



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT (PRİMER) EBSTEIN BARR VIRUS ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Harun ÇETİNKAYA

Samsun

Haziran-2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT (PRİMER) EBSTEIN BARR VIRUS ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Harun ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Canan ALBAYRAK

Samsun

Haziran-2018

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarıma,
Tüm eğitimim boyunca bana destek olan eşim ve aileme,
Aynı yolda yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu sırasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Canan ALBAYRAK'a şükran duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Saygılarımla...

Dr. Harun ÇETİNKAYA

SAMSUN, Haziran-2018

ÖZET

AKUT (PRİMER) EBSTEIN BARR VIRUS ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Amaç: Çocukluk çağında akut Ebstein Barr Virus(EBV) enfeksiyonu olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve prognozlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne 01 Ocak 2005- 01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran üç ay- 17,5 yaş arası EBV IgM serolojisi (+) olan 1021 hastanın başvuru yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Erkek / kız oranı 1,4 olarak tespit edildi. Primer EBV enfeksiyonu cinsiyete göre normal dağılım göstermekteydi ($p=0,20$). Hastaların ortalama yaşı $6,3 \pm 4,2$ yılı ve % 62,2'si beş yaş altındaydı. Başvuruların ilkbahar ve yaz mevsiminde yoğunlaştığı ancak mevsimlere göre dağılım incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,15$). En sık başvuru şikayeti ateşti (% 41,7). Bunu boyunda beze (% 29,2) ve boğaz ağrısı (% 12,7) takip ediyordu. Lökosit sayıları hastaların % 49,5'inde normal, % 47,3'ünde yüksek ve % 3,2'sinde düşüktü. Vakaların % 32,7'sinde anemi, %55,8'inde lenfositoz, % 17,1'inde monositoz, %12,7'sinde lenfomonositoz, % 9,2'sinde nötropeni, % 11,6'sında trombositopeni ve % 39'unda Downey hücresi tespit edildi. Lenfomonositoz saptanan hastaların % 32,8'ine Enfeksiyöz Mononükleoz(EMN) tanısı konuldu. Hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları cinsiyete göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Yaş gruplarına göre boyunda beze şikayetinin ve hematolojik parametrelerin istatistiksel anlamlı farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Ateş, boyunda beze ve boğaz ağrısının 2-10 yaş grubu çocuklarda daha fazla olduğu, lökositozun beş yaş altı çocuklarda daha fazla olduğu, lökopeninin >10 yaş çocuklarda daha fazla olduğu ve aneminin iki yaş altı çocuklarda daha fazla olduğu tespit edildi. EBV IgM (+)'liği gösteren hastaların primer EBV enfeksiyonuna ilave hastalıklarla (enfeksiyöz, hematolojik, malignite, kollajen doku hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalıkları) da ilişkili olabildiği gösterildi. Hastalardan birine ciddi splenomegali nedeniyle splenektomi yapıldı. Hastalarımızın ikisi solunum arresti nedeniyle, ikisi de yeni tanı Akut Lenfositik Lösemi (ALL) hastalığı ile ex olmuştu.

Sonuç: Çocukların başvuru şikayetlerinde, klinik ve laboratuvar değerlerinde cinsiyete göre anlamlı bir farklılık saptanmazken, klinik şikayetlerin 2-10 yaş grubunda daha iyi ifade edildiği, beyaz küre değerlerinin <5 yaş grubunda daha yüksek seyrettiği, monositoz ve lenfomonositozun da <5 yaş grubunda daha sık görüldüğü, EMN'un ilave ek hastalıklarla beraber seyredebildiği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: ocuk, Enfeksiyöz mononükleoz, Epstein-Barr Virus



Dr. Harun ÇETİNKAYA, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2018

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHILDREN WITH ACUTE (PRIMER) EBSTEIN BARR VIRUS INFECTION

Purpose: To evaluate the demographic features, clinical and laboratory findings and prognosis of patients with acute Epstein Barr Virus (EBV) infection in childhood.

Patients and Methods: Application complaints, clinical and laboratory findings of 1021 patients who referred Ondokuzmayıs University Medicine Faculty, Child Health and Illness Hospital between 01 January 2005 and 01 January 2017 and age between three months and 17,5 years, with positive serology of EBV IgM were determined retrospectively.

Findings: Male / female ratio was found as 1.4. No statistical significant variation about sexuality ($p=0.20$). Mean age of patients were 6.3 years and 62.2 % of them were under five years old. The most referral seasons were spring and summer but no statistical significant seasonal variation ($p=0.15$). The most common complaints were fever (41.7 %), swollen lymph nodes in neck (29.2 %) and sore throat (12.7), respectively. The most common physical examination finding was lymphadenopathy (44.9). Leukocyte count was normal in 52% of the cases, was increased in 45.7% of cases and decreased in 2.3% of cases. Anemia was detected in 32.7% of the cases, lymphocytosis was detected in 55.8% of the cases, monocytosis was detected in 17.1% of the cases, lymphomonocytosis was detected in 12.7% of the cases, neutropenia was detected in 9.2% of the cases, thrombocytopenia was detected in 11.6% of the cases and Downey cells on peripheral blood smear was detected in 39% of the cases. There were no statistical significant differences in sexuality about application complaints, clinical and laboratory findings ($p>0.05$). We found significant results in hematologic findings and swollen lymph nodes in neck between age groups ($p<0.01$). Fever, swollen lymph nodes in neck and sore throat were usually seen between 2-10 years groups. Leukocytosis was more often in child under five years old, leucopenia was more often in child older than 10 years old and anemia was more often in child under two years old. Patients with positive serology of EBV IgM have diagnosed with many diseases (such as infectious,

hematologic, malignant, collagen tissue disease, hepatic and renal diseases) additional infectious mononucleosis. One patient diagnosed with serious splenomegaly was done splenectomy, two of cases with respiratory arrest and two of cases with new diagnosed Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) were exitus.

Results: There were no statistical differences about application complaints, clinical and laboratory findings of the patients in sexuality. The application complaints were better explained between 2-10 years old. Leukocytosis, monocytosis and lymphomonocytosis were more often in child under five years old. And this study was determined us, many diseases may be together with infectious mononucleosis.

Key words: Child, Epstein-Barr virus, Infectious mononucleosis

Dr. Harun ÇETİNKAYA, Speciality Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIWS:	Alice in wonderland sendromu
ALL:	Akut Lenfositik Lösemi
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C reaktif protein
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EA:	Early antijen
EBER:	EBV-encoded RNA
EBNA:	EBV nükleer antijen
EBV:	Epstein Barr Virus
EİYS:	Erişkin immün yetmezlik sendromu
EMN:	Enfeksiyöz Mononukleoz
GBS:	Guillain Barre Sendromu
HHV:	Human Herpes Virüs
HL:	Hodgkin lenfoma
HLH:	Hemofagositik lenfositosis
HS:	Hemofagositik sendrom
HSV:	Herpes simplex virüs
IFN:	Interferon
Ig:	Immünglobulin
IL:	Interlökin
KS:	Kranyal sinir
LAP:	Lenfadenopati
LMP:	Latent membran proteini
MA:	Membranöz antijen
NF-KB:	Nükleer faktör KB
NK:	Natural killer
NSAİ:	Nonsteroid antiinflatuar
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
RNA:	Ribonükleik asit
RT-PZR:	Real time polimeraz zincir reaksiyonu
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences

TGF: Tümör growth faktör

TNF: Tümör nekroz faktör

SY: Üst solunum yolu

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VCA: Viral capsid antijen



İÇİNDEKİLER	IX
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Primer EBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi	2
2.2. Primer EBV Enfeksiyonu Etiyolojisi	3
2.3. Primer EBV Enfeksiyonu Patogenezi	4
2.4. Primer EBV Enfeksiyonu Semptom ve Bulguları	7
2.5. Primer EBV Enfeksiyonu Tanısı	7
2.6. EBV İlişkili Diğer Enfektif Durumlar	9
2.6.1. Kronik Aktif EBV Hastalığı	9
2.6.2. EBV İlişkili Hemofagositik Lenfositik Lenfositik Lenfositik Lenfositik	11
2.7. EBV Enfeksiyonu Komplikasyonları	15
2.7.1. Akut Dakriyosistit	15
2.7.2. Üst Solunum Yolu (ÜSY) Tıkanıklığı	16
2.7.3. Pnömoni	16
2.7.4. Akut Miyokardit	16
2.7.5. Ateroskleroz	17
2.7.6. Trombositopeni	17
2.7.7. Aplastik Anemi	17
2.7.8. Agranülositoz	17
2.7.9. Lenfositik Lenfositik Lenfositik Lenfositik	18
2.7.10. Renal Disfonksiyon	18
2.7.11. Genital Ülser	19
2.7.12. Hepatit	19
2.7.13. Akut Akalkuloz Kolesistit	20

2.7.14. Akut Karaciğer Yetmezliği	20
2.7.15. Dalak Ruptürü	20
2.7.16. 7.Kraniyal Sinir (KS) Paralizisi	21
2.7.17. Guillain-Barre Sendromu (GBS)	21
2.7.18. Ensefalit	21
2.7.19. Alice In Wonderland Sendromu (AIWS)	22
2.7.20. Psikotik Epizod	22
2.7.21. Halsizlik	23
2.7.22. Depresyon	23
2.7.23. Otoimmünite	23
2.7.24. Sinek Isırığına Hipersensitivite	24
2.7.25. Neoplazm	24
2.7.26. X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık	24
2.8. EBV Enfeksiyonu Tedavisi ve Korunma	25
3. HASTALAR VE METOD	27
4. BULGULAR	29
4.1. Hastaların demografik özellikleri	29
4.2. Hastaların Başvurdukları Poliklinikler, Başvuru Zamanı ve Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	30
4.3. Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi	35
4.4. Hastaların Serolojik Sonuçlarının ve PZR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	44
4.5. Hastaların başvuru tanıları	44
4.6. EMN Tanısı Konulan Hastaların Demografik Özellikleri	47
4.7. EMN Tanısı Konulan Hastaların Başvurdukları Poliklinikler, Başvuru Zamanı ve Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	48
4.8. EMN Tanısı Konulan Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi	50

4.9. EMN Tanısı Konulan Hastaların PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	68



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülür. EBV asemptomatik enfeksiyondan, semptomatik enfeksiyona ve hatta fatal enfeksiyona kadar değişen bir hastalık spektrumuna sahiptir (Gershon ve ark., 2006).

Primer EBV enfeksiyonu çocukluk çağında daha sık olmakla beraber bu yaş grubunda çoğunlukla asemptomatik seyreder (Draborg ve ark., 2013). Primer enfeksiyon adölesan dönemde olursa vakaların %30-70'inde B lenfositlerin EBV ile enfekte olması sonucu Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN) gelişir (Carvalho, 1999; Draborg ve ark., 2013).

EBV enfeksiyonunun sık görülmesinin en önemli nedeni, yakın temas ile çok kolay bulaşabilmesidir. Yakın temas ile bulaşın kaynağı enfekte yassı epitel hücrelerini içeren tükürüktür (Öztürk, 1996).

EMN'nin klasik semptomları; farenjit, ateş ve lenfadenopati'dir. EBV'nin neden olduğu EMN'nin tanısında, klasik belirti ve bulguların yanı sıra tanıyı destekleyici hematolojik tetkikler, heterofil antikorlar veya tanı koydurucu özgül EBV antikorlarına yönelik laboratuvar tetkikleri kullanılır.

Primer EBV enfeksiyonunun transplasental yolla fetusta enfeksiyona yol açabildiği, bununla birlikte intrauterin EBV enfeksiyonunun genellikle fetusta ciddi bir zarar oluşturmadığı, ancak nadir de olsa kalp, gözler ve karaciğer ile ilgili hastalıklar oluşturabileceği bildirilmiştir (Avgil ve Ornoy, 2006).

EBV'nin bir diğer önemli özelliği Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, nazofarinks kanseri, mide kanseri, primer santral sinir sistemi tümörleri gibi çeşitli tümörler ile ilişkisinin gösterilmiş olmasıdır (Wakiguchi, 2002).

EMN kendiliğinden düzelen bir hastalık olduğu için genellikle özellikli bir tedavi gerekli değildir. Nadiren hastaya destekleyici tedavi, steroid tedavisi veya antiviral tedavi uygulanması gerekebilir.

Bu retrospektif çalışmada Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne 01 Ocak 2005 - 01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran EBV IgM serolojisi (+) olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve prognozlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

EBV herpes virüs ailesinden bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür ve Human Herpes Virüs-4 (HHV-4) olarak bilinir. Kapsidle çevrili, çift zincirli lineer DNA genomu içerir. EBV'nin genomu büyük olup yaklaşık 100 viral protein kodlar. Bu proteinlerin 72 tanesinin fonksiyonu tanımlanmıştır. Kodlanan proteinler; virüs genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde, viral DNA'nın replikasyonunda, virionun yapısal komponentlerinin oluşturulmasında ve hasta immün cevabının şekillendirilmesinde önemlidir. EBV'nin kapsidi glikoprotein içeren zarla çevrilidir (Draborg ve ark., 2013). EBV'nin major zarf glikoproteini gp350'dir ve B lenfositlerin viral reseptörü olan CD21'e bağlanır. EBV'nin epitelyal hücreleri enfekte etmesi, aktif replikasyon ve virüs üretimi ile sonuçlanır, B lenfositlerini enfekte etmesi ise latent enfeksiyon ile sonuçlanır ve enfekte hücre ölümsüzleşir.

EBV, dünya popülasyonunun yaklaşık %95'inde görülen yaygın bir enfeksiyöz ajandır (Carvalho, 1999; Draborg ve ark., 2013).

Primer EBV enfeksiyonu ilk kez 1880 yılında Rus pediatrist Nil Filatov tarafından idiyopatik adenit (Filatov ve Earle, 1904) olarak isimlendirilen bir sendrom olarak tek bir hastalık şeklinde bildirilmiştir. Sprunt ve Evans (1920), tarafından ise 1920 yılında ateş, servikal lenfadenopati (LAP), farenjit ve atipik büyük periferik kan lenfositleri ile karakterize akut bir enfeksiyöz hastalık olarak isimlendirilmiştir. EBV ile enfekte B lenfositlere cevap olarak ortaya çıkan (Callan ve ark., 1998) aktif CD8 T hücreleri (Callan ve ark., 1996) morfolojik açıdan dikkatlice değerlendirilmiş ve bu hastalık için karakteristik olduğu Downey ve McKinley (1923), tarafından bildirilmiştir. Primer EBV enfeksiyonu, akut hastalığın ciddiyeti, süresi hatta bazı kanserler ve otoimmün hastalıklar gibi uzun dönem komplikasyonlar açısından ciddi bir sağlık sorunudur.

2.1. Primer EBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

EBV, adolesan dönem ile erken erişkinlik döneminde daha sık görülen (Hoagland, 1955; Gershon ve ark., 2006) heterofil pozitif EMN hastalığının sebebi olarak bilinir. EMN sağlıklı kişide gelişen semptomatik, birincil EBV enfeksiyonudur. Küçük çocuklarda ise EBV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir.

Primer EBV enfeksiyonu insidansı 1-6 yaş ve 14-20 yaş arasında pik yapar (Papesh ve Watkins, 2001) ve yılda ortalama 500/100000 oranında görülür (Luzuriaga ve Sullivan, 2010). Dünya genelinde erişkin popülasyonunun % 80-90'ı da EBV için seropozitif bulunur (Papesh ve Watkins, 2001).

Hoogland'ın klinik araştırmalarında EBV enfeksiyonunun öpmeyle geçtiği (Svedmyr ve ark., 1984), adolesanlarda ve genç erişkinler arasında yaygın olduğu bildirilmiş (Hoagland, 1955) ve bu bilgi sonraki yıllarda üniversite öğrencileri arasında yapılan prospektif çalışmalarla doğrulanmıştır (Balfour ve ark., 2013). Bunun yanında primer EBV enfeksiyonu, kan transfüzyonu (Gerber ve ark., 1969), solid organ transplantasyonu (Hanto ve ark., 1981) veya hemopoetik kök hücre transplantasyonu (Shapiro ve ark., 1988) ile de geçebilir. Alfieri ve ark. (1996), özel kan donörlerinde EBV'nin BAMHI-K fragmanındaki ve EBV nükleer antijen (EBNA) 1, 2, 3 proteinlerindeki polimorfizmi kullanarak alıcıda EMN geliştiğini göstermiştir.

Adölesan öncesi çocukların EBV ile temasının nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber ailelerinden veya kardeşlerinden oral sekresyon yoluyla bulaştığı öne sürülmüştür (Sumaya ve Ench, 1986).

EBV geçişi tükürükle olur ve ilk olarak orofarinks ve nazofarinkteki epitelyal hücreleri enfekte eder. Daha sonra alttaki dokulara girer ve B lenfositleri enfekte eder. Primer litik enfeksiyon sonrası EBV, istirahat halindeki hafıza B hücrelerinde periyodik olarak tekrar aktive olacak şekilde uykuda kalabilme yeteneğine sahiptir. Reaktivasyon yeteneği EBV'yi hastaya sabit bir bağışıklık yapar (Draborg ve ark., 2013).

Çocukluk döneminde geçirilen EBV enfeksiyonları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen koşulları, kalabalık yaşam alanları gibi faktörler ile ilişkilidir ve ülkenin gelişmişlik düzeyi hakkında fikir verir (Morris ve Edmunds, 2002; Hjalgrim ve ark., 2007).

2.2. Primer EBV Enfeksiyonu Etiyolojisi

Primer EBV enfeksiyonu ilk kez 1880'li yıllarda bildirilmiş olmasına rağmen etyolojisi 1967'e kadar tam olarak açıklanamamış ve EBV ile EMN arasındaki ilişki de gizemli kalmıştır.

EBV, Epstein ve ark. (1964), tarafından Burkitt lenfoma hücre kültüründe virüsün elektron mikroskobu kullanılarak saptanmasıyla keşfedilmiştir. Epstein bu tespitinin başka bir laboratuarda tekrarlanabileceğini düşünmüş ancak İngiliz virologlar konuya ilgi göstermemiştir (Epstein ve ark., 2005). Bunun üzerine Epstein Burkitt hücrelerini Philadelphia'da Klaus Hummeler'e göndermiştir (Henle ve Henle, 1985). Hummeler'in laboratuvarında maddi yetersizlikler nedeniyle değerlendirilemeyip hücreler yine Philadelphia'daki Henle laboratuvarına götürülmüştür ve burada Epstein'in buluşunun yeni bir herpes virüs olduğu desteklenmiştir (Epstein ve ark., 1965). Sonraki çalışmalar da virüsün özelliklerine yönelik olmuştur.

2.3. Primer EBV Enfeksiyonu Patogenezi

EBV bir Herpes virüsidir. Bilinen tek konağı ve rezervuarı insandır. EBV, B lenfositleri enfekte ettikten sonra, lineer EBV genomu sirküler olur, bir epizom oluşturur ve genom B hücresinde genellikle latent kalır. Latent olarak enfekte B hücrelerinin sadece çok küçük bir yüzdesinde viral replikasyon spontan olarak aktive olur. Primer EBV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 32-49 gün olarak bildirilmiştir (Swedmyr ve ark., 1984). Primer EBV'nin ortalama altı haftalık inkübasyon sürecinde viral replikasyon ilk olarak oral kavitede tespit edilmiştir (Balfour ve ark., 2013). EBV, hem B hücrelerini hem de tonsiller epitelyal hücreleri enfekte eder (Wang ve ark., 1998). Ancak EBV'nin bu hücreler üzerindeki etkisi, viral replikasyonu destekleyen hücre tipine bağlıdır.

EBV enfeksiyonu çoğunlukla oral sekresyonlarla kontak sonucu olur. Virüsün orofarinks epitelindeki replikasyonu ile seropozitif kişilerde virüs tükürikle yayılır. İstirahat halindeki hafıza B lenfositler EBV'nin vücuttaki persistan yeri olarak düşünülmektedir. Virüs inkübasyon periyodu sırasında oral kaviteden periferik kana geçer ancak nasıl ve ne zaman geçtiği ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Bununla birlikte EBV genom kopyaları semptomların başlangıcından iki hafta sonra periferik kanda saptanmıştır. Normal adultlarda, dolaşımdaki EBV ile enfekte B hücreleri milyonda 1-50 hücredir ve bu latent olan enfekte hücre sayısı yıllarca sabit kalabilir. EBV replikasyonu sırasında yaklaşık 100 viral gen ifade olsa da latent enfekte olan B hücrelerinde sadece on gen ifade olur (iki nontranslated ribonükleik asit (RNA), altı nükleer protein, iki membran proteini). Latent hücredeki sınırlandırılmış gen ekspresyonu sitotoksik T lenfositleri tarafından enfekte hücrenin tanınmasını önler.

Primer enfeksiyondan sonra EBV ile enfekte 10^0 - 10^5 kadar sitotoksik T hücresi (CD8 T lenfosit) oluşur. Bu hücreler B lenfositlerin işleyişini kontrol eder. Bu sebeple EBV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir veya nadiren EMN gibi semptomatik olur.

Bazı bireylerde EBV, Natural Killer (NK) hücrelerini ve CD4 T lenfositlerini de enfekte edebilir ve bu durum persistan EBV enfeksiyonuna neden olur. Kronik aktif EBV enfeksiyonlu hastalarda da EBV, primer olarak CD4 T lenfositlerini veya NK hücrelerini enfekte eder (Kasahara ve ark., 2001). Bu hastalar fazla sayıda EBV ve sitomegalovirüs (CMV) spesifik sitotoksik T lenfosit ihtiyacı duyarlar (Sugaya ve ark., 2004) ve bu da kişinin immün sisteminde CD4 T lenfosit ve NK hücre disfonksiyonuna yol açar. Sonuçta da yüksek EBV yükü ve EBV ilişkili CD4 T lenfosit/NK hücre lenfoproliferatif hastalığına yol açar.

EBNA, enfekte B lenfositlerce ilk üretilen, yapısal olmayan bir antijendir. EBV nükleer proteinlerinden EBNA-1; viral DNA'a bağlanır ve EBV genomunun sirküler DNA epizomu olarak B hücresinde devamlılığı sağlar. EBNA-2; latent membran protein-1 (LMP-1) ve LMP-2'nin ekspresyonunu artırır. LMP'ler, virüsün yapısında bulunmayan, enfekte B lenfositlerce üretilen antijenlerdir. Onkogeniteden sorumludur. LMP-1 ve LMP-2; B hücrelerinin büyümesine ve transformasyonuna katkıda bulunur. LMP-1 bir onkogen olarak çalışır. Bu proteinin farelerdeki ekspresyonu B hücre lenfoması ile sonuçlanmıştır. EBNA-3 proteinleri hücresel genlerin ekspresyonunu regüle eden LMP-1'in, hücrelerde B lenfosit yüzey molekülü olan CD40'ın aktif formuna yapısal olarak benzeyen sinyal cevabını indükler. LMP-1; tümör nekroz faktör (TNF) reseptör ilişkili faktörlerden bazılarına bağlanır. Bu aktivasyon, nükleer faktör KB (NF-KB) transkripsiyon faktörünün aktivasyonu, hücresel adezyon molekülleri, sitokin üretimi ve B hücre proliferasyonunda artış ile sonuçlanır. LMP-2; tirozin kinaz fosforilasyonunu bloke ederek latent olarak enfekte hücrelerden EBV reaktivasyonunu önler. Transgenik farelerde LMP-2'nin ekspresyonu nontransforme olmuş B hücrelerinin (normal B hücre reseptör sinyalleri olmadan bile) devamına izin verir. EBV-encoded RNA'nın (EBER) nontranslated tipleri protein kodlamaz, fakat onkogeneze ve apoptoza direnç için önemli olabilir. Diğer bir viral RNA (BARFO), latent olarak enfekte B hücrelerinde belirlenmiştir. Early antijen (EA), enfekte hücrelerde beliren, yapısal olmayan bir antijendir ve fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Viral capsid antijen (VCA),

replikasyon başladıktan sonra, geç litik dönemde sentezlenen, yapısal kapsid antijenidir. Membranöz antijen (MA), yapısal, virüs zarfındaki glikoprotein antijenleridir. Geç litik evrede sentezlenir.

Akut hastalığın başlangıcı hem oral kavitede hem de kanda yüksek viral yük ile belirlenir ve EBV VCA'ya karşı immünglobulin M (IgM) üretilmesiyle anlaşılır (Rigaud ve ark., 2006; Palendira ve ark., 2011). Akut EBV enfeksiyonu, dolaşımda anormal yüksek CD8 T lenfositlerle karakterizedir. Çoğu spesifik EBV antijeni erken fazda CD8 T lenfositler tarafından hedef alınır (Abbott ve ark., 2013). Ancak geç fazda da özellikle EBNA-2 ve EBNA-3'e karşı CD8 T lenfosit cevabı gelişir (Blake ve ark., 2000; Hislop ve ark., 2007). Böylece T lenfosit cevabı hem litik hem de latent enfeksiyona karşı gelişmiş olur.

Oral sekresyon bulaşı



Orofarikste üreme (litik enfeksiyon)



B lenfosit enfeksiyonu



B lenfosit immortalizasyonu (latent enfeksiyon)



Retiküloendotelyal sistem (RES) uyarımı



CD8+T lenfosit aktivasyonu



Enfekte B lenfosit klirensi (şifa)

2.4. Primer EBV Enfeksiyonu Semptom ve Bulguları

Çoğu genç erişkinde primer EBV enfeksiyonu sonrasında EMN gelişir (Balfour ve ark., 2013). Tanı; klinik muayeneye dayanır. EMN'nin iki tipik kliniği mevcuttur. Birincisi ani başlayan boğaz ağrısı, boğaz şişliği ve lenf nodu büyümesi (Gershon ve ark., 2006; Valachis ve Kofteridis, 2012), diğeri ise halsizlik ve yorgunluktur.

EBV enfeksiyonlarında en sık görülen semptom boğaz ağrısı (%95), servikal LAP (%80), halsizlik (%70), üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (%65), baş ağrısı (%50), iştahsızlık (%50), ateş (%47), kas ağrısı (%45) olarak bildirilmiştir (Balfour ve ark., 2013). Çoğu şikayet on günde geçer ancak yorgunluk ve LAP üç hafta devam eder.

Bazı vakalarda, karın ağrısı, hepatomegali, splenomegali, bulantı, kusma, döküntü (penisilin türevi ilaç kullanımı ile sıklığı artmış) ve periorbital ödem görüldüğü de bildirilmiştir (Balfour ve ark., 2005).

EBV enfeksiyonunda laboratuvar bulguları atipik lenfositler ve heterofil antikorların varlığını içerir (Carvalho, 1999). Spesifik antikor testleri sayesinde, klinik bulgular ile EMN olduğu düşünülen vakaların %10-20 kadarında etkenin EBV olmadığı ve mononükleoz benzeri hastalık etkenleri arasında en sık görülen etkenin de CMV olduğu saptanmıştır (Shooley, 2005).

EMN, kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğu için esas olarak destek tedavisiyle tedavi olur (Valachis ve Kofteridis, 2012). Ancak EMN, erken ve geç komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Özellikle X linked lenfoproliferatif sendromlu erkeklerde primer EBV enfeksiyonunun ciddi veya ölümcül EMN ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir (Darteyre ve ark., 2010; Luzuriaga ve Sullivan, 2010).

2.5. Primer EBV Enfeksiyonu Tanısı

EMN tanısı sıklıkla periferik kanda atipik lenfosit varlığı ve pozitif heterofil antikor testi gibi klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Bu yöntem ilk kez Paul ve Bunnell (1932), tarafından tanımlanmış ve standart laboratuvar metodu haline gelmiştir. Bununla birlikte <4y çocukların yaklaşık %40'ı primer EBV enfeksiyonuna heterofil antikor cevabı geliştirmez (Horwitz ve ark., 1981). Bu sebeple sadece heterofil antikorlar ile tanı konulamayabilir. Ayrıca heterofil antikorlar spesifik belirteçler değildir ve başka

enfeksiyon etkenlerinin varlığında, malignansi veya otoimmün hastalık durumunda da mevcut olabilirler (Horwitz ve ark., 1979; Fisher ve Bhalara, 2004). Ayrıca heterofil antikorlar çok uzun süre persistan kalabilirler ve bu sebeple her zaman akut EBV enfeksiyonunun göstergesi olamazlar (Blake ve ark., 1976).

EBV enfeksiyonu tanısı için yapılan çalışmalarda, tanısal metod olarak real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), EBV VCA IgM/IgG ölçümü, EBNA IgM/IgG ölçümü, periferel kanda EBV viral yük ölçümü, nötrofil, lenfosit, monosit ölçümü, C-reaktif protein (CRP) değerleri ve monospot testi üzerinde çalışılmıştır. EBV nükleik asidini analiz etmede üç metod vardır; birincisi, EBV ile enfekte hücrelerin Southern blotlama ile monoklonal incelenmesi, ikincisi EBV ile enfekte hücrelerin tipinin saptanması için EBER in situ hibridizasyonu, üçüncüsü ise, EBV yükünü saptamak için real time PCR. Bu yöntemler içerisinde RT-PCR, tedavinin etkinliğini değerlendirmek açısından tanı sonrasında tekrarı yapılabildiği için özellikle faydalıdır. Hızlı ve basit olduğu için de avantajlıdır. Son zamanlarda reaktivasyonun değerlendirilmesi ve hastalığın daha erken tespit edilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir (Weinberg ve ark., 2004). Son çalışmalar BALF5 genini hedef alan RT-PCR'ın sensitivitesini %100 bulmuştur (Berth ve ark., 2011). Yine benzer bir çalışma BAHM1-W (EBNA-1 geninin bir parçası) bölgesini hedef alan RT-PCR'ı oldukça yüksek duyarlılıkta bulmuştur (Gartner ve Preiksaitis, 2010). RT-PCR yönteminde periferel kandaki mononükleer hücreler, EDTA konulmuş kandan Ficoll-Pague ile ayrıştırılmaktadır. EBV-DNA yükünü monitorize etmek için EBV'nin periferel kandaki lökositlerle ilişkisi çok fazla olduğu için genellikle tüm kan veya polimorfonükleer hücreler kullanılır (Kimura ve ark., 1999; Baldanti ve ark., 2000; Jabs ve ark., 2001). Bununla birlikte bazen, serumda (Kanegane ve ark., 1999; Kimura ve ark., 2000; Berger ve ark., 2001) veya plazmadaki (Yamamoto ve ark., 1995) hücresiz EBV-DNA da viral replikasyon açısından EBV yükünü yansıttığı için incelenmektedir.

En sık kullanılan spesifik antikor testi VCA IgM, VCA IgG ve enzim immunoassay kullanılarak ölçülen EBNA-1 IgG'dir (Balfour ve ark., 2013). EMN hastalarının tümü VCA IgG antikorunu geliştirir (Balfour ve ark., 2013), bu yüzden geçirilmiş EBV enfeksiyonu tanısı için en iyi test budur. Ancak CMV enfeksiyonu ilişkili yanlış (+) sonuçlar da bildirilmiştir (Guerrero-Ramos ve ark., 2014). EBNA-1'e karşı gelişen

antikorlar daha yavaş ortaya çıkar ve hastalık başlangıcından 90 gün sonrasına kadar da oluşmayabilir. Bu sebeple akut hastalık sırasındaki EBNA antikorlarının varlığı akut primer EBV enfeksiyonunu dışlar.

EBV enfeksiyonlarının çok büyük çoğunluğu VCA IgM, VCA IgG ve EBNA IgG ölçümleriyle derecelendirilir. EA IgG antikorları ise akut hastalık sırasında hastaların sadece %60-80'inde bulunduğu için ve sağlıklı bireylerin de %20 kadarında (+) görülebildiği için primer EBV enfeksiyonu için tanısal değildir (Hess, 2004). EBV hastalarında heterofil antikor testleri yapılmasına rağmen hastalık sınıflandırılmamışsa IgG avidite testleri yararlı olabilir (Schubert ve ark., 1998; Nystad ve Myrmel, 2007).

EBV enfeksiyonu ile komplike olmuş vakalar, EBV nükleik asit, EBV spesifik sitotoksik T lenfosit ve virüs ilişkili sitokinler monitorize edilerek analiz edilebilir. Komplike EBV enfeksiyonlu vakalarda genellikle EBV yükü ölçümü kullanılmıştır. Kronik aktif EBV enfeksiyonlu (Kimura ve ark., 1999) ve EBV ilişkili hemofagositik sendromlu (Kimura ve ark., 2002) hastalarda, EBV yükünün fazla olduğu bildirilmiştir.

Erişkin immün yetmezlik sendromu (EIYS) hastaları ve kemik iliği transplant alıcıları gibi immünkompromize bireylerde EBV antikor ölçümü tanı koymak için yeterli değildir. Bu sebeple bu hastalarda EBV yükünün değerlendirilmesinde PCR ile EBV nükleik asidin saptanması ve sayılması çok önemlidir.

2.6. EBV İlişkili Diğer Enfektif Durumlar

2.6.1. Kronik Aktif EBV Hastalığı

Kronik EMN, spesifik T hücre disfonksiyonu olan hastalarda görülür (Tosato ve ark., 1985).

Kronik aktif EBV hastalarında EBV ile enfekte CD4 T hücreleri ve NK hücreleri, CD8 T lenfositlerinden daha fazladır. Bu hastalık anti EBV antikorlarının normalden daha uzun süre yüksek seyretmesiyle, kronik ve tekrarlayıcı EMN benzeri semptomlarla karakterizedir. Bu hastalık için üç esas kriter vardır;

1-Primer EBV enfeksiyonu olarak başlayan ve anormal EBV antikor titreleri ile ilişkili olan (VCA IgG $\geq$ 5120, anti EA $\geq$ 640, anti EBNA $<$ 2), altı aydan uzun süren ciddi hastalık mevcudiyeti.

2-Histolojik olarak interstisyel pnömoni, bazı kemik iliği hücrelerinin hiperplazisi, ileitis, lenfadenit, persistan hepatit veya splenomegali gibi major organ tutulumu delilinin olması.

3-Etkilenen dokularda EBV viral yükünde artış olması.

Bununla birlikte, bazı vakalarda hastalar bu hastalık tablolarını göstermezler ve major organ tutulumu, sadece örümcek ısırığına hipersensitivite veya aşı erüpsiyonları gibi dermatolojik semptomlar şeklinde ortaya çıkar (Ishihara ve ark., 1997; Iwatsuki ve ark., 1999; Tsuge ve ark., 1999).

Yapılan çalışmalarda kronik aktif EBV hastalarının periferik kanında viral yükün fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hayatı tehdit edici semptomları olan hastalarda, orta ciddiyetteki hastalara göre daha fazla viral yük saptanmıştır. EBV yükü, EBV ilişkili hastalığın ciddiyeti ile de ilişkili bulunmuştur (Kimura ve ark., 2003).

Ayrıca kronik aktif EBV'li hastalarda kromozomal aberasyonların olduğu ve kronik aktif EBV'li hastaların yarısından fazlasında EBV monoklonalitesi olduğu görülmüş. Aberasyonların paterni arasında herhangi bir kromozomal özellik bulunamamış. Kromozomal aberasyonlar, NK hücreli kronik aktif EBV hastalarında, T hücreli kronik aktif EBV hastalarına göre daha sık görülmüş. Ayrıca kromozomal aberasyonlu hastalarda daha yüksek malignansi hızı görülmüştür. Bununla birlikte beş yıllık hayatta kalma süresi T hücreli kronik aktif EBV'li kemik iliği transplantasyonu yapılmamış hastalar için $0,41 \pm 0,18$ ve NK hücreli kronik aktif EBV'li hastalar için $0,83 \pm 0,15$ olarak bulunmuştur. Yaşam süresi ayrıca hastalığın başlangıcında hastanın yaşı ile de ilişkili bulunmuştur. Hastalık başlangıcında sekiz yaşından büyük olan hastalarda prognoz anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (Kimura ve ark., 2003).

T hücre tipli ve NK hücre tipli kronik aktif EBV hastaları arasında sitokin üretimi açısından farklılık olduğu gösterilmiştir. Interlökin (IL)-13 seviyelerinin T hücre tipli kronik aktif EBV hastalarına göre NK hücre tipli kronik aktif EBV'li hastalarda anlamlı

olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kimura ve ark., 2005). IL-13, Th2 tip bir sitokindir ve makrofajların sitotoksik fonksiyonunu suprese eder. Interferon (IFN) γ , TNF α ve IL-6'ı inhibe eden IL-10, semptomatik EBV enfeksiyonlu hastalarda yükselmektedir. Ancak bu sitokinin EBV enfeksiyonundaki rolü komplikedir (Vicari ve Trinchieri, 2004). EBV, hücresele IL-10'dan oldukça farklı fonksiyon gösteren homolog bir IL-10 (viral IL-10) bulundurur (Iwatsuki ve ark., 2004). Viral IL-10 ve hücresele IL-10'un çoğu immünsupresif özellikleri benzerdir, ancak bazı immüno stimulator özellikleri (NK hücrelerinin ve sitotoksik T lenfositlerinin aktivasyonundaki artış gibi) yeterli değildir (Vicari ve Trinchieri, 2004). Kronik aktif EBV'li hastalarda viral IL-10 artabilir (Kanegane ve ark., 1997). Bunun yanı sıra IL-10 genindeki allel polimorfizmi, IL-10 üretiminde çeşitliliğe yol açar ve IL-10 seviyesinin değişimi EBV enfeksiyonuna karşı birey immünitesini etkileyebilir (Helminen ve ark., 2001).

Kronik aktif EBV sadece premalign bir durum olmayıp ciddi immün yetmezliklere de neden olabilen bir durumdur. Kronik aktif EBV enfeksiyonunun sağ kalımındaki en önemli faktör yeterli miktarda EBV spesifik sitotoksik T lenfosit bulunmasıdır. Bu sebeple, böyle hastalarda EBV spesifik sitotoksik T lenfosit immün tedavisi önemlidir (Morishima ve Kuzushima, 1998). Bu tedavi immün etkili hücrelerin infüzyonu olarak da bilinir (Heslop ve ark., 1994).

HIV hastalarında sık görülen bir özellik olan bilateral bazal gangliyon kalsifikasyonu, kronik aktif EBV hastalarında da bildirilmiştir (Morita ve ark., 1998). Patogenezinden NK hücre proliferasyonunun ve TNF α 'nın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Morishima ve ark., 2002).

2.6.2. EBV İlişkili Hemofagositik Lenfositosis

EMN'de EBV ile enfekte hücre tipi B lenfositir ve bazı çocuk ve genç erişkinler aşikar EMN göstermesine rağmen çocukluk çağındaki primer EBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Aşikar EMN sıklıkla ciddi komplikasyonlar ile ilişkilidir. Az sayıda bireyde ise primer EBV enfeksiyonu, EBV-ilişkili Hemofagositik Sendrom (HS) şeklinde gelişebilir ve ilk semptomu kronik aktif hepatit olur (Yamamoto ve ark., 1995).

EBV ilişkili HS'lu hastalar, esas olarak CD8 T hücreleri olmak üzere EBV ile enfekte T hücrelerine sahiptirler. EBV ilişkili HS, hastalığın hızlı ilerlemesinde önemli rol

oyunayan $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimiyle karakterizedir. Bu hastalık Siklosporin A ve VP-16 tedavisi alınmadığında yüksek mortalite hızına sahiptir.

EMN, kronik aktif EBV ve lenfoproliferatif hastalık arasında EBV-DNA karşılaştırması yapılmış (Kimura ve ark., 1999) ve EMN'da polimorfonükleer lökositlerdeki (PMNL) ortalama EBV-DNA kopyası $10^{2.2}$, kronik aktif EBV'de $10^{4.1}$ ve lenfoproliferatif hastalıkta $10^{3.7}$ kopya olarak ölçülmüştür. Bu değerler EBV serolojisi (+) bireylere göre oldukça fazladır. EMN'li hastalarda, kronik aktif EBV ve lenfoproliferatif hastalıklı hastalara göre viral yükün daha az olması bireyin immünitesindeki farklılığa bağlı olabilir. EMN'li hastalar virüs spesifik sitotoksik T lenfosit oluşturabilir ve böylece viral yük derece derece azalır.

Primer EBV enfeksiyonu sırasında, EBV ilişkili HS'i EMN'den ayırt etmek önemlidir. EBV ilişkili HS'li hastalardaki EBV yükü EMN'den daha fazla olarak bildirilmiştir (Kimura ve ark., 2000). Ancak bazı EBV ilişkili HS'li hastalarda EBV-DNA 10^2 - 10^3 kopya olarak tespit edilmiştir ki bu değerler EMN'li hastaların ortalama viral yükü kadardır. Bu hastalarda PMNL'deki EBV-DNA da anlamlı olarak yüksektir ve bu farklılık her iki hastalığın ayırıcı tanısında değerli bir belirteç olarak kullanılabilir (Kimura ve ark., 2002).

EBV ilişkili HS tablosu, immun supresif tedavi alınmadığında çok hızlı ilerleyip hayatı tehdit eden bir hastalık haline gelebilir. EBV ile enfekte T hücrelerinin hiperaktivasyonu, buna müteakip makrofajların da aktivasyonuna yol açar. EBV ile enfekte hücreler genellikle CD8 T lenfositlerdir ancak bazen CD4 T lenfositler veya her ikisi birden de enfekte olmuş olabilir (Kasahara ve Yachie, 2002). EBV ile enfekte hücre tipi ve yüksek EBV viral yükü, EBV ilişkili HS için esas göstergeler olarak düşünülür.

EBV ilişkili HS'daki sitokin profili, kronik aktif hepatitten oldukça farklı olabilir (Ohga ve ark., 2002; Kimura ve ark., 2005).

Virüsle aktive olmuş hücreler çok fazla miktarda sitokin üretimine neden olabilir. Bu fazla sitokin üretimi de koagülopatiyeye ve multipl organ yetmezliğine neden olur ki her iki tablo da çok hızlı ilerleyen bir süreçtir. Sitokinler arasında Th1 tip sitokinler (IL-12,

IL-2, IFN γ , IL-18) daha fazla yükselirken, IL-1 baskılanır (Osugi ve ark., 1997; Ohga ve ark., 2002). IFN γ ve TNF α , makrofaj aktivasyonunda ve EBV enfeksiyonuna karşı bireyin immün direncinde major rol oynar. Ancak EBV, bu sitokinlerin antiviral fonksiyonundan kaçınmak için bazı mekanizmalar geliştirmiştir. Mesela, EBV, NK hücrelerini enfekte ettiği zaman IFN γ , EBV ile enfekte hücreleri apoptozdan korur (Mizuno ve ark., 1999). Ayrıca TNF α erken proteini BZLF1, TNF α ilişkili sinyali inhibe eder ve TNF reseptör 1'in down regülasyonu ile apoptoz yapar (Morrison ve ark., 2004).

EBV enfeksiyonunda üretilen bu inflamatuvar sitokinler karaciğer disfonksiyonu ile ilişkilidir. TNF α 'nın kendisi de karaciğer disfonksiyonuna neden olabilir (Garcia-Ruiz ve ark., 2003) ancak Fas-ligand çoğunlukla EBV ilişkili karaciğer disfonksiyonunu etkiler (Kimura ve ark., 2001). Ciddi hepatitli bir vakanın karaciğer biyopsisinde EBV (+) CD8 hücre infiltrasyonu olduğu ve hepatosit bulunmadığı görülmüş. Hepatositlerin Fas antijeni saldırdığı, EBV enfekte lenfositlerin de Fas ligand salınımı yaptığı görülmüştür (Kimura ve ark., 2001).

Yine EBV ilişkili HS'de aktive makrofajlarca üretilen IL-18'in arttığı ve bunun hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (Takada ve ark., 1999).

EBV ilişkili HS'nin erken fazında, EBV CD8 hücrelerini enfekte eder, ancak EBV spesifik CD8'in sitotoksik T lenfositlerce nasıl bir rolü olduğu henüz bilinmemektedir. MHC: peptit tetramer yöntemi gelecekte bu rolün anlaşılmasına yardımcı olabilir (Yamashita ve ark., 2005).

EBV ilişkili hemofagositik sendrom ve Kronik aktif EBV hastalığındaki sitokin profilleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. EBV ilişkili HS ve Kronik aktif EBV hastalığının sitokin profili

	EBV ilişkili HS	Kronik aktif EBV
Th1		
IL-12	Artış	Azalma
IL-18	Artış	Artış
TNF α	Artış	Artış
IFN γ	Artış	Artış
Th2		
IL-10	Artış	Artış (T>NK)
IL-4	Azalma	Azalma
IL-13	?	Artış (T<NK)
Diğer		
Tümör growth faktör (TGF) β	?	Artış
Viral IL-10	?	Artış

EMN, EBV ilişkili HS ve Kronik aktif EBV hastalığı arasındaki farklılıklar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. EMN, HS ve Kronik aktif EBV arasındaki farklılıklar

EMN	HS	Kronik aktif EBV
B lenfosit	T lenfosit (CD8>CD4)	T lenfosit (CD4/NK)
Başlangıçta EBV yükü: 10^{2-3} kopya/ug/DNA(PMNL)	EBV yükü genellikle $\geq 10^{3-6}$ Ancak bazen EMN ile aynı seviyede	EBV yükü 10^4 kopya
EBV yükü, EBV sitotoksik T lenfositlerinin normal artışından sonra 4-5 hafta içinde gözden kaybolur	EBV yükü derece derece azalır. Ama remisyondan üç ay sonra bile saptanabilir	Yetersiz sitotoksik T lenfosit nedeniyle EBV yükü azalmaz
	IFN γ , TNF α , IL-10, IL-12’nin aşırı üretimi sitokin fırtınası olarak isimlendirilir ve hastalığın sürecini hızlandırır.	

EBV ilişkili hastalıklarda viral gen ekspresyonu değişkenlik gösterir (Tablo 3).

Tablo 3. EBV ilişkili hastalıklardaki viral gen ekspresyonu

		EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	EBER	Hastalık
Tip 1	+	-	-	-	-	-	+	Burkit lenfoma
latensi								
Tip 2	+	-	-	+	+	+	+	Nazofaringeal
latensi								karsinom, Hodgkin
								lenfoma, periferik
								T hücre lenfoma
Tip 3	+	+	+	+	+	+	+	Lenfoproliferatif
latensi								hastalık, X-linked
								lenfoproliferatif
								hastalık, EMN
Diğer	+/-	-	-	-	+	+	+	Sağlıklı birey

2.7. EBV Enfeksiyonu Komplikasyonları

Primer EBV enfeksiyonunun akut fazında ciddi komplikasyonlar nadirdir. Hastaların %1'inden azında orofaringeal inflamasyona bağlı havayolu tıkanıklığı, streptokokal farenjit, meningoensefalit, hemolitik anemi ve trombositopeni ortaya çıkar (White ve Karofsky, 1985; Connelly ve DeWitt, 1994; Jenson, 2000). Splenik rüptür, hastaların %1'inden azında ciddi komplikasyon olarak ve genellikle atletlerde ortaya çıkar (Hoagland ve Henson, 1957). Bunun nedeni atletlerin hastalıktan üç hafta sonra da spora devam etmeleri olarak değerlendirilmiştir. EBV ilişkili komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

2.7.1. Akut Dakriyosistit: Medial kantale alanda ağrılı palpabl kitle ile karakterize ve genellikle ateşin eşlik ettiği nadir bir EMN komplikasyonudur (Ghauri ve ark., 2011). Geçici nasolakrimal kanal tıkanıklığı sonucunda gelişen nasal epitelyal ödem ve lenfoid hiperplazi nedeniyle olduğu düşünülür. Respiratuar patojenler tarafından lakrimal kesenin kolonizasyonu akut dakriyosistite yol açar. Daha küçük

nasal anatomi nedeniyle çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Antibiyotik tedavisi gerekir bazen de lakrimal kese absesinin drenajı gerekebilir.

2.7.2. Üst Solunum Yolu (ÜSY) Tıkanıklığı: ÜSY tıkanıklığı, EMN'un yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Anlamlı havayolu tıkanıklığı, vakaların yaklaşık %1-3,5'da olur (Glynn ve ark., 2007). EMN, Waldeyer halkasının inflamasyonuna, farinx ve epiglottisin ödemine ve havayolunda psödomembran formasyonuna neden olur. Ciddi ÜSY tıkanıklığı işaretleri, hastalığın ilk aşamalarında sıklıkla olmaz. Odinofaji, servikal lenfadenopati ve solunum sıkıntısı varlığında şüphelenilmelidir.

Hastalar kortikosteroidle tedavi edilebilir ve ciddi vakalarda, akut tonsillektomi, endotrakeal entübasyon veya trakeotomi havayolu güvenliği için gerekebilir.

2.7.3. Pnömoni: Çocuklarda EMN vakalarının %5-10'da pulmoner tutulum saptanmıştır. Ciddi semptomatik akciğer enfeksiyonları daha çok immünsuprese bireylerde bildirilmiştir. Patofizyolojik mekanizma akut EMN sırasında Akciğer'i infiltre eden EBV ile enfekte lenfositler nedeniyle olur. Ancak pulmoner tutulumun akciğerin doğrudan viral invazyonu sonucu mu yoksa virüse karşı immünolojik reaksiyon mu olduğu bilinmemektedir. EBV'nin ko-patojen olarak rol aldığı ve enfeksiyona yatkınlık yapan immünsupresyon oluşturduğu düşünülmektedir (Miron ve ark., 2002).

2.7.4. Akut Miyokardit: Son 60 yıl içerisinde EMN'den kalp komplikasyonu bildirilen birkaç rapor olmakla beraber (Sabbatani ve ark., 2012) viral miyokarditte EBV'nin prevalansı %1'den daha az bulunmuştur (Miron ve ark., 2002). EBV ve CMV özellikle kalp transplantasyonu sonrasında bu tabloyla ilişkilidir (Andreoletti ve ark., 2009).

Patofizyolojik süreç üç fazdan oluşmaktadır. İlk faz sırasında kardiyomiyopati derivelerinin virüs ilişkili lizisle doğrudan veya proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla immün cevap kaynaklı dolaylı yıkımı olur. İkinci faz sırasında T hücreleri, viral antijeni yakalar ve enfekte kardiyak hücrelerini sitokin/perforin salınımı yoluyla harap eder. Son fazda hasarlı miyositler ventrikül dilatasyonu ve kalp yetmezliğine neden olan diffüz fibrozis ile yer değiştirir (Andreoletti ve ark., 2009).

2.7.5. Ateroskleroz: EBV'nin ateroskleroz patogeneziindeki rolü, EBV DNA'nın sıklıkla ateromatöz plaklarda bulunmasına dayanmaktadır. Ancak, ateromda EBV DNA varlığı %12-80 arasındadır, bu yüzden bu bulguların detaylı araştırılması gerekir (Kutikhin ve ark., 2013).

2.7.6. Trombositopeni: Hastalığın akut fazında komplike olmamış vakaların %25-50'sinde hafif trombositopeni olur. Nadiren hastalarda trombositopeni sekiz hafta veya daha uzun süre devam eder. Buna karşılık ciddi trombositopeni nadirdir. EBV ilişkili ciddi trombositopeni nadir olmasına rağmen, hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Bu komplikasyon akut EBV enfeksiyonlu herhangi bir hastada düşünülebilir ve mukozal/cilt kanamasıyla gelir (Pipp ve ark., 1997).

Trombositopeninin patofizyolojisinde, viral ajan ve trombosit bağlantısına cevap olarak trombosit hasarlayan aglütinin varlığı öne sürülmüştür. Diğer olası mekanizmalar ise enfeksiyöz ajandan dolayı vasküler hasar ve dalakta ve RES'de antikor oluşumu veya hipersplenizm olarak bildirilmiştir (Walter ve ark., 2002).

2.7.7. Aplastik Anemi: Primer EBV enfeksiyonu veya EBV enfeksiyonu reaktivasyonunu takiben aplastik anemi, literatürde 24 vakada bildirilmiş. Bazı aplastik anemi vakaları da idyopatik olarak bulunmuştur (Khan ve ark., 2013).

EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin, otolog kemik iliğinin hemopoetik hücre gelişimini engelleyen T supresör hücrelerin oligoklonal genişlemesini provoke ettiği düşünülmektedir. EBV ilişkili aplastik anemi ve idyopatik aplastik anemi benzer prognoz gösterir (Khan ve ark., 2013).

2.7.8. Agranülositoz: EMN hastalığının ilk haftasında hafif nötropeni yaygın bir durumdur. Ancak EMN sonrası agranülositoz veya ciddi nötropeni çok nadirdir. Sadece 29 vakada bildirilmiştir (Yokoyama ve ark., 2013).

EMN sonrası gelişen agranülositozun, EBV'nin direk etkisinin sonucunda veya myeloid hücrelerin antikor ilişkili periferik harabiyetinin sonucunda, kemik iliğindeki myeloid hücrelerinin üretiminde veya matürasyonunda azalma yaptığı düşünülür. Bu kişilerin kemik iliğinde matür myeloid hücreler bulunamadığı için myeloid hücrelerinin matürasyonunun durması hipotezi ön plandadır (Yokoyama ve ark., 2013).

2.7.9. Lenfohistiyositoz: Sitotoksik T lenfositlerin ve NK hücrelerinin disfonksiyonu ile ortaya çıkan hayati tehdit eden bir hastalık olan hemofagositik sendrom (HS) veya hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) nadirdir (Maakaroun ve ark., 2010). HLH insidansı 800,000 hastada bir hastada bulunmuştur, bunların yarısı EBV ile ilişkilidir. EBV ilişkili HLH infantlarda, çocuklarda ve adultlarda gözlenmiştir, ancak vakaların %80'i 1-14 yaş arasındaki çocuklarda ortaya çıkmıştır. HS, primer (altta yatan bir genetik defekt nedeniyle) veya sekonder (malignansi, otoimmün hastalık-makrofaj aktivasyon sendromu- veya enfeksiyonlarla ilişkili) olabilir. Enfeksiyöz ajanlar içerisinde en yaygın etken EBV olmak üzere, esas olarak herpes virüs ailesi suçlanmaktadır (Luzuriaga ve Sullivan, 2010).

Patogeneizde hemofagositoz sonrası histiyositlerin aktivasyonuna neden olan, sitokin salınımında artışa yol açan T hücresi ve NK hücresi bozukluğunun etkili olduğu düşünülmektedir. RES'in histiyositik infiltrasyonu, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve sıklıkla multipl organ disfonksiyonuna yol açan pansitopeniye neden olur (Maakaroun ve ark., 2010).

2.7.10. Renal Disfonksiyon: EBV enfeksiyonunun renal tutulumu, mikroskopik hematüriden, hafif proteinüri ve akut renal yetmezliğe kadar değişik tablolar ile kendini gösterir (Araya ve ark., 2006). EMN'de renal disfonksiyon nadirdir, sıklıkla kendini sınırlar ve nadiren renal fonksiyonda yetmezlikle ilişkilidir. Hafif renal tutulum, EMN'li hastalarda %16 oranında görülürken ciddi renal yetmezlik daha nadir görülmektedir (Verma ve ark., 2002).

Azotemi yalnızca sekiz vakada bildirilmişken, hematüri %2 ve proteinüri %18 EMN vakasında bildirilmiştir. İnterstisyel nefrit en yaygın histolojik anormalliktir. EBV'nin IgA nefropatisinin patogenezinde hayati bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bazı vakalarda, nefrotik sendrom, hemolitik üremik sendrom, hepatorenal sendrom ve rabdomiyolizis geliştiği de bildirilmiştir (Araya ve ark., 2006). Daha nadiren, akut renal yetmezlik rabdomiyolizis ve interstisyel nefrit ile ilişkili bulunmuştur (Verma ve ark., 2002).

Membranöz nefropatinin uzun süreli sistemik viral proliferasyonun ve persistan antijeneminin sonucu olarak ciddi immün yetmezlikli EMN hastalarında olduğu ve

böylece böbrekte immün kompleks birikimine neden olduğu bildirilmiştir (Verma ve ark., 2002).

Hastalar akut renal yetmezlikle geldiğinde özellikle ateş, hemolitik anemi, hepatit ve trombositopeni gibi diğer özellikler de mevcutsa EMN olasılığının düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (Araya ve ark., 2006).

2.7.11. Genital Ülser: Genital ülserasyon primer EBV enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Avusturyalı dermatolog Lipschütz tarafından ateş, genital ülserasyon, lenfadenomegali ile karakterize akut bir hastalık olarak ilk kez 1913 yılında genç bir kadında tanımlanmıştır ve Lipschütz'ün ülseri olarak isimlendirilmiştir. Bugün de EBV enfeksiyonuna atfedilmiştir (Halvorsen ve ark., 2006). Çoğunluğu kadınları oluşturan 41 vaka bildirilmiştir (Leigh ve Nyirjesy, 2009; Sardy ve ark., 2011; Jerdan ve ark., 2013).

Hastalarda 0,3-4 cm boyutlarında olabilen bir veya birkaç geniş ülser tespit edilmiştir (Crum, 2006). EBV ilişkili ülserler çoğunlukla düzensiz sınırlar gösteren oldukça derin ve nekrotik ülserlerdir, ağrı ve üriner semptomlara neden olur. Esas iyileşme süresi 18 gündür (Halvorsen ve ark., 2006).

EBV ilişkili genital ülserlerin; EBV enfeksiyonunun akut fazında, tip 3 hipersensitivite reaksiyonu ile immünkompleks üretimi sonucunda, viral ajanlara inflamatuvar cevapla birlikte vulvar keratinositlerdeki EBV replikasyonundan kaynaklanan sitoliz ve apoptoz sonucunda olabildiği ileri sürülmüştür (Sardy ve ark., 2011). EBV, kadın genital sisteminin herhangi bir yerinde bulunabilir.

2.7.12. Hepatit: Hafif karaciğer disfonksiyonuyla giden kolestatik hepatit, primer EBV enfeksiyonlu hastaların %90'dan fazlasında bildirilmiştir. Ancak ciddi karaciğer disfonksiyonu veya safra kesesi tutulumu nadir olarak bildirilmiştir (Arya ve ark., 2010). Primer EBV enfeksiyonu hafif derece ve kendini sınırlayan, klinik önemi olmayan hepatite yol açabilir. Sarılık, vakaların %5-10'unda görülebilir. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları hastalık sürecinde sıklıkla ortaya çıkar ve 2-6 hafta içerisinde düzelir (Arya ve ark., 2010).

2.7.13. Akut Akalkuloz Kolesistit: Primer EBV enfeksiyonu ile beraber 11 akut akalkuloz kolesistit vakası bildirilmiştir ve bunların 10 tanesinin çocuk ve genç erişkinler olduğu gösterilmiştir (Crum, 2006).

Patogeneizde safra kesesi stazı yer almaktadır. Patogeneizde, safra viskozitesinde artış, safra kesesi duvar iskemisi ve eikozanoidler gibi proinflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır. Safra kesesi duvarı kalınlaşması ve safra çamuru formasyonu viral hepatit sürecinde ortaya çıkabilir. Safra kesesi hidropsu EMN sırasında sıklıkla oluşur. Safra kesesi duvarındaki kalınlık artışının, EBV ile kese mukozasının direk invazyonu sonucunda mı yoksa EBV ilişkili kolestazın irritasyonu sonucunda mı veya her ikisinin sebebiyle mi olduğu tam anlaşılamamıştır (Crum, 2006).

2.7.14. Akut Karaciğer Yetmezliği: Genç erişkinlerde akut EBV enfeksiyonu, akut karaciğer yetmezliğinin nadir bir nedenidir. Ancak çocuklar ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur. 1887 hastadan oluşan bir kohort çalışması EBV'nin akut karaciğer yetmezliği vakalarının sadece %0,21'inden sorumlu olduğunu göstermiştir. Çoğu vaka transplantasyon sonrası ortaya çıkar ve immünyetmezlik sendromlarıyla ilişkilidir (Mellinger ve ark., 2014). EBV her yerde bulunabilen bir virüs olduğu için ve spesifik bir tedavisi olmadığı için, karaciğer transplantasyonu öncesinde EBV(-) olan bir çocuk, EBV(+) bir adult karaciğeri ile enfekte olmak açısından ciddi bir risk taşır (Kelly, 2008). EBV ilişkili akut karaciğer yetmezliğinin patofizyolojisinde, EBV antijenlerine jeneralize host immün cevabının mı yoksa viral replikasyon artışının mı rol aldığı tam olarak bilinmemektedir (Mellinger ve ark., 2014).

2.7.15. Dalak Rüptürü: Splenomegali, EMN'nin ve diğer enfeksiyöz durumların yaygın bir komplikasyonudur. Sıklıkla kendini sınırlar. Bununla birlikte, spontan dalak rüptürü EMN'nin nadir bir komplikasyonudur. Yaklaşık olarak EMN vakalarının %0,1-0,5'inde görülmüştür (Stephenson ve DuBois, 2007). Bildirilen çoğu vaka EMN tanısı konulduktan sonra 3 hafta içerisinde olmuştur, ancak rüptür yedi hafta sonra bile ortaya çıkabilir (Luzuriaga ve Sullivan, 2010).

EBV enfeksiyonunun, atipik lenfoid hücreler ve lenfositlerle dalağın iskeletine zarar verdiğine inanılır. Bu infiltrasyon dalağın fibröz destek dokusunu zayıflatır ve dalak kapsülü daha ince hale gelerek rüptürü kolaylaştırır. Rüptür, minor bir travmayla veya

spontan olarak gerçekleşebilir. Spontan rüptürün, hem Valsalva manevrasıyla portal venöz basınçta akut bir artış hem de abdominal duvar veya diyafram kontraksiyonu ile büyümüş dalağın baskıya uğraması sonucu ortaya çıkabildiği öne sürülmüştür (Stephenson ve DuBois, 2007).

Çoğu vakada hematoma tamamen rezolüsyonunun dört hafta ile bir yıl arasında gerçekleştiği bildirilmiştir. Parankimal bozukluk sonrasında bile dalağın fonksiyonunu tam olarak yerine getirebildiğini destekleyen deliller mevcuttur. Bu yüzden stabil bir travma hastasında, EMN esnasında dalak rüptürünün operasyonsuz tedavi edilmesi, splenektomi sonrasındaki olası riskler düşünüldüğünde bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (Stephenson ve DuBois, 2007).

2.7.16. 7.Kraniyal Sinir (KS) Paralizi: EBV ilişkili 7.KS paralizi olan sadece 14 vaka bildirilmiştir. Bilateral 7.KS paralizi insidansı, fasyal paralizi hastaları arasında %0,3-2 oranında olmasına rağmen, EBV ilişkili vakaların %36'sı bilateral olarak bildirilmiş. EBV kaynaklı otomastoidit, fasyal sinir enfeksiyonuna dönüşerek bu tip bir fasyal paralizi yapabilir. Bu şekilde 2-3 vaka bildirilmiştir. Bir diğer olası açıklama, direk viral invazyon veya santral sinir sistemi tarafından EBV'e immünolojik cevaptır. Bu hastaların ortalama yaşı, EBV ilişkili olmayan 7.KS paralizi hastalarıyla karşılaştırıldığında oldukça küçüktür. Bu çocukluk çağında EBV enfeksiyonunun artmış insidansı ile açıklanabilir (Terada ve ark., 2004).

EBV enfeksiyonunun sistemik semptomları olmasa bile, özellikle bilateral 7.KS paralizi hastalarında EBV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Bu hastalar herhangi bir özel tedavi gerektirmezler (Coddington ve ark., 2010).

2.7.17. Guillain-Barre Sendromu (GBS): 1947'den beri GBS ile gelen birkaç EBV enfeksiyonu hastası bildirilmiştir. GBS vakalarının %10'undan EBV'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. EBV enfeksiyonunu takiben iki ay içerisinde GBS riskinin 20 kat fazla olduğuna inanılmaktadır (Tam ve ark., 2007).

2.7.18. Ensefalit: EBV ensefalitinin insidansı %0,5'den daha azdır, ancak EMN'li hospitalize çocuklar arasında %7,3'e yükselebilir (Doja ve ark., 2006). Bu vakaların %0,1-1'inde ölüm meydana gelir (Carvalho, 1999). EBV ensefaliti sıklıkla konfüzyon, bilinç seviyesinde azalma, ateş ve epileptik nöbetlerle ortaya çıkar. EBV

ensefaliti bulguları, EMN semptomlarından önce, aynı anda veya sonra ortaya çıkabilir (Abul-Kasım ve ark., 2009). Bununla birlikte EBV ensefalitli çoğu hasta tipik EMN semptomları göstermez. Bu yüzden EBV, akut çocukluk çağı ensefalitlerinin olası bir sebebi olarak düşünülebilir (Doja ve ark., 2006). EBV ensefaliti tamamen iyileşebilirken ölüm ile sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir (Abul-Kasım ve ark., 2009).

EBV ensefaliti, santral sinir sisteminde en sık serebellum, serebral hemisferler ve bazal gangliyonlarda tutulum gösterir. İzole beyin hücresi tutulumu gösterenler, yüksek mortalite oranı ile karakterize iken, izole kortikal ve spinal kord tutulumu mükemmel prognoz ile ilişkilidir (Abul-Kasım ve ark., 2009).

EBV kaynaklı nörolojik hasardan immunolojik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmüştür (Doja ve ark., 2006).

2.7.19. Alice In Wonderland Sendromu (AIWS): AIWS, metamorfopsi, hastanın vücudunun boyut ve şeklinde bozulma gibi somatosensorial değişiklikler ile boyut, mesafe, yapı, renk veya nesnelerin uzaysal ilişkisindeki ilüzyonel değişiklik ile karakterizedir (Asensio-Sanchez, 2014).

AIWS, primer olarak epilepsi, migren veya ilaç bağımlıları gibi hastalarda tanımlanmıştır ve nadiren de EBV'li ve diğer viral enfeksiyonlu hastalarla ilişkilidir (Asensio-Sanchez, 2014). EBV'e sekonder AIWS'li iki adolesan, bir tane dokuz aylık erkek ve yedi yaşında kız olmak üzere EBV ensefalopatili dört vaka bildirilmiştir (Lahat ve ark., 1990; Fine, 2013).

Metamorfopsi, başlangıçta veya tüm klinik bulgu ve şikayetlerin iyileşmesiyle ortaya çıkar. Görsel ilüzyonun süresi iki hafta ve yedi ay arasında değişmektedir. Bildirilen vakaların tümü tamamen iyileşme ile sonuçlanmıştır (Asensio-Sanchez, 2014).

Görsel bozukluklar EMN'un klasik semptomlarını gösterirse veya EMN subklinik bir süreci takip ederse, AIWS tanısı komplike olabilir (Cinbis ve Aysun, 1992). Bu yüzden AIWS semptomları ile başvuran hastalarda EBV enfeksiyonundan da şüphelenmek gerekir (Asensio-Sanchez, 2014).

2.7.20. Psikotik Epizod: Bazı çalışmalar, erken yaşta görülen EBV enfeksiyonu ile adult şizofreni arasında ilişki saptamıştır. EBV, herpes virüs ailesinin bir üyesi

olduğu için nörotrofik enfeksiyöz ajan olarak bilinmektedir. İnsan beyni, çocukluk ve erken adölesan boyunca gelişmeye devam eder, bu yüzden bu süreç esnasında özellikle de nörotrofik ajanlar ile gelişen enfeksiyon, nörolojik anormallik riskini artırma potansiyeline sahiptir (Khandaker ve ark., 2014).

Patogeneze immün sistem aktivasyonu sonucu beyni etkileyen inflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Erken yaş enfeksiyonları mikroglialar için zararlıdır. Genetik psikotik geçmiş ve enfeksiyona yatkınlık arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (Khandaker ve ark., 2014).

2.7.21. Halsizlik: Yapılan çalışmalar EMN ve postenfeksiyöz yorgunluğun birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Huang ve ark., 2010). Diğer viral enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında post EMN halsizliğinin prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Ancak EMN sonrasında gelişen halsizlik, herhangi bir viral enfeksiyonun sekeli olarak düşünüldüğü için kayıtlara geçmemektedir. Halsizlik subjektif bir semptomdur ve bu yüzden hastalığın özelliği olarak değerlendirmek zordur. Post EMN halsizlik için olası risk faktörleri; kadın cinsiyet, hastalık öncesi duygu durum bozukluğu, fiziksel sağlık eksikliği ve hareketsizlik olarak bildirilmiştir (Petersen ve ark., 2006).

2.7.22. Depresyon: Enfeksiyöz ajanlar ve depresyon arasındaki ilişki tartışmalıdır. Erken klinik çalışmalar herpes simplex virüs (HSV) ve EBV'e karşı gelişen antikor titrelerindeki artışın depresyonla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır. Sonuçlar bu konuya açıklık getirmek için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2014).

2.7.23. Otoimmünite: Odumade ve ark. (2011), hem semptomatik hem de asemptomatik EBV enfeksiyonunun otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sistemik otoimmün hastalıklar için major çevresel risk faktörü enfeksiyonlardır (Draborg ve ark., 2013). EBV'nin, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, inflamatuvar kemik hastalığı, otoimmün tiroidit, insülin bağımlı diyabetes mellitus, Sjögren sendromu, otoimmün karaciğer hastalığı, sistemik skleroz ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir

(Handel ve ark., 2010; Lossius ve ark., 2012). Patogenezinde ise B hücre, T hücre ve antikorlarla çapraz reaksiyon gösteren kendi antijenlerimiz arasındaki yapısal benzerlikler yer almaktadır (Lossius ve ark., 2012).

2.7.24. Sinek Isırığına Hipersensitivite: Bu hastalık çoğunlukla Japon çocuklarda ortaya çıkar. Japonyada 50'den fazla vaka bildirilmiştir. Bu tablo, bül, eritem, skar ve ülserasyon gibi lokal deri semptomları ve lenfadenopati, yüksek ateş ve hepatosplenomegali gibi sistemik semptomlar ile kendini gösterir (Asada, 2007).

Hipersensitivite gösteren hastalarda, sinek tükrük bezi salgısına karşı CD4 T lenfosit üretimi olur. Bu T lenfositler, NK hücrelerinde latent EBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olur. Hipersensitivite gösteren hastalardaki EBV taşıyan NK hücreleri yüzeylerinde Fas ligand exprese eder ve Fas ligand da doku hasarından sorumludur (Asada, 2007).

2.7.25. Neoplazm: Odumade ve ark. (2011), hem semptomatik hem de asemptomatik EBV enfeksiyonunun neoplastik hastalıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. EBV'nin her yıl, 84,000 gastrik karsinom, 78,000 nasofaringeal karsinom, 28,000 Hodgkin lenfoma (HL) (Hjalgrim ve ark., 2003) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EBV ilişkili HL'nin görülme sıklığının enfeksiyondan dört yıl sonra arttığı on yıl sonra ise azaldığı gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde her yıl 6,000 EBV ilişkili Burkitt lenfoma vakası bildirilmektedir. Afrika'da Burkitt lenfoma prevalansı 5-9 yaş arasında 100,000 çocukta 20 olarak bildirilmiştir (Cohen ve ark., 2013).

EBV genellikle immüno Kompromize hastalarda malignansilerle ilişkili bulunmuştur. EBV ilişkili lenfoma, organ transplantasyonu sonrası en sık ikinci malignansidir (Cohen ve ark., 2013).

EBV kaynaklı en sık görülen çocuk neoplazmı Burkitt lenfoma'dır (McLaughlin-Drubin ve Munger, 2008).

2.7.26. X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık: X'e bağlı lenfoproliferatif hastalığı olan erkek çocuklarda primer EBV enfeksiyonu fulminan olabilir ve sıklıkla fatal seyreder.

EMN ilişkili komplikasyonların tedavisinde esas olarak kortikosteroidler kullanılır (Usov, 1983; Kagoya ve ark., 2010). EMN vakalarının çoğu immünkompetan bireylerde olsa da tedavisi destek tedavisiyle sınırlıdır. Güncel veriler, ciddi EMN hastalarında, antivirallerin kortikosteroidlere ilave kullanıldığında yararını göstermiştir.

2.8. EBV Enfeksiyonu Tedavisi ve Korunma

EMN’li hastaların tedavisi esas olarak destek tedavisidir. Özellikle asetaminofen veya Nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlar genellikle ateşi kontrol etmede, boğaz rahatsızlığını iyileştirmede ve keyifsizliği gidermede kullanılır. EMN ilişkili komplikasyonların altın standart tedavisi ise kortikosteroidler olarak bilinmektedir (Kagoya ve ark., 2010; Luzuriaga ve Sullivan, 2010). Komplike olmamış EMN hastalarında ise kortikosteroidlerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar ciddi EMN’li immünkompetan bireylerde kortikosteroidlerin yararlı olduğunu göstermiştir. Ancak kortikosteroid tedavisi ile ilişkili yan etki ve komplikasyonlara yönelik yeterli veri yoktur (Candy ve Hotopf, 2006). Yeni yapılan bir çalışma sistemik kortikosteroid tedavisinin ateş, iştahsızlık, tonsiller hipertrofi veya semptomların süresi gibi klinik özellikler üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Kortikosteroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında hastalık komplikasyonlarının artışında, hastanede kalış süresinde ve hastaneye yatış sıklığında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır (Thompson ve ark., 2005).

Asiklovir tedavisinin orofarinksten EBV yayılımını önlediği ancak dolaşımdaki enfekte B lenfositler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

EMN’i önlemek ve tedavi etmek ile ilgili 1973’de Epstein ve Achong profilaktik EBV aşısının geliştirilmesini öne sürmüştü ve bu konudaki çalışmalara ağırlık verilmiştir (Epstein ve Achong, 1973). Ancak henüz yeterli bir sonuç elde edilememiştir. O tarihten itibaren profilaktik EBV aşısı için Faz-1 çalışması ilk kez 1995’de bildirilmiştir (Gu ve ark., 1995) ve Faz-2 çalışmasının sonuçları da 2007’e kadar yayımlanmamıştır (Sokal ve ark., 2007). Bu zamana kadar yalnızca iki profilaktik aşı çalışılmış ve insanda gp350 subuniti ile EBNA-3A peptidine karşı oluşturulmuştur (Sokal ve ark., 2007; Elliott ve ark., 2008).

EMN'e karşı geliştirilmiş herhangi bir tedavi henüz yoktur. İn vitro pek çok nükleozid analogu mevcuttur (Romain ve ark., 2010) ancak hiçbirinin klinik yararı henüz gösterilememiştir.

Valasiklovir'in plaseboya karşı semptomların sayısında ve hastalığın ciddiyetinde azalma yaptığı gösterilmiş ancak destekleyici çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Balfour ve ark., 2007).



3. HASTALAR VE METOD

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 13.03.16 tarih ve B.30,2.ODM.0.20.08/315 sayılı etik kurul izni alındı.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hastanesine 01 Ocak 2005- 01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran 3 ay-17,5 yaş arası EBV IgM+ çocuk hastalar alındı.

EBV IgM serolojisi pozitif olan çocuk hastaların hastaneye başvuru nedenleri, fizik muayenelerinde ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ -aksiller), döküntü, servikal veya inguinal lenfadenopati, hepatomegali veya splenomegali olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvar sonuçlarından beyaz küre sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısı, nötrofil ve lenfosit yüzdesi, periferik yaymasında Downey hücresi veya atipik hücre olup olmadığı, kemik iliği yapılıp yapılmadığı ve yapılan hastalardaki sonuçlar da hastane dosyalarından ve hasta bilgisayar veri programı üzerinden retrospektif olarak incelendi.

01 Ocak 2005 - 01 Ocak 2017 tarihleri arasında 3 ay-17,5 yaş grubundaki EBV IgM serolojisi (+) olan hastaların EBV VCA IgG, EBNA IgG ve PCR sonuçları değerlendirildi.

Hastaların dosyalarından ve hasta bilgisayar veri programı üzerinden elde edilen bilgiler standart bir veri formuna kaydedildi. Bu forma hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Şikayetleri ateş, döküntü, boğaz şişliği, boyunda beze, halsizlik, ishal, kusma, öksürük ve karın ağrısı olup olmamasına göre, fizik muayene bulguları da ateş, döküntü, servikal/inguinal lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali veya hepatosplenomegali olup olmamasına göre kaydedildi. Hastaların laboratuvar tetkikleri incelenerek hemoglobin ve hematokrit değerleri, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayımı, periferik kan yaymasında Downey ve atipik hücre varlığı, VCA IgM, VCA IgG, EBNA IgG ve EBV PCR sonuçları kaydedildi. Anemi için alt sınır <6 yaş için 11.0 ve ≥ 6 yaş için 11.5 kabul edildi. Beyaz küre sayısı $<3700/\mu\text{L}$ olan hastalar lökopenisi olan, >10000 olan hastalar lökositozu olan, monosit sayısı $>1000/\mu\text{L}$ olan hastalar monositozu olan, nötrofil sayısı <1500 olan hastalar nötropenisi olan, lenfosit sayısı

>3500/uL olan hastalar lenfositozu olan, trombosit sayısı <150000 μ l olan hastalar trombositopenisi olan hasta olarak kaydedildi. Ateş, farenjit ve lenfadenopatisi olan EBV IgM serolojisi (+) olan hastalar Enfeksiyöz Mononükleoz olarak değerlendirildi.

Tüm veriler bilgisayar ortamına Windows için hazırlanan Sosyal Bilimler İçin istatistik Paketi (SPSS) 22 versiyonu ile aktarıldı (SPSS Inc. Chicago IL, USA). Tanımlayıcı bilgilere ait istatistikler de bu program kullanılarak değerlendirildi.

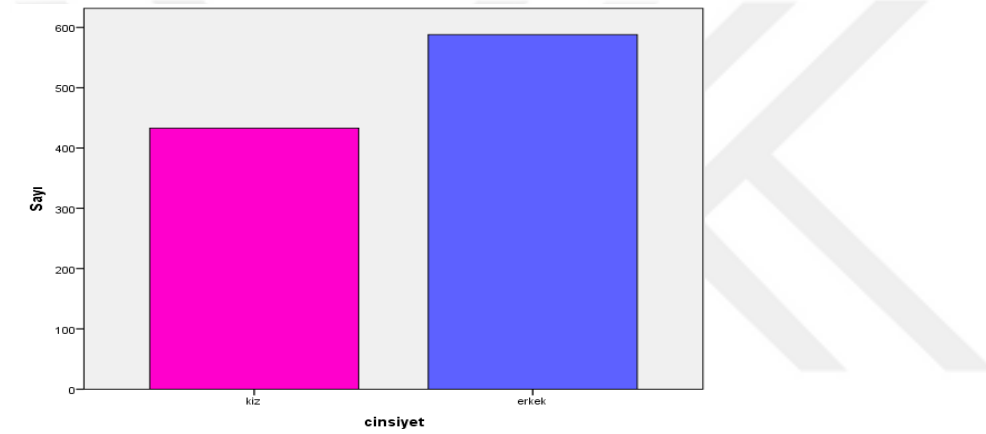
Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları yapılırken ki-kare testi ve istatistiksel anlamlılık için düzeltilmiş p değeri ($< 0,01$) kullanıldı.



4. BULGULAR

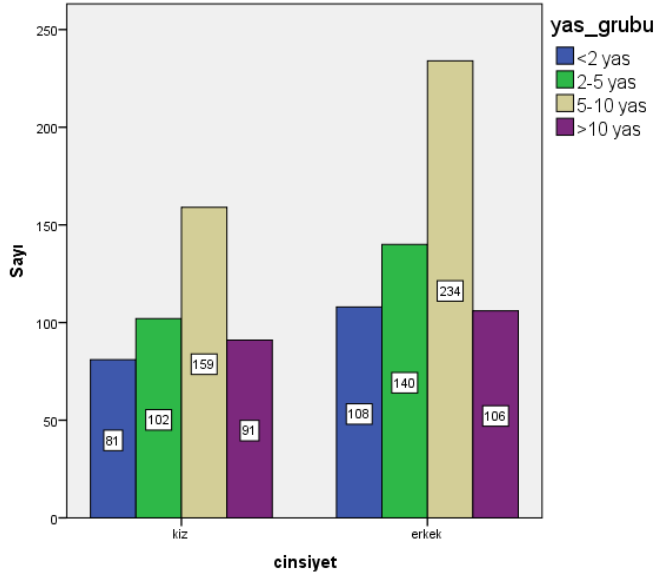
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne 01 Ocak 2005 - 01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve EBV IgM serolojisi (+) olan 1074 hasta incelendi. 53 hastanın laboratuvar bilgileri yeterli olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. 1021 hastanın 433'ü kız (%42,4), 588'i erkekti (%57,6). Erkek/kız oranı 1,4 olup hastaların cinsiyete göre dağılımı istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,20$) (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların ortalama yaşı $6,3 \pm 4,2$ (3ay-17,6 yıl) yıl, ortanca yaşı ise 5,5 yıl bulundu. Hastaların yaş dağılımı normal dağılım gösteriyordu. Yaş gruplarına göre hastaların %18,5'i <2 yaş, %23,6'sı 2-5 yaş, %38,6'sı 5-10 yaş ve %19,3'ü >10 yaş grubunda yer alıyordu. Cinsiyete göre yaş grupları değerlendirildiğinde kız çocukların %18,7'si <2 yaş, %23,3'ü 2-5 yaş, %37'si 5-10 yaş ve %21'i >10 yaş grubunda, erkek çocukların ise %18,4'ü <2 yaş, %23,8'i 2-5 yaş, %39,8'i 5-10 yaş ve %18'i >10 yaş grubundaydı. Cinsiyete göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,6$) (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre yaş grubu dağılımı

4.2. Hastaların Başvurdukları Poliklinikler, Başvuru Zamanı ve Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ilk başvuru yaptıkları poliklinikler incelendiğinde en fazla çocuk hematoloji polikliniğine başvuru yapıldığı tespit edildi (%24,1). Başvuru detayları tablo 4’de belirtilmiştir.

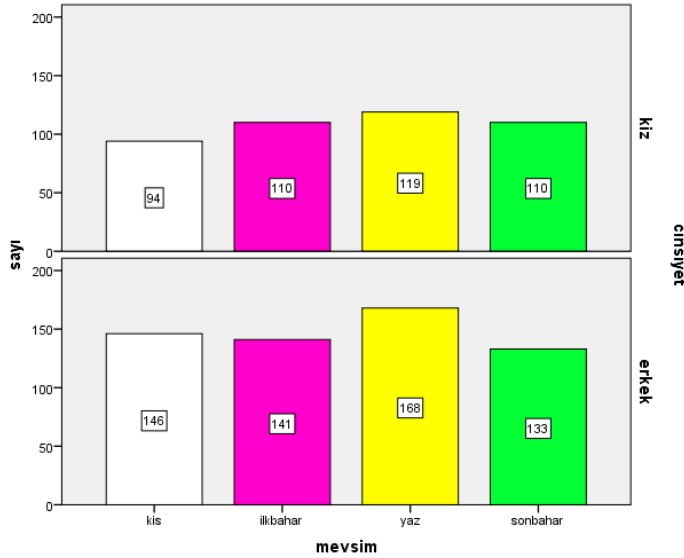
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvuru yaptıkları polikliniklerin dağılımı

Başvurulan poliklinik	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
Çocuk hematoloji	250	24,1
Çocuk genel	215	20,6
Çocuk enfeksiyon	178	17,0
Çocuk gastroenteroloji	136	13,1
Çocuk onkoloji	101	9,7
Çocuk acil	82	7,9
Çocuk alerji	20	1,9
KBB	13	1,3
Çocuk nefroloji	9	0,9
Yenidoğan	5	0,5

Tablo 4 devam. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvuru yaptıkları polikliniklerin dağılımı

Çocuk cerrahi	3	0,3
Çocuk nöroloji	2	0,2
Beyin cerrahi	1	0,1
Çocuk endokrinoloji	1	0,1
Çocuk nöroloji	1	0,1
Çocuk kardiyoloji	1	0,1
Dermatoloji	1	0,1
FTR	1	0,1
Plastik cerrahi	1	0,1
Toplam	1021	100

Hastaların başvuru yaptıkları mevsimler incelendiğinde 240 hasta (%23,5) kış mevsiminde, 251 hasta (%24,6) ilkbahar mevsiminde, 287 hasta (%28,1) yaz mevsiminde ve 243 hasta (%23,8) da sonbahar mevsiminde başvurmuştur. Başvuruların yaz mevsiminde daha fazla olduğu görülmekle beraber mevsimler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,15$) (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre ilk başvuru yaptıkları mevsimlerin dağılımı

Hastaların en sık başvuru şikayeti ateşi (%41,7). Bunu boyunda beze (%29,2) ve boğaz ağrısı (%12,7) takip ediyordu. Diğer ilk başvuru şikayetleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların ilk başvuru şikayetlerinin dağılımı

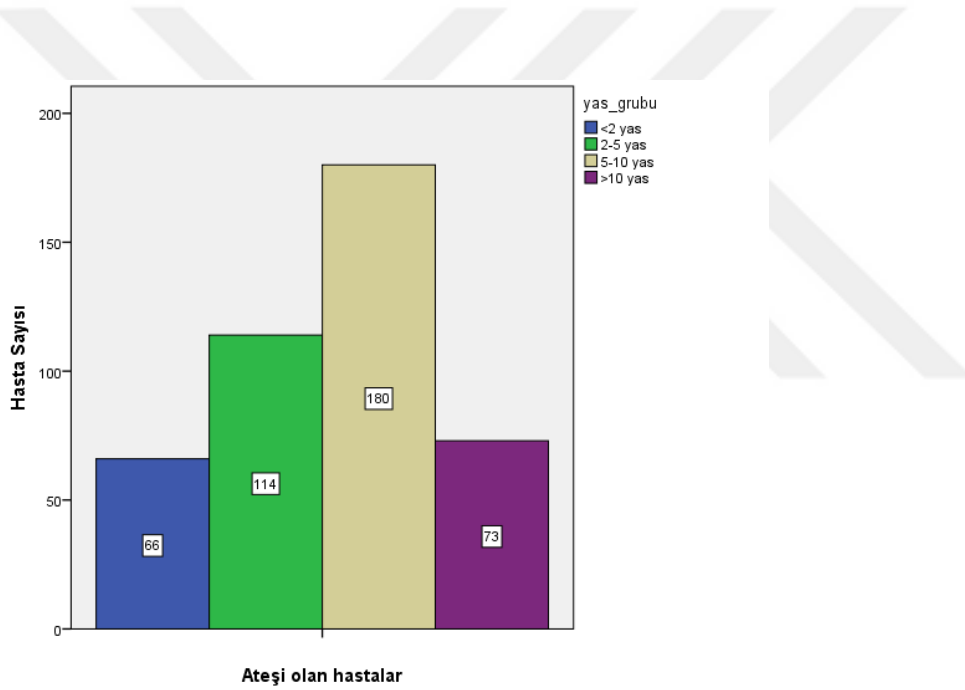
YAKINMA	SAYI	YÜZDE (%)
Ateş	433	41,7
Boyunda beze	298	29,2
Boğaz ağrısı	130	12,7
Karın ağrısı	100	9,8
Döküntü	86	8,4
Öksürük	76	7,4
İshal	63	6,2
Bacak ağrısı	41	4
Halsizlik	38	3,7
Kene ısırması	16	1,6
Nöbet geçirme	15	1,5
Karında kitle	15	1,5
Baş ağrısı	13	1,3
Kulak ağrısı	3	0,3
Ağızda yara	3	0,3
Nonspesifik şikayetler	48	4,8
Toplam	1021	100

Yaş gruplarına göre semptomlar incelendiğinde, <2 yaş grubunda 66 hastada (%34,9), 2-5 yaş grubunda 114 hastada (%47,1), 5-10 yaş grubunda 180 hastada (%45,8) ve >10 yaş grubunda 73 hastada (%37,1) ateş saptandı. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızların 178’inde (%41,1), erkeklerin ise 255’inde (%43,4) ateş şikayeti olduğu görüldü. Cinsiyete göre ateş görülme sıklığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,5$). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ateş çoğunlukla 2-10 yaş arasındaki çocuklarda başvuru sebebiydi ancak yaş grupları arasında da ateş görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,01$) (Tablo 6, Şekil 4).

Tablo 6. Başvuru anında ateş tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Ateş görülen hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	66 / %34,9	114 / %47,1	0.011
<2 yaş ve 5-10 yaş	66 / %34,9	180 / %45,8	0.013
<2 yaş ve >10 yaş	66 / %34,9	73 / %37,1	0.6
2-5 yaş ve 5-10 yaş	114 / %47,1	180 / %45,8	0.7
2-5 yaş ve >10 yaş	114 / %47,1	73 / %37,1	0.03
5-10 yaş ve >10 yaş	180 / %45,8	73 / %37,1	0.04

*P<0.01 anlamlı kabul edilmiştir.



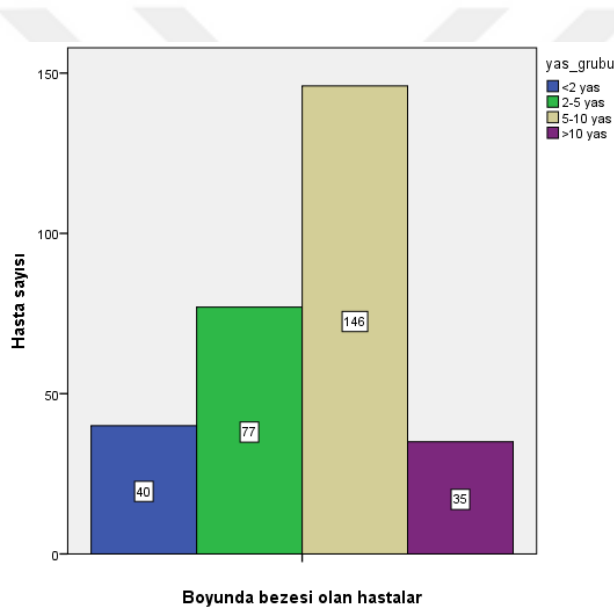
Şekil 4. Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre ateş görülme sıklığının dağılımı

Yine <2 yaş grubunda 40 hastada (%21,2), 2-5 yaş grubunda 77 hastada (%31,8), 5-10 yaş grubunda 146 hastada (%37,2) ve >10 yaş grubunda 35 hastada (%17,8) boyunda beze şikayeti mevcuttu. <10 yaş çocuklarda boyunda beze şikayetinın >10 yaş çocuklara göre daha sık olduğu, <10 yaş grubunda yaş arttıkça bu şikayetin görülme sıklığının da arttığı tespit edildi. Yaş gruplarına göre incelendiğinde, yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edildi (p<0,01) (Tablo 7, Şekil 5).

Tablo 7. Boyunda beze şikayeti ile gelen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

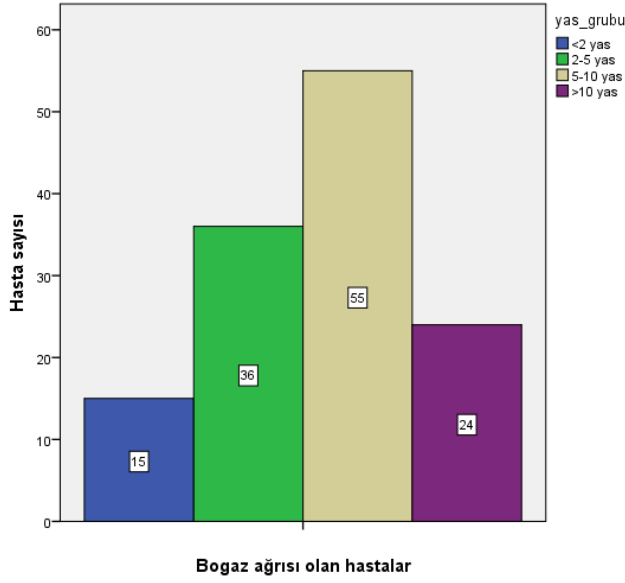
Yaş grupları	Boyunda beze görülen hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	40 / %21,2	77 / %31,8	0.014
<2 yaş ve 5-10 yaş	40 / %21,2	146 / %37,2	0.000
<2 yaş ve >10 yaş	40 / %21,2	35 / %17,8	0.4
2-5 yaş ve 5-10 yaş	77 / %31,8	146 / %37,2	0.2
2-5 yaş ve >10 yaş	77 / %31,8	35 / %17,8	0.001
5-10 yaş ve >10 yaş	146 / %37,2	35 / %17,8	0.000

*P<0.01 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre boyunda beze görülme sıklığının dağılımı

Bununla birlikte, <2 yaş grubunda 15 hasta (%7,9), 2-5 yaş grubunda 36 hasta (%14,9), 5-10 yaş grubunda 55 hasta (%14) ve >10 yaş grubunda 24 hasta (%12,2) boğaz ağrısı şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Ancak bu şikayet ile gelen hastalarda yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,1) (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre boğaz ağrısı görülme sıklığının dağılımı

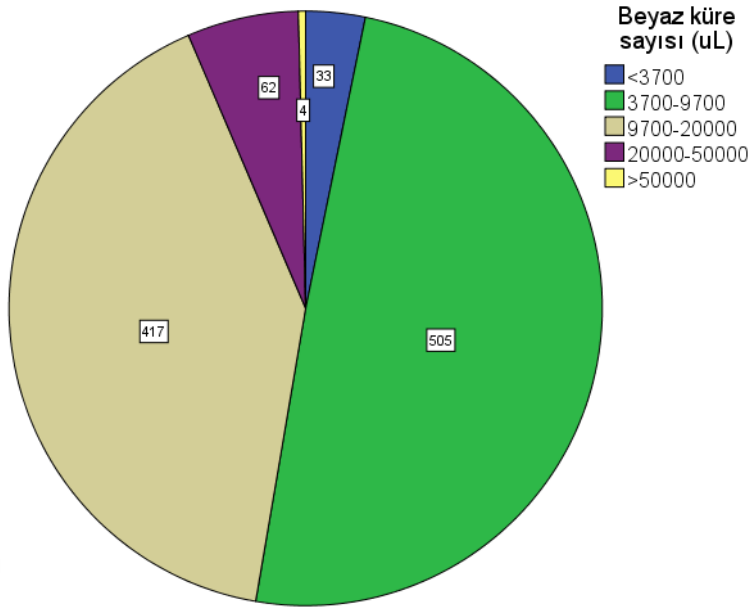
Fizik muayenede de 410 hastada (%40,2) servikal lenfadenopati, 48 hastada (%4,7) ise inguinal lenfadenopati olduğu görüldü. 64 hastada (%6,3) hepatomegali, 44 hastada (%4,3) splenomegali, 219 hastada (%21,4) ise hepatosplenomegali mevcuttu.

4.3. Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların hematolojik tetkikleri incelendiğinde beyaz küre sayısı ortalama $10953 \pm 9172/\text{uL}$ olarak bulundu. Beyaz küre sayısının en düşük değeri $300/\text{uL}$, en yüksek değeri $186400/\text{uL}$, ve ortanca değeri $9300/\text{uL}$ olarak bulundu. %49,5 hastanın beyaz küresi normal sınırlar ($3700-9700 \text{ bin}/\text{uL}$) içerisindeydi. Hastalar beyaz küre sayısı $<3700/\text{uL}$ olanlar, $3700-9700/\text{uL}$ olanlar, $9700-20000/\text{uL}$ olanlar, $20000-50000/\text{uL}$ olanlar ve $>500000/\text{uL}$ olanlar şeklinde gruplandırıldı (Tablo 8, Şekil 7).

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların beyaz küre sayımı değerleri

Beyaz küre sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzde(%)
<3700	33	3,2
3700-9700	505	49,5
9700-20000	417	40,8
20000-50000	62	6,1
>50000	4	0,4



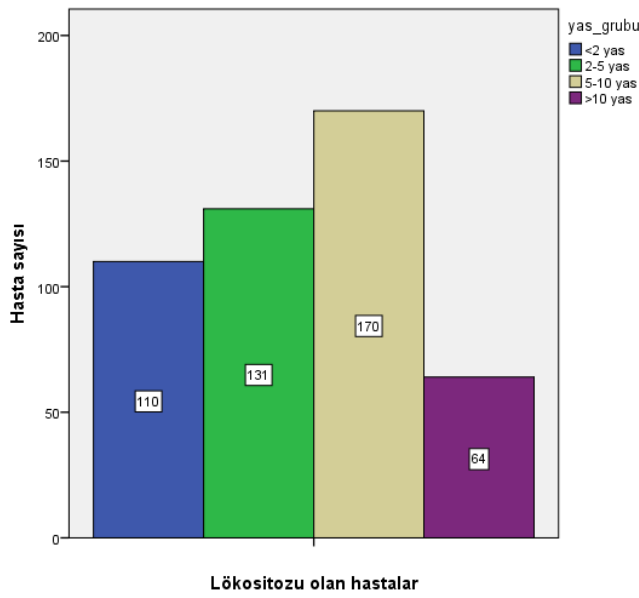
Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların beyaz küre sayımı değerlerinin dağılımı

Ayrıca 475 hastada (%45,7) lökositoz ($>10000/uL$), 33 hastada (%3,2) ise lökopeni ($<3700/uL$) olduğu görüldü. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde <2 yaş grubunda 110 hastada (%58,2), 2-5 yaş grubunda 131 hastada (%54,1), 5-10 yaş grubunda 170 hastada (%43,3), >10 yaş grubunda 64 hastada (%32,5) lökositoz saptanırken, <2 yaş grubunda bir hastada (%0,5), 2-5 yaş grubunda dört hastada (%1,7), 5-10 yaş grubunda yedi hastada (%1,8), >10 yaş grubunda ise 12 hastada (%6,1) lökopeni tespit edildi. Lökositozun <5 yaş çocuklarda daha sık görüldüğü, lökopeninin ise >10 yaş çocuklarda daha sık görüldüğü saptandı. Yaş grupları arasında lökositoz ve lökopeni açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 9, Şekil 8 ve Tablo 10, Şekil 9).

Tablo 9. Lökositöz tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Lökositözü olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	110 / %58,2	131 / %54,1	0.4
<2 yaş ve 5-10 yaş	110 / %58,2	170 / %43,3	0.001
<2 yaş ve >10 yaş	110 / %58,2	64 / %32,5	0.000
2-5 yaş ve 5-10 yaş	131 / %54,1	170 / %43,3	0.008
2-5 yaş ve >10 yaş	131 / %54,1	64 / %32,5	0.000
5-10 yaş ve >10 yaş	170 / %43,3	64 / %32,5	0.012

*P<0.01 anlamlı kabul edilmiştir.

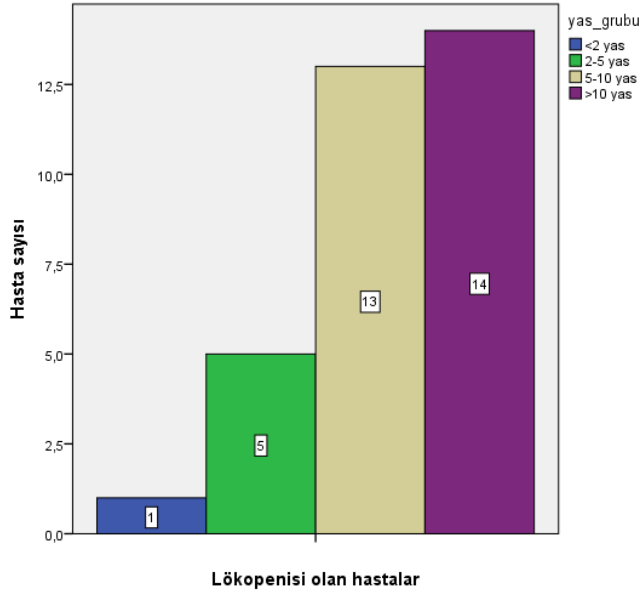


Şekil 8. Lökositözü olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 10. Lökopeni tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Lökopenisi olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	1 / %0,5	4 / %1,7	0.4
<2 yaş ve 5-10 yaş	1 / %0,5	7 / %1,8	0.4
<2 yaş ve >10 yaş	1 / %0,5	12 / %6,1	0.002
2-5 yaş ve 5-10 yaş	4 / %1,7	7 / %1,8	1.0
2-5 yaş ve >10 yaş	4 / %1,7	12 / %6,1	0.014
5-10 yaş ve >10 yaş	7 / %1,8	12 / %6,1	0.005

*P<0.01 anlamlı kabul edilmiştir.

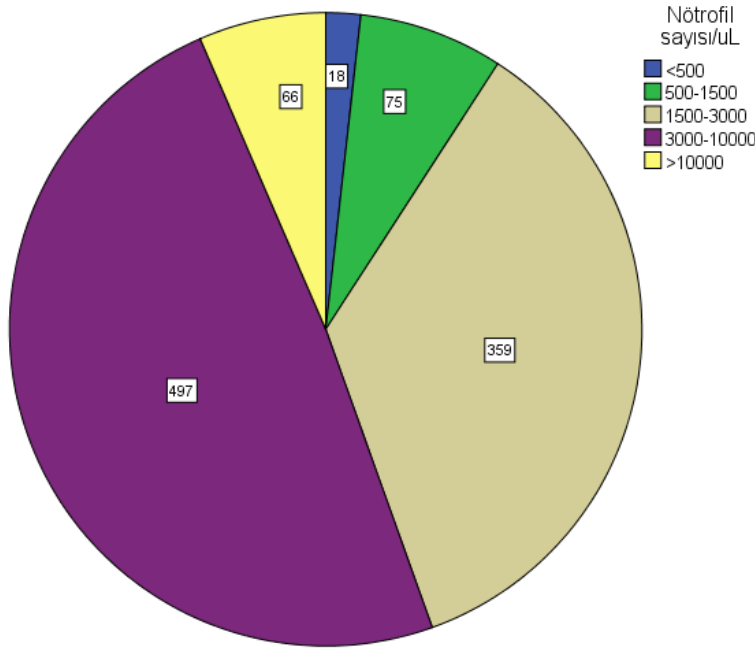


Şekil 9. Lökopenisi olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastalarımız nötrofil sayıları <500/uL, 500-1500/uL, 1500-3000/uL, 3000-10000/uL ve >10000/uL olacak şekilde (Tablo 11, Şekil 10) gruplandırıldı. Hastaların %9,2'sinde nötropeni (<1500/uL) saptandı. Lenfosit sayıları <1000/uL, 1000-2000/uL, 2000-10000/uL ve >10000/uL olacak şekilde gruplandırıldı (Tablo 12, Şekil 11) ve hastalarımızın %55,8'inde lenfositoz (>3500/uL) tespit edildi.

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların nötrofil sayımı değerleri

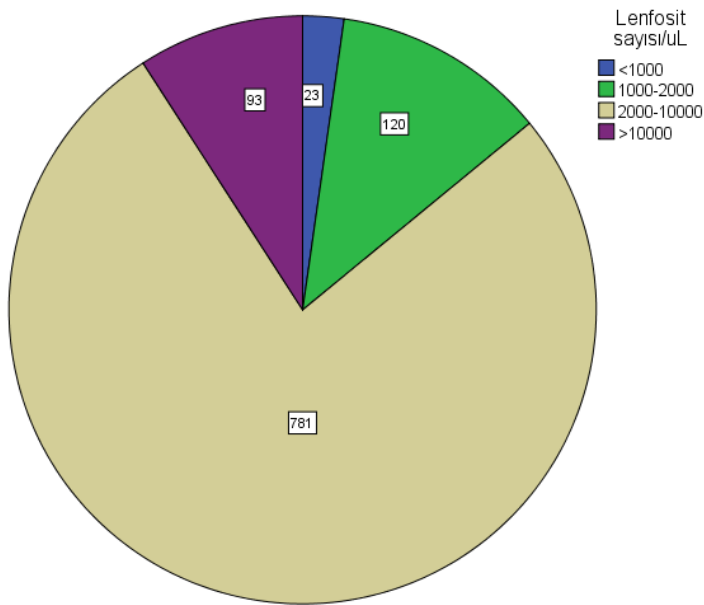
Nötrofil sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
<500	18	1,8
500-1500	75	7,4
1500-3000	359	35,4
3000-10000	497	49
>10000	66	6,5



Şekil 10. Çalışmaya alınan hastaların nötrofil sayımı değerlerinin dağılımı

Tablo 12. Çalışmaya alınan hastaların lenfosit sayımı değerleri

Lenfosit sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
<1000	23	2,3
1000-2000	120	11,8
2000-10000	781	76,8
>10000	93	9,1



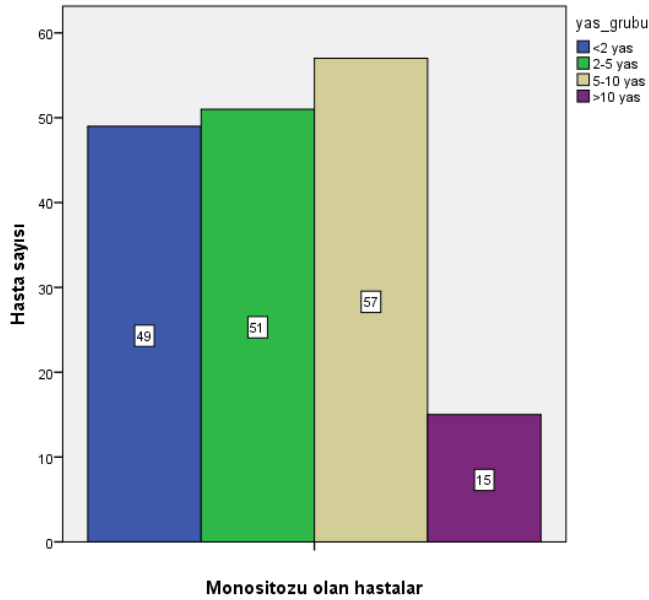
Şekil 11. Çalışmaya alınan hastaların lenfosit sayımı değerlerinin dağılımı

Hastaların % 17,1’inde monositoz (monosit sayısı >1000/uL) tespit edildi. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise ≤ 2 yaş grubunda 49 hastada (%26,2), 2-5 yaş grubunda 51 hastada (%21,6), 5-10 yaş grubunda 57 hastada (%14,8) ve ≥ 10 yaş grubunda 15 hastada (%7,7) monositoz olduğu görüldü. Monositozun çoğunlukla <5 yaş çocuklarda görüldüğü tespit edildi. Yaş grupları arasında monositoz görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 13, Şekil 12).

Tablo 13. Monositoz tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Monositozu olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	49 / %26,2	51 / %21,6	0.3
<2 yaş ve 5-10 yaş	49 / %26,2	57 / %14,8	0.001
<2 yaş ve >10 yaş	49 / %26,2	15 / %7,7	0.000
2-5 yaş ve 5-10 yaş	51 / %21,6	57 / %14,8	0.03
2-5 yaş ve >10 yaş	51 / %21,6	15 / %7,7	0.000
5-10 yaş ve >10 yaş	57 / %14,8	15 / %7,7	0.015

* $P<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 12. Monositozu olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

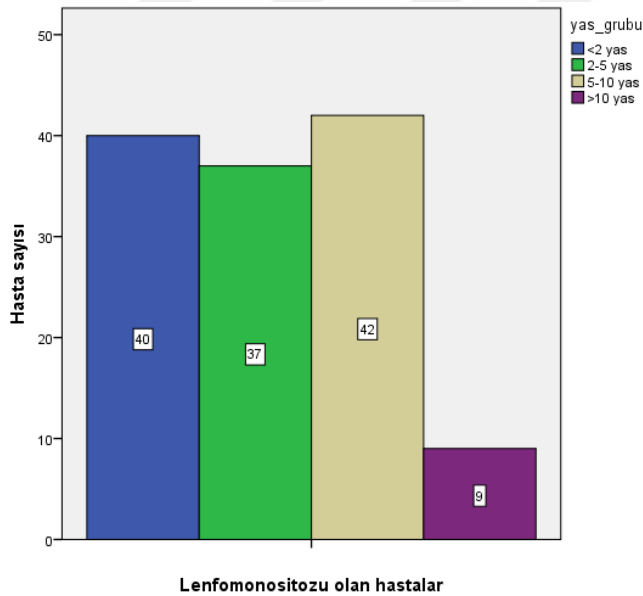
Hastaların % 12,7’sinde ise lenfomonositoz tespit edildi. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise ≤ 2 yaş grubunda 40 hastada (%21,4), 2-5 yaş grubunda 37 hastada

(%15,7), 5-10 yaş grubunda 42 hastada (%10,9) ve ≥ 10 yaş grubunda 9 hastada (%4,6) lenfomonositoz saptandı. Lenfomonositozun da <5 yaş çocuklarda daha çok olduğu görüldü. Yaş grupları arasında da lenfomonositoz görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi. ($p<0,01$) (Tablo 14, Şekil 13). Lenfomonositoz saptanan hastaların % 32,8’inde ise EMN olduğu görüldü.

Tablo 14. Lenfomonositoz tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Lenfomonositozu olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	40 / %21,4	37 / %15,7	0.13
<2 yaş ve 5-10 yaş	40 / %21,4	42 / %10,9	0.001
<2 yaş ve >10 yaş	40 / %21,4	9 / %4,6	0.000
2-5 yaş ve 5-10 yaş	37 / %15,7	42 / %10,9	0.08
2-5 yaş ve >10 yaş	37 / %15,7	9 / %4,6	0.000
5-10 yaş ve >10 yaş	42 / %10,9	9 / %4,6	0.012

* $P<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 13. Lenfomonositozu olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

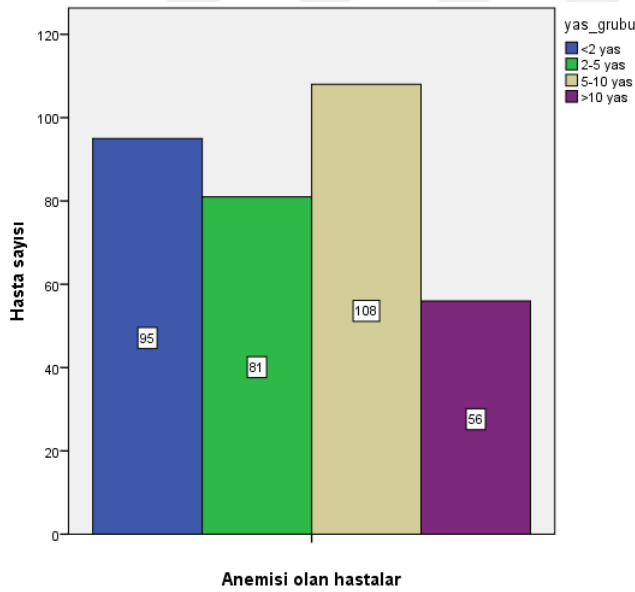
Hastaların ortalama hemoglobin değeri $11,6 \pm 1,5$ g/dL, ortanca hemoglobin değeri 11,8 g/dL olarak tespit edildi. Ayrıca hemoglobin değeri en düşük 4,9 g/dL ve en yüksek 17,3 g/dL olarak bulundu. 340 hastada (%32,7) anemi saptandı. Yaş gruplarına göre

incelendiğinde <2 yaş grubunda 96 hastada (%50,4), 2-5 yaş grubunda 80 hastada (%33,4), 5-10 yaş grubunda 108 hastada (%27,5) ve >10 yaş grubunda 56 hastada (%28,4) anemi tespit edildi. Aneminin en çok <2 yaş çocuklarda olduğu görüldü. <2 yaş grubunun diğer yaş grupları ile karşılaştırmasında, aralarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,01$). (Tablo 15, Şekil 14).

Tablo 15. Anemi tespit edilen hastaların yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Anemisi olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	96 / %50,4	80 / %33,4	0.001
<2 yaş ve 5-10 yaş	96 / %50,4	108 / %27,5	0.000
<2 yaş ve >10 yaş	96 / %50,4	56 / %28,4	0.000
2-5 yaş ve 5-10 yaş	80 / %33,4	108 / %27,5	0.1
2-5 yaş ve >10 yaş	80 / %33,4	56 / %28,4	0.3
5-10 yaş ve >10 yaş	108 / %27,5	56 / %28,4	0.8

* $p<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



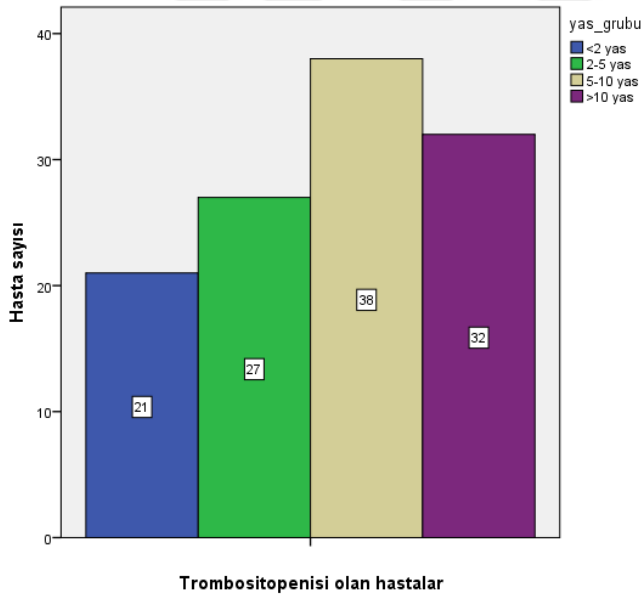
Şekil 14. Anemisi olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların trombosit sayılarının ortalaması $285,595 \pm 223,120$ ($/\mu\text{l}$), ortancası $270 \times 10^9/\mu\text{l}$ bulundu. Trombosit sayıları en az $1 \times 10^9/\mu\text{l}$ ve en fazla $600 \times 10^9/\mu\text{l}$ olarak tespit edildi. Hastalar trombosit sayıları $<20 \times 10^9/\mu\text{l}$, $20-50 \times 10^9/\mu\text{l}$, $50-100 \times 10^9/\mu\text{l}$, $100-400 \times 10^9/\mu\text{l}$ ve $>400 \times 10^9/\mu\text{l}$ olacak şekilde gruplandırıldı (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışmaya alınan hastaların trombosit sayımı değerleri

Trombosit sayısı/ μ l	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
$<20 \times 10^9$	25	2,5
$20-50 \times 10^9$	19	1,9
$50-100 \times 10^9$	31	3,1
$100-400 \times 10^9$	778	77,2
$>400 \times 10^9$	155	15,4

118 hastada (%11,6) trombositopeni ($<150 \times 10^9$) saptandı. Hastaların trombositopenisi yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde <2 yaş grubunda 21 hastada (%11,1), 2-5 yaş grubunda 27 hastada (%11,2), 5-10 yaş grubunda 38 hastada (%9,7) ve >10 yaş grubunda 32 hastada (%16,2) trombositopeni olduğu görüldü (Şekil 15). Yaş grupları arasında trombositopeni açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,1$).



Şekil 15. Trombositopenisi olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmamızda periferik yayma değerlendirmesi kayıt edilen hastalarımızın sayısı 297 (%29,1) olup, bu hastaların 116'sında (%39) Downey hücresi, 50'sinde (%16,8) de atipik hücre tespit edildi. Trombositopenisi olan hastaların ise 15'inde periferik yayma değerlendirmesi kayıt edilmiş ve bu hastaların da %13,3'ünde trombositler tekli görünümde olarak değerlendirilmişti.

4.4. Hastaların Serolojik Sonuçlarının ve PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm hastalarımızda EBV IgM (+)'di. Hastalarımızın 792'sinde ise EBV VCA IgG çalışılmış ve 628 hastada (%79,3) EBV VCA IgG (+) bulunmuştur. 273 hastada ise EBV EBNA IgG çalışılmış ve 128 hastada (%46,9) EBV EBNA IgG (+) saptanmıştır. Çalışmaya alınan EBV IgM (+) hastaların 52'sine PCR yapılmış ve 12 tanesi (%23,1) (+) bulunmuştur.

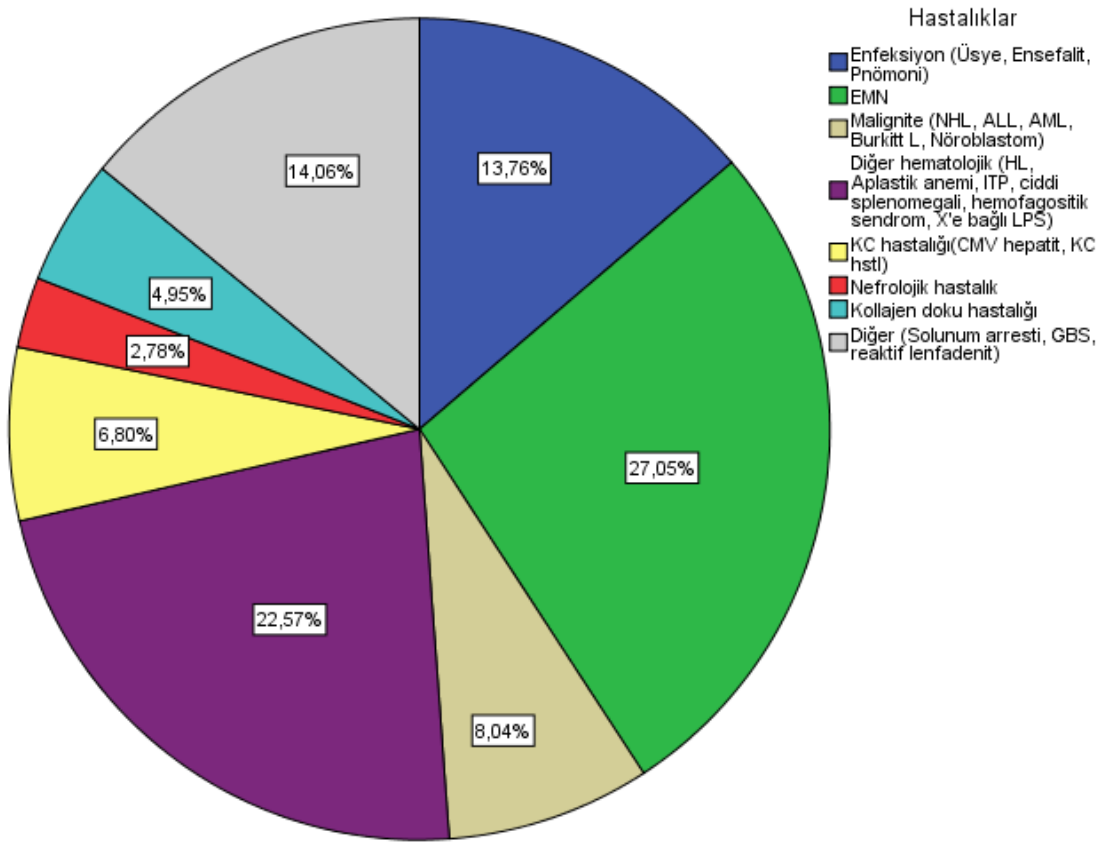
PCR bakılan hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde 9 tanesinin <2yaş, 13 tanesinin 2-5 yaş, 17 tanesinin 5-10 yaş ve 13 tanesinin >10yaş grubunda olduğu görüldü. PCR bakılan hastaların 14 tanesine immün yetmezlik tanısı konulmuştu, 11 tanesinde karaciğer fonksiyon testlerinde anormal artış tespit edilmişti, sekiz tanesinde derin anemi mevcuttu, geriye kalan hastalarda ise non-spesifik semptomlar mevcut olup ek bir hastalık tespit edilemedi.

4.5. Hastaların başvuru tanıları

176 hastaya (%16,9) fizik muayene ve tetkikler sonucunda Enfeksiyöz Mononükleoz tanısı konulmuştur. 396 hastada (%38,1) herhangi bir ek hastalık tespit edilmemiştir. EBV enfeksiyonu ile birlikte mevcut olan hastalık listesi tablo 17'de verilmiştir (Şekil 16).

Tablo 17. Çalışmaya alınan hastaların değerlendirilmeleri sonucunda tespit edilen ek hastalıkları

Hastalık	Sayı	Yüzde (%)
Anemi	92	8,9
Reaktif lenfadenit	90	8,7
ÜSYE	45	4,3
İdyopatik Trombositopenik Purpura (ITP)	36	3,5
Karaciğer Hastalığı	36	3,5
Kollajen Doku Hastalıkları	32	3,1
Akut lenfoblastik lösemi (ALL)	25	2,4
Renal Hastalıklar	18	1,7
Pnömoni	15	1,4
Ensefalit	11	1,1
CMV hepatiti	9	0,9
Non-hodgkin Lenfoma (NHL)	7	0,7
Aplastik anemi	5	0,5
Ciddi splenomegali	4	0,4
Hodgkin lenfoma	4	0,4
Nöroblastom	4	0,4
Burkitt lenfoma	4	0,4
Guillain-Barre Sendromu	3	0,3
Akut miyeloblastik lösemi (AML)	3	0,3
Hemofagositik sendrom	3	0,3
Fasiyal paralizi	2	0,2
Solunum arresti	2	0,2
X-bağlı lenfoproliferatif sendrom	1	0,1
Toplam	645	%61,9



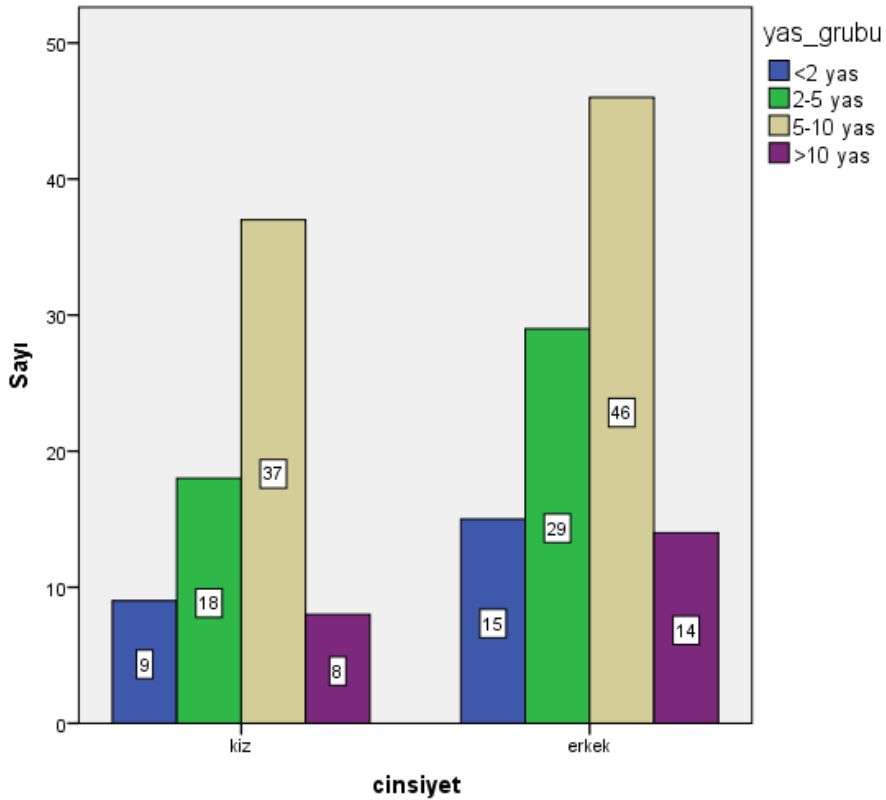
Şekil 16. Çalışmaya alınan hastaların tanı aldıkları hastalıkların dağılımı

Aplastik anemi tanısı alan hastaların 4 tanesi EBV IgM (+)'liği tespit edildiğinde tanı almış olup bir tanesi aplastik anemi hastalığı takibi sırasında iken EBV IgM (+)'liği tespit edilmiştir. Ciddi splenomegalisi olan hastalar içerisinde bir tanesine splenektomi yapılmıştır. AML tanısı konulan hastaların iki tanesinde takipleri sırasında EBV IgM (+)'liği tespit edilmiş olup bir tanesi yeni tanı almıştır. ALL tanısı konulan hastaların ise 16 tanesi EBV IgM (+)'liği tespit edildiği sırada yeni tanı ALL olup bu hastaların iki tanesi bir yıl içerisinde ex olmuştur. Solunum arresti ile tarafımıza başvuran hastaların her ikisi de ex olmuştur. Beyaz küresi >100.000 u/L olan hastaların yeni tanı ALL hastası olduğu tespit edilmiştir. Trombosit değerleri <10.000 olan hastalardan bir tanesi ALL hastası olup diğerlerine ITP tanısı konulmuştur. Hastalardan bir tanesine ise X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom tanısı konulmuştur.

4.6. EMN Tanısı konulan Hastaların Demografik Özellikleri

Tüm hastalarımız içerisinde EMN tanısı alanlar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, 176 hastanın 72'si (% 40,9) kız ve 104'ü (%59,1) erkekti, erkek/kız oranı 1,4 olarak bulundu ve hastaların cinsiyete göre dağılımı istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,30$).

Hastaların ortalama yaşı $5,9 \pm 3,5$ (5 ay-17 yıl) yıl, ortanca yaşı ise 5,5 yıl bulundu. Hastaların yaş dağılımı normal dağılım gösteriyordu. Yaş gruplarına göre hastaların %13,6'sı <2 yaş, %26,7'si 2-5 yaş, %47,2'si 5-10 yaş ve %12,5'i >10 yaş grubunda yer alıyordu. Cinsiyete göre yaş grupları değerlendirildiğinde kız çocuklarının %12,5'i <2 yaş, %25'i 2-5 yaş, %51,4'ü 5-10 yaş ve %11,1'i >10 yaş grubunda, erkek çocukların ise %14,4'ü <2 yaş, %27,9'u 2-5 yaş, %44,2'si 5-10 yaş ve %13,5'i >10 yaş grubundaydı. Cinsiyete göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,82$) (Şekil 17).



Şekil 17. EMN hastalarının cinsiyete göre yaş gruplarının dağılımı

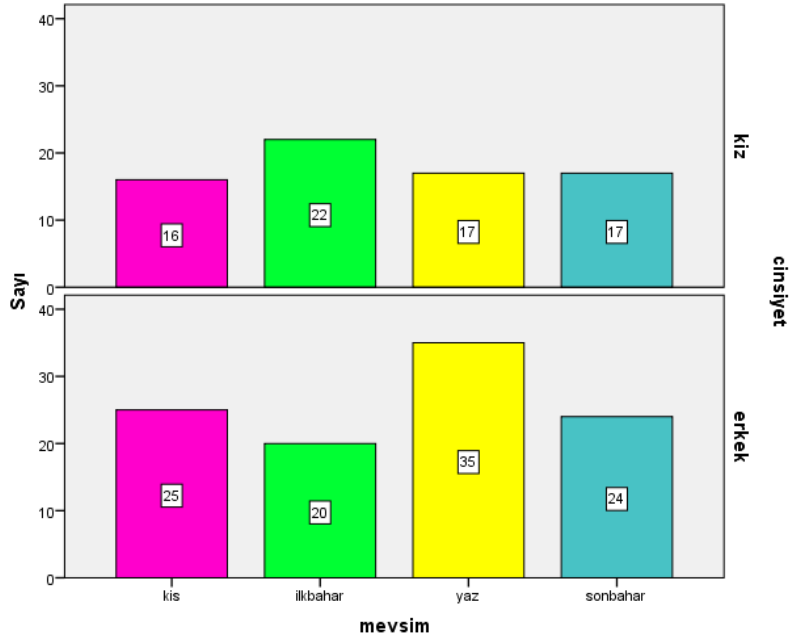
4.7. EMN Tanısı Konulan Hastaların Başvurdukları Poliklinikler, Başvuru Zamanı ve Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

EMN tanısı konulan hastaların ilk başvuru yaptıkları poliklinikler incelendiğinde en fazla çocuk enfeksiyon polikliniğine başvuru yaptıkları tespit edildi (%26,7) (Tablo 18).

Tablo 18. EMN hastalarının ilk başvuru yaptıkları polikliniklerin dağılımı

Başvurulan poliklinik	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
Çocuk enfeksiyon	47	26,7
Çocuk genel	39	22,2
Çocuk hematoloji	32	18,2
Çocuk gastroenteroloji	20	11,4
Çocuk onkoloji	18	10,2
Çocuk acil	14	8
Çocuk alerji	3	1,7
Çocuk yenidoğan	2	1,1
Çocuk nefroloji	1	0,6
Toplam	176	100

Hastaların başvuru yaptıkları mevsimler incelendiğinde 41 hastanın (%23,3) kış mevsiminde, 42 hastanın (%23,9) ilkbahar mevsiminde, 52 hastanın (%29,5) yaz mevsiminde ve 41 hastanın (%23,3) da sonbahar mevsiminde başvuru yaptığı görülmüştür. Hastalar tanı aldıkları mevsimlere göre normal dağılım göstermiştir (Şekil 18).



Şekil 18. EMN hastalarının cinsiyete göre başvuru yaptıkları mevsimlerinin dağılımı

EMN hastalarının en sık başvuru şikayeti boyunda beze (%59,7) ve boğaz ağrısıydı (%27,3). Diğer ilk başvuru şikayetleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. EMN hastalarının başvuru şikayetlerinin dağılımı

YAKINMA	SAYI	YÜZDE (%)
Boyunda beze	105	59,7
Boğaz ağrısı	48	27,3
KCFT yüksekliği	28	15,9
Karın ağrısı	10	5,7
Öksürük	9	5,1
Halsizlik	9	5,1
Döküntü	8	4,5
Baş ağrısı	4	2,3
Bacak ağrısı	4	2,3
İshal	3	1,7
Karında kitle	2	1,1
Kene ısırması	1	0,6
Kulak ağrısı	1	0,6
Toplam	176	

Yaş gruplarına göre semptomlar incelendiğinde <2 yaş grubunda 19 hastada (%79,2), 2-5 yaş grubunda 28 hastada (%59,6), 5-10 yaş grubunda 47 hastada (%56,6) ve >10 yaş grubunda 11 hastada (%50) boyunda beze şikayeti saptanmıştır. Yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,2).

Ayrıca <2 yaş grubunda 5 hasta (%20,8), 2-5 yaş grubunda 10 hasta (%21,3), 5-10 yaş grubunda 22 hasta (%26,5) ve >10 yaş grubunda 11 hasta (%50) boğaz ağrısı şikayetiyle başvurmuştur ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,07).

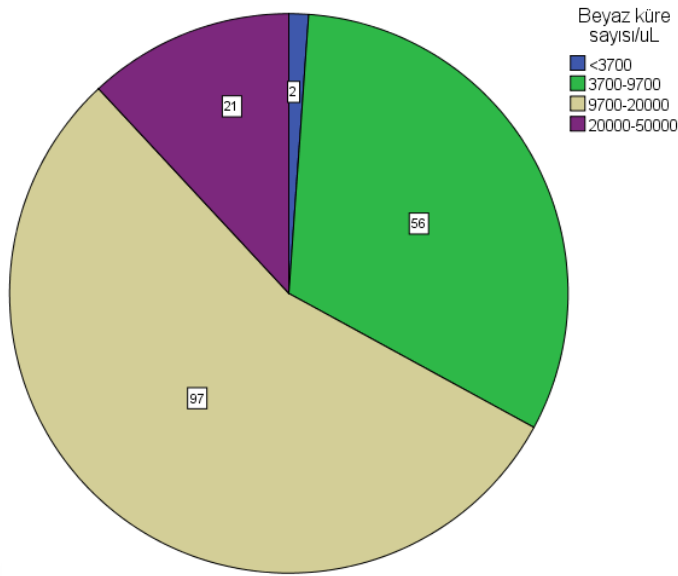
Fizik muayenede 158 hastada (%90,8) servikal lenfadenopati, 16 hastada (%9,2) ise inguinal lenfadenopati tespit edilmiştir. Yedi hastada (%4) hepatomegali, 10 hastada (%5,7) splenomegali, 80 hastada (%45,5) ise hepatosplenomegali olduğu görülmüştür.

4.8. EMN Tanısı Konulan Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

EMN hastalarının hematolojik tetkikleri incelendiğinde beyaz küre sayılarının ortalaması $12809 \pm 5606/uL$ olarak bulundu. Beyaz küre sayısı en düşük 3530/uL, en yüksek 29800/uL, ve ortancası ise 11600/uL olarak bulundu. Hastaların %31,8'inde beyaz küre sayısı normal sınırlar (3700-9700 bin/uL) içerisinde olarak değerlendirilmiştir. EMN hastaları, beyaz küre sayısı <3700/uL olanlar, 3700-9700/uL olanlar, 9700-20000/uL olanlar, 20000-50000/uL olanlar ve >50000/uL olanlar şeklinde de gruplandırılmıştır (Tablo 20, Şekil 19).

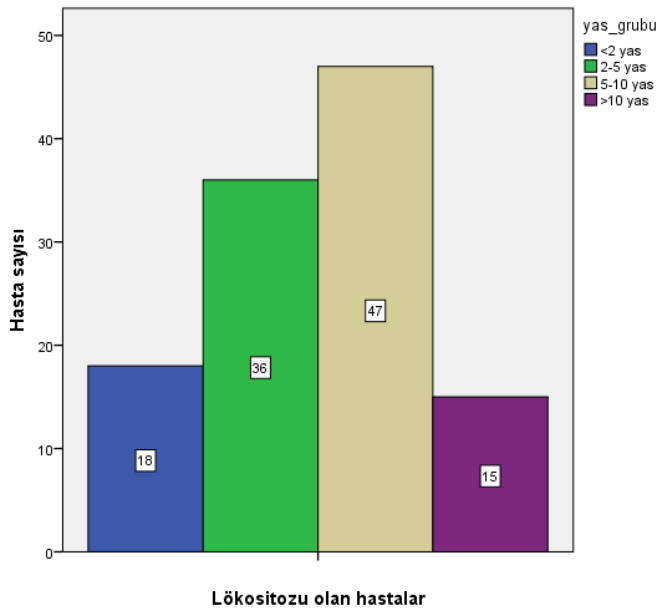
Tablo 20. EMN hastalarının beyaz küre sayımı değerleri

Beyaz küre sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzde(%)
<3700	2	1,1
3700-9700	56	31,8
9700-20000	97	55,1
20000-50000	21	11,9
>50000	0	0



Şekil 19. EMN hastalarının beyaz küre sayım değerlerinin dağılımı

116 hastada (%65,9) lökositoz (>10000/uL), 1 hastada ise (%0,6) lökopeni (<3700/uL) tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde <2 yaş grubunda 18 hastada (%75), 2-5 yaş grubunda 36 hastada (%76,6), 5-10 yaş grubunda 47 hastada (%56,6), >10 yaş grubunda 15 hastada (%68,2) lökositoz saptanırken, 5-10 yaş grubunda bir hastada lökopeni saptanmıştır. Ancak yaş grupları arasında lökositoz ve lökopeni açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,09 ve p=0,8) (Şekil 20).

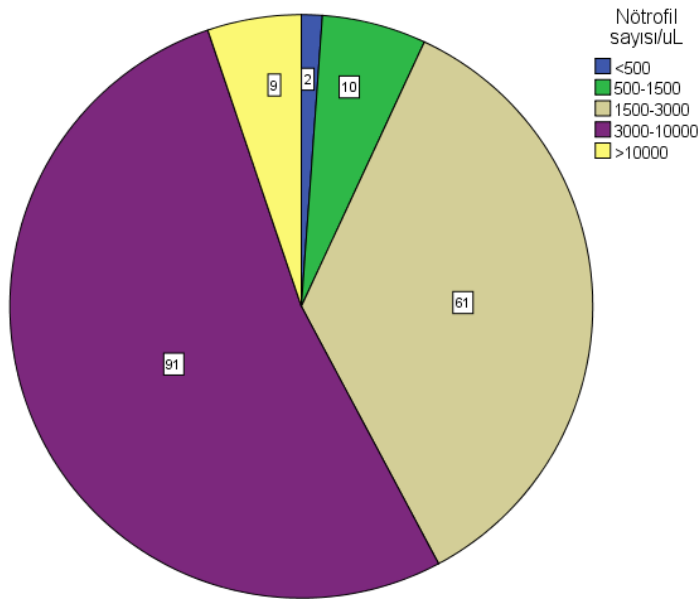


Şekil 20. Lökositozu olan EMN hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

EMN hastaları nötrofil sayıları <500/uL, 500-1500/uL, 1500-3000/uL, 3000-10000/uL ve >10000/uL olacak şekilde (Tablo 21, Şekil 21), lenfosit sayıları ise <1000/uL, 1000-2000/uL, 2000-10000/uL ve >10000/uL olacak şekilde gruplandırılmıştır (Tablo 22, Şekil 22).

Tablo 21. EMN hastalarının nötrofil sayımı değerleri

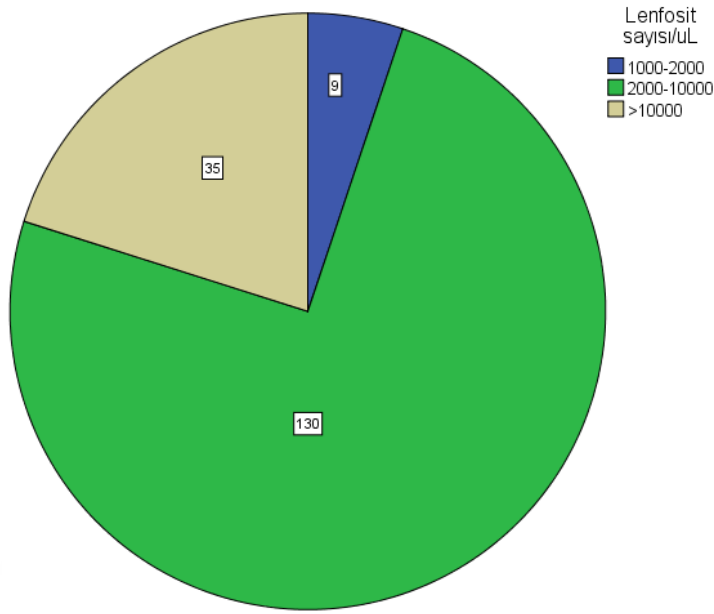
Nötrofil sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
<500	2	1,2
500-1500	10	5,8
1500-3000	61	35,3
3000-10000	91	52,6
>10000	9	5,2



Şekil 21. EMN hastalarının nötrofil sayım değerlerinin dağılımı

Tablo 22. EMN hastalarının lenfosit sayımı değerleri

Lenfosit sayısı/uL	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
<1000	0	0
1000-2000	9	5,2
2000-10000	130	74,7
>10000	35	20,1



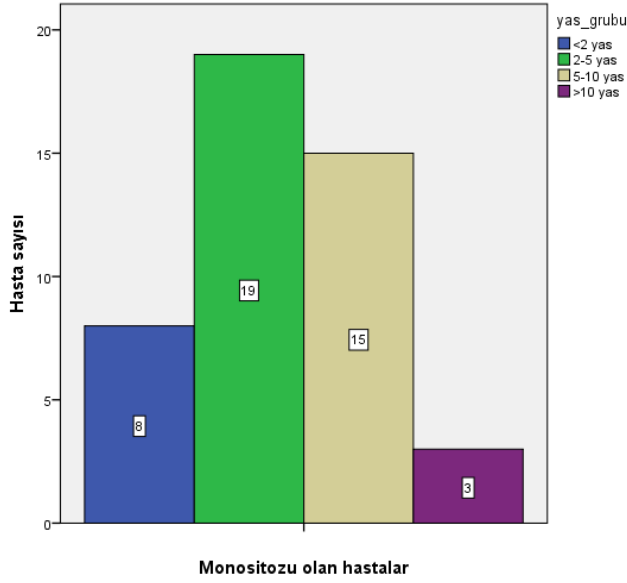
Şekil 22. EMN hastalarının lenfosit sayım değerlerinin dağılımı

EMN hastalarının % 26'sında monositoz (monosit sayısı >1000/uL) tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise ≤ 2 yaş grubunda 8 hastada (%33,3), 2-5 yaş grubunda 19 hastada (%42,2), 5-10 yaş grubunda 15 hastada (%18,3) ve ≥ 10 yaş grubunda 3 hastada (%13,6) monositoz olduğu görüldü. En fazla <5 yaş çocuklarda monositoz tespit edilmiştir. İstatiksel olarak yalnızca 2-5 yaş ile 5-10 yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuç tespit edilmiştir ($p=0,004$) (Tablo 23, Şekil 23).

Tablo 23. Monositoz tespit edilen EMN hastalarının yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Monositozu olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	8 / %33,3	19 / %42,2	0.5
<2 yaş ve 5-10 yaş	8 / %33,3	15 / %18,3	0.1
<2 yaş ve >10 yaş	8 / %33,3	3 / %13,6	0.1
2-5 yaş ve 5-10 yaş	19 / %42,2	15 / %18,3	0.004
2-5 yaş ve >10 yaş	19 / %42,2	3 / %13,6	0.02
5-10 yaş ve >10 yaş	15 / %18,3	3 / %13,6	0.6

* $P<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



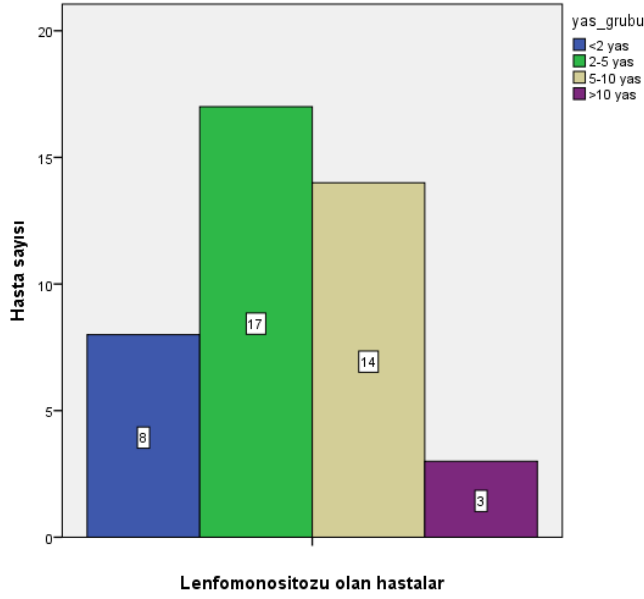
Şekil 23. Monositozu olan EMN hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

EMN hastalarının % 24,3'ünde ise lenfomonositoz tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise ≤ 2 yaş grubunda 8 hastada (%33,3), 2-5 yaş grubunda 17 hastada (%37,8), 5-10 yaş grubunda 14 hastada (%17,1) ve ≥ 10 yaş grubunda 3 hastada (%13,6) lenfomonositoz saptandı. En fazla <5 yaş çocuklarda lenfomonositoz olduğu tespit edildi. Yalnızca 2-5 yaş ile 5-10 yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuç tespit edilmiştir ($p=0,009$) (Tablo 24, Şekil 24).

Tablo 24. Lenfomonositoz tespit edilen EMN hastalarının yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Lenfomonositozu olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	8 / %33,3	17 / %37,8	0.7
<2 yaş ve 5-10 yaş	8 / %33,3	14 / %17,1	0.08
<2 yaş ve >10 yaş	8 / %33,3	3 / %13,6	0.1
2-5 yaş ve 5-10 yaş	17 / %37,8	14 / %17,1	0.009
2-5 yaş ve >10 yaş	17 / %37,8	3 / %13,6	0.04
5-10 yaş ve >10 yaş	14 / %17,1	3 / %13,6	0.7

* $p<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



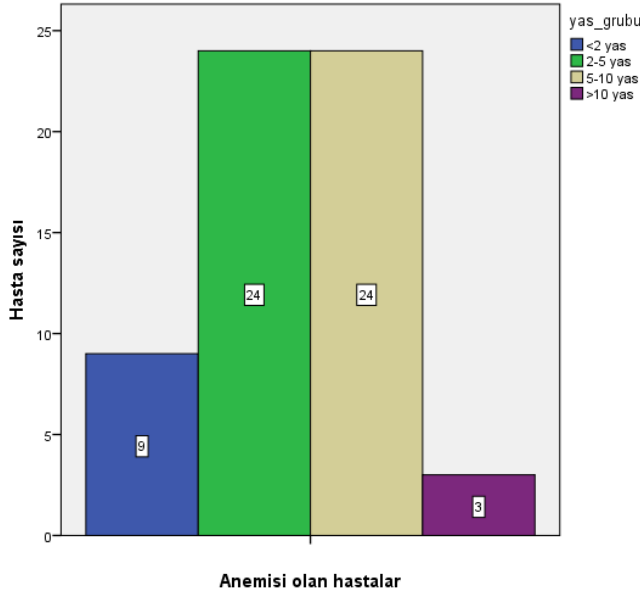
Şekil 24. Lenfomonositozu olan EMN hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

EMN hastalarının ortalama hemoglobin değeri $11,6 \pm 1,1$ g/dL, ortanca hemoglobin değeri 11,7 g/dL olarak, en küçük hemoglobin değeri 9,0 g/dL ve en yüksek hemoglobin değeri ise 14,6 g/dL olarak bulunmuştur. 60 hastada (%34,1) anemi saptanmıştır. Yaş gruplarına göre ise, <2 yaş grubunda dokuz hastada (%37,5), 2-5 yaş grubunda 24 hastada (%51,1), 5-10 yaş grubunda 24 hastada (%28,9) ve >10 yaş grubunda üç hastada (%13,6) anemi görülmüştür ve anemi açısından yaş grupları arasında 2-5 yaş grubu ile >10 yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,003$) (Tablo 25, Şekil 25).

Tablo 25. Anemi tespit edilen EMN hastalarının yaş grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların karşılaştırılması

Yaş grupları	Anemisi olan hasta sayısı ve yüzdesi		P değeri
<2 yaş ve 2-5 yaş	9 / %37,5	24 / %51,1	0.3
<2 yaş ve 5-10 yaş	9 / %37,5	24 / %28,9	0.4
<2 yaş ve >10 yaş	9 / %37,5	3 / %13,6	0.06
2-5 yaş ve 5-10 yaş	24 / %51,1	24 / %28,9	0.012
2-5 yaş ve >10 yaş	24 / %51,1	3 / %13,6	0.003
5-10 yaş ve >10 yaş	24 / %28,9	3 / %13,6	0.1

* $P<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 25. Anemi tespit edilen EMN hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

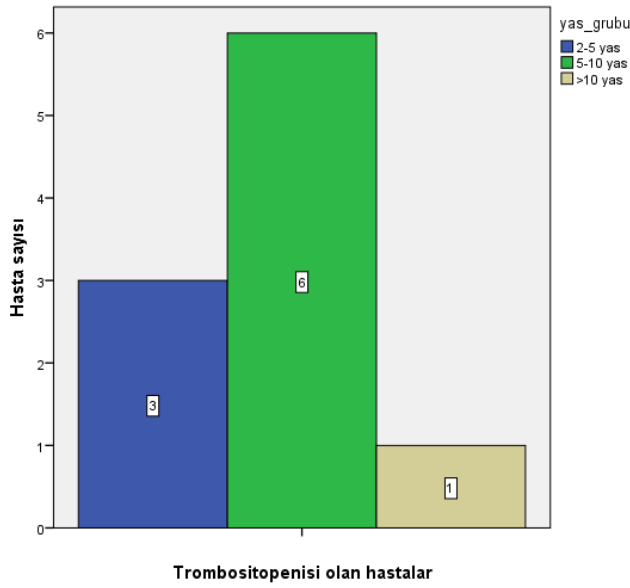
EMN hastalarının trombosit sayılarının ortalaması $273,977 \pm 103,744$ ($/\mu\text{l}$), ortancası $256,500$ ($/\mu\text{l}$) olarak bulunmuştur. Ayrıca trombosit sayısı en az $93 \times 10^9/\mu\text{l}$ ve en fazla $580 \times 10^9/\mu\text{l}$ olarak tespit edilmiştir. Hastalar, trombosit sayıları $<20 \times 10^9/\mu\text{l}$, $20-50 \times 10^9/\mu\text{l}$, $50-100 \times 10^9/\mu\text{l}$, $100-400 \times 10^9/\mu\text{l}$ ve $>400 \times 10^9/\mu\text{l}$ olacak şekilde de gruplandırılmıştır (Tablo 26).

Tablo 26. EMN hastalarının trombosit sayımı değerleri

Trombosit sayısı/ μl	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi(%)
$<20 \times 10^9$	0	0
$20-50 \times 10^9$	0	0
$50-100 \times 10^9$	2	1,1
$100-400 \times 10^9$	148	85,1
$>400 \times 10^9$	24	13,8

10 hastada (%5,7) trombositopeni ($<150 \times 10^9$) saptanmıştır. EMN tanısı konulan hastalar içerisinde periferik yayma değerlendirmesi kaydedilen hasta sayısı 94 (%53,4) olup, bu hastaların 54'ünde (%30,7) Downey hücresi, 21'inde (%11,9) de atipik hücre

tespit edilmiştir. Trombositopenisi olan hastaların ise altısında periferik yayma değerlendirmesi kaydedilmiş ve hastaların tümünde trombositlerin kümeli görünümde olduğu görülmüştür. Hastaların trombositopenisi yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, <2 yaş grubunda trombositopeni saptanmamış, 2-5 yaş grubunda üç hastada (% 6,4), 5-10 yaş grubunda altı hastada (% 7,2) ve >10 yaş grubunda bir hastada (% 4,5) trombositopeni saptanmıştır ve yaş grupları arasında trombositopeni açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,6) (Şekil 26).



Şekil 26. Trombositopeni tespit edilen EMN hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

4.9. EMN Tanılı Hastaların PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

EMN tanısı konulan hastaların 12'sine PCR yapılmış ve beş tanesi (%41,7) PCR (+) bulunmuştur. Bu hastaların altı tanesinin 2-5 yaş grubunda olduğu geri kalanının ise 5-10 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. PCR (+) olarak değerlendirilen EMN hastalarının bir tanesinde immün yetmezlik tespit edilmiş, üç tanesinde karaciğer fonksiyon testlerinde anormal artış tespit edilmiş, iki tanesinde derin anemi tespit edilmiş ve geriye kalanında non-spesifik semptomlar tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

EBV enfeksiyonları tüm dünyada sık olarak görülmektedir. EBV, insana spesifik bir herpes virüstür ve adolesanların %90-95'ini enfekte ettiği bildirilmiştir (Luzuriaga ve Sullivan, 2010). Gelişmemiş ülkelerde hayatın ilk 5 yılında %90'dan fazla primer EBV enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (Haque ve ark., 1996). Gelişmiş ülkelerde ise bu oran muhtemelen hijyen koşulları sağlandığı için %25-40 oranlarında seyretmektedir (Higgins ve ark., 2007).

Hwang ve ark. (2012), California İkiz programını kullanarak, EMN sıklığının monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden 2 kat daha sık olduğunu bildirmiştir ve bu sonuçlar EMN riskinde kalıtsal etki varlığını desteklemiştir. Rostgaard ve ark. (2014), hospitalize edilen EMN vakalarının ailesel ilişkileri olduğunu tespit etmiştir. Geniş kapsamlı Danimarka ulusal verilerini kullanan bu araştırmacılar aynı cins ikizlerin EMN için 9,3 orana sahip olduğunu, 1. Derece akrabalarda (farklı cins ikiz/kardeş) bu oranın 2,3 olduğu ve 2. Derece akrabalarda 1,4, 3. Derece akrabalarda 1,0 olduğunu bulmuştur. Kaliforniya ve Danimarka çalışmalarında monozigot ve aynı cins ikizlerin, dizigot ve farklı cins ikizlere göre anlamlı daha sık EMN görülmesi de EMN'nin genetik komponenti olduğunu desteklemektedir.

EBV enfeksiyonları asemptomatik enfeksiyondan ağır semptomatik enfeksiyona kadar değişen bir hastalık spektrumuna sahiptir (Gershon ve ark.,2006).

Bazı çalışmalarda EMN'nin çocukluk çağında erkeklerde, bazılarında ise kızlarda daha sık olduğu bildirilmiş olmakla beraber bu farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır (Sumaya ve Ench, 1985; Chan ve ark., 2003). Bununla birlikte EMN tanısı konulan çocukların cinsiyet dağılımında farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (Evans ve Robinton, 1950; Baehner ve Shuler, 1967; Shooley, 2005). Bizim çalışmamızda EBV IgM (+) hastalar arasında ve EMN tanısı alan hastalar arasında cinsiyete göre dağılım farklılığı olmadığı görülmüş ve bu sonucumuz bildirilen yayınlarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar EBV enfeksiyonunun küçük yaşta daha sık olduğunu göstermektedir (Sumaya ve Ench, 1985; Chan ve ark., 2003). Biggar ve ark. (1978), anneden geçen koruyucu antikorların 2-8 ay arasında kaybolduğunu, bu sebeple EMN'nin süt

çocuklarında görülmediğini ancak anneden geçen antikorlar olmadığında üç aylık bebeğin dahi EMN geçirebileceğini öne sürmüştür. Yapılan bir çalışmada 1976-1982 yılları arasında EMN tanısı alan 113 vakanın yaş dağılımı incelenmiş ve 4 yaşından küçük çocukların oranının beklenenden fazla olduğu bulunmuştur (Sumaya ve Ench, 1985). Yine başka bir çalışmada 1963-1965 yılları arasında EMN tanısı konulan 105 çocuğun %31,4'ünün yedi yaşından küçük olduğu gösterilmiştir (Baehner ve Shuler, 1967). Chan ve ark. (2003), ise 1996-2001 yılları arasında Hong Kong'da EMN tanısı almış 77 çocuğun yaş dağılımının 2-4 yaş grubunda artış gösterdiğini bulmuştur. Kanegene ve ark. (1997), EMN tanılı 54 çocuk incelemiş ve hastalık insidansının 4 yaşında pik yaptığını bulmuştur.

Hong Kong'da 262 çocuktan alınan serum örneklerinde 6 yaşına kadar çocukların %80'inde, 10 yaşına kadar ise neredeyse tamamında EBV'e karşı antikor geliştiği gösterilmiştir (Kangro ve ark., 1994). Öztürk ve ark. (1996), çalışmasında 3 ay-17 yaş arasındaki 305 çocuğun %61'inde EBV IgG pozitifliği saptamış, en yüksek pozitifliğin ise 4-7 yaş arasında (%74,4) olduğunu bildirmiştir. Özkan ve ark. (2003), 163'ü 0-19 yaş arasında olan toplam 540 kişide yaptıkları çalışmada 0-9 yaş arasında %96,3, 10-19 yaş arasında %100 VCA IgG pozitifliği saptamıştır. Bu sonuçlar da primer EBV enfeksiyonunun ülkemizde küçük yaşlarda geçirildiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda EBV IgM (+) hastalarımızın %18,5'i <2 yaş, %23,6'sı 2-5 yaş, %38,6'sı 5-10 yaş ve %19,3'ü >10 yaş grubunda yer alıyordu. EMN tanısı koyduğumuz hastalarımızın da %13,6'sı <2 yaş, %26,7'si 2-5 yaş, %47,2'si 5-10 yaş ve %12,5'i >10 yaş grubunda yer alıyordu. Sonuçlarımız hem EBV IgM(+) hastalarının hem de EMN tanısı koyduğumuz hastaların en fazla 5-10 yaş grubunda ve ardından 2-5 yaş grubunda yoğunlaştığını göstermiştir. Çalışmamızda tüm hastalarımızda EBV VCA IgM (+)'liği mevcut olup, hastalarımızın %79,3'ünde VCA IgG (+)'liği ve hastalarımızın %46,9'unda da EBV EBNA (+)'liği tespit edilmiştir.

EMN hastalarının tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımlarını inceleyen çalışmalar, EMN'un ilkbahar ve yaz aylarında daha sık görüldüğünü ancak mevsimler arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (Evans ve Robinton, 1950; Ebell, 2004; Hjalgrim ve ark., 2007).

Çalışmamızda da bu sonuçlarla benzer olarak hem EBV IgM (+) hastaların hem de EMN tanısı koyduğumuz hastaların en çok başvurularının sırasıyla yaz ve ilkbahar mevsimlerinde olduğu (%28,1/%29,5 ve % 24,6/%23,9) görülmüş ve mevsimler arasında istatistiksel farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlarımızın da literatür ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde, çoğunluğu genç erişkin ve adölesan hastalara yapılmış çalışmalarda EMN’li hastaların başvuru şikayetleri arasında en fazla boğaz ağrısının (%82) olduğu ve bunu halsizliğin %57, baş ağrısının %51, iştahsızlığın %21, miyaljinin %20 izlediği bildirilmiştir (Evans, 1960). Kantaroğlu ve ark. (2006), çalışmasında hastaların %25’inde boğaz ağrısı, %15,9’unda halsizlik, %13,6’sında iştahsızlık olduğunu saptamıştır.

Yine yapılan çalışmalarda en sık saptanan bulguların lenfadenopati (%94), farenjit (%84), ateş (%76) ve splenomegali (%52) olduğu gösterilmiştir (Joncas ve ark., 1968). EMN’nin karakteristik triadı olan ateş, eksüdatif farenjit ve adenopati/splenomegali, bildirilen vakaların yalnızca %40-50’sinde olduğu bildirilmiştir (Leibowitz, 1952; Rugg-Gunn, 1954; Niederman, 1956; Mason ve Adams, 1958; Evans, 1960; Hoagland, 1964). EMN’li çocuklarda yapılmış olan çalışmalar erişkin EMN’li hastalara benzer şekilde, çocukların büyük kısmında ateş, tonsillofarenjit, lenfadenopati ve hepatosplenomegali görüldüğünü göstermiştir (Baehner ve Shuler, 1967; Sumaya ve Ench, 1985; Chan ve ark., 2003). Biz de çalışmamızda hem EBV IgM (+) hastalarımızın hem de EMN tanısı koyduğumuz hastalarımızın en sık bulgularının sırasıyla ateş (%41,7/%100), lenfadenopati (%29,2/%59,7) ve boğaz ağrısı olduğunu tespit ettik (%12,7/%27,3).

Bildirilen bulgular dışında Hoagland (1964), vakaların %12’sinde palpebral ödem, konjonktivit, üveit, optik nörit ve keratit de olabileceğini bildirmiştir. Vakaların %10-15’inde maküler veya makülopapüler rubella benzeri döküntü olduğu gösterilmiştir (Evans, 1960). Bernstein ve Wolff (1950) ve Schnell ve ark. (1966), vakaların %1’inde meningoensefalit, Guillain Barre sendromu veya akut psikoz gibi sinir sistemi tutulumu olabildiğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun vakaların hemen hemen hepsinde olabildiği bildirilmiştir (Cohn ve Lidman, 1946; Mason ve Adams, 1958; Gelb ve Zimmerman, 1962; Kilpatrick, 1966).

EMN'li hastaların çoğu herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşmektedir (Shooley, 2005). Ancak EMN'li çocuklarda % 19,4-21,2 oranlarında komplikasyon görüldüğünü bildiren yayınlar da vardır (Sumaya ve Ench, 1985; Chan ve ark., 2003; Tsai ve ark., 2005). Trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik aneminin nadir de olsa EMN'de görülebildiği bildirilmiştir (Thurm ve Bassen, 1955; Nelson ve Darragh, 1956; Maupin ve Monteil, 1961). Hem gros hem de mikroskopik hematüri de EMN ile ilişkili bulunmuştur (Lindsey ve Chrisman, 1955; Taub, 1966). Pulmoner infiltrasyonlu primer atipik pnömoni ise yalnızca akciğer grafisinde gösterilebilmiştir (Leibowitz, 1952). Bizim çalışmamızda EBV IgM (+) hastalarımızın 36'sında (%3,5) ITP ve 15'inde (%1,4) pnömoni geliştiğini saptadık.

Chan ve ark. (2003), EMN'li çocuklarda klinik bulguların yaş ile ilişkili olarak önemli bir değişiklik göstermediğini bildirmiştir. Sumaya ve Ench (1985), ise EMN'li çocuklarda bazı semptom ve bulguların sıklığının yaş ile ilişkili olarak değiştiğini, splenomegali ve hepatomegalinin küçük çocuklarda daha sık rastlandığını rapor etmiştir. Biz de çalışmamızda ateşi olan hastalarımızı yaş gruplarına göre değerlendirdik, bu şikayetin 2-10 yaş grubunda yoğunlaştığını ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0,01$). Boyunda beze şikayeti ile gelen EBV IgM (+) hastalarımızı da yaş gruplarına göre değerlendirdik ve bu şikayetin de en fazla 2-10 yaş grubunda sıklaştığını ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunduğunu gördük ($p<0,01$). EMN tanısı konulan hastalarımız arasında ise yaş grupları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit etmedik ($p>0,01$).

EMN'lu 104 çocuktan oluşan bir çalışmada, infantlarda anti VCA IgG antikorlarındaki anlamlı artışın en duyarlı belirteç olduğu düşünülmüş, bununla birlikte anti VCA IgM antikorları <4 yaş çocukların %80'de (+) bulunmuştur (Dohno ve ark., 2010).

Küçük bir vaka-kontrol çalışmasında aktif ve sistemik EBV enfeksiyonlu hastalar kendi kontrolleriyle karşılaştırılmış ve CD4/CD8 oranında azalma olduğu görülmüştür (Janols ve ark., 2010).

Başka bir küçük vaka çalışması da aktif enfeksiyon sırasında EBV DNA yükünün $1,5 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ kopya/ml düzeyinde olduğunu saptamıştır (Lay ve ark., 2010).

Toplam 1000 hastadan oluşan monospot değerlendirme yapan büyük bir retrospektif çalışma lenfosit sayısı/ beyaz küre sayısı oranını monospot testi (+) ve (-) olan hastalar arasında anlamlı şekilde farklı bulmuştur (Lennon ve ark., 2010).

Yine 52 EBV enfeksiyonlu hastadan oluşan başka bir çalışmada IgM serolojik testi hastaların %92'sinde (+) olarak saptanmışken, monospot test hastaların %98'inde (+) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi ilk muayenede tek başına IgM serolojik testi kullanıldığında EMN vakalarının %8'i atlanabileceği bildirilmiştir (Macswen ve ark., 2010).

Baehner ve Shuler (1967), çalışmasında beyaz küre sayısını dört çocukta (% 4) 5000/ml'den az, 45 çocukta (% 45,5) 5000-10000/ml arasında, 48 çocukta (% 48,5) 10000-20000/ml arasında bulmuştur. İki çocukta (% 2) beyaz küre sayısı 20000/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Altmış sekiz çocukta ise (% 68,7) periferik yaymadaki hücrelerin % 50'den fazlasının lenfosit olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise EBV IgM (+) hastalar arasında beyaz küre sayısı 3700-9700/uL olanlar en fazla oranda (%49,5) görülmekle beraber, bunu beyaz küre sayısı 9700-20000/uL olanlar (%40,8) takip etmekteydi. Hastaların %45,7'sinde lökositoz, % 2,3'ünde ise lökopeni tespit edildi. Lökositoz bulgusunu EBV IgM (+) olup ≤ 5 yaş hastalarımızda >5 yaş hastalarımıza göre istatistiksel anlamlı olarak fazla bulduk ($p<0,01$). Lökopeniyi ise EBV IgM (+) olup >10 yaş hastalarımızda ≤ 10 yaş hastalarımıza göre anlamlı olarak fazla bulduk ($p<0,01$). EMN tanısı konulan hastalarımızda ise lökositoz ve lökopeninin yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığını tespit ettik ($p>0,01$).

Chan ve ark. (2003), çalışmasında % 18 oranında hafif nötropeni saptamış, çocuklarda her yaşta belirgin lenfositozun ve periferik yaymada atipik lenfosit varlığının değişmez bir bulgu olduğunu bildirmiştir. Suyama ve Ench (1985), çalışmasında beyaz küre sayısını dört yaşından küçük çocuklarda, dört yaşından büyük çocuklara (4-16 yaş grubu) göre daha yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada lenfosit yüzdeleri her iki grupta benzer ancak lenfosit sayısı dört yaşından küçüklerde daha fazla bulunmuştur. Periferik yaymada atipik lenfositoz görülmesinin yaş ile ilişkili olduğu saptanmış ve büyük çocukların periferik yaymasında atipik lenfosit oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Sumaya ve Ench, 1985).

Chan ve ark. (2003), kanamaya yol açmayan hafif trombositopeninin % 21 oranında görüldüğünü bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise 90 çocuktan 4'ünde (% 4.45) semptomatik trombositopeni ($<20.000/\mu\text{l}$) saptanmıştır (Sumaya ve Ench, 1985). Başka bir çalışmada ise, kanamaya yol açması beklenen trombositopenili çocuk saptanmamıştır (Baehner ve Shuler, 1967). Bizim çalışmamızda EBV IgM (+) hastalarımızın çoğunda (%71,7) trombosit sayıları normal sınırdaki (150000-400000) olup, %2,5'inde $<20000/\mu\text{l}$ olarak bulundu ve bu hastaların tümü semptomatiktir, 103 hastada (%9,9) ise trombosit sayıları 20000-150000/ μl olarak bulundu ancak bu hastaların sadece 11 tanesi semptomatiktir. EMN tanısı koyduğumuz hastalarımızın ise %85,1'inde trombosit sayıları normal değerlerdeydi ve bu hastaların hiçbirinde trombositopeni saptamadık.

EBV pek çok hastalık ile ilişkili bir virüs olarak tanımlanmıştır. Tüm dünyada, EBV'nin kanserlerin %1'inden sorumlu olduğu gösterilmiş, 2002 yılında kanserlerin 4. en sık enfeksiyöz sebebi olarak bildirilmiştir (Parkin, 2002). Küçük çocuklarda ve daha büyük erişkinlerde EBV (+) Hodgkin lenfomanın EBV (-) Hodgkin lenfomadan daha sık olduğu, adolesanlarda ise tam tersi olduğu gösterilmiştir (Jarrett ve ark., 1991; Razzouk ve ark., 1997; Flavell ve Murray, 2000; Hjalgrim, 2012). Küçük yaşta daha sık olması ise zayıf immün sistem ile ilişkilendirilmiştir (Jarrett ve ark., 1991; Razzouk ve ark., 1997; Flavell ve Murray, 2000). 23 EBV (+) ve 81 EBV (-) Hodgkin lenfomalı hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, EBV (+) vakaların %87'sinin, EBV (-) vakaların %68'inin en az bir tane arjinin kodlayan alel bulundurduğu ve bu genin lenfoma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2006). Gelişmiş ülkelerde Hodgkin lenfoma hastalarında EBV görülme sıklığı %30-50 olarak bildirilmiş, ki bunun gelişmekte olan ülkelere yaklaşık %100 oranında olduğu ve çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir (Leoncini ve ark., 1996; Glaser ve ark., 1997; Dinand ve ark., 2007; Al-Salam ve ark., 2008; Chang ve ark., 2008).

EBV endemik Burkitt lenfoma vakalarının ise $>90\%$ 'inde ve özellikle Ekvatoryal Afrika ve New Guinea'da çocuklarda, sporadik Burkitt lenfoma vakalarının ise yalnızca %15-20'sinde ve tüm dünyada çocuk ve genç erişkinlerde, HIV ilişkili Burkitt lenfomaların ise %30-40'ında görülmüştür (Wright, 1999; Van den Bosch, 2004; Young ve Rickinson, 2004). Biz çalışmamızda EBV IgM (+) hastalarımızın dördünde (%0,4) Hodgkin lenfoma, dördünde (%0,4) Burkitt lenfoma, yedisinde (%0,7) non-Hodgkin

lenfoma, 16'sında (%1,6) yeni tanı ALL, bir tanesinde de (%0,1) yeni tanı AML tespit ettik. Sonuç olarak 32 hastamızda EBV enfeksiyonu ile beraber kanser tanısı saptadık.

EBV enfeksiyonlarının mononükleer hücreleri enfekte etmesi sonucunda bir lenfoid organ olan dalak tutulumunun da hastaların %50'sinde görüldüğü bildirilmiştir (Brichkov ve ark., 2006). Dalak tutulumu sonucunda, dalakta genişleme ve dalak kapsülünde incelleme gibi değişiklikler olduğu ve sonuçta da dalak rüptürü gelişebildiği gösterilmiştir. Ancak dalak laserasyonu veya rüptürü gibi komplikasyonlar nadir görülmekle beraber vakaların yaklaşık %0,1-0,5'inde bildirilmiştir (Farley ve ark., 1992; Auwaerter, 2004). Bizim çalışmamızda da dört hastamızda ciddi splenomegali olup bir tanesine splenektomi yapılmıştı.

Primer EBV enfeksiyonu tedavisine ilişkin yayınlanmış güncel veriler kısıtlıdır. Yapılan çalışmalardan birinde ciddi EMN'li 45 immünkompetan hasta incelenmiş ve 35 hastada monoterapi olarak Asiklovir kullanılmış, diğer 3 hastada, diğer antivirallerle beraber Asiklovir kullanılmış, hastalardan birinde Asiklovir yerine Famsiklovir kullanılmış, 3 hasta Gansiklovir monoterapisi, 1 tanesi Gansiklovir+Foskarnet, 1 tanesi yalnızca Foskarnet ve 1 tanesi de yalnızca Vidarabin kullanmıştır. 26 hasta hem kortikosteroid hem de intravenöz Immunglobulin tedavi kombinasyonu almış. 11 tanesi antiviral monoterapisi alırken 7 hasta ile ilgili yeterli veri elde edilememiş. Sonuçlara bakıldığında, 45 hastanın 27'sinde kür elde edilmiş ve 12'sinde klinik iyileşme görülmüş. 6 hasta ise ölmüş. Ölen hastalardan 4 tanesi antiviral monoterapisi, 2 tanesi ise kombine tedavi alıyormuş. Özellikle antiviral monoterapisi alan grupta antiviral+immünsupresif kombinasyon alanlara göre 5 kat daha fazla mortalite oranı görülmüş (Refailidis ve ark., 2010).

Bir başka çalışmada 5-substant Urasil, Azositozin deriveleri ve EBV ilişkili membran füzyonunu inhibe eden peptidler, EMN tedavisi için yararlı terapötik ajanlar olarak bildirilmiştir (De Paoli, 2010). 5 substant urasil nükleozid'in etki mekanizması EBV timidin kinaz salınımı yapan hücrelere selektif hasar gösterdiğini düşündürmüştür. Bu yüzden EMN gibi EBV'nin litik aktif vakalarında etkili olabilirler. Ancak klinik/deneysel çalışmaların bu ajanla ilgili herhangi bir değerlendirmesi henüz yoktur. Yine bu çalışmaya göre Azositozin derivelerinin viral replikasyonu inhibe ettiği ve Sidofovir ile karşılaştırıldığında dirençli virüslere karşı daha aktif olduğu görülmüştür.

Azositozin derivelerinin insan böbrek hücrelerine daha az toksik olduğu düşünülmektedir. Yine EBV ilişkili membran füzyonunu inhibe eden peptidlerin EBV'nin vücuda girişı ve yayılımına karşı etkili yeni bir terapötik ajan olabileceğı bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada EMN'li 7 hastada 2x1500 mg/gün Valasiklovir kullanılarak plazma ve oral sekresyonlarda Asiklovir'in farmakokinetik etkisi değerlendirilmiştir ve hastaların tümünde Valasiklovir tedavi rejiminin daha iyi tolere edildiğı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, primer EBV enfeksiyonu tüm dünyada sık görülen asemptomatik bir enfeksiyondan ağır semptomatik enfeksiyona kadar farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilen, pek çok komplikasyon ile ilişkili olabildiğı için tanı ve tedavisinin doğru yapılması gereken bir hastalıktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

EBV IgM (+) hastaların ve EMN'nin çocuklarda her iki cinsiyette de benzer oranlarda görüldüğünü, her yaşta görülebilen bir hastalık olduğunu ve vakaların yarıdan fazlasının beş yaşından küçük olduğunu saptadık.

EBV IgM (+) hastaların ve EMN hastaları her ne kadar yaz ve ilkbahar aylarında daha sık hastaneye başvurmuş olsa da, hastalık görülme sıklığında mevsimsel bir farklılık olmadığını tespit ettik.

EBV IgM (+)'liği tespit ettiğimiz hastalarımızın en fazla çocuk hematoloji polikliniğine başvurduğunu, EMN tanısı konulan hastaların ise en fazla çocuk enfeksiyon polikliniğine başvurduğunu bulduk.

Literatürde EMN'li erişkinlerin en sık yakınmalarının boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyalji olduğu gösterilmiş olmakla beraber, çocukların bu şikayetleri ifade edememeleri nedeniyle yakınmalarının erişkinlerden farklı olabileceğini ve hastalarımızın en sık başvuru şikayetlerinin bu sebeple ateş, boyunda beze ve boğaz ağrısı olduğunu tespit ettik.

Ateş ve boyunda beze şikayetlerinin cinsiyete göre istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmazken ($p>0,01$), yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiğini ($p<0,01$) ve en fazla 2-10 yaş grubunda görüldüğünü tespit ettik.

Tüm hastalarımızda en sık fizik muayene bulgusunun (% 41,7) ateş olduğunu bulduk.

Lökositozun <5 yaş çocuklarda, lökopeninin ise >10 yaş çocuklarda daha sık görüldüğünü, yine monositoz ve lenfomonositozun <5 yaş grubunda daha sık görüldüğünü tespit ettik.

EBV IgM (+)'liği olup immün yetmezliği olan, tanı konulamayan karaciğer fonksiyon testi bozukluğu olan, derin anemisi olan ve kesin tanı alamayan hastaların PCR yapılarak değerlendirildiğini gördük.

Hastalarımızın bir tanesine EBV ilişkili X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, 4 tanesine de EBV ilişkili hemofagositik sendrom tanısı konulduğunu tespit ettik. EBV IgM (+) hastalarımızın dört tanesinde aplastik anemi geliştiğini, bir tanesinde ciddi splenomegali sebebiyle splenektomi yapılması gerektiğini, iki tanesinde yeni tanı AML ve 16 tanesinde de yeni tanı ALL olduğunu tespit ettik. EBV IgM(+) olup trombositopenisi olan hastalarımızın çoğunluğunun ITP tanısı aldığını tespit ettik.

EBV IgM (+)'liğinin pek çok hastalıkla ilişkili olabileceğini ve detaylı araştırılmaların gerekebileceğini gördük.

Lenfadenopati, ateş, hepatosplenomegali varlığında her yaş grubunda EBV'nin etiyolojik ajan olarak düşünülmesi gerekmektedir. Klinik ve rutin laboratuvar incelemelerinin EMN tanısı için yeterli olmadığı, spesifik EBV serolojisi gerektiği ve bazı durumlarda PCR yapılması gerekebileceği bilinmelidir. Küçük ocuklarda karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme görüldüğünde etkenler arasında EBV'nin de olabileceği dşnlmelidir.



KAYNAKLAR

Abbott RJ, Quinn LL, Leese AM, Scholes HM, Pachnio A, Rickinson AB. CD8+ T cell responses to lytic EBV infection: late antigen specificities as subdominant components of the total response. *J Immunol.* 2013;191:5398–5409.

Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, Sundgren PC. The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports. *J Child Neurol.* 2009;24:720-6.

Alfieri C, Tanner J, Carpentier L, Perpete C, Savoie A, Paradis K, Delage G, Joncas J. Epstein-Barr virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's blood and oropharynx. *Blood.* 1996;87:812–817.

Al-Salam S, John A, Daoud S, Chong SM and Castella A. Expression of Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma in a population of United Arab Emirates nationals. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1769-1777.

Andreoletti L, Leveque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:559-68.

Araya CE, Gonzalez-Peralta RP, Skoda-Smith S, Dharnidharka VR. Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin Nephrol.* 2006;65:160-4.

Arya SO, Saini A, El-Baba M, Salimnia H, Abdel-Haq N. Epstein-Barr virus associated acute acalculous cholecystitis: a rare occurrence but favorable outcome. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49:799-804.

Asada H. Hypersensitivity to mosquito bites: a unique pathogenic mechanism linking Epstein-Barr virus infection, allergy and oncogenesis. *J Dermatol Sci.* 2007;45:153-60.
Asensio-Sanchez VM. Alice in Wonderland Syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014;89:77-8.

Auwaerter PG. Infectious mononucleosis: return to play. *Clin Sports Med.* 2004; 23: 485–97.

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.

Baehner RL, Shuler SE. Infectious mononucleosis in childhood. Clinical expressions, serologic findings, complications, prognosis. *Clin Pediatr.* 1967;6:393-399.

Baldanti F, Grossi P, Furione M, Simonoini L, Sarasini A, Comoli P, Maccario R, Fiocchi R and Gerna G: High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol.* 2000;38:613-619.

Balfour HH Jr, Holman CJ, Hokanson KM, Lelonek MM, Giesbrecht JE, White DR, Schmeling DO, Webb CH, Cavert W, Wang DH, Brundage RC. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 2005;192:1505–1512.

Balfour HH Jr, Hokanson KM, Schacherer RM, Fietzer CM, Schmeling DO, Holman CJ, Vezina HE, Brundage RC. A virologic pilot study of valacyclovir for infectious mononucleosis. *J Clin Virol.* 2007;39:16–21.

Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hoquist KA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013;207:80–88.

Berger C, Day P, Meier G, Zingg W, Bossart W and Nadal D: Dynamics of Epstein-Barr virus DNA levels in serum during EBV-associated disease. *J Med Virol.* 2001;64:505-512.

Bernstein TC, Wolff HG. Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1950;33(5):1120-38.

Berth M, Vanheule G, Depuydt C, Benoy I. Serum Epstein-Barr virus (EBV) viral load can be a complementary sensitive test in primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2011;50:184-185.

Biggar RJ, Henle G, Bocker J, Lennette ET, Fleisher G, Henle W. Primary Epstein-Barr virus infections in African infants: II. Clinical and serological observations during seroconversion. *Int J Cancer.* 1978;22:224-250.

Blake JM, Edwards JM, Fletcher W, McSwiggan DA, Pereira MS. Measurement of heterophil antibody and antibodies to EB viral capsid antigen IgG and IgM in suspected cases of infectious mononucleosis. *J Clin Pathol.* 1976;29:841–847.

Blake N, Haigh T, Shaka'a G, Croom-Carter D, Rickinson A. The importance of exogenous antigen in priming the human CD8⁺ T cell response: lessons from the EBV nuclear antigen EBNA1. *J Immunol.* 2000;165:7078–7087.

Brichkov I, Cummings L, Fazylov R, Horovitz JH. Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: the role of emerging diagnostic and treatment modalities. *Am Surg*. 2006; 72: 401–4.

Callan MF, Steven N, Krausa P, Wilson JD, Moss PA, Gillespie GM, Bell JI, Rickinson AB, McMichael AJ. Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med*. 1996;2(8):906–911.

Callan MF, Tan L, Annels N, Ogg GS, Wilson JD, O'Callaghan CA, Steven N, McMichael AJ, Rickinson AB. Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus *In vivo*. *J Exp Med*. 1998;187:1395–1402.

CandyB, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004402.

Carvalho LH. Mononucleose infecciosa. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:115-25.

Chan WC, Chiang AK, Chan KA, Lau AS. Epstein-Barr virus associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis*. 2003;22:974-978.

Chang KC, Chen PC, Jones D and Su IJ. Changing patterns in the frequency of Hodgkin lymphoma subtypes and Epstein-Barr virus association in Taiwan. *Cancer Sci*. 2008;99:345-349.

Cinbis M, Aysun S. Alice in Wonderland Syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:316.

Coddington CT, Isaacs JD, Siddiqui AQ, Andrews TC. Neurological Picture. Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1155-6.

Cohen JI, Mocarski ES, Raab-Traub N, Corey L, Nabel GJ. The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. *Vaccine*. 2013;31:194-6.

Cohn C, Lidman BI. Hepatitis without jaundice in infectious mononucleosis. *J Clin Invest*. 1946;25:145.

Connelly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol*. 1994;10:181–184.

Crum NF. Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J*. 2006;99:544-7.

Darteyre S, Ludwig C, Jeziorski E, Schved JF, Rodiere M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus infection in children. *Med Mal Infect.* 2010;40:18-26.

De Paoli P. Epstein-Barr virus: novel patented therapeutics. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20:807-818.

Dinand V, Dawar R, Arya LS, Unni R, Mohanty B and Singh R. Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer.* 2007;43:161-168.

Dohno S, Maeda A, Ishiura Y, Sato T, Fujieda M, Wakiguchi H. Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants. *Pediatr Int.* 2010;52:536-540.

Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M, Heurter H, MacGregor D. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol.* 2006;21:384-91.

Downey H, McKinlay CA. Acute lymphadenitis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch Intern Med.* 1923;32:82-112.

Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:535738.

Ebell M. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70:1279-1287.

Elliott SL, Suhrbier A, Miles JJ, Lawrence G, Pye SJ, Le TT, Rosenstengel A, Nguyen T, Allworth A, Burrows SR, Cox J, Pye D, Moss DJ, Bharadwaj M. Phase I trial of a CD8+ T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J Virol.* 2008;82:1448-1457.

Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1:702-703.

Epstein MA, Henle G, Achong BG, Barr YM. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Exp Med.* 1965;121:761-770.

Epstein MA, Achong BG. The EB virus. *Annu Rev Microbiol.* 1973;27:413-436.

Epstein MA. The origins of EBV research: discovery and characterization of the virus. In: Robertson ES (ed). *Epstein-Barr virus.* Caister Academic Press: Norfolk, England, 2005;1-14.

Evans AS, Robinton ED. An epidemiologic study of infectious mononucleosis in a New England collage. *N Engl J Med.* 1950;242:492-496.

Evans AS. Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a 5 year investigation. *Am J Hyg.* 1960;71:342-362.

Evans AS, Niederman JC. Epstein-Barr virus. In Evans AS ed. *Viral infections of humans*, second edition, New York. 1998;265-292

Farley DR, Zietlow SP, Bannon MP, Farnell MB. Spontaneous rupture of the spleen due to infectious mononucleosis. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67: 846–53.

Filatov N, Earle FB. *Semeiology and Diagnosis of Diseases of Children: Together with a Therapeutic index Vol 2.* Cleveland Press: Chicago, 1904;596.

Fine EJ. The Alice in Wonderland Syndrome. *Prog Brain Res.* 2013;206:143-56.

Fisher BA, Bhalara S. False-positive result provided by rapid heterophile antibody test in a case of acute infection with hepatitis E virus. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4411.

Flavell KJ and Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol.* 2000;53:262-269.

Garcia-Ruiz C, Colell A, Mari M, Morales A, Calvo M, Enrich C and Fernandez-Checa JC: Defective TNF-alpha-mediated hepatocellular apoptosis and liver damage in acidic sphingomyelinase knockout mice. *J Clin Invest.* 2003;111:197-208.

Gartner B, Preiksaitis JK. EBVviral load detection in clinical virology. *J Clin Virol.* 2010;48:82-90.

Gelb D, West M, Zimmerman HJ. Serum enzymes in disease. IX. Analysis of factors responsible for elevated values in infectious mononucleosis. *Am J Med.* 1962;33:249-61.

Gerber P, Walsh JH, Rosenblum EN, Purcell RH. Association of EB-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet.* 1969;1:593–595.

Ghuri AJ, Keane PA, Scotcher SM, Clarke JL, Madge SN. Acute dacryocystitis associated with Epstein-Barr virus infection. *Orbit.* 2011;30:245-8.

Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarrett RF, Brousset P, Pallesen G, Gulley ML, Khan G, O'Grady J, Hummel M, Preciado MV, Knecht H, Chan JK and Claviez A. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer.* 1997;70:375-382.

Glynn FJ, Mackle T, Kinsella J. Upper airway obstruction in infectious mononucleosis. *Eur J Emerg Med.* 2007;14:41-2.

Gu SY, Huang TM, Ruan L, Miao YH, Lu H, Chu CM et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand.* 1995;84:171–177.

Guerrero-Ramos A, Patel M, Kadakia K, Haque T. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21:817–823.

Halvorsen JA, Brevig T, Aas T, Skar AG, Slevolden EM, Moi H. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: two new cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:439–42.

Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS ONE* 2010;5:e12496.

Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, Sakamoto K, Sullivan JL, Saemundsen AK, Klein G, Simmons RL, Najarian JS. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res.* 1981;41:4253–4261.

Haque T, Iliadou P, Hossain A, Crawford DH. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in Bangladesh. *J Med Virol.* 1996, 48:17–21.

Helminen ME, Kilpinen S, Virta M and Hurme M: Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-10 gene promoter polymorphism. *J Infect Dis.* 2001;184:777–780.

Henle W, Henle G. Epstein-Barr virus: past, present, and future. In: Levine PH, Ablashi DV, Pearson GR, Kottaridis SD (eds). *Epstein-Barr Virus and Associated Diseases: Proceedings of the First International Symposium on Epstein-Barr Virus-Associated Malignant Diseases*, Loutraki, Greece, 24–28 September 1984. Martnus Nijhoff Publishing: Boston, 1985;677–686.

Heslop HE, Brenner MK and Rooney CM: Donor T cells to treat EBV-associated lymphoma. *N Engl J Med.* 1994;331:679–680.

Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3381–3387.

Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, Harrison N, Williams H, McAulay R, Thomas R, Reid S, Conacher M, Britton K, Crawford DH. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *J Infect Dis.* 2007;195:474–482.

Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:587–617.

Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, Madsen M, Rosdahl N, Konradsen HB, Storm HH, Melbye M. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324–1332.

Hjalgrim H, Friberg 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, Yamanishi K (eds). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2007;53:929–959.

Hjalgrim H On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Danish Medical Journal*. 2012;59: 4485.

Hoagland RJ. The transmission of infectious mononucleosis. *Am J Med Sci*. 1955; 229:262–272.

Hoagland RJ, Henson HM. Splenic rupture in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med*. 1957;46:1184–1191.

Hoagland R J. The Incubation Period Of Infectious Mononucleosis. *Am J Public Health*. 1964;54:1699-705.

Horwitz CA, Henle W, Henle G, Penn G, Hoffman N, Ward PC. Persistent falsely positive rapid tests for infectious mononucleosis. Report of five cases with four–six-year followup data. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:807–811.

Horwitz CA, Henle W, Henle G, Goldfarb M, Kubic P, Gehrz RC, Balfour HH, Fleisher GR, Krivit W. Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis: report of 32 patients (aged 10-48 months). *Blood*. 1981;57:933–938.

Huang Y, Katz BZ, Mears C, Kielhofner GW, Taylor R. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:803-809.

Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, Mack TM, Cozen W. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. 2012;140:2089–2095.

Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Hirai K and Kawa-Ha K: Clonal lymphoproliferation following chronic Active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol*. 1997;54:276-281.

Iwatsuki K, Xu Z, Takata M, Iguchi M, Ohtsuka M, Akiba H, Mitsuhashi Y, Takenoshita H, Sugiuchi R, Tagami H and Kaneko F: The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme. *Br J Dermatol*. 1999;140:715-721.

Iwatsuki K, Yamamoto T, Tsuji K, Suzuki D, Fujii K, Matsuura H and Oono T: A spectrum of clinical manifestations caused by host immune responses against Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama*. 2004;58:169-180.

Jabs WJ, Henning H, Kittel M, Pethig K, Smets F, Bucsky P, Kirchner H and Wagner HJ: Normalized quantification by real-time PCR of Epstein-Barr virus load in patients at risk for posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. 2001;39:564-569.

Janols H, Bredberg A, Thuveson I, Janciauskiene S, Grip O, Wullt M. Lymphocyte and monocyte flowcytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders. *BMC Infect Dis*. 2010;10:205.

Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, Alexander FE, Krajewski AS, Kelsey A, Adams J, Angus B, Gledhill S, Wright DH. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol*. 1991;44:844-848.

Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:263–268.

Jerdan K, Aronson I, Hernandez C, Fishman PM, Groth JV. Genital ulcers associated with Epstein-Barr virus. *Cutis*. 2013;91:273-6.

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.

Kagoya Y, Hangaisni A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M. High-dose dexamethasone Therapy for severe thrombocytopenia and neutropenia induced by EBV infectious mononucleosis. *Int J Hematol*. 2010;91:326-327.

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

Kanegane H, Wakiguchi H, Kanegane C, Kurashige T and Tosato G: Viral interleukin-10 in chronic Active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 1997;176:254-257.

Kanegane H, Wakiguchi H, Kanegane C, Kurashige T, Miyawaki T and Tosato G: Increased cell-free viral DNA in fatal cases of chronic Active Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis*. 1999;28:906-909.

Kangro HO, Osman HK, Lau YL, Heath RB, Yeung CY, Ng MH. Seroprevalence of antibodies to human herpesviruses in England and Hong Kong. *J Med Virol*. 1994;43:91-96.

Kantaroglu ÖÇ. Enfeksiyöz Mononükleoz: 44 Vakanın Retrospektif Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 2006;55.

Kasahara Y, Yachie A, Takei K, Kanegane C, Okada K, Ohta K, Seki H, Igarashi N, Maruhashi K, Katayama K, Katoh E, Terao G, Sakiyama Y and Koizumi S: Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic Active EBV infection. Blood. 2001;98:1882-1888.

Kasahara Y and Yachie A: Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Crit Rev Oncol Hematol. 2002;44:283-294.

Katz BZ, Miller G. Krugman's Infectious Diseases of Children. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL(eds). 11. Baskı. Çeviri editörü Kanra G. Güneş Kitabevi Ltd Şti. Epstein-Barr virus enfeksiyonları 2006;143-159.

Kelly D. Liver transplantation in children. J Pediatr (Rio J). 2008;84:381-2.

Khan I, Inoue S, Mushtaq R, Onwuzurike N. EBV infection resulting in aplastic anemia: a case report and literature review. J Blood Disord Transfus. 2013;4:141.

Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Childhood Epstein-Barr virus infection and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence: a population-based prospective serological study. Schizophr Res. 2014;158:19-24.

Kilpatrick ZM. Structural and functional abnormalities of liver in infectious mononucleosis. Arch Intern Med. 1966;117(1):47-53.

Kimura H, Morita M, Yabuta Y, Kuzushima K, Kato K, Kojima S, Matsuyama T and Morishima T: Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. J Clin Microbiol. 1999;37:132-136.

Kimura H, Nishikawa K, Hoshino Y, Sofue A, Nishiyama Y and Morishima T: Monitoring of cell-free viral DNA in primary Epstein-Barr virus infection. Med Microbiol Immunol (Berl). 2000;188:197-202.

Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K and Morishima T: Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. Hum Pathol. 2001;32:757-762.

Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Nishikawa K, Sako M, Hirayama M, Komada Y and Morishima T: Viral load in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic Syndrome. *Microbiol Immunol.* 2002;46:579-582.

Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K and Wakiguchi H: Prognostic factors for chronic Active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2003;187:527-533.

Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K and Morishima T: Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic Active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2005;191:531-539.

Kutikhin A, Brusina E, Yuzhalin AE. *Viruses and stherosclerosis.* New York: Springer; 2013.

Lahat E, Eshel G, Arlazoroff A. "Alice in Wonderland" Syndrome and infectious mononucleosis in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:1104.

Lay ML, Lucas RM, Ratnamohan M, Taylor J, Ponsonby AL, Dwyer DE. Measurement of Epstein-Barr virus DNA load using a novel quantification Standard containing two EBV DNA targets and SYBR Green I dye. *Virol J.* 2010;7:252.

Leibowitz S. *Infectious mononucleosis.* Grune & Stratton. Inc. New York. 1952.

Leigh R, Nyirjesy P. Genitourinary manifestations of Epstein-Barr virus infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11:449-56.

Lennon P, JP O'Neill, Fenton JE, O'Dwyer T. Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of Monospot test results. *Clin Otolaryngol.* 2010;35:397-401.

Leoncini L, Spina D, Nyong'o A, Abinya O, Minacci C, Disanto A, De Luca F, De Vivo A, Sabattini E, Poggi S, Pileri S and Tosi P. Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy. *Int J Cancer.* 1996;65:781-784.

Lindsey DC, Chrisman WP. Gross hematuria as the presenting symptom of infectious mononucleosis. *JAMA.* 1955;157:1406.

Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Q, Vartdal F, Holmoy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses.* 2012;4:3701-30.

Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl. J Med.* 2010;362:1993-2000.

Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic Syndrome. *Rev Med Virol.* 2010;20:93-105.

Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, Williams H, Harrison N, Swerdlow AJ, Crawford DH. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50:699-706.

Mason WR. JR, Adams EK. Infectious mononucleosis; an analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests and treatment of selected cases with prednisone. *Am J Med Sci.* 1958;236(4):447-59.

Maupin B, Monteil R. Les plaquettes dans la mononucleose infectieuse. *Nouv Rev Franç. Hematol.* 1961;1:333-36.

McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782:127-50.

Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, Nadig SN, Appelman H, Lee WM, Fontana RJ. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1630-7.

Miron D, Merzel Y, Lev A, Meir JJ, Horowitz Y. Pleuropneumonia as the sole manifestation of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis. *Isr Med Assoc. J.* 2002;4:733-4.

Mizuno S, Akashi K, Ohshima K, Iwasaki H, Miyamoto T, Uchida N, Shibuya T, Harada M, Kikuchi M and Niho Y: Interferon-gamma prevents apoptosis in Epstein-Barr virus-infected natural killer cell leukemia in an autocrine fashion. *Blood.* 1999;93:3494-3504.

Morishima T and Kuzushima K: Adoptive immune Therapy for EBV-associated lymphoproliferative disorders; in Gann Monograph on Cancer Research, Osato T, Takada K and Tokunaga M eds, Japan Scientific Societies Press, Tokyo 1998;45:175-185.

Morishima T, Morita M, Kato T, Hoshino Y and Kimura H: Natural killer cell proliferation and circulating cytokines in patients with bilateral basal ganglia calcification. *Eur J Neurol.* 2002;9:521-525.

Morita M, Tsuge I, Matsucka H, Ito Y, Itosu T, Yamamoto M and Morishima T: Calcification in the basal ganglia with chronic Active Epstein-Barr virus infection. *Neurology.* 1998;50:1485-1488.

Morris MC, Edmunds WJ. The changing epidemiology of infectious mononucleosis. *Journal of Infection.* 2002;45:107-132.

Morrison TE, Mauser A, Klingelutz A and Kenney SC: Epstein-Barr virus immediate-early protein BZLF1 inhibits tumor necrosis factor alpha-induced signaling and apoptosis by downregulating tumor necrosis factor receptor 1. *J Virol.* 2004;78:544-549.

Nelson RS, Darragh JH. Infectious Mononucleosis Hepatitis. *Am J Med.* 1956;21:26.

Niederman JC. Infectious mononucleosis at the Yale-New Haven Medical Center. *Yale J Biol Med.* 1956;28:629-643.

Nystad TW, Myrmel H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virusinfection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol.* 2007;38:292–297.

Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:193–209.

Ohga S, Nomura A, Takada H and Hara T: Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;44:203-215.

Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y, Ohta H, Fujisaki H, Kobayashi M, Sakata N, Kawa-Ha K, Okada S and Tawa A: Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1997;89:4100-4103.

Özkan 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.

Öztürk B. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda EBV ve CMV antikor prevalansı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 1996.

Palendira U, Low C, Chan A, Hislop AD, Ho E, Phan TG et al. Molecular pathogenesis of EBV susceptibility in XLP as revealed by analysis of female carriers with heterozygous expression of SAP. *PLoS Biol* 2011;9:e1001187.

Papesh M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol.* 2001;26:3-8.

Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer.* 2006;118:3030–3044.

Paul JR, Bunnell WW. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci.* 1932;183:90–104.

Petersen I, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Risk and predictors of fatigue after infectious mononucleosis in a large primary-care cohort. *QJM.* 2006;99:49-55.

Pipp ML, Means ND, Sixbey JW, Morris KL, Gue CL, Baddour LM. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1237-9.

Razzouk BI, Gan YJ, Mendonca C, Jenkins JJ, Liu Q, Hudson M, Sixbey JW and Ribeiro RC. Epstein-Barr virus in pediatric Hodgkin disease: age and histiotype are more predictive than geographic region. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:248-254.

Refailidis PI, Mavios MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2010;49(3):151-157.

Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint BG, Latour S. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006;444: 110–114.

Romain CA, Balfour HH Jr, Vezina HE, Holman CJ. A method for evaluating antiviral drug susceptibility of Epstein-Barr virus. *Virus Adapt Treat.* 2010;2:1–7.

Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H. A genetic basis for infectious mononucleosis: evidence from a family study of hospitalized cases in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1684–1689.

Rugg-Gunn MA. Infectious Mononucleosis: A review of the condition as seen in the Royal Navy. *Proc Roy Soc Med.* 1954;47:759.

Sabbatani S, Manfredi R, Ortolani P, Trapani FF, Viale P. Myopericarditis during a primary Epstein-Barr virus infection in an otherwise healthy young adult. An unusual and insidious complication. Case report and a 60-year literature review. *Infez Med.* 2012;20:75-81.

Sardy M, Wollenberg A, Niedermeier A, Flaig MJ. Genital ulcers associated with Epstein-Barr virus infection (ulcus vulvae acutum). *Acta Derm Venereol.* 2011;91:55-9.

Schnell RG, Dyck PJ, Bowie EJ et al. Infectious mononucleosis: neurologic and EEG findings. *Medicine (Balt).* 1966;45:51-63.

Schubert J, Zens W, Weissbrich B. Comparative evaluation of the use of immunoblots and of IgG avidity assays as confirmatory tests for the diagnosis of acute EBV infections. *J Clin Virol.* 1998;11:161–172.

Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Kersey JH, Blazar BR, Arthur DC, Patton DF, Greenberg JS, Burke B, Ramsay NKC, McGlave P, Filipovich AH. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood*. 1988;71:1234–1243.

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.

Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, Moutschen M, Leonard P, Moreels A et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis*. 2007;196:1749–1753.

Sprunt TP, Evans FA. Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ('infectious mononucleosis'). *Johns Hopkins Hosp Bull* 1920;31:410–417.

Stephenson JT, DuBois JJ. Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics*. 2007;120:e432-5.

Sugaya N, Kimura H, Hara S, Hoshino Y, Kojima S, Morishima T, Tsurumi T and Kuzushima K: Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8⁺ T cells in patients with chronic Active EBV infection. *J Infect Dis*. 2004;190:985-988.

Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics*. 1985;75:1003-1010.

Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infections in families: the role of children with infectious mononucleosis. *J Infect Dis*. 1986;154:842–850.

Svedmyr E, Ernberg I, Seeley J, Weiland O, Masucci G, Tsukuda K et al. Virologic, immunologic, and clinical observations on a patient during the incubation, acute, and convalescent phases of infectious mononucleosis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984;30:437–450.

Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, Kinukawa N, Ohshima K, Kohno K, Kurimoto M and Hara T: Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Haematol*. 1999;106:182-189.

Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barre Syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE*. 2007;2:e344.

Terada K, Niizuma T, Kosaka Y, Inoue M, Ogita S, Kataoka N. Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection with a review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:75-7.

Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS. Infectious mononucleosis and corticosteroids: management practices and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:900-904.

Thurm RH, Bassen F. Infectious mononucleosis and acute hemolytic anemia. *Blood.* 1955;10:841.

Tosato G, Straus S, Henle W, Pike SE, Blaese RM. Characteristic T cell dysfunction in patients with chronic Active Epstein-Barr virus infection (chronic infectious mononucleosis). *J Immunol.* 1985;134:3082-3088.

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.

Tsuge I, Morishima T, Morita M, Kimura H, Kuzushima K and Matsuoka H: Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected natural killer (NK) cell proliferation in patients with severe mosquito allergy; establishment of an IL-2-dependent NK-like cell line. *Clin Exp Immunol.* 1999;115:385-392.

Usov IN. 50th anniversary of the Byelorussian Pediatric Society. *Pediatrics.* 1983;72-74.

Valachis A, Kofteridis DP. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection: treatment and medication. *Dove Press J Virus Adapt Treat.* 2012;4:23-8.

Van den Bosch CA. Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter? *Lancet Oncol.* 2004;5:738-746.

Verma N, Arunabh S, Brady TM, Charytan C. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis. *Clin Nephrol.* 2002;58:151-4.

Vicari AP and Trinchieri G: Interleukin-10 in viral diseases and cancer: exiting the labyrinth? *Immunol Rev.* 2004;202:223-236.

Yamamoto M, Kimura H, Hironaka T, Hirai K, Hasegawa S, Kuzushima K, Shibata M and Morishima T: Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus associated diseases. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1765-1768.

Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological Aspects of Epstein-Barr Virus Infections. *Acta Med Okayama.* 2005;59:239-246.

Yokoyama T, Tokuhisa Y, Toga A, Fujiki T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, Nishimura R, Wada T, Fuseda T, Kato E, Yachie A. Agranulocytosis after infectious mononucleosis. *J Clin Virol.* 2013;56(3):271-3.

Young LS and Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:757- 768.

Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2002;44:193-202.

Walter RB, Hong TC, Bachli EB. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Ann Hematol.* 2002;81:672-5.

Wang X, Kenyon WJ, Li Q, Mullberg J, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus uses different complexes of glycoproteins gH and gL to infect B lymphocytes and epithelial cells. *J Virol.* 1998;72:5552–5558.

Wang SS, Cerhan JR, Hartge P, et al. Common genetic variants in proinflammatory and other immunoregulatory genes and risk for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 2006; 66(19): 9771–9780.

Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, Wang M, Yang L, Zhang L, Fan S, Xie P. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci Rep.* 2014;4:4530.

Weinberg B, Plentz A, Weinberger K M, Hahn J, Holler E, Jilg W. Quantitation of Epstein-Barr virus mRNA using reverse transcription and real-time PCR. *J Med Virol.* 2004;74:612-618.

White LR, Karofsky PS. Review of the clinical manifestations, laboratory findings, and complications of infectious mononucleosis. *Wis Med J.* 1985;84:19–25.

Wright DH. What is Burkitt's lymphoma and when is it endemic? *Blood.* 1999;93:758.