Yachie A, Miyawaki T, Tosato G. Infectious mononucleosis as a diseases of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39:166-171.
- 197- Chan WC, Chiang AK, Chan KA, Lau AS. Epstein-Barr virus associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis*. 2003;22:974-978.

- 198- González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes*. 2012 Jul 20;5:361. doi: 10.1186/1756-0500-5-361. PubMed PMID: 22818256; PubMed Central PMCID: PMC3413594.
- 199- Çultu-Kantaroglu O, Enfeksiyöz Mononukleoz: 44 vakanın retrospektif analizi (Uzmanlık tezi) Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2006.
- 200- Junkar, A.K., Thomas, E.E., Radcliffe, A., Forsyth, R.B., Davidson, A.G.F., and Rymo, L. 1991. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am. J. Med. Sci.* 302: 220-223.
- 201- Kusahara K, Takabayashi A, Ueda K, Hidaka Y, Minamishima I, Take H, Fujioka K, Imai S, Osato T. Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Microbiol Immunol.* 1997;41(4):309-12. PubMed PMID: 9159404.
- 202- Öztürk B. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda EBV ve CMV antikor prevalansı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 1996.
- 203- Grotto I, Mimouni D, Huerta M, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect* 2003;131:683–9.
- 204- Chen Q, Hu Z, Zhang QH. [Analysis of Epstein Barr virus infection in 761 hospitalized children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013 Mar;15(3):183-6. Chinese. PubMed PMID: 23498758
- 205- Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology.* 2015 Feb 27;4(2):e33. doi: 10.1038/cti.2015.1. eCollection 2015 Feb. Review. PubMed PMID: 25774295; PubMed Central PMCID: PMC4346501.
- 206- Reddy A, Lyall EG, Crawford DH. Epstein-Barr virus and lymphoid interstitial pneumonitis: an association revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:82–3.

- 207- Weigle KA, Sumaya CV, Montiel MM. Changes in T-lymphocyte subsets during childhood Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Immunol* 1983;3:151–5.
- 208- Sumaya CV. Epstein-Barr virus serologic testing: diagnostic indications and interpretations. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:337–42.
- 209- Kılıç A. Yıldız İ. Beka H. Ağaçfıdan A. Ünüvar A. Yanar A. Ünüvar E. Oğuz F. Çocuklarda farklı klinik tablolarla enfeksiyöz mononükleoz: 369 olgunun geriye dönük incelenmesi. *Turk Pediatri Ars* 2012; 47: 187-190 DOI: 10.4274/tpa.1664.
- 210- Huang Y, Wei C, Zheng K, Zhao D. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections. *Virol J*. 2013 Feb 13;10:55. doi: 10.1186/1743-422X-10-55. PubMed PMID: 23406068; PubMed Central PMCID: PMC3598562.
- 211- Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; 75: 1003-1010.
- 212- Wammanda RD, Onazi SO: Ability of mothers to assess the presence of fever in their children: Implication for the treatment of fever under the IMCI guidelines . *Ann Afr Med* 2009, 8(3):173-176.
- 213- Bilal JA. Prevalence and Clinical Characteristics of Primary Epstein-Barr Virus Infection Among Children Presented with Cervical Lymphadenopathy. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jul;9(7):SC08-10. doi: 10.7860/JCDR/2015/13768.6265. Epub 2015 Jul 1. PubMed PMID: 26393180; PubMed Central PMCID: PMC4573012.
- 214- Çağlar M. Balcı YI. Polat A. Cevahir N. Çölgeçen Ş. Enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2014;7(3):210-213.
- 215- Baehner RL, Shuler SE. Infectious mononucleosis in childhood. Clinical expressions, serologic findings, complications, prognosis. *Clin Pediatr* 1967;6:393-399.
- 216- Dommerby H, Stangerup SE, Stangerup M, Hancke S. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning. *J Laryngol Otol*. 1986 May;100(5):573-9. PubMed PMID: 3517206

- 217- Achong, B. G.: EB virus in relation to tumours. *J Clin Pathol* 25, Suppl. 6: 51, 1972.
- 218- Nikoskelainen J, Hannuksela M, Palva T. Antibodies to Epstein-Barr virus and some other herpesviruses in patients with sarcoidosis, pulmonary tuberculosis and erythema nodosum. *Scand J Infect Dis.* 1974;6(3):209-16. PubMed PMID: 4370734.
- 219- Pattengale PK, Smith RW, Perlin E. Atypical lymphocytes in acute infectious mononucleosis. Identification by multiple T and B lymphocyte markers. *N Engl J Med* 1974;291:1145–8.
- 220- Cambaz N. Özkaya E. Sezgin B. Yiğit Ö. Ünver E. Çoşkun Y. Samancı N. Akut Tonsillofarenjitli Çocuklarda Grup A Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonu Sıklığı. *J Curr Pediatri* 2009; 7: 13-17.
- 221- Balton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 2000;83:220± 222.
- 222- TaubJW, WarriertI, HoltkampC, BeardsleyDS, LusherJM. Characterization of auto antibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Haematol.* 1995;48:104± 107.
- 223- Leissinger CA. Platelet kinetics in immune thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2001;8:299± 305.
- 224- Lovache F, VainchenkerW. Thrombocytopenia in HIV infection. *Curr Opin Hematol.* 1994;1:369± 372.
- 225- Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, Niu T. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2013 Sep;18(5):295-9. Doi: 10.1179/1607845413Y.0000000084. Epub 2013 Mar 22. PubMed PMID: 23540727.
- 226- Smalisz-Skrzypczyk K, Romiszewski M, Matysiak M, Demkow U, Pawelec K. The Influence of Primary Cytomegalovirus or Epstein-Barr Virus Infection on the Course of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Adv Exp Med Biol.* 2016;878:83-8. PubMed PMID: 26269027.

- 227- Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: a retrospective study. *J Paediatr Child Health*. 2000 Oct;36(5):445-8. PubMed PMID: 11036798.
- 228- Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:302-9.
- 229- Prassouli A, Panagiotou J, Vakaki M, Giannatou I, Atilakos A, Garoufi A, et al. Acute acalculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg* 2007;42: E11-3.
- 230- Tsakayannis DE, Kozakewich HP, Lillehei CW. Acalculous cholecystitis in children. *J Pediatr Surg* 1996;31:127-30.
- 231- Suchy FJ. Disease of the gallbladder. In: Kliegman RM, ed. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011:1415-6.
- 232- Prassouli A, Panagiotou J, Vakaki M, Giannatou I, Atilakos A, Garoufi A, Papaevangelou V. Acute acalculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg*. 2007 Jan;42(1):E11-3. PubMed PMID: 17208530.
- 233- Aydın Teke T, Tanır G, Özel A, Timur ÖM, Ekşioğlu AS. A case of acute acalculous cholecystitis during the course of reactive Epstein-Barr virus infection. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(6):571-2. PubMed PMID: 24623304.
- 234- Alkhoury F, Diaz D, Hidalgo J. Acute acalculous cholecystitis (AAC) in the pediatric population associated with Epstein-Barr Virus (EBV) infection. Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;11:50-52. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.06.006. Epub 2014 Dec 12. PubMed PMID: 25932972; PubMed Central PMCID: PMC4446661.
- 235- Pawłowska-Kamieniak A, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Gołyska D, Kominek K, Pac-Kozuchowska E. Acute acalculous cholecystitis in a 17-year-old girl with Epstein-Barr virus infection. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(1):54-6. doi: 10.5114/pg.2015.48998. Epub 2015 Feb 10. PubMed PMID: 25960817; PubMed Central PMCID: PMC4411411.
- 236- Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G, Samonis G. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2011

- Feb;22(1):73-6. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.016. Epub 2010 Aug 19. PubMed PMID: 21238898
- 237- Weitzman MD, Ornelles DA (2005) Inactivating intracellular antiviral responses during adenovirus infection. *Oncogene* 24:7686–7696
- 238- Wilkinson DE, Weller SK (2006) Herpes simplex virus type I disrupts the ATR-dependent DNA-damage response during lytic infection. *J Cell Sci* 119:2695–2703
- 239- Sonmez M, Bektas O, Yilmaz M, Durmus A, Akdogan E, Topbas M, Erturk M, Ovali E, Omay SB (2007) The relation of lymphoma and hepatitis B virus/hepatitis C virus infections in the region of east black sea, Turkey. *Tumori* 93:536–539
- 240- Ahmed HG, Osman SI, Ashankyty IM. Incidence of Epstein-Barr virus in pediatric leukemia in the Sudan. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012 Apr;12(2):127-31. Doi:10.1016/j.clml.2011.11.006. Epub 2012 Jan 20. PubMed PMID: 22264774.
- 241- Mahjour SB, Ghaffarpasand F, Fattahi MJ, Ghaderi A, Fotouhi Ghiam A, Karimi M. Seroprevalence of human herpes simplex, hepatitis B and epstein-barr viruses in children with acute lymphoblastic leukemia in southern iran. *Pathol Oncol Res.* 2010 Dec;16(4):579-82. doi: 10.1007/s12253-010-9258-6. Epub 2010 Mar 23. PubMed PMID: 20309661.
- 242- Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010 Jan-Mar;53(1):63-7. Doi: 10.4103/0377-4929.59186. PubMed PMID: 20090225.
- 243- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy* 1967; 16:178-222.
- 244- Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44
- 245- Öztürk E, Yaman E, Öztarhan K, Özdemir PG, Aydoğan G. Kawasaki Hastalığı (Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu): İki Olgu Sunum. *JOPP Derg* 2(2):93-96, 2010.

- 246- Kikuta H, Matsumoto S, Osato T. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn.* 1991 Dec;33(6):765-70. PubMed PMID: 1666245.
- 247- Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(12):908-14. doi: 10.3109/23744235.2015.1082036. Epub 2015 Aug 26. PubMed PMID: 26308113.
- 248- Hocqueloux L, Causse X, Valery A, Jandali JC, Maitre O, Soin C, Buret J, Ouane F, Niang M, Mille C, Prazuck T, Guinard J, Guigon A. The high burden of hospitalizations for primary EBV infection: a 6-year prospective survey in a French hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Nov;21(11):1041.e1-7. Doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.015. Epub 2015 Jul 29. PubMed PMID: 26232536.
- 249- Medović R, Igrutinović Z, Radojević-Marjanović R, Marković S, Rasković Z, Simović A, Tanasković-Nestorović J, Radovanović M, Vuletić B. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srp Arh Celok Lek.* 2016 Jan-Feb;144(1-2):56-62. PubMed PMID: 27276859.

EKLER

Ek-1 Hasta İzlem Formu

Adı- Soyadı:

Protokol No:

Hasta Yaşı:

Başvuru Tarihi:

Cinsiyet:

ERKEK	KIZ
-------	-----

Yakınması:

Boyunda şişlik		Yutma Güçlüğü	
Ateş		Kusma	
Boğaz Ağrısı		İshal	
Öksürük		Diğer	
Döküntü			
Burun Akıntısı			
İştahsızlık			

Fizik Muayene Bulguları:

Lenfadenopati	
Ateş	
Tonsiller Büyüme	
Tonsillit	
Splenomegali	
Hepatomegali	
Hepatosplenomegali	
Döküntü	
Postnazal Akıntı	

Fizik Muayenede Saptanan Lenfadenopati Bölgesi :

Submandibular Bölge	
Submental Bölge	
Ön Servikal Bölge	
Arka Servikal Bölge	
Diğer	

Fizik Muayenede Saptanan Döküntü Tipi:

Maküler	
Makülopapüler	
Peteşi	
Ekimoz	
Diğer	

Laboratuvar Bulguları:

Hemoglobin	
Beyaz Küre Sayısı	
Nötrofil Sayısı	
Lenfosit Sayısı	
Platelet Sayısı	
Sedimentasyon	
CRP	
AST	
ALT	

Mikrobiyolojik Bulgular:

EBV VCA IgM	
EBV VCA IgG	
EBV EBNA IgG	
BOĞAZ KÜLTÜRÜ	

EBV EBNA IgG pozitifleşme süresi :

Servikal Ultrasonografi Bulguları:

Submental Bölge	
Submandibular Bölge	
Ön Servikal Bölge	
Arka Servikal Bölge	
Diğer	

Abdominal Ultrasonografi Bulguları:

Hepatosplenomegali	
Splenomegali	
Hepatomegali	

Organomegali mevcutsa normale boyutlarına dönme süresi:

Komplikasyon

Hematolojik Komplikasyonlar	
Nörolojik Komplikasyonlar	
Dalak Ruptürü	
Kardiyolojik Komplikasyonlar	
Renal Komplikasyonlar	
Hepatik Komplikasyonlar	
Pulmoner Komplikasyonlar	
Ölüm	
Diğer Komplikasyonlar	

Hastaların Takibi

Ayaktan	Yatarak
---------	---------

Hastaların Yatış Süresi:

Hastaların Almakta Olduğu Tedaviler:

Hastaların İyileşme Süresi:

Hastaların İzlem Süresi: