

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ : 44 VAKANIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. ÖGE ÇULTU KANTAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2006

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ : 44 VAKANIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. ÖGE ÇULTU KANTAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ALİ BÜLENT CENGİZ

ANKARA
2006

ÖZET

Öge Çultu Kantaroğlu, Enfeksiyöz mononükleoz: 44 vakanın retrospektif analizi, HÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2006

Amaç: Çocukluk çağında görülen enfeksiyöz mononükleoz (EMN) hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve prognozlarının incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2000-Haziran 2006 döneminde EMN tanısı alan 44 vakanın başvuru yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları, varsa uygulanan tedavi ve takipleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya klinik bulguları ile EMN düşünülen ve tanıları serolojik testlerle kanıtlanmış çocuklar alındı.

Bulgular: Erkek / kız oranı 1.6 olarak saptandı; EMN'nin cinsiyete göre farklı bir dağılımı olmadığı görüldü ($p=0.228$). Hastaların ortalama yaşı 4.8 idi ve % 56.8'i beş yaş altındaydı. Başvuruların ilkbahar ve yazın yoğunlaştığı görüldü ancak hastaların mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.131$). En sık başvuru yakınması boyun veya boyundaki bezelerde şişlikti (% 68.1). Bunu ateş (% 43.1) ve boğaz ağrısı (% 25) takip etti. En sık saptanan bulgular lenfadenopati (% 79.5), tonsillofarenjit (% 72.7), splenomegali (% 34) ve hepatomegaliydi (% 25). Lökosit sayıları hastaların % 68.3'ünde normal, % 29.5'inde yüksek ve % 2.2'sinde düşüktü. Vakaların % 44.7'sinde lenfositoz, % 23.6'sında Downey hücresi ve % 11'inde trombositopeni tespit edildi. Hastaların % 61.9'unda alanin aminotransferaz, % 90.4'ünde aspartat aminotransferaz ve % 6.2'sinde total bilirubin değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları yaş gruplarına göre değerlendirildi ve gruplar arası anlamlı farklar saptanmadı ($p>0.05$). Vakaların % 15.9'u hastaneye yatırılarak tetkik edildi. Hastalardan sadece birinde komplikasyon (hemofagositik sendrom) gelişti.

Sonuç: Çocukların klinik bulgularında yaşa göre önemli bir değişiklik olmadığı belirlendi. Hastaların önemli hematolojik parametrelerinin ve karaciğer fonksiyon test sonuçlarının yaş gruplarına göre değişmediği saptandı.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyöz mononükleoz, Epstein-Barr Virus, çocuk

ABSTRACT

Öge Çultu Kantaroğlu, Infectious Mononucleosis: Retrospective Analysis of 44 Cases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2006

Aim: To evaluate the demographic features, clinical and laboratory findings and outcome in childhood Infectious Mononucleosis (IM).

Patients and Methods: Charts of 44 patients with IM diagnosed between January 2000 and June 2006 were reviewed retrospectively for demographic features, referral complaints, clinical and laboratory findings, treatment modalities, follow-up period and outcomes. Patients with clinical findings and serologically proven IM were included in the study.

Results: Mean age at the time of diagnosis was 4.8 years and male / female ratio was 1.61. 56.8 % of the patients were under 5 years old. No statistical significant seasonal variation in the frequency of IM was detected ($p=0.131$). The most common referral complaints were swollen lymph nodes or swollen neck (68.1 %), followed by fever (43.1 %) and sore throat (25 %), respectively. Lymphadenopathy (79.5 %), tonsillopharyngitis (72.6 %), splenomegaly (34 %), and hepatomegaly (25 %) were the most common physical examination findings. Leukocytosis was detected in 29.5 %, and leukopenia was detected in 2.2 % of the patients. Leukocyte count was normal in 68.3 % of the cases. Lymphocytosis (44.7 %), Downey cells on peripheral blood smear (23.6 %), and thrombocytopenia (11 %) were also detected. Elevated alanine aminotransferase (61.9 %), aspartate aminotransferase (90.4 %) levels were detected in patients who were investigated for these parameters. Referral complaints, clinical and laboratory findings were analyzed according to age groups and no statistical significant age variation was detected ($p>0.05$). The diagnosis was made possible after hospitalization in 15.9 % of the patients. Only one complication (hemophagocytic syndrome) was observed in only one patient.

Conclusions: Clinical findings, major hematological parameters, and liver function tests of the patients were found to be similar in different age groups.

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

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	2
İÇİNDEKİLER	3
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER	7
TABLULAR	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	11
2.2 ETİYOLOJİ	14
2.3 PATOGENEZ	17
2.3.1 Primer EBV hastalığı (EMN)	19
2.3.2 Latent enfeksiyon	20
2.3.3 Reaktivasyon	21
2.4 EMN'DE SEMPTOM VE BULGULAR	22
2.4.1 Ateş	24
2.4.2 Lenfadenopati	24
2.4.3 Tonsillofarenjit	25
2.4.4 Splenomegali	25
2.4.5 Döküntü	25
2.4.6 Hepatit	25
2.4.7 Pnömoni	26
2.4.8 Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu	26
2.5 KOMPLİKASYONLAR	26
2.5.1 Hematolojik komplikasyonlar	27
2.5.2 Dalak rüptürü	28
2.5.3 Kardiyak komplikasyonlar	28
2.5.4 Renal komplikasyonlar	28
2.5.5 Nörolojik komplikasyonlar	29
2.5.6 Diğer komplikasyonlar	29
2.5.7 Ölüm	29
2.6 TANI	29
2.6.1 Klinik tablo	30
2.6.2 Kan tablosu	30
2.6.3 Laboratuvar tetkikleri	31
2.7 AYIRICI TANI	36
2.8 PROGNOZ	38
2.9 EBV İLE İLİŞKİLİ DİĞER HASTALIKLAR	38
2.9.1 Kronik aktif EBV (CAEBV) enfeksiyonu	38
2.9.2 Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)	39
2.9.3 EBV ilişkili hemofagositik lenfositosis (EBV-HLH)	40
2.9.4 X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLPS/Duncan hastalığı)	40
2.9.5 Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD)	41
2.9.6 AIDS hastalarında EBV ilişkili hastalıklar	42

2.9.7	<i>Burkitt lenfoma (BL)</i>	43
2.9.8	<i>Hodgkin hastalığı (HH)</i>	43
2.9.9	<i>Nazofaringeal karsinom (NPC)</i>	43
2.9.10	<i>Diğer malignansiler</i>	44
2.9.11	<i>Konjenital enfeksiyonlar</i>	45
2.9.12	<i>Kronik yorgunluk sendromu</i>	45
2.10	TEDAVİ VE KORUNMA	46
3.	HASTALAR VE METOD	49
4.	SONUÇLAR	52
5.	TARTIŞMA	62
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7.	KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADCC	Antikora bağlı hücresel sitotoksisite
AIDS	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
AFR	Akut faz reaktanı
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
ALPS	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
ANS	Absolu nötrofil sayısı
AST	Aspartat aminotranferaz
BCR	B hücre reseptörü
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CAEBV	Kronik aktif EBV
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C reaktif protein
CTL	Sitotoksik T lenfosit
DBE	Derin boyun enfeksiyonu
DNA	Deoksiribonükleik asit
EA	Early antijen
EBER	Epstein-Barr virus-encoded RNA
EBV	Epstein-Barr virus
EBNA	EBV nükleer antijeni
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMN	Enfeksiyöz mononükleoz
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GABHS	A grubu beta hemolitik streptokok
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
GBS	Guillain-Barré sendromu
HCC	Hepatoselüler karsinom
HH	Hodgkin hastalığı
HHV-4	Human herpes virus tip 4
HIV	İnsan immün yetmezlik virusu
HLH	Hemofagositik lenfhistiositoz
HSM	Hepatosplenomegali
HSV	Herpes simpleks virusu
HPS	Hemofagositik sendrom

IgG	İmmünglobülin G
IgM	İmmünglobülin M
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
LDH	Laktat dehidrogenaz
LIP	Lenfositik interstisyel pnömoni
LMP	Latent membran proteini
MS	Multipl skleroz
NK	Doğal öldürücü
NSAEİ	Nonsteroid antienflamatuar ilaç
NPC	Nazofaringeal karsinom
PAAG	Arka-ön akciğer grafisi
PAL	Piyotoraks ilişkili lenfoma
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PTLD	Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık
RNA	Ribonükleik asit
SLAM	Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü
SSS	Santral sinir sistemi
TCR	T hücre reseptörü
TNF- α	Tümör nekroze edici faktör-alfa
USG	Ultrasonografi
VAHS	Virusla ilişkili hemofagositik sendrom
VCA	Viral kapsid antijen
XLPS	X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. EBV'nin bellek B lenfositlerde persistan enfeksiyon yapışı	16
Şekil 2.2. EBV'nin replikasyonu ve tükürüğe salınması	22
Şekil 2.3. Downey hücresi	31
Şekil 2.4. EBV spesifik antikorların zaman içindeki değişimleri	34
Şekil 4.1. EMN hastalarının kız/erkek dağılımı	52
Şekil 4.2. EMN hastalarının yaş dağılımı	53
Şekil 4.3. EMN hastalarının tanı aldıkları mevsimselere göre dağılımı	53
Şekil 6.1. Hastaların verilerine göre EMN algoritması	75

TABLolar

Tablo 2.1. Enfeksiyöz mononükleozda semptomlar	23
Tablo 2.2: Enfeksiyöz mononükleozda bulgular	24
Tablo 2.3. EBV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testler	32
Tablo 2.4. Spesifik antikorlar ile EBV enfeksiyonunun tanımlanması	35
Tablo 2.5. EMN tanısında bazı semptom, bulgu ve testlerin sensitivite ve spesifitesi	36
Tablo 2.6. EBV ilişkili hastalıklarda EBV ile enfekte hücreler	46
Tablo 4.1. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri	54
Tablo 4.2. Hastaların fizik muayene bulguları	55
Tablo 4.3. Hastaların hematolojik bulguları	57
Tablo 4.4. Hastaların akut faz reaktanları sonuçları	58
Tablo 4.5. EMN hastalarının karaciğer fonksiyon testleri	59
Tablo 4.6. EMN hastalarının EBV antikorları	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonları dünya genelinde yaygın olarak görülür. EBV asemptomatik enfeksiyondan semptomatik (klinik) enfeksiyona ve hatta fatal enfeksiyona kadar değişen bir hastalık spektrumuna sahiptir. EBV, adölesan dönem ile erken erişkinlik döneminde daha sık karşılaşılan heterofil pozitif enfeksiyöz mononükleoz (EMN) hastalığının sebebi olarak da bilinir. EMN sağlıklı kişide gelişen semptomatik, birincil EBV enfeksiyonudur. Küçük çocuklarda ise EBV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir.

EMN çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. EMN esas olarak adölesanlar ve genç erişkinlerde görülen bir hastalık olduğundan EMN ile ilgili ulusal ve uluslararası literatür de doğal olarak adölesan ve erişkinler ile ilgilidir.

EMN'nin başlıca klinik bulguları ateş, jeneralize lenfadenopati, eksüdatif tonsillofarenjit veya membranöz tonsillit ve splenomegalidir (¹).

EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleozun tanısında, klasik semptom ve bulguların yanısıra tanıyı destekleyici hematolojik tetkikler, heterofil antikorların veya tanı koydurucu özgül EBV antikorlarının saptanmasına yönelik laboratuvar tetkikleri kullanılır.

Spesifik antikor testlerinin kullanılmasıyla, klinik bulgular ile EMN olduğu düşünülen vakaların %10-20 kadarının etkeninin EBV olmadığı, mononükleoz benzeri hastalık etkenleri arasında en sık görülen sitomegalovirüs (CMV) olduğu saptanmıştır (²).

Primer EBV enfeksiyon insidansı 1-6 yaş ve 14-20 yaşlar arasında pik yapar, dünya genelinde erişkin popülasyonun % 80-90'ı EBV için seropozitif bulunur (³). EBV enfeksiyonunun bu derece sık görülmesinin en önemli nedeni, EBV'nin yakın temas ile çok kolay bulaşabilmesidir. Yakın temas ile bulaştıktan en çok enfekte yassı epitel hücrelerini içeren tükürük sorumludur.

Hamilelikte gelişen primer EBV enfeksiyonu plasental enfeksiyon veya transplasental olarak fetusta enfeksiyona yol açabilir, literatürdeki en son veriler intrauterin EBV enfeksiyonunun genellikle fetusa ciddi zararı olmadığı yönündedir. İntrauterin EBV enfeksiyonu nadir de olsa fetusta özellikle kalp, gözler ve karaciğer hastalıktan etkilenebilir (⁴).

Kendiliğinden düzelen bir enfeksiyon hastalığı olan EMN'de genellikle spesifik bir tedavi gerekli değildir. Nadiren hastaya destekleyici tedavi, steroid tedavisi veya antiviral tedavi uygulanması gerekir.

Herpesvirus ailesinden olan Epstein-Barr virusunu önemli kılan özelliklerinden biri de son zamanlarda giderek artan bir oranda çeşitli tümörler ile ilişkisinin gösterilmesidir. Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, nazofarinks kanseri, mide kanseri, primer santral sinir sistemi tümörleri etiolojisinde EBV'nin yer aldığı malignansilerden bazılarıdır (⁵).

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 (⁶).

Erişebildiğimiz Türkçe ve İngilizce literatürde ülkemizde EMN tanısı konulmuş çocukların klinik ve laboratuvar bulgularını araştıran bir çalışmaya rastlanmadığından bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 01.01.2000-30.06.2006 döneminde EMN tanısı konulmuş olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve prognozlarının incelenmesi planlandı. Ülkemizde çocukluk çağında görülen EMN ile ilgili en doğru bilgilere ulaşmanın amaçlandığı bu çalışmaya klinik bulguları EMN ile uyumlu olup serum EBV antikoru incelenerek kesin tanısı konulmuş olan çocuklar dahil edildi.

2. GENEL BİLGİLER

Pfeiffer, 19. yüzyılın sonunda ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve batında rahatsızlık hissi yakınmaları olan vakaların bulunduğu bir ailede hastalığı glandüler ateş (Drusenfiebers) olarak adlandırmıştır. Hastalık Sprunt-Evans tarafından 1920 yılında EMN olarak tanımlanmış, benzer bulguları olan altı vakanın periferik yaymalarında lenfositöz gösterilmiş, 2 yıl sonra ise Downey ve McKinley (7) tarafından hastalığın hematolojik belirleyicisi olarak atipik lenfositler tanımlanmıştır. Paul ve Bunnell'in 1932 yılındaki araştırmalarında EMN ile heterofil antikorların birlikteliğinin gösterilmesini takiben 1964'te Epstein ve arkadaşları Burkitt lenfomalı hastalara ait tümör dokusu örneklerinde herpes virus partikülleri saptamış (8) ancak o dönemde hücre kültürlerinde etkeni üretememişlerdir. Gertrude ve Werner Henle 1966'da immünfloresan yöntemi ile hastaların serumunda EBV'ye karşı antikorları göstermişler (9) ve 1968'de Henle EMN ve EBV arasındaki ilişkiyi öne sürmüştür (10).

2.1 Epidemiyoloji

EBV enfeksiyonu dünyanın her yerinde ve sık olarak görülür. Primer EBV enfeksiyonu olan EMN genellikle gelişmiş ülkelerde ve en sık olarak adolesanlar ve genç erişkinlerde görülür (1). Seroepidemiyolojik çalışmalar EBV'ye karşı antikor pozitifliğinin yaşla arttığını, yetişkinlerde antikor pozitifliğinin % 90-95'lere ulaştığını göstermektedir (11).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde EMN insidansı 100.000 kişide yaklaşık 45 kişidir (12). Subklinik veya asemptomatik enfeksiyonların da semptomatik enfeksiyonlar kadar sık görülmesi nedeniyle gerçek EBV enfeksiyonu hızının bunun en az iki katı olduğu tahmin edilmektedir (1). EBV enfeksiyonları kız ve erkeklerde benzer oranlarda görülür. EMN beyaz ırkta siyah ırka oranla 30 kat daha fazla görülmektedir. Mevsimsel farklılıkların EMN insidansı üzerinde etkisi gösterilememiştir (2).

Sosyoekonomik durum ve coğrafi lokalizasyon EBV enfeksiyonu ile karşılaşma yaşını etkileyen, yaş ise konak cevabında oldukça etkisi olan epidemiyolojik faktörlerdir. Enfeksiyon bebek ve küçük çocuklarda, muhtemelen bağışıklık sisteminin tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle asemptomatiktir, ayrıca anneden geçen antikorların da özellikle bebeklik döneminde koruyucu olup klinik hastalığın oluşmasını engellediği düşünülmektedir (¹³). Bu nedenlerle EMN genellikle adölesanlarda ve genç erişkinlerde görülmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde EBV ile temas gelişmiş ülkelere göre çok daha küçük yaşlarda gerçekleştiğinden neredeyse çocukların tamamı altı yaşına kadar virusla karşılaşmıştır (³). Tayvan'daki bir çalışmada 15 yaş altındaki 1350 çocukta viral kapsid antijenine karşı immünglobülin (Ig) G tipi antikor (VCA IgG) bakılmış ve çocukların büyük kısmının 1 ile 4 yaş arasında enfekte oldukları saptanmıştır (¹⁴). Macaristan'da yapılan bir araştırmada 1817 hastada VCA IgM ve IgG bakılmış ve VCA IgG pozitifliğinin 5-10 yaş arasındaki hastalarda % 80 olduğu, 20 yaş üzerindekielerde ise % 90'lara ulaştığı görülmüştür (¹⁵). Gelişmekte olan ülkelerde insanların çoğu adölesan ve genç erişkinlik dönemine kadar EBV'ye karşı immün yanıt geliştirmiş olduğundan adölesan ve genç erişkinlerde EMN gelişmiş ülkelere bu yaşlarda görülenden daha azdır.

Gelişmiş ülkelere erken yaşlarda EBV ile temas ve dolayısıyla EBV enfeksiyon hızları düşük olduğundan klinik hastalık genç erişkinlerde (17-25 yaş grubundakilerde) görülür (¹⁶).

Öpücük hastalığı olarak da bilinen EMN'nin en yaygın bulaşma yolu çocuklarda oral sekresyonlar, tükürükle temas, genç erişkinlerde yakın kişisel temas (öpüşme) tir. EBV tükürükle taşınabilir (¹⁷) ve EMN kliniği düzeldikten sonra da aylarca farinksten atılımı devam eder. Asemptomatik 233 Afrikalı çocuk ve annesinden alınan tükürük ve kan örneklerinde EBV DNA'sının çocuklarda % 90 ve annelerde % 79 oranlarında pozitif olduğu ve bulaştırıcılığın devam ettiği gösterilmiştir (¹⁸). Bağışık kişilerin % 15-20 kadarı EBV'yi hayatlarının bir döneminde tükürüklerinde itrah edebilir; bağışıklık

sisteminde baskılanma olan kişilerde bu oran % 50'lere ulaşabilir. EBV orofarinkste düşük virulanslı sürekli bir enfeksiyon oluşturduğundan, tükürükleri konsantre edilen normal kişilerin tamamının tükürüğünde EBV saptanır (1).

EMN geçirmekte olan kadınların serviks epitel hücrelerinde ve sağlıklı erkeklerin semen örneklerinde in vivo olarak virusun gösterilmesi seksüel yolla da bulaşın olabileceğini düşündürmektedir (5). Onbeş-19 yaş arasındaki semptomu olmayan 1023 kadın üzerinde yapılan bir araştırma EBV enfeksiyonun kazanılmasında cinsel davranışların da etkili olduğunu göstermiştir (19).

Ülkemizde EBV ile ilgili epidemiyolojik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada Elazığ'da yaşayan 163'ü 0-19 yaş grubunda olan toplam 540 kişinin VCA IgG düzeyleri incelenmiş, % 99,4 oranında (0-9 yaş arasında % 96,3, 10-19 yaş arasında % 100 VCA IgG pozitifliği) seropozitiflik saptanmıştır. Seropozitiflik ile kalabalık aile ortamı, düşük gelir, çok kişiyle paylaşılan ortak kullanım alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken cinsiyet, kan transfüzyonu, eğitim seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (20).

İstanbul Üniversitesi'nde 1996'da yapılmış bir çalışmada, 3-17 yaş arasında olan ve immün yetmezliği, kronik hastalığı veya onkolojik hastalığı olmayan 305 çocuk hastadan alınan serum örneklerinde VCA IgG pozitifliği % 61 oranında bulunmuş. Bu çalışmada en yüksek seropozitiflik oranı (% 74,4) 4-7 yaşlar arasında olup yaşla beraber antikor pozitifliğinin artışı da anlamlı bulunmuştur. Çalışma kalabalık ortamlarda ve olumsuz sağlık koşullarında yaşamanın, ailenin gelir düzeyinin düşük olmasının EBV enfeksiyonunun prevalansını arttırdığını göstermiştir. EBV'ye karşı yapılan antikor ölçümleri gelişmekte olan ülkelere düşük, gelişmiş ülkelere ise yüksek olarak bulunmuştur (10).

Subklinik EBV enfeksiyonları EMN bulguları olmadan gelişir veya trombositopeni, hemolitik anemi, pnömoni veya döküntülü hastalık gibi

beklenmedik şekillerde ortaya çıkabilir. EBV ile enfekte vakaların çoğunda asemptomatik enfeksiyonla serokonversiyon gelişir (2).

2.2 Etiyoloji

EMN'li bazı hastaların serumunda indirekt immünfloresan testiyle EBV'ye karşı antikolar 1968 yılında saptanmıştır (9).

1970 yılında Niederman ve arkadaşları, 1971'de Sawyer ve arkadaşları EMN'nin sebebinin EBV olduğunu kanıtlamışlardır. Bu kanıtlar şunlardır (1);

1. Hastalık başlamadan önce negatif olan EBV antikorlu hastalık sırasında pozitifleşir ve ilerideki dönemlerde de pozitif kalır.
2. EMN klinik bulguları EBV'ye karşı antikorlu olmayan kişilerde ortaya çıkar.
3. EMN'li hastaların farinksinden ve tükürüğünden hem hastalık sırasında hem de sonrasında EBV izole edilebilir.
4. EMN kliniği gösteren kişilerin lenfosit kültürleri EBV genomu içerir ve EBV antijenlerini eksprese eder.

EBV "herpetoviridea" ailesinin gamma alt grubunun bir üyesidir (HHV-4). Ailedeki diğer viruslar gibi EBV'nin de ikozapentahedral nükleokapsid içinde bulunan çift zincirli DNA'sı ve viral glikoproteinleri içeren lipid zarfı vardır. Zarf ile nükleokapsidin arasında matriks proteini bulunur. EBV'nin 172.000 baz çifti içeren genomunun tümü tanımlanmıştır (21). Genom virusun içindeyken lineer olmasına karşın latent olarak enfekte olan B lenfositlerde sirküler halde bulunmaktadır (1).

EBV konak özgüllüğü sebebiyle in vitro olarak ancak insan ve bazı primatların B lenfositlerinde, nazofarinks epitel hücrelerinde bulunurken; in vivo T lenfositler, bukkal mukoza epiteli, tükürük bezleri, dil ve ektoservikal hücrelerde bulunabilir. Oral kavitede, parotis kanalının epitel hücrelerinde ve

orofarinks skuamoz epitel hücrelerinde EBV DNA'sı bulunur ve buralar virusun replikasyon ve salınım yeri olarak kabul edilir ⁽²²⁾.

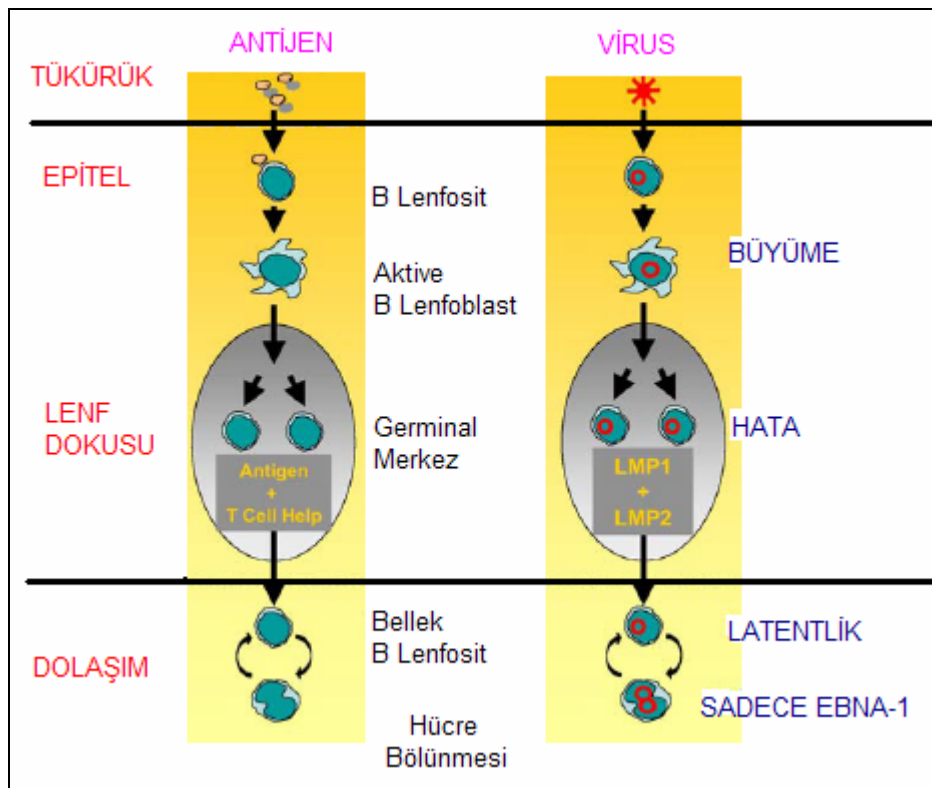
Herpes virus ailesinin diğer üyeleri gibi EBV de litik (prodüktif), persistan, latent ve transformasyona neden olabilen enfeksiyonlara yol açar. EBV çoğaldığı hücrede sitopatik etki yapmaz. Kromozomuna EBV genomu entegre olan hücre sürekli çoğalma özelliği kazanır; bu hücreye “transforme (veya ölümsüz) ” hücre denir. EBV bulaşıp epitelde çoğaldıktan sonra B lenfositleri enfekte ettiğinde B lenfositlerde antijen uyarısı olmuş gibi bir dizi cevabı başlatır. Bu aşamalarda nükleer antijenler ve membran proteinlerini içeren 9 latent protein görev alır ⁽²³⁾. Bu proteinler başka hiçbir dış etkene ihtiyaç olmadan B lenfositleri aktive eder.

Epstein-Barr virusuna ait bazı önemli antijenler tanımlanmıştır. Bunlar;

1. Viral kapsid antijeni (VCA),
2. Epstein-Barr nükleer antijeni (EBNA)
(EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP),
3. Membran antijeni (MA)
4. 'Early' antijen (EA)'dir.
(EA'nın diffüz (D) ve kısıtlı (R) olmak üzere iki komponenti vardır)

Antijen sistemlerine karşı yapılan antikolar indirekt floresan, “immun blotting” ve ‘enzyme linked immunosorbent assay’ (ELISA) gibi çeşitli yöntemlerle gösterilebilir ⁽¹⁾.

EBNA-1 viral genomun replikasyon bölgesine bağlıdır ve genomun otonom sirküler epizom olarak devamlılığını sağlar. EBNA-1 aynı zamanda diğer viral genlerin transaktivasyonundan da sorumlu olduğu için bu protein tüm latent ve prodüktif enfeksiyonlar için gerekli görünmektedir ⁽²⁴⁾. Şekil 2.1.'de EBV'nin bellek B lenfositte persistan enfeksiyon yaparken normal B lenfosit fonksiyonundan nasıl faydalandığı gösterilmiştir. B lenfositte gelen bir antijenik uyarı ile antijene spesifik oluşan bellek B hücreleri dolaşıma salınır; benzer şekilde EBV de B lenfositlerde latent enfeksiyona sebep olur ve bellek B lenfositlerin dolaşıma geçmesini sağlar ⁽²³⁾.



Şekil 2.1. EBV'nin bellek B lenfositlerde persistan enfeksiyon yapışı ⁽²³⁾

Viral kapsid antijeni (VCA) virusun çoğaldığı hücrelerde en fazla saptanan proteindir.

Membran antijenleri de virus zarfında ve virus üreten hücrelerin duvarında bulunan bir seri proteindir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar nötralizan özelliktedirler. Bu proteinlerin bir kısmı reseptöre bağlanmada ana rolü üstlenmiştir ve aşı çalışmalarının da başlıca hedefi haline gelmiştir ⁽²⁵⁾.

Bunların yanında önemli proteinlerden biri de BCRF1 (ebvIL-10) geni tarafından kodlanan memelideki interlökin-10 (IL-10)'un yakın analogu olan, latent enfeksiyondan prodüktif enfeksiyona dönüşümü sağlayan ZEBRA'dır (BZLF1 tarafından kodlanan replikasyon aktivatör) (²⁶).

EBV'nin birbiri ile çok yakın antijenik özellikleri olan iki suşu vardır ve dünya genelinde her ikisi de yaygın olarak bulunur, hatta aynı kişide eş zamanlı da saptanabilirler. EBV-1 ve EBV-2 arasındaki fark EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C'de bulunur ve bu fark sebebiyle EBV-1 lenfositlerin ölümsüzleşmesinde daha etkindir. EBV-1 nazofarinks kanserli vakaların çoğunda ve Hodgkin lenfoma ile Afrika Burkitt lenfoma olgularının yarısında saptanırken, EBV-2 AIDS hastalarında görülen lenfomalarda tespit edilir (²⁷).

2.3 Patogenez

EBV yüzey reseptörü olarak CD21 eksprese eden hücreleri enfekte eder. CD21 taşıyan B lenfositlerin yanında vajinal-servikal hücrelerde, nazofarinks kanseri ve T lenfoma hücrelerinde de EBV'ye rastlanması CD21'in B hücreler dışında başka hücrelerde de olabileceğini veya EBV'nin bu reseptör dışında alternatif yollarla hücreye girebileceğini düşündürmektedir (²).

EBV öncelikle oral epitel hücrelerinde litik lezyon yapar, bunu takiben B lenfositleri enfekte eder. EMN sırasında elde edilen tonsillektomi örneklerinde enfekte B hücrelerinin gösterilebilmesinin ancak enfekte epitel hücrelerin gösterilememesinin nedeni henüz açıklığa kavuşmamıştır (²⁸).

Enfekte olan hücrelerde litik veya latent enfeksiyonla sonuçlanan olaylar başlar. Enfekte hücrede ilk olarak EBNA yapılıp, bunu takiben EA'ların oluşması ile viral DNA sentezi başlar. EBV DNA'sının oluşması da VCA yapımına ve diğer komponentlerin üretilmesi ile tam virus oluşumuna sebep olur. Bunu hücre lizisi veya daha sık olarak latent enfeksiyon gelişimi takip

eder. EBV ile enfekte olan ve sınırsız replikasyona izin veren 'transforme' B lenfositler hücre DNA'sına lineer entegre olmuş şekilde viral DNA kopyaları bulundurur (²⁹); sonuçta üretilen proteinler ise EBNA-1,-2,-3 ve latent membran proteini (LMP)-1 ve LMP-2dir. Bu transforme B hücrelerinin bir kısmı dolaşımında kalır, bir kısmı parçalanır; parçalanan lenfositlerden salınan antijenler antikor yanıtına neden olur (²⁹).

EBV'ye karşı gelişen hücresel immünite; CD8⁺ ve CD4⁺ sitotoksik T lenfositleri (CTL) ve doğal öldürücü (NK) hücreleri içerir. B hücrelerinin enfeksiyonu sebebiyle, B hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu durdurmak amacıyla artışı uyarılan CD8⁺ sitotoksik T hücreler, EBV enfeksiyonunda karakteristik olan atipik lenfositozu oluşturan hücrelerdir (³⁰). Aynı zamanda EMN'deki belirti ve bulgulara da sebep olan TNF, IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin çoğunu salgılayan da bu T lenfositlerdir. EMN'de EBV spesifik CD4⁺ lenfositlerde de hafif artış saptanmıştır ancak bunun klinik önemi olup olmadığı bilinmemektedir (³¹).

EBV'ye karşı gelişen humoral cevapta pekçok antikor yer alır. EBV litik antijenlerine (VCA ve EA) spesifik antikorlar EMN geçiren kişilerin çoğunun serumunda ilk 4-6 haftalık dönemde gösterilebilir. EBV nükleer antijenlerine (EBNA'lara) karşı antikorlar ise başlangıçtan haftalar veya aylar sonrasında ortaya çıkar ve yaşam boyu devamlılık gösterir (²⁹). Nedeni tam anlaşılammakla beraber enfeksiyonun akut döneminde koyun, at, sığır eritrositlerindeki antijenlere karşı IgM tipi antikorlar oluşur ve heterofil antikorlar olarak adlandırılırlar. Heterofil antikorlar EBV proteinlerine karşı gelişmediğinden heterofil antikor titresiyile EBV hastalığının şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır .

2.3.1 Primer EBV hastalığı (EMN)

Enfeksiyöz mononükleoz multisistemik bir hastalık olup, lenfoid dokularda lenfadenopati, splenomegali, faringeal lenfoid hiperplazi ile karakterize olan yaygın büyüme vardır. Mikroskopik olarak lenf nodları, tonsiller, dalak, akciğerler, kalp, karaciğer, böbrekler, adrenal bezler, santral sinir sistemi ve deride fokal mononükleer hücre infiltrasyonları görülür. Kemik iliği hiperplazisi siktir ve bazen küçük granülomlar gelişebilir (¹).

EMN'deki lenfoid hiperplazi daha çok parakortikal folliküllerdeki T lenfositlerde gözlenir, ancak bazen germinal folliküllerdeki B lenfositlerde de artış vardır. Çoğalan bazı B lenfositler EBV ile enfektir ve bunlar hastalığın akut fazında dolaşımdaki mononükleer hücrelerin sadece %0.1'ini oluştururlar; proliferen olan diğer B lenfositler ise EBV ile enfekte olmadığı halde enfeksiyon tarafından aktive edilmiş olabilirler. Dolaşımda atipik lenfosit olarak görülenler ise T lenfositlerdir (bu reaktif hücreler, sitotoksik veya supresör CD8⁺ T lenfositler veya NK hücreleridir); bu hücrelerin çoğalması sonucunda yaygın lenf bezi büyümesi ve çeşitli organların infiltrasyonu gerçekleşir (³⁰).

Hastalık sırasındaki pekçok patolojik durumun sebebi virusa karşı ortaya çıkan immün cevaptır. Bazı sitotoksik T hücreleri EBV ile enfekte B lenfositleri elimine etme kapasitesine sahipken diğerleri de EBV ile enfekte B hücrelerinin aktivasyonunu baskılar (³²).

Nötralizan antikorlar da özellikle hücre dışı virus yayılımını önleyerek ve antikora bağlı hücresel sitotoksositeye (ADCC) katkıda bulunarak akut hastalığın sınırlandırılmasına yardımcı olurlar. EBV enfeksiyonunun sınırlandırılmasında immün mekanizmanın dengesi önem taşır; örneğin CD 8⁺ hücreler enfekte B lenfositleri ortadan kaldıramazsa aşırı

lenfoproliferasyon gelişirken NK veya sitotoksik T lenfositler gereğinden fazla çalışırsa yoğun B lenfosit ölümü sonucu agammaglobülinemi ortaya çıkabilir. Bu immün mekanizmalar yetersiz kalırsa EMN ölümcül bile olabilir (¹).

2.3.2 Latent enfeksiyon

Primer enfeksiyon sonrasında klinik iyileşme olmasına ve hücrel-humoral immünitenin varlığına karşın EBV konaktan elimine edilemeyip latent olarak kalabilir (²).

Primer enfeksiyondan sonra konaktaki B hücrelerinin bir kısmı latent özellik kazanır; periferik kandaki her bir milyon B hücresinden 0,5 ile 50'si EBV pozitifdir. Bunlar bağışıklık sisteminin tanınmasından ve eliminasyonundan kaçan hücrelerdir. Virusun konaktan tamamen elimine edilmemesi şeklindeki virus-konak dengesinin nasıl kontrol edildiği bilinmemektedir (³³).

EBV ile enfekte olan B hücresi önce EBNA-2'nin etkisiyle latent viral genleri aktive eder, sonrasında EBNA-2'de azalma ve viral gen ekspresyonunda artış ile çoğalma durur ve farklılaşma başlar. Enfekte olmamış B lenfositler hayatta kalabilmek için iki temel sinyale ihtiyaç duyarlar; bunlardan biri B hücresinin üzerinde bulunan T helper'a (yardımcı T hücresi) bağlanmayı sağlayan CD40 molekülü diğeri de dendritik hücre ile bağlantıyı sağlayan B hücre reseptörü (BCR)dür. Enfekte B hücreler ise latent membran proteinlerini (LMP) bu mekanizmadan faydalanmak ve ölümsüzlük kazanmak için kullanırlar; LMP-1 bir CD40 homologudur ve onun görevini taklit eder, LMP-2A da BCR'nin bağlanışını taklit eder. Böylece EBV ile enfekte B hücreler apoptozdan kendilerini korurlar ve ölümsüzleşirler, bunlar latent hücrelerdir.

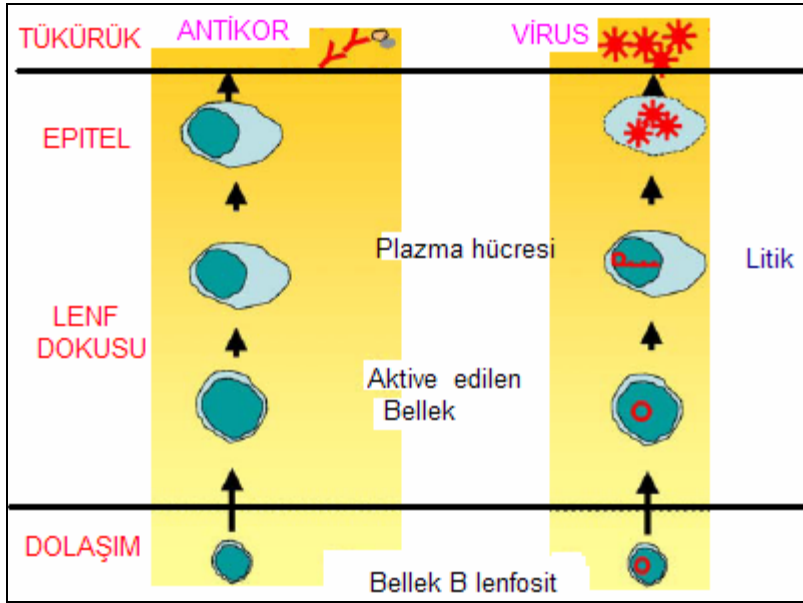
EBV'nin 3 formda latent olduğu ileri sürülmüştür ⁽²⁵⁾.

1. Tip1, sadece EBNA-1 ekspresyonu vardır, bu formun endemik Burkitt lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülür.
2. Tip2, EBNA-1, LMP-1 ve/veya LMP-2A ve/veya LMP-3B ekspresyonu ile karakterizedir, nazofaringeal karsinom (NPC) ve Hodgkin lenfoma (Hodgkin hastalığı, HH) bu forma örnektir,
3. Tip3, EBV'nin tüm latent faz proteinlerinin ekspresyonu ile karakterizedir, poliklonal lenfomalar ve fatal immünoblastik lenfomalar bu formla ilgili malignansilerdir.

2.3.3 Reaktivasyon

Reaktivasyonun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, bazı kimyasallar (forbol esterler, nitrosamidler, sodyum bütirat, primidinler) ve immünglobülinlere karşı gelişen antikorlar B hücrelerindeki EBV'nin tekrar aktivasyonuna neden olmaktadır, bu sürede pekçok litik viral protein eksprese olur ve immün sistemi inhibe eder. Bu ajanlar etkilerini, BZLF genini ZEBRA proteinini sentezleyecek şekilde aktive ederek göstermektedirler. ZEBRA erken gen ekspresyonunu uyarır. Bunu viral replikasyondan sorumlu olan EA ve VCA üretimi ile yeni virionların yapılması izler ve konak hücrenin yıkılmasıyla sonuçlanacak olan litik siklus gelişir. Latent olarak enfekte hücrenin yeniden litik siklusa girmesi EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanır ⁽²⁾.

EBV'nin latentliğinin B lenfositlerin yanında orofarinks epitel hücrelerinde de devam ettiği ve bu hücrelerden devamlı virus salınımıyla B lenfositlerin enfekte olduğu düşünülmektedir. Daha önceden karşılaştığı bir antijen sebebiyle bir bellek hücresi nasıl aktifleşip plazma hücresine dönüşüyor ve antikor üretiyorsa, EBV de bu mekanizmayı kullanıp çoğalarak tükürüğe salınmaktadır (Şekil 2.2.) ⁽²⁵⁾.



Şekil 2.2. EBV'nin replikasyonu ve tükürüğe salınması (25)

Seropozitif olan normal bireylerin % 15'inde tükürükte virus saptanırken, hücresel immün yanıtın bozukluğu ile orantılı olarak bu oran artmakta AIDS ve transplantasyon hastalarında neredeyse % 100'lere varmaktadır. Bu durum reaktivasyonda konağın immünesinin de önemli olduğunu göstermektedir (1).

2.4 EMN'de semptom ve bulgular

EMN'nin inkübasyon döneminin 30-50 gün olduğu tahmin edilmektedir, kan transfüzyonu sonrasında ise EMN'nin 5 haftada geliştiği gösterilmiştir (29).

Hastalıkta farklı klinik tablolar görülebilir. Klasik enfeksiyöz mononükleoz hastalığı boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati ile karakterize akut bir hastalıktır. Evans ve arkadaşlarının genç erişkinlerde yaptığı çalışmada (34) EMN'deki semptomlar incelenmiştir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Enfeksiyöz mononükleozda semptomlar ⁽³⁴⁾

Semptom	Oran	Yüzde
Boğaz ağrısı	409/502	82
Halsizlik	243/426	57
Baş ağrısı	216/426	51
İştahsızlık	117/546	21
Miyalji	66/326	20
Titreme	54/326	16
Bulantı	18/156	12
Abdominal rahatsızlık	37/426	9
Öksürük	3/56	5
Kusma	3/56	5
Artralji	1/56	2

Joncas ve arkadaşlarının çalışmasına göre Enfeksiyöz mononükleozdaki bulgular da kişiden kişiye farklılık gösterebilir (Tablo 2.2.) ⁽³⁵⁾.

Tablo 2.2: Enfeksiyöz mononükleozda bulgular ⁽³⁵⁾

Bulgu	Oran	Yüzde
Lenfadenopati	495/526	94
Farenjit	444/526	84
Ateş	399/526	76
Splenomegali	244/470	52
Hepatomegali	34/370	12
Damakta peteşi	18/156	11
Sarılık	37/426	9
Döküntü	49/479	10

2.4.1 Ateş

EMN hastalarının %90'dan fazlasında ateş şikayeti vardır. Ateş genellikle öğle vakti 38-39 °C'lere çıkar, 40°C'lere kadar çıkan ateş de pek nadir bir durum değildir ⁽²⁾. Ateş genellikle 6 gün içinde normale dönerse de bazen haftalarca devam ettiği de olur. Çocuklarda ateş daha düşük olabilir veya çocuklar afebril olabilir ⁽²⁹⁾.

2.4.2 Lenfadenopati

Hastaların %80-90 kadarında lenfadenopati vardır. Bir veya birden fazla anatomik bölgede (aksiller, epitrokleal, inguinal, popliteal, mediastinal, mezenterik, servikal) lenfadenopati saptanabilir. Lenfadenopati en çok servikal bölgede görülür. Genelde simetrik büyüyen lenf nodları palpasyonla ağrılı, duyarlı, mobil ve serttir, 1-4 cm arasında büyüyen nodlar hastalığın şiddetine ve yaygınlığına bağlı olarak günler, haftalar içinde küçülürler ⁽¹⁾.

2.4.3 Tonsillofarenjit

Farinks eritematöz, vakaların 1/3'ünde eksüdatiftir; tonsiller de genellikle büyümüş ve orta hatta birbirine yaklaşmıştır. Tonsiller üzerinde 7-10 gün boyunca gri beyaz renkli kalın bir membran bulunabilir. Bu nedenle geçmişte çoğu hasta doktorlara difteri tanısıyla yönlendirilmiştir (1). Tanısal olmamakla beraber %25-60 vakada damakta peteşi saptanabilir. Peteşiler 1-2 mm büyüklüğündedir, yumuşak sert damak sınırında bulunup 3 ile 4 gün arasında kaybolur (36).

2.4.4 Splenomegali

Dikkatlice incelenirse EMN'li vakaların yaklaşık yarısında splenomegali saptanır. Splenomegali genellikle hastalığın başlangıcının ikinci haftasında maksimum düzeydedir ve sonraki 7-10 gün içerisinde dalağın küçülmesi beklenir. Nadiren dalak rüptürü olabilir. Dalak rüptürü genellikle travmaya ikincildir (37).

2.4.5 Döküntü

Döküntü EMN'li vakaların yaklaşık %5'inde görülür. Döküntü maküler, papüler, morbiliform, eritematöz, skarlatiniform, ürtikerial veya eritema multiforme benzeri döküntü şeklinde olabilir. Döküntü kollarda, gövdede bazen de avuç içlerinde görülür. Hastalık sırasında kullanılan ampisilin ve amoksisilin ile de döküntü gelişebilir (38, 39). İlaça sekonder bu döküntünün özelliği ilaç alındıktan sonraki 5-10 gün içinde ortaya çıkması ve gövdeden başlayıp avuç içi ve ayak tabanlarına kadar yayılıp kaşıntılı makülopapüler bir görünüm aldıktan sonra 7 günlük bir sürede deskuamasyon ile iyileşmesidir. Bu döküntüler ampisilin ve amoksisilin dışında metisilin gibi diğer penisilin türleriyle de gelişebilir (40). Bu döküntülerin nedeni hipersensitivite olmadığından EMN geçirildikten sonra bu ilaçlar kullanılabilir (1).

2.4.6 Hepatit

EMN hastalarında karaciğer tutulumu da görülebilmektedir. Hastaların %10-15'inde hepatomegali saptanırken, % 80-90'ında karaciğer enzimlerinde

yükselme görülür ⁽⁴¹⁾, enzimlerdeki bu artış kendiliğinden düzelir. Sarılık vakaların % 5'inde görülmekle beraber, hastaların % 20-25'inde hiperbilirubinemi saptanır ⁽⁴²⁾.

2.4.7 Pnömoni

Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların çok küçük bir kısmında paroksizmal öksürük ile giden ve diğer atipik pnömonilerden radyolojik ve klinik özellikleriyle ayrılamayan bir solunum yolu hastalığı gözlenebilir. Pulmoner lezyonları EBV'ye bağlayabilmek için diğer tüm etkenlerin dikkatlice elenmiş olması gerekir ⁽¹⁾.

2.4.8 Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu

Hem çocuk hem de erişkinlerde SSS tutulumu görülebilir. EMN'de hastalığın ilk semptom ve bulgusu SSS tutulumu olabilir. Ensefalit EMN'de akut başlangıçlı ve genellikle tamamen iyileşme ile sonuçlanan bir seyir izler. Serebellit bulguları görülebilir. Aseptik menenjitli vakalarda genellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı normaldir, mononükleer pleositoz vardır, BOS protein düzeyi genellikle normal veya hafif yükselmiştir, glukoz konsantrasyonu normaldir. BOS örneklerinde düşük titrede VCA'ya rastlanır ve atipik lenfositler de görülebilir ⁽⁴³⁾.

EMN'de Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit, optik nörit, kranial sinir felçleri, periferik nöropati, akut serebellar ataksi, "Alice in Wonderland" sendromu gibi başka nörolojik tablolar da görülebilir.

2.5 Komplikasyonlar

Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların çoğu herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşmektedir. Ancak değişik sistemlere ait komplikasyonlar da görülebilir. Tayvan'da EBV enfeksiyonu geçiren 98 çocuk hastanın incelendiği bir araştırmada hastaların % 19.4'ünde hematolojik problemler, santral sinir sistemi tutulumu, karaciğer yetmezliği, üst havayolu obstrüksiyonu şeklinde komplikasyonlar görülmüştür. Kız cinsiyet,

tonsillofarenjitin olmaması, beyaz küre sayısının 10,000/mm³'den az ve alanin aminotransferaz (AST)'ın 150 IU/L'den fazla olmasının komplikasyon gelişimi açısından önemli risk faktörleri olduğu saptanmıştır (⁴⁴).

2.5.1 Hematolojik komplikasyonlar

EMN hastalarının % 0,5 ile 3'ünde otoimmün hemolitik anemi görülebilir (⁴⁵), bu vakaların % 70-80 kadarında IgM soğuk aglütininer bulunur (⁴⁶). Hemoliz hastalığın 2. veya 3. haftasında belirginleşir ve 1 ile 2 ay içerisinde de kaybolur. Kortikosteroidler bazı vakalarda iyileşmeyi hızlandırabilir.

Hafif bir trombositopeni tablosu EMN'de nadir olmayarak görülür. Bir çalışmada EMN hastalarının % 50'sinde trombositopeni saptanmıştır (⁴⁷). Ağır trombositopeni (⁴⁸) ve eşlik eden kanama nadirdir ancak 1000/mm³'ün altında trombosit sayısı ve buna bağlı beyin kanaması da bildirilmiştir (⁴⁹). Trombositopeninin mekanizması bilinmemekle beraber kemik iliği incelemelerinde megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak bulunduğu ve buna antiplatelet antikorların varlığı eşlik ettiği için periferde muhtemelen otoimmün bir zeminde trombositlerin yıkıldığı düşünülmektedir (⁵⁰). Steroid tedavisi bazı vakalarda faydalı olmakta, tedaviye yanıt alınamayan nadir vakalarda splenektomiye kadar gidilebilmektedir. Komplike olmayan EMN vakalarında nötropeni de nadir olmayan bir bulgudur, hafif seyirli ve kendini sınırlayan özelliindedir.

Akut ve kronik EBV enfeksiyonlarında hemofagositik sendrom da (HPS) rapor edilmiştir. Hemofagositik sendrom; uzamış ateş, hepatosplenomegali, sitopeni, koagülopati, hipertrigliseridemi ve kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf nodlarında hemofagositozun olduğu bir hastalıktır. Hemofagositik sendromun ailesel ve enfeksiyonlara sekonder (reaktif) olmak üzere iki tipi vardır. Enfeksiyonlara sekonder grupta en sık saptanan etken EBV'dir (⁵¹). EBV'ye sekonder HPS en çok uzakdoğu ülkelerinden rapor edilmiştir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada 1992-2001 yılları arasında tanı konan 18 HPS hastasından 11'inde sebebin enfeksiyon olduğu (% 61,1) ve

2.5.5 Nörolojik komplikasyonlar

Hastalık ilk olarak nörolojik belirtilerle kendini gösterebilir veya EMN'nin bir komplikasyonu olarak nörolojik belirtiler ile karşılaşılabılır. Nörolojik komplikasyonlar vakaların %1'inden daha azında görülmektedir. EMN'deki ölümlerin en sık nedeni nörolojik komplikasyonlar olsa da ⁽⁵⁸⁾ nörolojik komplikasyonları olan hastaların %85'i tamamen iyileşmektedir ⁽⁵⁹⁾.

Multipl skleroz (MS) etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış bir SSS hastalığıdır. EBV'nin MS oluşumu için önemli bir risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(60, 61). Ondört vaka-kontrol ve kohort çalışmasının metanalizinde adölesan ve genç erişkin yaş grubunda EMN kliniği oluşturan EBV enfeksiyonunun MS için risk faktörü olduğu belirtilmiştir ⁽⁶²⁾.

2.5.6 Diğer komplikasyonlar

Artrit, rabdomiyoliz, pankreatit, proktit, oküler tutulum, genital ülserler, orşit, bilier obstrüksiyon, safra kesesi hidropsu, ampiyem epiglottit, nekrozitan fasiit gibi nadir komplikasyonlar ^(63, 64) enfeksiyöz mononükleozla birlikte görülebilir.

2.5.7 Ölüm

Enfeksiyöz mononükleozda ölüm nadirdir ⁽⁶⁵⁾. Altta yatan bir hastalığı olmayan önceden sağlıklı kişilerde en çok nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü ve üst solunum yolu obstrüksiyonu ölüme sebep olmaktadır. Bunların yanında granülositopeni ⁽⁶⁶⁾, trombositopeni, miyokardit ⁽⁶⁷⁾, akut hepatit ⁽⁶⁸⁾, karaciğer yetmezliği ⁽⁶⁹⁾ de ölüme sebep olabilen komplikasyonlardır.

2.6 Tanı

Enfeksiyöz mononükleozun tanısı birden fazla kriter gözönünde bulundurularak konur. Tanı için ,

1. Klinik tablo,
2. Kan tablosu ve

3. Laboratuvar tetkikleri yardımcı olur.

EMN geçirme yaşı küldüke tipik klinik semptom ve bulguların görölme olasılığı azalmaktadır. Tanı koymak için en iyi yöntem EBV spesifik antikorların araştırılmasıdır (29).

2.6.1 Klinik tablo

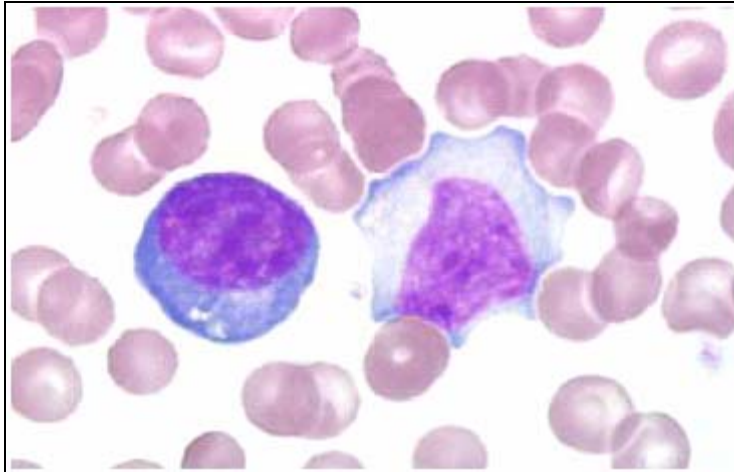
Ateş, farenjit ve lenfadenopati bulguları ile gelen hastalarda EMN muhtemel tanılar içinde düşünölmelidir. Bununla beraber klinik olarak EMN geçirdiğinden şüphelenilen ve EBV IgM varlığı gösterilerek kesin tanısı konan 590 erişkin hastanın prospektif incelemesinde ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopati birlikteliğinin EBV enfeksiyonu için sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu (% 68,2 ve % 41,9) saptanmıştır (70). Hastaların yaş gruplarına göre de klinik görünümlerin değışebileceğı akılda tutulmalıdır.

2.6.2 Kan tablosu

Hematolojik değerlendirmede vakaların yaklaşık % 70'inde lenfositoz vardır. Hastalığın 2. veya 3. haftasında lenfositler en yüksek seviyelerine çıkar. EMN'de lökosit sayısı genellikle 12.000-18.000/mm³tür. Lökosit sayıları bazen 30.000-50.000/mm³e yükselebilir, bu durumda lösemnin de ekarte edilmesi gerekebilir. Lökositlerin de % 60-70 kadarını lenfositler oluşturur (2).

Periferik yayma incelendiğinde atipik lenfositlere rastlanabilir, bu hücrelere 'Downey hücresi' denir. EMN'de atipik hücrelerin oranı % 10-20 veya bazı vakalarda daha fazladır (29). Periferik yayma Wright boyası ile boyandığında atipik lenfositlerin koyu mavi, vakuollü ve köpüğe benzer sitoplazması, yuvarlak, fasulye şeklinde veya lobule, eritrositlere yapışık gibi

görülebilen çekirdeği vardır; çekirdekçisi yoktur (Şekil 2.3.) (^{1,71}). Atipik lenfositler sadece EMN'de görülmez; primer CMV enfeksiyonu, roseola infantum, primer HIV enfeksiyonu, toksoplazmoz, akut viral hepatit, kızamıkçık, kabakulak, ilaç reaksiyonlarında da atipik lenfositler görülür (⁷²). EMN kliniği olmayan EBV enfeksiyonunda atipik lenfositoz görülmez (²⁹).



Şekil 2.3. Downey hücresi

EMN vakalarının çoğunda hafif derecede nötrojeni (total granülosit sayısı 2000-3000/mm³) görülür. Nötrojeni genelde kendini sınırlar ve akut hastalıktan 1 ay sonra lökosit sayısı normale döner (⁷³).

Hastaların % 50 kadarında trombosit sayısında hafif azalma görülür. Ağır trombositopeni ve buna sekonder ciddi kanamaların geliştiği vakalar bildirilmiştir (⁴⁷).

2.6.3 Laboratuvar tetkikleri

EBV'nin varlığını gösterebilen farklı avantaj ve dezavantajları olan ve izleyen bölümde anlatılmış olan testler Tablo 2.3.'de (⁷⁴) özetlenmiştir.

Tablo 2.3. EBV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testler (⁷⁴)

Test	Özellikleri
Heterofil antikorlar	Hızlı, ucuz, kolay; dört yaşından küçük hastaların serumunda tespit edilemeyebilir
Spesifik EBV antikorları	Akut enfeksiyon tanısı ve hastalığın takibinde kullanılır
İn situ hibridizasyon	Histolojik lezyonlardan EBER veya EBV DNA'sını tanımlayabilir
EBV DNA amplifikasyonu	Hastanın dokularında EBV DNA'sını saptar
EBV viral yükü	İstenen zamanda hastalığın durumunu gösterebilmek için DNA'yı kantitatif olarak belirler
İmmünohistokimya	EBNA ve LMP'ler gibi proteinlerin yapımını ölçerek replikatif-latent enfeksiyonların ayrımını sağlar
Elektron mikroskopisi	Pratik kullanımda pek yeri yoktur

2.6.3.1 Heterofil antikorlar

Heterofil antikorlar Paul ve Bunnel tarafından tanımlanmış olan (⁷⁵) ve hastalığın herhangi bir evresinde % 90 vakada bulunan, koyun eritrositlerini aglütine eden antikorlardır. Yüz altmış altı hastada yapılan bir çalışmaya göre heterofil antikorlar ilk haftada % 38, ikinci haftada % 60, üçüncü haftada ise % 80 oranlarında pozitif bulunmuştur (⁷⁶). Dört yaşın altındaki hastaların % 50'sinde tespit edilemeyen ve IgM yapısındaki bu antikorlar genellikle hastalığı takip eden 6 aylık dönemde kaybolurlar (⁷⁷) bazen de 2 yıla kadar pozitif bulunurlar (²⁹).

Heterofil antikorlar EBV'nin hücrelerin zarında neden olduğu antijenik değişiklik sebebiyle üretilir. Hastaların serumlarındaki bu heterofil antikorlar koyun veya at eritrositlerini aglutine ederler (⁷⁸). Tüp aglütinasyon testi gibi monospot testi de bu antikorları tespit eder. Monospot testinin avantajı daha ucuz ve hızlı olmasıdır (⁷⁹). EMN'nin yanında lenfoma, sistemik lupus eritematozus, serum hastalığı, HIV, kızamıkçık, parvovirus ve diğer viral enfeksiyonlarda da heterofil antikorların bulunabileceği unutulmamalıdır (⁸⁰).

2.6.3.2 EBV spesifik antikorlar

Akut hastalığın tanısını kesinleştirmenin en güvenilir yolu EBV antijenlerine spesifik antikorların tetkik edilmesidir. Serum örnekleri ELISA veya immünfloresan yöntemleriyle çalışılabilir. Bu yöntemlerin birbirleriyle kıyaslamasının 70'i bebek toplam 180 akut enfeksiyon geçirmekte olan hasta üzerinde yapıldığı çalışmada ELISA'nın daha sensitif olduğu gösterilmiştir (⁸¹).

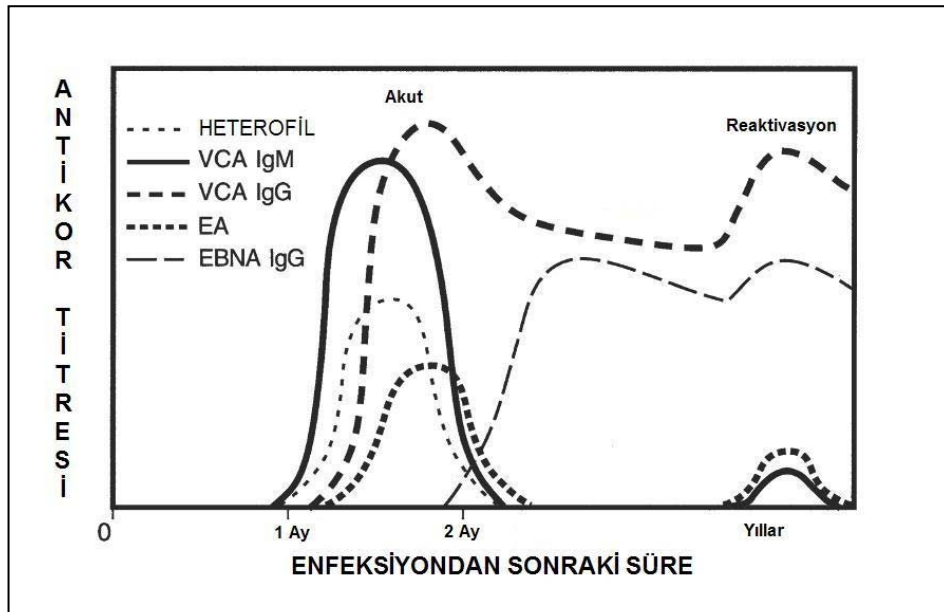
Hastalığın akut döneminde VCA'ya karşı yapılan IgM tanı koydurucudur, genellikle 1-2 ay (⁸²) boyunca tespit edilebilir ancak romatoid faktör varlığı (⁸³) gibi sebeplerle yanlış pozitif sonuç alınabilir. VCA IgM akut enfeksiyon dışında kronik enfeksiyon ya da reaktivasyonda saptanamaz (⁷⁷) ancak transplant hastalarında görülebilen ekzojen re-enfeksiyon ile pozitifleşebilir (⁸⁴).

VCA'ya karşı yapılan IgG tipi antikorlar da akut dönemde ortaya çıkarlar, 2 ile 4 hafta arasında en yüksek seviyeye ulaşırlar ve yaşam boyu kalıcıdırlar (²⁹).

Viral replikasyonla birlikte ortaya çıkan EA kompleks antikorları hastalığın akut döneminde hastaların yaklaşık % 80'inde saptanır ve genellikle 3-6 ay sonunda ölçülemeyecek düzeylere düşer (⁸⁵). EA'ya karşı gelişen antikorlar immünfloresan boyalı preparatta antijenin dağılım özelliği nedeniyle diffüz (D) veya kısıtlı (R) tip olarak tanımlanır. Akut enfeksiyon

başladıktan kısa süre sonra saptanabilen Anti EA-D'nin varlığı ve titresi klinik hastalığın süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Anti EA-D zaman içerisinde kaybolurken bazı hastalarda yerini 1 ile 4 yıl arasında devamlılık gösteren Anti EA-R'ye bırakır (bu tip Afrika Burkitt lenfomasında saptanır). Reaktif enfeksiyonlarda anti EA-D veya anti EA-R tekrar ortaya çıkar (^{2,74}).

EBNA'ya karşı antikorların bulunması hastalığın akut fazda olmadığını gösteren önemli bir işarettir; önceden VCA'ya karşı antikorlu hastada EBNA antikorlarının pozitifleşmesi yeni geçirilmiş enfeksiyonun güçlü bir kanıtı olarak kabul edilir (²). Bu antikorlar genellikle hastalığın 2 ile 4. ayları arasında belirirler ancak bazen 6 aya kadar saptanamayabilirler. Pozitifleştikten sonra ise ömür boyu serumda bulunurlar (Şekil 2.4.) (⁷⁴).



Şekil 2.4. EBV spesifik antikorların zaman içindeki değişimleri (⁷⁴)

Akut enfeksiyonda VCA IgM pozitiftir, buna VCA IgG pozitifliği eşlik edebilir; en önemlisi bu dönemde Anti-EBNA'nın negatif olmasıdır (⁸⁵).

Tablo 2.4. Spesifik antikorlar ile EBV enfeksiyonunun tanımlanması
(^{86,85*})

Enfeksiyon	VCA IgM	VCA IgG	EA(D)	EBNA
Önceden enfekte olmamış	-	-	-	-
Akut enfeksiyon	+	+/-*	+/-	-
Yakın dönemdeki enfeksiyon	+/-	+	+/-	+/-
Eski enfeksiyon	-	+	-	+

2.6.3.3 Virusun saptanması

EBV'yi serum veya patolojik materyallerde göstermek için en spesifik yöntem nükleik asit hibridizasyonudur. Bunun için üç teknik kullanılmaktadır (²).

- 1- Southern hibridizasyon; EBV DNA'sının spesifik bölgelerini gösterir.
- 2- İn situ hibridizasyon; EBV DNA veya RNA'sını (EBER) taşıyan hücreleri gösterir.
- 3- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); dokudaki EBV nükleik asidini amplifiye eder, kandaki EBV DNA'ları bu yöntemle tespit edilebilir.

2.6.3.4 Diğer laboratuvar tetkikleri

EMN vakalarının tamamına yakınında karaciğer fonksiyonlarını gösteren testlerde bozukluk vardır. Aspartat aminotransferaz (AST), ALT ve

laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinden en az biri hastaların % 90'ında yükselmiş bulunur (⁸⁷).

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, elde edilen spesifik ve/veya nonspesifik tetkikler ile EMN tanısı konur. Bu basamakların herbirinin ayrı spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu gerçeği de unutulmamalıdır. EMN'de semptom, bulgu ve antikor testlerinin sensitivitesi ve spesifitesini gösteren 16 yaş ve üzerinde yaklaşık 700 hastada yapılan bir çalışmanın sonuçları Tablo 2.5.'de gösterilmiştir (⁸⁸).

Tablo 2.5. EMN tanısında bazı semptom, bulgu ve testlerin sensitivite ve spesifitesi (⁸⁸)

Semptom-Bulgu-Test	Sensitivite %	Spesifite %
Splenomegali	7	99
Posterior servikal lenfadenopati	40	87
Aksiller lenfadenopati	27	91
Ateş >37.5°C	27	84
Halsizlik	93	23
VCA veya EBNA'ya karşı antikorlar	97	94

2.7 Ayırıcı Tanı

Hastalığın klasik tablosunu oluşturan ateş, lenfadenopati, tonsillit ve splenomegali gibi semptom ve bulgular başka birçok hastalıkta da sıkça görülebileceğinden EMN pekçok hastalığı taklit edebilir.

- Streptokoksik tonsillit-farenjit; ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenit ve eksüdatif tonsillit ile EBV'ye benzer (⁸⁹). Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokun saptanması tanı koydurur, kan sayımında polimorfonükleer lökosit sayısında artış ve penisilin tedavisine cevap streptokoksik tonsillofarenjit lehine bulgulardır.
- Rubella; hastalık genellikle hafif seyreder ve temas hikayesi vardır, döküntüler çıkmadan önce 1-2 günlük halsizlik dönemi olur, buna atipik lenfositoz da eşlik edebilir. Hastalığın tanısı serumda rubellaya karşı IgM tipi antikorların saptanmasıyla konur (¹).
- Kızamık; EMN ile daha az karışır, Koplik lekeleri tanı koydurucudur, kesin tanı için antikor testleri yapılır .
- Difteri; membranöz tonsillit sebebiyle ayırıcı tanıda akla gelir, kültürde *Corynebacterium diphtheriae*'nin üretilmesi kesin tanıyı koydurur (¹).
- Viral hepatitler; sarılıkla seyreden EMN'den hepatit virusları için spesifik antikor testleriyle ayırt edilir. Hepatitlerde ALT, AST değerleri çok yüksekken, EMN hastalarında ALT ve AST düzeylerinde hafif yükselme görülür (¹).
- Sitomegalovirus enfeksiyonu; genellikle heterofil antikor testi negatif olan enfeksiyöz mononükleoz benzeri tabloların en sık sebebidir (⁹⁰). Atipik lenfositozun daha az, splenomegalinin daha çok görülmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinde EBV'ye nazaran daha az bozulma olması belirgin farklılıklarıdır. Heterofil negatif mononükleoz benzeri tablonun çocukluk yaş grubunda CMV'nin sebep olabileceği de akılda tutulmalıdır (⁹¹). Kesin tanı anti-CMV IgM veya PCR pozitifliği ile konulabilir.

- Toksoplazma enfeksiyonu; yaygın lenfadenopati ve döküntü bulguları ile EMN'ye çok benzer. Heterofil antikor testlerinin negatif, toksoplazma antikorlarının pozitif olmasıyla EMN'den ayrılır (¹).
- Primer HIV-1 enfeksiyonu ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati, farenjit tablosuyla ortaya çıkabilir (⁹²). Bu hastalarda döküntü veya aseptik menenjit bulguları da gözlenebilir. Primer HIV enfeksiyonunda anti-HIV antikorunun negatif olabileceği unutulmamalı ve p24 antijeni veya serumda HIV RNA'sı araştırılmalıdır.
- Lösemi gibi kan hastalıkları da EMN'den ayırt edilmelidir.

2.8 Prognoz

Enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda prognoz genellikle çok iyidir. Ancak dalak rüptürü, santral sinir sistemi komplikasyonları, nütropeni sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, miyokardit, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık ve hemofagositik sendroma bağlı ölümler bildirilmiştir.

2.9 EBV ile İlişkili Diğer Hastalıklar

EBV, enfeksiyöz mononükleoz dışında pekçok önemli hastalık veya sendroma da sebep olabilir.

2.9.1 Kronik aktif EBV (CAEBV) enfeksiyonu

Kronik aktif EBV enfeksiyonu kronik veya tekrar eden, mononükleoz-benzeri ciddi tablonun görüldüğü nadir bir durumdur. Straus tarafından CAEBV enfeksiyonu tanısı için 3 ana kriter belirlenmiştir (⁹³). Bu kriterler,

1. Primer EBV enfeksiyonu gibi başlayan ve en az 6 aydır devam eden ciddi hastalık tablosu ve buna eşlik eden anormal EBV antikor değerlerinin (yüksek anti-VCA IgG ve EA düzeyi, bazen VCA IgM varlığı ve EBNA-1'e karşı antikor cevabının olmaması) varlığı,
2. İnterstisyel pnömoni, kemik iliği hipoplazisi, hepatit, üveit, lenfadenit, splenomegali gibi majör organ tutulumlarının histolojik kanıtlarının olması,
3. Etkilenen dokularda yüksek sayıda EBV bulunmasıdır.

CAEBV enfeksiyonu tanısı almış 30 hastanın 68 aylık takibinin yapıldığı bir çalışmanın sonunda 10 hastanın öldüğü, bu hastalar içinde de T hücreli tipin NK hücreli tipten daha kısa bir sağkalım süresine yol açtığı saptanmıştır (⁹⁴). CAEBV enfeksiyonu karaciğer yetmezliği, lenfoma, sepsis, hemofagositik sendrom gibi sonuçları nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Tedavisi çok zordur, kemik iliği nakli veya immünoterapi faydalı olabilir (⁹⁵).

2.9.2 Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)

ALPS malign olmayan lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün bulgularla seyreden bir hastalıktır. Lenfositlerin yaşam süresi apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ile düzenlenir. Lenfositlerin apoptozunda kusur olması ALPS ile sonuçlanır (^{5, 96}) ve bu sendromda hücre ölümünü sağlayan genlerdeki mutasyonlar sebebiyle apoptoz sağlanamaz. Genetik defektin yeri her zaman bilinmemekle birlikte bazı hastalarda sorumlu genlerin Fas, Fas ligand (FasL) ve caspase 10-kodlayan gen olduğu düşünülmektedir. Hastalardakiyle aynı gen mutasyonlarına sahip olan diğer aile bireylerinde anormal anti-EBV antikor düzeyleri ve ALPS ile uyumlu bulguların (lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipersplenizm, hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, otoimmün hepatit) olmadığı görülmüş ve

ALPS'nin oluşması için ek çevresel faktörler gerektiği düşünülmüştür. Kasahara ve arkadaşlarına göre bebeklik döneminde geçirilen EBV enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonların ALPS gelişiminde payı olmaktadır (⁹⁷).

2.9.3 EBV ilişkili hemofagositik lenfositosis (EBV-HLH)

Hemofagositik lenfositosis (HLH), aktive T lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aşırı proliferasyonu ve dokuların lenfositosis hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur. Risdall ve arkadaşları herpes virus ve adenovirusların immün sistemi baskılanmış hastalarda makrofajların çoğalmasını ve aktivasyonunu tetiklediklerini ve virusla ilişkili hemofagositik sendroma (VAHS) sebep olduklarını bildirmiştir (⁹⁸). VAHS'nin kendini sınırlayan ve benign bir hastalık olduğu kabul edilse de etken EBV ise (EBV-HLH) çoğu vakada hastalık tekrarlar veya fatal sonlanır (⁹⁹). HLH'de patogenezi basitçe sitokinlerin fazla yapımına (sitokin fırtınası) ikincil gelişen hemofagositozdur. Kawaguchi ve arkadaşlarına göre EBV ile enfekte olan T hücrelerinde çok sayıda sitokin kontrolsüz bir şekilde üretildiğinden EBV-HLH'de klinik daha kötü olmaktadır (¹⁰⁰). Sitokinlerin aşırı yapımı organ hasarına, makrofajların güçlü aktivasyonu sebebiyle çok sayıdaki kan hücresinin ortadan kalkmasına, vasküler hasar ve damar içi yaygın koagülasyona neden olur. EBV-HLH'de etoposid tedavide kullanılabilir, etkisini de EBV ile enfekte hücrelerde klonal ekspansiyonu önleyerek, virus ile enfekte hücrelerin eliminasyonunu sağlayarak ve EBNA sentezini engelleyerek gösterir (¹⁰¹).

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

XLPS kalıtsal bir immün yetmezlik olup primer T hücre ve NK hücre anormalliğine bağlıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda EBV enfeksiyonundan sonra klinik bulgular belirgin hale gelir (¹⁰²). Bu sendrom 1977 yılında Purtilo ve arkadaşları (¹⁰³) tarafından ailenin birçok erkeğinin EMN sebebiyle kaybedilmiş olduğu Duncan ailesinde tanımlanmıştır.

Altta yatan genetik problem X kromozomunda (Xq24) SAP olarak adlandırılan ve SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) ilişkili

proteinin akronimi olan gendeki mutasyondur. Bu mutasyon T lenfosit sinyal yolunda defekt sonucunda EBV'ye karşı etkili olmayan T hücre ve NK hücre cevabına neden olur (¹⁰⁴). Aşırı miktarda üretilen B ve T hücreleri ve aşırı sitokin salınımı nedeniyle fulminan hepatit ve hemofagositik sendrom gelişir. EBV enfeksiyonundan kurtulanlarda sıklıkla birkaç yıl içerisinde ilerleyici agammaglobülinemi veya lenfoma gelişir (¹⁰⁵).

Akut sendromun tedavisi çok güçtür, etoposidin faydası olabilir (¹⁰⁶).

2.9.5 Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD)

İmmünsüpresif tedavi ile birlikte latent EBV'nin reaktif olduğunu gösteren serolojik ve virolojik deliller vardır (¹⁰⁷). Hem primer EBV enfeksiyonunun hem de reaktivasyonun benign veya fatal lenfoproliferatif hastalıklara veya Hodgkin hastalığı gibi çeşitli hastalıklara neden olabildiği saptanmıştır (¹⁰⁸). Böbrek, kalp, kemik iliği, karaciğer veya timus transplantasyonu yapılmış ve bu nedenle immünsüpresif tedavi uygulanmış hastalarda EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların gelişebildiği bilinmektedir. PTLD genellikle çocuklarda, transplant sonrası ilk yıl içinde ve nakledilen organla bulaşan virusun yol açtığı enfeksiyonla gelişir (¹⁰⁹).

Lenfoproliferatif hastalıkların gelişiminde en az 3 faktörün katkısı bulunur (¹¹⁰). Bunlar;

1. İmmünsüpresif ilaçların, özellikle takrolimus ve siklosporin A'nın yüksek dozda ve uzun süreli kullanılması,
2. Primer veya reaktif EBV enfeksiyonu varlığı,
3. Graftı korumak veya kemik iliği naklinde graft-versus-host hastalığını önlemek için T hücresinden eksik allojenik kemik iliği ile birlikte immünsüpresif ajan olarak T hücrelerine karşı antikor (özellikle OKT3 antikorları) kullanılmasıdır.

Antiviral tedavi başlanmasına ek olarak siklosporin A veya takrolimus tedavisinin kesilmesiyle lenfoproliferatif hastalıklarda % 30-50 oranında remisyon gözlenir. Donörden EBV-spesifik sitotoksik T hücrelerinin transfüzyonu (¹¹¹), Anti-B hücre antikoru (rituximab) (¹¹²) da tedavide kullanılabilecek seçeneklerdendir.

2.9.6 AIDS hastalarında EBV ilişkili hastalıklar

AIDS'li hastalarda EBV ile ilgili 4 hastalık tanımlanmıştır;

1. Lenfomalar: SSS lenfoması ve bağırsak gibi ektranodal bölgelerdeki oligoklonal veya poliklonal B-hücre lenfoması gibi EBV ilişkili lenfomalar AIDS'in sık görülen komplikasyonlarından. SSS'de immün sistemden saklanabilen EBV ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonuna bağlı olarak gelişen SSS lenfomalarının hepsinde tümör hücrelerinde EBV bulunmaktadır (¹¹³). AIDS hastalarında görülen diğer lenfomaların çoğunda ise tümör hücrelerinde EBV bulunmaz.
2. Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP): Esas olarak AIDS'li hastalarda görülen poliklonal bir lenfoproliferatif hastalıktır (¹¹⁴). Akut pnömoni tablosundan çok dispne şikayetiyle başlayabilir; akciğer grafisinde retikülonodüler görünümle karakterizedir. Akciğer biyopsilerinde germinal merkezler içeren follikül formasyonu ve plazmasitoid hücre infiltrasyonu vardır. Lezyonların % 80'inde EBV DNA'sı pozitifdir (¹¹⁵) ve hastalarda primer ya da reaktif EBV enfeksiyonu ile uyumlu serolojik bulgular vardır. Asiklovir veya günaşırı düşük doz steroid tedavisiyle lezyonlar gerileyebilir (¹¹⁶).
3. Oral "hairy" lökoplaki: Lezyonlar klinik olarak afta, patolojik olarak düz siğillere benzerler. Lezyonlarda litik EBV DNA replikasyonu gösterilmiştir. Asiklovir tedavisi ile lezyonlarda gerileme sağlanır (¹¹⁷).

4. Leiomyosarkom: Çocuklarda nadir görülür. İmmün sistemi normal olan kişilerde EBV ile ilişkisi gösterilememiştir. AIDS'li 5 hastada ve karaciğer nakli yapılan 5 hastada EBV ile ilişkisinin gösterilmesi immünsupresyon ile EBV ilişkili malignansilerin beraberliği görüşünü kuvvetlendirmektedir (¹¹⁸).

2.9.7 Burkitt lenfoma (BL)

Endemik (Afrika tipi) Burkitt lenfomalı hastalardaki tümör hücrelerinden kültürle elde edilmiş olan EBV virusunun bu hastalıkla çok yakın ilişkisi olduğu düşünülmüş ve bu alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır (⁸). BL ile EBV arasındaki ilişki için en kıymetli deliller endemik bölgelerdeki BL tümör hücrelerinde virus bulunma yüzdesinin çok yüksek oranlarda olması ve tümör hücrelerinde EBV klonlarının bulunmasıdır (⁷⁴). Tüm araştırmalara rağmen EBV'nin bu hastalıktaki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. EBNA-1 ve EBER'in onkojenik potansiyelinden şüphelenilmekle birlikte virusun immün baskılanma yaratması sebebiyle lenfomaya sebep olabileceği düşünülmektedir (²⁵).

2.9.8 Hodgkin hastalığı (HH)

HH gelişmeden önceki aylar ve yıllarda vakaların çoğunda EBV'ye karşı antikor gelişmiş olması ve EMN'yi takip eden 5 yıl içerisinde HH insidansında artış sebebiyle EBV ile HH arasında bir ilişki olduğundan şüphe edilmiştir. Yapılan ileri araştırmalarda tüm HH tiplerindeki tümör örneklerinde % 65 oranında EBV DNA'sına rastlanmıştır ve mikst sellüler tip, EBV ile en çok ilişkili bulunan tip olmuştur (⁵).

2.9.9 Nazofaringeal karsinom (NPC)

Dünyada önemli bir sağlık problemi olan NPC Çin ve Tayvan'daki tüm kanserlerin % 20'sini oluşturmaktadır (¹¹⁹) ve undiferansiyel NPC'lerin tamamı

klonal EBV içermektedir (¹²⁰). NPC'lerin premalign tüm lezyonlarında LMP1 molekülü görülür. LMP1 ve LMP2'nin B hücre sinyal molekülleri olarak B hücrelerine mukozal foliküllere göç etme özelliği kazandırdığı bilinmektedir (¹²¹). Bu moleküllerin benzer şekilde epitel hücrelerine de migrasyon özelliği kazandırmasının invazif ve metastatik aktivitede NPC'ye sebep olabileceği düşünülmektedir (²³). EBV'nin epitel hücrelerindeki biyolojik davranışı hakkındaki bilgiler çok net olmasa da NPC'nin latent enfeksiyon sebebiyle viral replikasyonu durduramayan undiferansiye epitel hücrelerinden türediği düşünülmektedir (²³).

2.9.10 Diğer malignansiler

- Piyotoraks ilişkili lenfoma (PAL);

İlk PAL vakası 1987'de Iuchi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, 1993'de de Fukayama ve arkadaşları PAL hücrelerinde monoklonal EBV varlığını göstermiştir (¹²²). EBV'nin lokal immünsüpresyon yoluyla bu lenfomaların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (⁵).

- Mide kanseri;

EBV ilişkili malignansiler içinde en sık görülen mide kanseridir. Japonya'da mide kanseri olan hastaların %10'unda kanser hücrelerinde EBV pozitifliği saptanmış, hem erken hem de ileri evre kanser hücrelerinde EBV genomu gösterilmiştir. EBV pozitif mide kanseri olan kişilerde EBV'ye karşı oluşmuş antikorların da normal yetişkinlere oranla daha yüksek titrelerde olduğu görülmüştür. EBV'nin, midenin mukoza hücrelerinin büyümesini güçlü şekilde desteklediği ve bu sebeple mide kanseri geliştiği düşünülmektedir (⁵).

- Hepatoselüler karsinoma (HCC);

Sugawara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HCC'li hastaların % 37'sinde tümör dokusunda southern blot hibridizasyon yöntemiyle EBV DNA'sı gösterilmiştir (¹²³). Yine de HCC gelişiminde EBV'nin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.9.11 Konjenital enfeksiyonlar

Hamilelik sırasında geçirilen primer EBV enfeksiyonuna sekonder transplasental geçiş çok nadirdir; sadece bir iki vaka rapor edilmiş olup etkilenen organlar kalp, gözler ve karaciğerdir (⁴). Icart ve arkadaşları 700'den fazla gebe kadında EBV enfeksiyonunu serolojik olarak belirlemiş, bu gebeliklerde normalden üç kat daha fazla erken fetal ölüm, prematür doğum veya hastalıklı bebek doğumu olduğunu saptamışlardır (¹²⁴). Bunun yanında Fleisher ve arkadaşları prospektif bir çalışmada 4108 hamile kadını incelenmiş ve intrauterin EBV enfeksiyonu saptamamışlardır (¹²⁵).

2.9.12 Kronik yorgunluk sendromu

Bu sendromun semptom ve bulguları yorgunluk, kronik farenjit, lenf bezlerinde hassasiyet, baş ağrısı, miyalji ve artraljidir. Hastalığın gidişi değişkendir, çocuk ve adölesanlarda prognoz yetişkinlere göre daha iyidir. Çoğu hastada EBV bu sendromun sebebi değildir; ancak bazı hastalarda EA antikorlarının düzeyi yüksektir ve bazılarında EBNA-1 antikorları yoktur (¹²⁶).

EBV ile ilişkili hastalıkların çoğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak EBV'nin farklı hücreleri enfekte ettiği ve primer olarak etkilenen hücre tipinin her hastalıkta aynı olmadığı ortaya konmuştur (¹¹) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. EBV ilişkili hastalıklarda EBV ile enfekte hücreler (¹¹)

Hastalık	B hücresi	T hücresi	NK hücresi	Epitel
EMN	++	+	-	++
Seropozitif taşıyıcı	+	-	-	+
Burkitt lenfoma	++	-	-	-
Nazofaringeal karsinom	-	-	-	++
CAEBV enfeksiyonu	-	++	++	-
Hemofagositik sendrom	-	++	-	-
Hodgkin hastalığı	++	-	-	-
Mide kanseri	-	-	-	++
PTLD	++	-	-	-
Hepatoselüler karsinom	-	-	-	++

2.10 Tedavi ve Korunma

EMN genellikle kendiliğinden düzelen bir hastalıktır. Özel durumlarda destekleyici tedavi, antiviral ajanlar veya kortikosteroidler ile tedavi gerekli olabilir.

- Antiviral ilaçlar

Hücre kültürlerinde EBV'nin replikasyonunu engelleyen etkin antiviral ilaçlar olmasına rağmen, asiklovir kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda klinik yarar sağlanamamıştır (¹²⁷).

Asiklovir, gansiklovir, adenin arabinozid, foskarnet gibi ajanlar EBV'nin DNA polimerazını inhibe ederler ve virus replikasyonunu litik fazda bloke edebilirler ancak latent virus genomuna bir etkileri yoktur (¹²⁸).

Antiviral ilaç gereken vakalarda ideal olan tedavi seçeneğinin hostun virusa immün yanıtını arttırmak için antiviral ilacın yanına bir immünmodülatör eklemek olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır (¹²⁹).

- Kortikosteroidler

EBV'ye karşı normal immün cevaba etkisinin uzun süreli sonuçları bilinmediği için hafif vakaların tedavisinde kortikosteroid kullanılması önerilmez. Otoimmün hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonlar, hava yolu tıkanıklığına sebep olan hızlı tonsiller büyüme, belirgin düşünlük, nörolojik veya kardiyak tutulum durumlarında steroid verilmesi düşünülebilir (¹³⁰). Büyüyen lenf nodlarına bağlı semptomlar genellikle steroid başladıktan sonraki 24 saat içerisinde düzelir, cevap yoksa tonsillektomi gerekebilir (¹³¹). Steroid kullanımının ateşli gün sayısını azalttığını (¹³²), steroid kullanımı sonrasında nörolojik veya septik komplikasyonlar geliştiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (¹³³).

- Destek tedavisi

Hastaların % 95'inden fazlasında hastalık kendiliğinden düzelmektedir. Dalak büyümesi saptanan hastalarda ağırlık kaldırma veya yakın mücadele sporları, hastalığın ilk ayı boyunca veya dalağın küçüldüğü tespit edilene kadar yapılmamalıdır. Kabızlık varsa laksatifler verilmeli, boğaz ağrısı ve ateş şikayetleri için de asetaminofen veya nonsteroid antienflamatuar ilaç (NSAEİ)'lar önerilmelidir.

- Aşı

Yıllar süren araştırmalardan sonra kullanıma girmeye aday iki aşı vardır. Aşının kimlere uygulanması gerekeceği ile ilgili tartışmalar da devam etmektedir. Aşı için nötralizan antikorların yapımını arttıran EBV zarf

glikoproteini gp340 geliştirilmiştir; aşı ile elde edilmesi düşünülen immüntenin EBV ilişkili tümörlerin oluşumunu önlemede yeterli olup olamayacağı henüz bilinmemektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki NPC ve BL gibi EBV ile ilişkili tümörlerin aşı uygulamaları ile azaltılabileceği fikri umut vericidir (¹³⁴).

EBV enfeksiyonunun önlenmesi için hijyen şartlarının ve sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi önemlidir. EBV yakın temas ile yayılan bir virus olduğundan EMN hastalarının izolasyonu gerekmez. Bulaşı engellemek açısından EMN hastalığı geçirenlerin takip eden 6 aylık dönemde kan vermemeleri önerilir (²).

3. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 01.01.2000-30.06.2006 döneminde serum EBV antikörleri da incelenerek EMN tanısı konulmuş olan hastalar alındı.

EMN tanısı almış olan hastaların tespiti için Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği defterlerinde tanısı EMN olarak kayıtlı hastaların ve bunlara ek olarak polikliniğe ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ -aksiller), döküntü, boyunda veya boyundaki bezelerde şişlik, bademcik veya boğaz iltihabı yakınmaları ile getirilmiş olan hastaların; viral döküntülü hastalık, servikal lenfadenit-adenopati, (A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti hariç tutulmak kaydı ile) tonsillit-tonsillofarenjit, nedeni belirlenememiş hepatosplenomegali, splenomegali, hepatomegali veya hepatit, EBV antikor pozitifliği, nedeni bilinmeyen ateş ön tanıları ile de tetkik edilmiş olan hastaların hastane dosyaları ve diğer hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz bilgisayar sistemi üzerinden EBV antikor test sonuçlarına 2000 yılından itibaren ulaşılabildiğinden tüm hastaların EBV antikor test sonuçlarının dosyalarına kaydedilmemiş olabileceği gözönünde bulundurularak, çalışmaya 2000 yılından itibaren tanı alan hastalar dahil edildi.

Semptom ve klinik bulguları ile EMN düşünülen, 0-17 yaş grubundaki hastalardan anti-VCA IgM pozitif (\pm anti-VCA IgG pozitif) ve anti-EBNA IgG negatif olan hastalar EMN tanısı almış kabul edilerek çalışmaya dahil edildi (^{85,86}). Çalışmaya bu kriterleri sağlayan 44 hasta alındı.

İki bin yılı Ocak ayından itibaren 2006 yılı haziran ayı sonuna kadar poliklinik kayıtlarında ön tanıları veya tanıları EMN olan ancak Ocak 2006-Eylül 2006 döneminde periyodik olarak arşivde aranmasına ve ailelerine telefonla ulaşılarak dosyalarının yeri öğrenilmeye çalışılmasına rağmen hastane dosyaları bulunamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu

şekilde klinik ve laboratuvar bulguları tam olarak öğrenilemeyen 23 hasta çalışmaya alınmadı.

Hastaların dosyalarından ve diğer hastane kayıtlarından edinilen bilgiler standart bir veri formuna kaydedildi ve kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu forma hastaların adı soyadı, hastane dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, şikayetleri ve süresi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin sonuçları kaydedildi.

Hastaların başvuru yakınmaları boyunda veya boyundaki bezelerde şişlik, ateş, boğaz ağrısı, öksürük, döküntü, burun akıntısı veya tıkanıklığı, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal, sarılık, kaşıntı, kulak ağrısı, ağızda yara ve diğer yakınmaların olup olmamasına göre kodlanarak kaydedildi. Hastaların ön tanıları ve yakın dönemde akut bir hastalık tanısı alıp almadıkları ve kronik bir hastalıklarının olup olmadığı incelenerek kaydedildi. Semptomların başlamasından tanı konulmasına kadar geçen sürede aldıkları tedaviler varsa, kullandıkları ilaçlar ve tedavi süreleri de standart veri formuna eklendi.

Fizik muayene bulguları ateş, lenfadenopati, tonsillerde hipertrofi, membranöz tonsillit, kriptik tonsillit, splenomegali, hepatomegali, döküntü, postnazal akıntı ve diğer bulguların olup olmamasına göre kaydedildi.

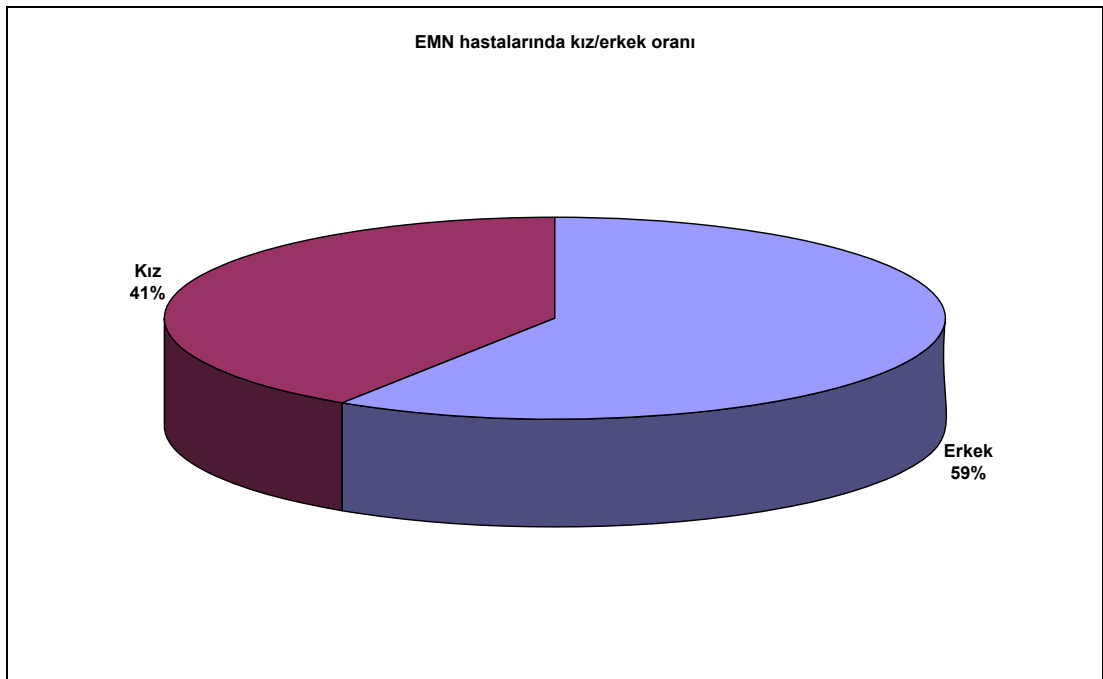
Hastaların laboratuvar tetkikleri incelenerek hemoglobin değerleri, lökosit ve trombosit sayıları, periferik kan yayması bulguları, Downey hücresi görülüp görülmediği, akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızları, C-reaktif protein düzeyleri), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP, total bilirubin, GGT, LDH), ELISA yöntemi ile (kantitatif mikropate ELISA-Euroimmun®) çalışılmış olan VCA IgM, VCA IgG, EA ve EBNA IgG testleri, varsa CMV, rubella ve diğer virüslere karşı antikorlarının pozitif veya negatif olduğu, boğaz kültürü sonuçları, arka-ön akciğer grafisi (PAAG) bulguları, servikal ve/veya abdominal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi.

İlk muayene ve tetkiklerden sonra kontrole gelmiş olan hastaların kontrol bulguları da formlara kaydedildi. Hastaların prognozları incelendi. Hastalar izlemleri sırasında komplikasyonlar açısından değerlendirilerek elde edilen bilgiler kaydedildi.

Tüm veriler bilgisayar ortamına Windows için hazırlanan Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (SPSS) 12 versiyonu ile aktarıldı (SPSS Inc. Chicago IL, USA). Tanımlayıcı bilgilere ait istatistikler SPSS aracılığıyla oluşturuldu. Ki-kare testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizleri uygulandı. İstatistiksel analizlerde 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

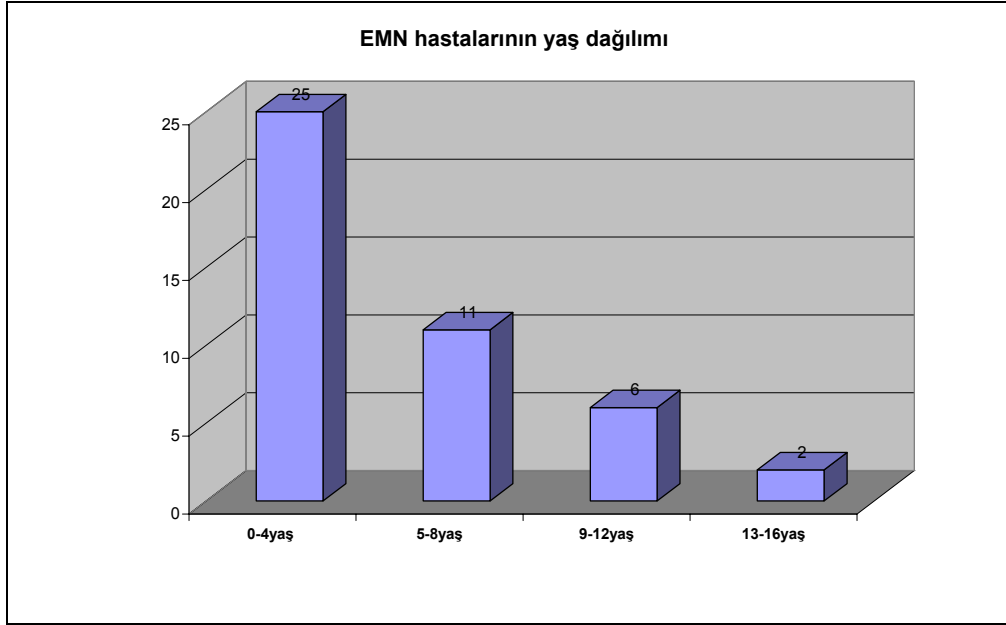
4. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 01 Ocak 2000-30 Haziran 2006 tarihleri arasında EMN tanısı alan 44 hastanın 26'sı (% 59) erkek, 18'i (% 41) kız olup; erkek / kız oranı 1.6'ydı (Şekil 4.1.). Hastaların cinsiyete göre dağılımı farklılık göstermemekteydi ($p=0.228$).



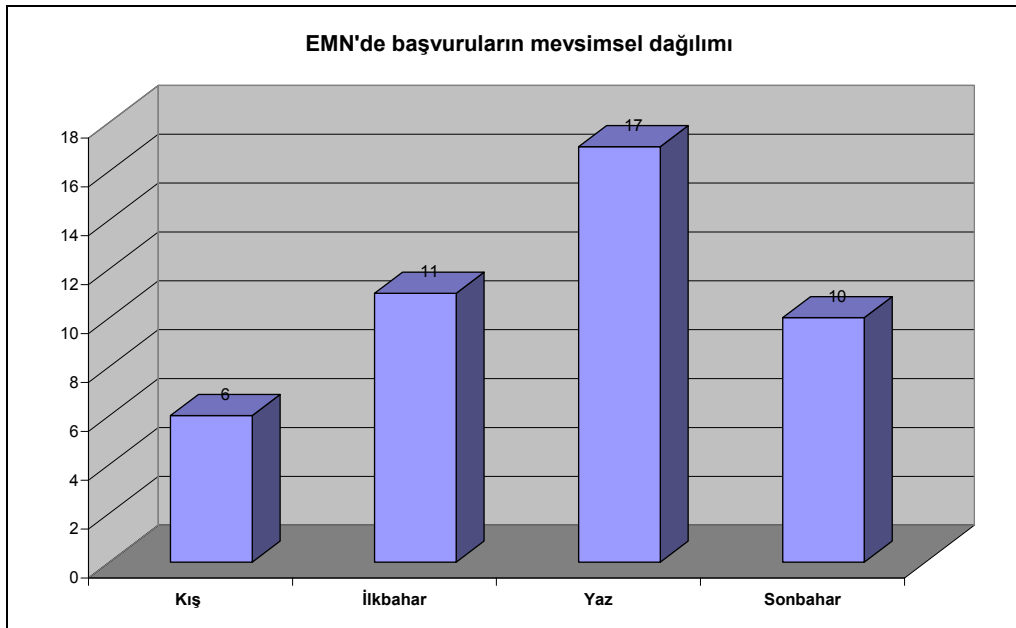
Şekil 4.1. EMN hastalarının kız/erkek dağılımı

Hastaların yaşları 3 ay ile 16 yıl arasındaydı. Ortalama yaş 4.8; ortanca yaş 4 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre hastaların % 56.8'i ilk 4 yaş, % 25'i 5-8 yaş, % 13.6'sı 9-12 yaş ve % 4.6'sı da 13-16 yaş grubunda yer alıyordu (Şekil 4.2.). Sadece bir hasta bir yaşından küçüktü (3 aylık). Bir yaşında 5, iki yaşında 7, üç yaşında 7, dört yaşında 5 hasta vardı. Verilerimiz yaş dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirebilmek için yeterli değildi.



Şekil 4.2. EMN hastalarının yaş dağılımı

Hastaların başvuru tarihlerine göre tanı aldıkları mevsimler incelendiğinde kış mevsiminde 6 hasta (% 13.7), ilkbaharda 11 hasta (% 25) yaz döneminde 17 hasta (% 38.6) ve sonbaharda da 10 hasta (% 22.7), dağılımının olduğu görüldü (Şekil 4.3.). EMN'li hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.131$).



Şekil 4.3. EMN hastalarının tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı

Başvurularında hastaların çoğunun birden fazla şikayetinin olduğu saptandı. Tüm çalışma grubunda tanı anında en sık belirtilen semptom (% 68.1) boyun ve/veya boyundaki bezelerdeki şişlikti; bunu ateş (% 43.1), boğaz ağrısı (% 25), öksürük (% 25), döküntü (% 22.7), burun akıntısı veya tıkanıklığı (% 20.4) ve tablo 4.1.'de gösterilen diğer şikayetlerin takip ettiği belirlendi.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri

Yakınma	Sayı	Yüzde (%)
Boyunda/bezelerde şişlik	30	68.1
Ateş	19	43.1
Boğaz ağrısı	11	25.0
Öksürük	11	25.0
Döküntü	10	22.7
Burun akıntısı/tıkanıklığı	9	20.4
Halsizlik	7	15.9
İştahsızlık	6	13.6
Karın ağrısı	3	6.8
Kusma	2	4.5
İshal	1	2.2
Sarılık	1	2.2
Kaşınıtı	1	2.2
Kulak ağrısı	1	2.2
Ağızda yara	1	2.2

Hastaların 33'ünün (% 75) şikayetleri başladıktan sonraki yedi gün içinde, 11'inin (% 25) ikinci hafta içinde hastanemize başvurduğu saptandı. Vakaların polikliniğe getirilmeden önce ortalama semptom süresi 7.27 gün (minimum 1 gün-maksimum 30 gün) bulundu.

Çalışmamızda EMN'li çocukların % 45.4'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları (boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı) vardı.

Fizik muayenede en çok saptanan bulgu hastaların % 79.5'inde mevcut olan lenfadenopatiydi; bunların da % 94.2'si servikal bölgedeydi. Bunu tonsiller hipertrofi (% 47.7), splenomegali (% 34) ve hepatomegalinin (% 25) izlediği görüldü (Tablo 4.2.). Tonsiller hipertrofi, membranöz tonsillit ve kriptik tonsillit birlikte ele alındığında tonsillofarenjit vakaların % 72.7'sinde mevcuttu.

Tablo 4.2. Hastaların fizik muayene bulguları

Bulgu	Sayı	Yüzde (%)
Lenfadenopati	35	79.5
Tonsiller hipertrofi	21	47.7
Splenomegali	15	34.0
Hepatomegali	11	25.0
Hepatosplenomegali	10	22.7
Döküntü	9	20.4
Membranöz tonsillit	8	18.1
Ateş	5	11.3
Kriptik tonsillit	3	6.8
Postnazal akıntı	2	4.5

Çalışma grubumuzda öykü ve muayene bulguları ile % 22.7 oranında cilt döküntüsü saptandı ve bu vakaların % 50'sinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Vakaların % 88.8'inde döküntü makülopapülerdi.

Çalışmamızda EMN'li çocukların klinik bulgularında yaşa göre önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$)

Çalışmamızda otitis media, pnömoni, göz kapağı ödemi veya damakta peteşisi olan hasta yoktu.

Hastalarımızın 29'u geliş şikayetleriyle ilk olarak çocuk enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde görülmüştü, 15 hasta ise (% 34) hastanemizin diğer polikliniklerinden enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmişlerdi.

EMN'li hastaların ön tanıları incelendiğinde, 21'inin (% 47.8) etiyojisi bilinmeyen lenfadenit/lenfadenopati, 12'sinin (% 27.3) EBV enfeksiyonu (EMN), 6'sının (% 13.7) derin boyun enfeksiyonu (DBE), 3'ünün (% 6.8) viral döküntülü hastalık, birinin (% 2.2) nedeni bilinmeyen ateş, birinin (% 2.2) de splenomegalinin eşlik ettiği sistemik enfeksiyon hastalığı ön tanısı ile tetkik edilmekte ve izlenmekte olduğu saptandı.

EMN tanısı alan hastalardan birinin hastanemizde IgA eksikliği tanısıyla izlenmekte olduğu belirlendi. Boyundaki bezelerde şişlik nedeniyle getirilen bu hastanın muayenesinde servikal lenfadenopati, gövdede yoğunlaşan maküler döküntü, splenomegali ve laboratuvar incelemesinde EBV VCA IgM pozitifliği saptandı. Hastanın komplikasyonsuz olarak iyileştiği görüldü.

Hastaların hematolojik tetkikleri incelendiğinde, 13 hastada (% 29.5) lökositoz bir hastada (% 2.2) lökopeni olduğu görüldü. Hastaların % 68.3'ünün lökosit sayısı normal sınırlar içerisindeydi. Lökopeni saptanan hastaya EBV'ye sekonder hemofagositik sendrom tanısı konuldu. Hemoglobin değerleri ve periferik yayma bulguları ile 13 hastanın (% 29.5) anemik olduğu tespit edildi. Beş hastada (% 11.3) trombositopeni saptandı ($<150.000/mm^3$). Hastaların 38'inin (% 86.3) periferik yayması ve lökosit formülü mevcuttu. Bu yaymaların 9 tanesinde (% 23.6) Downey hücresi görüldü, hastaların % 44.7'sinde lenfositoz (lenfosit oranı $> \%70$) (¹³⁵) olduğu saptandı (Tablo 4.3.). Lökositoz, lökopeni ve anemi hastaların yaş gruplarına

göre değerlendirildi (¹³⁶). Hastalarımızın hematolojik değerlerinin analizinde yaş gruplarına göre anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Hastaların hematolojik bulguları

Bulgu	Sayı	Yüzde
Anemi*	13	29.5
Lökositöz**	13	29.5
Lökopeni**	1	2.2
Trombositopeni	5	11.3
Periferik yaymada Downey hücresi	9	23.6
Periferik yaymada lenfositöz	17	44.7

* Hb alt sınırları (¹³⁶): 6ay-6yaş <11 gr/dl, 6-18 yaş <11.5 gr/dl

** Lökosit sınırları (¹³⁶): 1 ay-1 yaş, 6900-17.200 hücre/mm³

1-12 yaş, 4000-12.000 hücre/mm³

12 yaş ve üstü, 4000-10.000 hücre/mm³

Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP'nin her hastada incelenmemiş olduğu görüldü. Hastaların 34'ünde (% 77.2) ESH, 26'sında (% 59) CRP değerleri mevcuttu. ESH 9 hastada (% 26.4) 20 mm/saat'ten yüksek bulundu, CRP 9 hastada (% 34.6) artmıştı (> 0.8 mg/dl) (Tablo 4.4.). Vakalarımızın yaş gruplarına göre ESH ve CRP sonuçlarının dağılımında fark bulunmadı.

Tablo 4.4. Hastaların akut faz reaktanları sonuçları

AFR	AFR artışı olan hasta sayısı / AFR bakılan hasta sayısı	Yüzde
ESH yüksekliği	9/34	26.4
CRP yüksekliği	9/26	34.6

Karaciğer fonksiyon testleri arasında yer alan serum ALT (SGPT), AST (SGOT), GGT, total bilirubin, ALP sonuçları hastaların yarısından azında mevcuttu, LDH değeri sadece 9 hastada bakılmıştı. Normal değerler ALT için 5-40 IU/L, AST için 8-33 IU/L, GGT için 5-40 IU/L, total bilirubin için <1.2 mg/dl, ALP için <406 U/L ve LDH için <460 U/L olarak kabul edildi. Test uygulanan hastaların % 61.9'nda ALT, % 90.4'ünde AST, % 38.8'inde GGT, % 22.2'sinde ALP, % 6.2'sinde total bilirubin ve % 88.8'inde LDH düzeyinin artmış olduğu saptandı (Tablo 4.5.).

Vakalarımızda 0-4 yaş grubunda ALT değerleri 20-837 IU/L arasında (ortalama 127 IU/L), AST değerleri ise 37-637 IU/L arasında (ortalama 101 IU/L) idi. Beş-16 yaş arsında ise ALT değerleri 8-401 IU/L arasında (ortalama 140), AST değerleri de 17-310 IU/L arasındaydı (133). Beş yaş altı grupta karaciğer fonksiyon testlerinin 5-16 yaş grubuna göre daha yüksek seviyelere çıktığı görülse de çalışmamızdaki EMN vakalarının yaş gruplarına göre karaciğer fonksiyon testleri değerlendirmelerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. EMN hastalarının karaciğer fonksiyon testleri

	ALT	AST	GGT	T.bilirubin	ALP	LDH
Test değerleri yüksek hasta sayısı / Test edilen hasta sayısı	13/21	19/21	7/18	1/16	4/18	8/9
Değerleri yüksek bulunan hasta yüzdesi	61.9	90.4	38.8	6.2	22.2	88.8

Kırkdört hastanın tümünün serumunda EBV antikorları test edildi ve VCA IgM pozitifliği ile birlikte EBNA IgG negatifliği saptandı. Ek olarak hastaların % 47.7'sinde VCA IgG, % 20.4'ünde EA antikor pozitif bulundu (Tablo 4.6.). Yaş gruplarına göre serolojik testlerin karşılaştırmalarında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6. EMN hastalarının EBV antikorları

	VCA IgM (+)	VCA IgG (+)	EA (+)	EBNA IgG(+)
Test pozitif hasta sayısı	44	21	9	0
Test pozitif hasta yüzdesi	100	47.7	20.4	0

Yirmidört hastada anti-CMV IgM ve IgG test edildi. Altı hastada anti-CMV IgM pozitif bulundu. EMN'li hastalarımızda % 25 oranında CMV IgM yalancı pozitifliği saptandı. Hastaların altısında anti-rubella IgM bakıldı ve üçünde pozitif bulundu.

Hastaların 18'inden (% 40.9) boğaz kültürü alındı. Bunlardan 2'sinde A grubu beta hemolitik streptokok (GABHS) üremesi vardı ve antibiyotik tedavisi uygulandı.

Toplam 44 hastadan 14'ünün (% 31.8) PAAG'si çekildi, grafilerin hiçbirinde pnömoni ile uyumlu görünüm saptanmadı.

Hastaların 11'ine (% 25) servikal lenfadenopati veya hepatosplenomegalileri sebebiyle USG tetkiki yapıldı (% 27 servikal, % 73 abdominal USG). Bu tetkiklerde enfeksiyonla uyumlu nonspesifik bulgular dışında patolojik bir sonuç elde edilmedi.

Polikliniğimize başvurmadan önce hastaların 20'sinin (% 45.4) bir antibiyotik tedavisi aldığı (16'sı penisilin, 3'ü sefalosporin, 1'i de makrolid grubu) ve bunların 4'ünün parenteral 16'sının oral yolla uygulandığı öğrenildi. EMN tanısı konulan 44 hastamızdan 7'sinin (% 15.9) tetkiklerinin hastanemize yatırılarak yapıldığı, bu hastaların altısında ön tanının derin boyun enfeksiyonu, birinde nedeni bilinmeyen ateş olduğu belirlendi.

Bir hastada EMN hastalığı sırasında komplikasyon saptandı. Ekim 2005'de halsizlik yakınmasıyla başvuran fizik muayenesinde membranöz tonsillit, karaciğer ve dalak büyüklüğü, multipl servikal lenfadenopati saptanan 6 yaşındaki hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, yaymasında atipik lenfositler ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, serum ferritin ve lipid düzeylerinde yükseklik mevcuttu. Antikor testleri ile EBV'nin primer akut enfeksiyonu tespit edilen hastanın yapılan kemik iliği yaymasında saptanan hemofagositozun EBV enfeksiyonuna sekonder olduğu düşünülüp, HLH için 4 haftalık kemoterapi

(etoposid, deksametazon, siklosporin A) uygulandı. Hastanın halen pediatrik hematoloji ve immünoloji bölümlerince de takip edildiği öğrenildi.

EMN tanısı konulmuş olan 44 hastamızdan 12'sinin kontrole gelmediği, yukarıda belirtilen HLH hastası dışında diğer hastaların izleminde komplikasyon gelişmediği görüldü. Hastaların karaciğer ve dalak büyüklüklerinin iki haftada hastaların % 81.8'inde düzeldiği görüldü.

5. TARTIŞMA

01 Ocak 2000 ile 30 Haziran 2006 tarihleri arasında EMN tanısı alan 44 hastanın 26'sı (% 59) erkek, 18'i (% 41) kız olup, erkek / kız oranı 1.6 olarak hesaplandı. Daha önce yapılmış çalışmaların bazılarında EMN'nin çocukluk çağında erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (^{137, 138}). Ancak cinsiyet dağılımındaki bu farklılığın nedeninin bilinmediği belirtilmiştir (¹³⁷). Bazı çalışmalarda ise EMN'li çocuklar arasında kızların daha fazla olduğu bulunmuştur. Baehner ve arkadaşlarının serisinde EMN'li çocukların %57.1'i kız, % 42.9'u erkektir (¹³⁹). Çalışmamızda EMN hastalığının cinsiyete göre farklı bir dağılımı olmadığı görüldü ($p=0.228$). Sonuçlarımız EMN'nin bir cinsiyette daha fazla görülmediğini belirten çalışmalar ile uyumlu bulundu (^{2,140}).

Farklı iklim kuşaklarında yer alan ülkelerdeki çalışmalar EMN sıklığının mevsimlerle direkt ilişkisi olmadığını göstermekle birlikte ilkbaharda ve yaz mevsimi sonlarında hastalığın en yüksek görülme oranlarına ulaşıldığı bildirilmektedir (^{88,141}). EMN'li hastalarımızın tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde % 63.6'sının ilkbahar ve yaz mevsimlerinde tanı aldığı ancak istatistiksel olarak EMN vakalarının tanı aldığı mevsimler açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.131$). Çalışmamızda EMN'li vakaların her mevsimde benzer oranda tanı aldıkları gösterilmiştir ve bu literatür verileriyle benzerlik gösteren bir bulgudur.

Hastalarımızın yaşları 3 ay ile 16 yaş arasındaydı. Ortalama yaş 4.8; ortanca yaş 4 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre incelendiğinde hastaların % 56.8'i ilk 4 yaş, % 25'i 5-8 yaş, % 13.6'sı 9-12 yaş ve % 4.6'sı da 13-16 yaş grubunda yer alıyordu.

EMN tanısı alan çocuklar arasında süt çocuklarının dahi bulunduğu gösterilmiştir (^{137,138}). Sumaya ve arkadaşları 1976-1982 yılları arasında EMN tanısı alan 113 vakanın yaşlarının 6 ay-16 yıl arasında değiştiğini bildirmişlerdir (¹³⁷). Bu 113 çocuktan 47'si (% 41.6) 6 ay- 3 yaş, 17'si (% 15)

4-5 yaş, 20'si (% 17.7) 6-10 yaş, 29'u (% 25.7) 11-16 yaş grubundadır ve araştırmacılar bu çalışmada 4 yaşından küçük çocukların oranının beklenenden fazla bulunduğunu vurgulamıştır ⁽¹³⁷⁾. Baehner ve arkadaşlarının serisinde 1963-1965 yıllarında tanı almış olan 16 yaş ve altındaki EMN'li 105 çocuğun % 31.4'ü yedi yaşından küçüktür ⁽¹³⁹⁾. Chan ve arkadaşları 1996-2001 döneminde Hong Kong'da EMN tanısı almış olan 77 Çinli çocuğun yaşlarının 8 ay-13.3 yıl arasında değiştiğini, median yaşın 4.1 olduğunu ve vakaların % 10.4'ünün 2 yaşından küçük, % 57.1'inin 2-4 yaşında, % 23.4'ünün 5-9 yaşında, % 9.1'inin 10-15 yaşında olduğunu saptamıştır; bu çalışmada 2-4 yaş EMN'nin en sık görüldüğü dönemdir ⁽¹³⁸⁾. Hong Kong'da 262 çocuktan alınan serum örneklerinde 6 yaşına kadar çocukların % 80'inde, 10 yaşına kadarsa neredeyse tamamında EBV'ye karşı antikor cevabının geliştiğinin gösterilmiş olması ⁽¹⁴²⁾ Chan ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir ⁽¹³⁷⁾. Benzer bir şekilde Kanegene ve arkadaşlarının çalışmasında da 54 EMN'li çocuk incelenmiş ve hastalık insidansının 4 yaşında pik yaptığı belirlenmiştir ⁽¹⁴³⁾.

Çalışmamızda vakaların % 56.8'inin 5 yaşından küçük bulunması ülkemizde de EMN'nin her yaştaki çocukta görülebileceğini göstermekte, ek olarak ülkemizde çocukların küçük yaşta EBV enfeksiyonu geçirme olasılıklarının yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Erişebildiğimiz Türkçe ve İngilizce literatürde ülkemizde EMN tanısı konulmuş çocukların klinik ve laboratuvar bulgularını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çocuklarda EBV seroprevalansı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında İstanbul'da yaşayan 3 ay-17 yaş arasındaki 305 çocuğun % 61'inde EBV IgG pozitifliği saptanmış, en yüksek pozitiflik ise 4-7 yaş arasında % 74.4 oranıyla görülmüştür ⁽⁴⁾. Özkan ve arkadaşlarının 163'ü 0-19 yaş arasında olan toplam 540 kişide yaptıkları çalışmada da 0-9 yaş arasında % 96.3, 10-19 yaş arasında % 100 VCA IgG pozitifliği saptanmıştır ⁽²⁰⁾. Bu seroprevalans çalışmaları da primer EBV enfeksiyonunun ülkemizde küçük yaşlarda geçirildiğini göstermektedir. Çalışmamızda EMN'li vakaların yarısından çoğunun 5 yaşından küçük

olduğunun bulunması, ülkemizde küçük yaşlarda EBV enfeksiyonunun yoğunluğu nedeniyle asemptomatik EBV enfeksiyonlarının yanı sıra EMN'nin de küçük çocuklarda nadir olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sadece bir hastanın 1 yaşından küçük olduğu saptandı. Biggar ve arkadaşlarının çalışmasında anneden geçen koruyucu antikoların 2-8 ay arasında kaybolduğu, genellikle EMN'nin süt çocuklarında görülmediği ancak anneden geçen antikolar olmadığında üç aylık bebeğin dahi EMN geçirebileceği gösterilmiştir (¹⁴⁴). Ülkemiz prevalans çalışmaları (^{10,20}) kız çocukların evlenmeden önce primer EBV enfeksiyonu geçirme olasılıklarının yüksek olduğunu göstermekte ve anneden geçen pasif antikolar nedeniyle EMN'nin erken süt çocukluğu döneminde gelişmediğini düşündürmektedir.

EMN hastalığında yaş dağılımı o ülkenin gelişmişlik düzeyini gösterebilen bir değişken olarak değerlendirilebilir (^{2,6}). Çalışmamızdaki bulgularımız yukarıda da örneklerini verdiğimiz gelişmekte olan ülkelerin seroprevalans sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Bu nedenle vakalarımızın % 56.8'inin 5 yaşından küçük olması şaşırtıcı değildir.

EMN'li hastalarımızın başvuru anındaki şikayetleri incelendiğinde (Tablo 4.1.) % 68.1'inin boyunda ve/veya boyundaki bezelerde şişlik, % 43.1'inin ateş, % 25'inin boğaz ağrısı, % 25'inin öksürük, % 22.7'sinin döküntü, % 20.4'ünün burun akıntısı veya tıkanıklığı şikayeti olduğu ve bunu diğer semptomların takip ettiği görülmektedir. Literatürde yer alan çoğunluğu genç erişkin ve adölesan hastalarla yapılmış kapsamlı çalışmalarda (³⁴) boğaz ağrısının % 82, halsizliğin % 57, baş ağrısının % 51, iştahsızlığın % 21, miyaljinin % 20 oranlarında görüldüğü ve bunu diğer bazı semptomların izlediği (Tablo 2.1.) bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların % 25'inde boğaz ağrısı, % 15.9'unda halsizlik, % 13.6'sında iştahsızlık görülmüş ve bu veriler genç erişkinlerin yukarıdaki değerleriyle kıyaslanınca çocukların yakınmalarını ifade etmede yetersiz kalabileceklerini düşündürmüştür.

Hastalarımızın bulguları incelendiğinde lenfadenopati ilk sırada (% 79.5) yer alırken bunu % 72.7 ile tonsillofarenjit (hipertrofik tonsiller,

membranöz tonsillit, kriptik tonsillit) takip etmekteydi. Vakalarımızın % 34'ünde splenomegali, % 25'inde hepatomegali, % 22.7'sinde hepatosplenomegali saptandı. Döküntü ve ateş gibi bulgular daha düşük oranlardaydı (Tablo 4.2.). Hasta gruplarının geniş ve hasta sayılarının fazla olduğu bazı çalışmalarda en sık saptanan bulguların lenfadenopati (% 94) , farenjit (% 84), ateş (% 76), splenomegali (% 52) olduğu (Tablo 2.2.) rapor edilmiştir ⁽³⁵⁾. EMN'li çocuklarda yapılmış olan çalışmalar erişkin EMN'li hastalara benzer şekilde çocukların büyük kısmında ateş, tonsillofarenjit, lenfadenopati ve hepatosplenomegali görüldüğünü ortaya koymaktadır ^(138,139). Genel olarak çocuk vakaların %85'inde eksüdatif tonsillit, posterior servikal lenfadenopati veya jeneralize lenfadenopati veya splenomegali saptandığı bildirilmiştir ⁽¹³⁹⁾. EMN'li çocukların klinik bulgularının etnik faktörlerden etkilenmediği düşünülmektedir ⁽¹³⁸⁾. Çalışma bulgularımız çocuk ve erişkinlerde EMN bulgularının benzer olduğunu belirten literatür ile uyumludur.

EMN'li çocukların % 84'ünden fazlasında ateş görüldüğü bildirilmiştir ^(137,138). Sumaya ve arkadaşlarının serisinde ateş vakaların hemen hemen tamamında mevcuttur ⁽¹³⁷⁾. Ateş görülme oranı veya ateşli dönemin süresi ile çocuğun yaşı arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir ^(137,138). EMN'de ateşin genellikle 7 gün (2-18 gün) sürdüğü bilinmektedir ⁽¹³⁸⁾. Çalışmamızda ateş başvuru yakınması ve öyküdeki şikayet olarak hastaların % 43.1'inde, muayene bulgusu olarak % 11.3'ünde saptanmıştır. Çalışma grubumuzun hastanemize başvuru sürelerinin ortalama 7.27 gün olduğu göz önünde tutulduğunda hastalarımızın % 11.3'ünde saptadığımız ateş bulgusunun literatüre göre düşük bulunması vakalarımızın çoğunun polikliniğimize ateşli dönem sonlarında ulaştığını düşündürmektedir.

Lenfadenopatinin EMN'li çocukların % 80'den fazlasında saptandığı bildirilmektedir ⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾. Sumaya ve arkadaşlarının serisinde lenfadenopati vakaların % 93.8'inde saptanmıştır ve en sıklıkla (% 87.7) posterior servikal zincirde ⁽¹³⁷⁾. Çocukların % 76.4'ünde ön servikal zincirde, % 32.1'inde aksiller bölgede lenfadenopati saptanmıştır ⁽¹³⁷⁾. Baehner ve arkadaşları

EMN'li 105 çocuktan 87'sinde lenfadenopati (% 82.8) saptamıştır (¹³⁹). Lenfadenopati 36 vakada (% 41.4) jeneralize, 25 vakada (% 28.7) ön ve arka servikal bölgede, 16 vakada (% 18.4) arka servikal bölgede, 7 vakada ön servikal bölgede, 3 vakada inguinal bölgededir (¹³⁹). Chan ve arkadaşları ise % 91 oranında lenfadenopati rapor etmiştir (¹³⁸). Serimizde de lenfadenopati % 79.5 oranında bulunmuş olup en sık saptandığı lokalizasyon % 94.2 oranında servikal bölgedir, bulgularımız LAP görülme oranı ve en sık saptandığı bölge açısından literatür ile uyumludur.

EMN'li hastalarda tonsillofarenjit görülme oranı % 78 kadar yüksek olabilmektedir (¹³⁸). Bir çalışmada ise eksüdatif tonsillit vakaların % 28.6'sında saptanmıştır. Eksüdatif tonsillite genellikle boğaz ağrısının da eşlik ettiği, semptom ve bulguların 7-10 gün içerisinde normale döndüğü rapor edilmiştir (¹³⁹). Çalışmamızda tonsillofarenjit % 72.7 oranında görülmüştür.

EMN'li çocuklarda splenomegalinin % 46.7-64, hepatomegalinin % 24.8-77 oranlarında saptandığı bildirilmiştir (^{138,139}). Serimizde saptanan splenomegali ve hepatomegali oranları bu literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Kural olarak hepatosplenomegalinin 2-4 haftada düzeldiği bildirilmiştir (¹³⁹). İzleyebildiğimiz vakalarımızın % 81.8'inde hepatosplenomegalinin iki hafta içinde düzelmiş olması literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda EMN'li çocukların % 45.4'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı) saptanmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının EMN'li çocuklarda sık (% 64) görüldüğü rapor edilmiştir (¹³⁸). Serimizdeki sonuçlarımız bu literatürle uyumludur.

EMN'li çocuklarda cilt döküntüsü % 7.6 (¹³⁹), % 23 (¹³⁸), % 25.5 (¹³⁷) oranlarında saptanmıştır. Döküntünün esas olarak makülopapüler olduğu bildirilmiştir (^{137,138}). Sumaya ve arkadaşlarının serisinde döküntü vakaların % 62.9'unda makülopapüler, % 18.5'unda peteşiyal, % 7.4'ünde papüloveziküler, % 11.2'sinde eritema multiforme benzeridir (¹³⁷). Bir seride

döküntü görülen çocukların hiçbirinde ilaç kullanım öyküsü olmadığı saptanmışken (¹³⁹) bazı çalışmalar döküntü ile antibiyotik kullanımı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Sumaya ve arkadaşları EMN'li çocuklarda antibiyotik almayan grup ile ampisilin alan grubu karşılaştırdığında ampisilin kullanan grupta döküntünün istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (¹³⁷). Chan ve arkadaşlarının serisinde döküntü saptanan EMN'li çocukların % 55,5'inde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur (¹³⁸). Bir çalışmada döküntünün 4 yaşından küçük çocuklarda daha sık saptanan bir bulgu olduğu (p <0.025) bildirilmiştir (¹³⁷). Çalışma grubumuzda öykü ve muayene bulguları ile % 22.7 oranında cilt döküntüsü saptanmıştır ve bu vakaların % 50'sinde antibiyotik kullanım öyküsü vardır, yaş gruplarına göre farklılık saptanmamıştır.

EMN'li çocuklarda otitis media % 4.42-4.76 (^{137,139}), pnömoni % 2.85-5.3 (^{137,139}) oranlarında saptanmıştır. EMN'li genç erişkinlerde otitis medianın daha nadir olduğu bilinmektedir (¹³⁷). Bir çalışmada pnömoni görülen vakaların tamamının 4 yaşından küçük olduğu bildirilmiştir (¹³⁷). Çalışmamızda pnömonili ve otitis medialis vakaya rastlanmamış olması serimizin çok geniş olmaması ile ilgili olabileceği gibi pnömoninin literatürde belirtildiğinden daha nadir görülmesi ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızda gözkapaklarında ödem olan hasta görülmedi. Bir çalışmada gözkapağında veya periorbital bölgede ödem vakaların % 14.2'sinde saptanmıştır (¹³⁷). Literatürde gözkapağı ödeminin % 29 oranında görüldüğünü bildiren çalışma da vardır (¹³⁸). Damakta peteşi literatürde % 7 oranında bildirilmiş olup serimizde bulunmamaktadır.

Chan ve arkadaşları EMN'li çocuklarda klinik bulguların yaş ile ilişkili olarak önemli bir değişiklik göstermediğini bildirmiştir (¹³⁸). Sumaya ve arkadaşları ise EMN'li çocuklarda bazı semptom ve bulguların sıklığının yaş ile ilişkili olarak değiştiği rapor etmişlerdir (¹³⁷). Sumaya ve arkadaşları, dört yaşından küçük EMN'li çocukların semptom ve bulguları 4-16 yaş grubundaki çocukların semptom ve bulguları ile karşılaştırıldığında splenomegali ve hepatomegalinin küçük çocuklarda daha sık saptandığını (sırasıyla, p <0.025

ve $p<0.005$), üst solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgularının özellikle mukopürülan burun akıntısı ve daha az sıklıkla öksürüğün küçük çocuklarda % 51.1, büyük çocuklarda % 15.2 oranında görüldüğünü ($p<0.005$) bildirmiştir (¹³⁷). Schmitz ve arkadaşları EMN tanısı ateş, lenfadenopati ve EBV-IgM antikorlarının varlığıyla konulan 0-14 yaş grubundaki 36 çocuktan oluşan çalışma gruplarında, 0-3 yaş grubundaki vakalarda tipik EMN klinik bulgularının 1/8 oranında bulunduğunu bildirmiştir (¹⁴⁵). Çalışmamızda EMN'li çocukların klinik bulgularında yaşa göre önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Sonuçlarımız Chan ve arkadaşlarının (¹³⁷) sonuçları ile uyumludur.

Baehner ve arkadaşlarının çalışmasında 99 çocukta beyaz küre sayısı ve periferik yayma bulguları mevcuttur (¹³⁹). Beyaz küre sayısı dört çocukta (% 4) 5000/ml'den az, 45 çocukta (% 45.5) 5000-10000/ml arasında, 48 çocukta (% 48.5) 10000-20000/ml arasında bulunmuştur. İki çocukta (% 2) beyaz küre sayısı 20000/ml'nin üzerindedir. Altmış sekiz çocukta (% 68.7) periferik yaymadaki hücrelerin % 50'den fazlasının lenfosit olduğu saptanmıştır (¹³⁹). Chan ve arkadaşlarının çalışmasında % 18 oranında hafif nötropeni saptanmış, çocuklarda her yaşta belirgin lenfositozun ve periferik yaymada atipik lenfosit varlığının değişmez bir bulgu olduğu bildirilmiştir (¹³⁸). Suyama ve arkadaşlarının çalışmasında total beyaz küre sayısı 4 yaşından küçük çocuklarda, dört yaşından büyük çocuklara (4-16 yaş grubu) göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (¹³⁷). Lenfosit yüzdeleri her iki grupta benzer ancak lenfosit sayısı 4 yaşından küçüklerde daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$). Periferik yaymada atipik lenfositoz görülmesinin yaş ile ilişkili olduğu saptanmış ve büyük çocukların periferik yaymasında atipik lenfosit oranının daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.02$) (¹³⁷). Ağır nötropeni (absolü nötrofil sayısı [ANS] <500 /ml) 4 yaşından küçüklerde % 10.6, 4 yaşından büyüklerde %6.1 oranında saptanmıştır. Ek olarak orta derecede nötropeni (ANS,500-1000/ml arasında) 4 yaşından küçüklerde % 12.8, 4 yaşından büyüklerde % 4.5 oranında bulunmuştur (¹³⁷). Bir çalışmada EMN'li çocukların % 63.6'sının yaymasında atipik lenfosit oranının % 25'den fazla olduğu belirlenmiştir (¹³⁹). Çalışmamızda vakaların % 68.3'ünde lökosit sayısı

normal bulunmuştur. Lökositoz % 29.5, lökopeni % 2.2 oranında saptanmıştır. Lenfositoz ise % 44.7 oranında belirlenmiştir. Vakalarımızın % 23.6'sının periferik yaymasında Downey hücresi görülmüştür. Hastalarımızın hematolojik değerlerinin analizinde yaş gruplarına göre anlamlı farklılık bulunmamıştır. Normal lökosit sayıları ve lenfositoz kriterleri çalışmadan çalışmaya geçtiğinden bulgularımızın literatürler ile oransal karşılaştırması yapılamamıştır.

Vakalarımızın % 11.3'ünde trombositopeni saptanmış, yaşa göre trombositopeni görülme sıklığında fark bulunmamıştır. Chan ve arkadaşlarının serisinde de kanamaya yol açmayan hafif trombositopeni % 21 oranında saptanmıştır (¹³⁸). Diğer bir çalışmada 90 çocuktan 4'ünde (% 4.45) trombosit sayısı <20.000/ml olup hepsinde peteşi ve ek olarak birinde burun kanaması, birinde ise makroskopik hematüri saptanmıştır (¹³⁷). Başka bir çalışmada ise kanamaya yol açması beklenen trombositopenili çocuk saptanmamıştır (¹³⁹).

Çalışmamızda anemi ağırlığı % 29.5 oranında saptanmıştır. EMN'li çocukların hematolojik bulgularının incelendiği iki önemli çalışmada anemisi olan vaka yoktur (^{138,139}). Çalışmamızda vakaların yaklaşık 1/3'ünde anemi saptanmış olması ülkemizde demir eksikliği anemisinin nadir olmaması ile açıklanabilir; Berçem ve arkadaşlarının çalışmasına göre ülkemizde bu oran % 30'lara varmaktadır (¹⁴⁶).

Hastalarımızdan akut faz reaktanları tetkik edilenlerin % 26.4'ünde ESH ve % 34.6'sında CRP yüksekliği bulundu. EMN'li hastalarda yapılan bir çalışmada % 57.7 oranında CRP yüksekliği tespit edildiği bildirilmiştir (¹⁴⁷). Ancak EMN'li hastalarda ESH ve CRP değerleri ile hastalığın şiddeti ve prognozu arasında ilişkinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır; çalışmamızda da bu yönde bir veri elde edilememiştir.

EMN vakalarının tamamına yakınında karaciğer fonksiyonlarını gösteren testlerde bozukluk olduğu saptanmıştır. ALT (SGPT), AST (SGOT), ve LDH değerlerinden en az birinin hastaların % 90'ında yükselmiş olduğu

bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. Sumaya ve arkadaşlarının çalışmasında AST ve/veya ALT değerleri test edilen 4 yaşından küçük 21 çocuktan 11'inde ve 4 yaşından büyük 27 çocuktan 21'inde yüksek bulunmuştur; sarılık % 1.8 oranında görülmüştür⁽¹³⁷⁾. Baehner ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer fonksiyon testleri 45 EMN'li çocukta elde edilmiş, 20 hastada (% 44.5) AST, ALT veya bilirubin değerlerinden en az biri artmış bulunmuştur. Bu 20 hastanın yalnızca 11'inde karaciğer palpabl bulunmuştur, serum ALT değerlerinin, AST'ye göre daha yüksek değerlere ulaştığı belirlenmiştir⁽¹³⁹⁾. Chan ve arkadaşlarının çalışmasında EMN'li 71 çocuktan 42'sinde (% 59.2) ALT ve AST değerlerinin artmış olduğu ve süt çocuklarında serum ALT ve AST değerlerinin daha az yükseldiği, 10 yaşından büyük çocukların tamamında karaciğer fonksiyon testlerinin sonucunun anormal olduğu, vakaların % 5,6'sında bilirubin düzeyinin yüksek bulunduğu, bunların da hiçbirinin süt çocuğu olmadığı (büyük çocuk olduğu) ve Çinli çocuklarda yaş arttıkça hepatit görülme olasılığının da arttığı saptandığı bildirilmiştir⁽¹³⁷⁾. Çalışmamızda test edilen hastaların % 61.9'unda ALT, % 90.4'ünde AST, % 38.8'inde GGT, % 22.2'sinde ALP, % 88.8'inde LDH, % 6.2'sinde total bilirubin değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızdaki EMN vakalarının yaş gruplarına göre karaciğer fonksiyon testleri değerlendirmelerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların 18'inden (% 40.9) boğaz kültürü alındı. Bunlardan 2'sinde GABHS üremesi vardı (% 11.1) ve antibiyotik tedavisi uygulandı. Gunnarsson ve arkadaşlarının GABHS taşıyıcılığı için yaptıkları bir çalışmada, üremesi olan hastalarımızın yaş aralığı olan 3-15 yaş arasında % 5-21.2 aralığında taşıyıcılık olduğu bulunmuştur⁽¹⁴⁸⁾. Klinik ve serolojik özellikleriyle EMN tanısı almış olan hastalarımızdaki bu üremeler GABHS taşıyıcılığı ile uyumlu gözükmektedir.

EMN'li hastaların çoğu herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşmektedir⁽²⁾. Ancak EMN'li çocuklarda % 19.4-21.2 oranlarında komplikasyon görüldüğünü bildiren yayınlar da vardır^(44,137,138). Çalışmamızda bir vakada (% 2.2) hemofagositik lenfositosis gelişmiştir.

EMN'li çocuklarda trombositopeniye bağlı kanama, önemli derecede hava yolu obstrüksiyonu ve nörolojik problemler gibi komplikasyonların erişkinlerde görüldenden daha fazla olduğu, sarılığın erişkinlerdekinden daha az görüldüğu bildirilmişse de (¹³⁷) serimizde bu bulgular lehine ve aleyhine bir veri elde edilememiştir.

Çalışma grubumuzdaki vakalardan 7'si (% 15.9) hastaneye yatırılarak izlenmiştir. Bir çalışmada 113 EMN'li çocuktan 38'inin (% 33.6) hastalıkları sırasında hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir (¹³⁷). Bu da EMN'li çocuklara bazen çok kolaylıkla tanı konulamayabileceğini göstermektedir.

Hastaların bir kısmında EBV serolojilerinin yanında CMV serolojileri de istenmiş, 24 hastada serum CMV IgM test edilmiş ve 6 hastada pozitif (% 25) bulunmuştur. Bu hastaların klinik bulguları CMV enfeksiyonu ile uyumlu bulunmadığından, klinik ve serolojik bulguları ile kesin EMN tanısı konulmuş olduğundan CMV yalancı pozitifliği düşünöldü. CMV ile EBV serolojik testlerinin çapraz reaksiyon sebebiyle yalancı pozitif CMV IgM sonuçları verebildiği bilinmektedir (¹⁴⁹). Çalışmamızda da CMV IgM yalancı pozitifliğinin nadir olmadığı ortaya konmuştur. Hastaların altısında anti-rubella IgM bakılmış ve üçünde pozitif bulunmuştur. EBV'nin B lenfositlerde CD21 reseptörüne bağlanmasını takiben poliklonal aktivasyona uğrayan B lenfositler nedeniyle yalancı pozitif Rubella IgM test sonuçlarına yol açabileceği bildirilmiştir (¹⁵⁰). Çalışma sonuçlarımız klinik bulguları kızamıkçık ile uyumlu olmayan vakaların EMN açısından tetkikinin gerekebileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

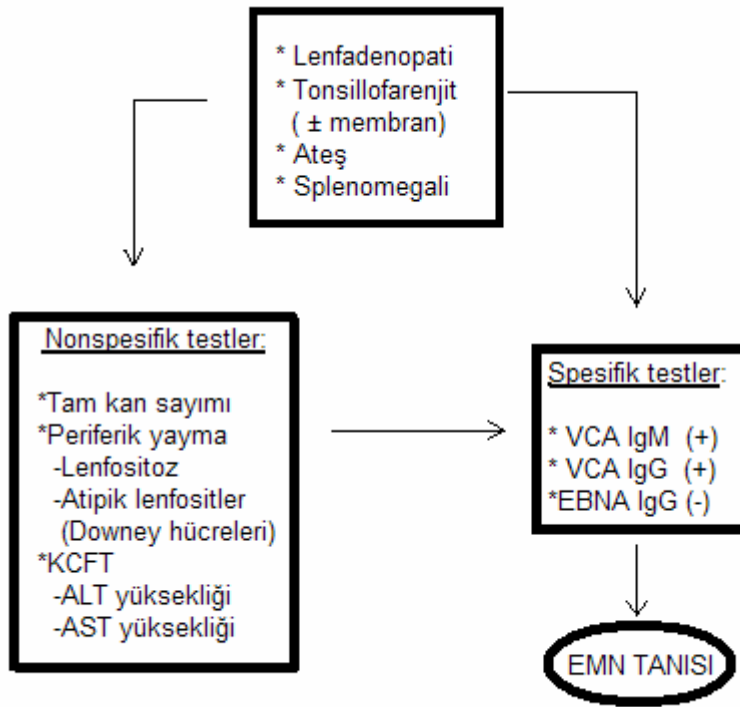
Sonuçlar:

1. EMN'nin çocuklarda her yaşta görülebilen bir hastalık olduğu ve vakaların yarısından fazlasının 5 yaşından küçük olduğu saptandı. İlk dört yaş içindeki bu yüksek hasta oranı primer EBV enfeksiyonunun Ankara'da yaşayan çocuklarda erken yaşlarda geliştiğini düşündürdü.
2. EMN'li hastalarla her mevsimde benzer sıklıkla karşılaşılabilceği belirlendi.
3. Hastalığın her iki cinsiyette benzer oranlarda görüldüğü gösterildi.
4. Literatürde EMN'li erişkinlerin en sık yakınmalarının boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyalji olduğu öğrenildiği halde, çocukların bu şikayetleri ifade edememeleri nedeniyle yakınmalarının erişkinlerden farklı olabileceği saptandı.
5. Çocukların klinik bulgularında yaşa göre önemli bir değişiklik olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Çocuk ve erişkinlerde EMN bulgularının benzer olduğu görüldü.
6. Hastaların hematolojik değerlerinin ve karaciğer fonksiyon test sonuçlarının yaş gruplarına göre değişmediği saptandı ($p>0.05$).
7. Hastaların % 15.9'unun hastanede izlenme gereksiniminin olduğu görüldü.

8. Literatürde sık görülebileceği belirtilen döküntü, serimizde hastaların % 22.7'sinde bulundu.
9. Nadir olduğu belirtilen akut otitis media, damakta peteşi, göz kapağında ödem vakalarımızda görülmedi.
10. Serimizde EMN'li çocukların en sık görülen semptom, bulgu ve laboratuvar sonuçları gözönüne alındığında lenfadenopati (% 79.5), ateş (% 43.1), tonsillofarenjit (% 72.7), splenomegali (% 34) nedeniyle getirilen çocuklarda EMN açısından önce tam kan sayımında lenfositoz (% 44.7), periferik yaymada atipik lenfosit (Downey hücreleri) varlığı (% 23.6), ALT ve AST yüksekliği (% 61.9, % 90.4) araştırılmalı, kesin tanı için VCA IgM (+), VCA IgG (+), EBNA (-)'liği olduğu gösterilmelidir.

Öneriler:

1. Lenfadenopati, tonsillofarenjit, ateş, hepatosplenomegali varlığında her yaş grubunda EBV'nin etiyolojik ajan olarak düşünülmesi gerekir.
2. Klinik ve rutin laboratuvar incelemelerinin EMN tanısı için yeterli olmadığı ve spesifik EBV serolojisi gerektiği gözönünde bulundurulmalıdır.
3. Küçük çocuklarda karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme görüldüğünde etkenler arasında EBV de ön planda düşünülmelidir.
4. Ülkemizde EBV seroprevalansını belirlemek için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 6.1. Hastalarımızın verilerine göre EMN algoritması

7. KAYNAKLAR

¹ Krugman's Infectious Diseases of Children. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). 11. baskı. Çeviri editörü Kanra G. Güneş Kitabevi Ltd.Şti. 2006. Epstein-Barr virus enfeksiyonları. Katz BZ, Miller G. 143-159.

² 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.

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

⁴ 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.

⁵ Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2002;44:193-202.

⁶ Morris MC, Edmunds WJ. The changing epidemiology of infectious mononucleosis?. Journal of Infection. 2002;45:107-132.

⁷ Downey H, McKinley CA. Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. Arch Intern Med. 1923;32:82-112.

⁸ Epstein MA, Achong BA, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet. 1964;1:702-703.

-
- ⁹ Henle G, Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt lymphoma. *J Bacteriol.* 1966;91:1248-1256.
- ¹⁰ Öztürk B. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda EBV ve CMV antikor prevalansı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 1996.
- ¹¹ Henle G, Henle W, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43:1147-1154.
- ¹² Heath CW Jr, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol.* 1972;95:46-52.
- ¹³ Chan KH, Tam JS, Peiris JS, Seto WH, Ng MH. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy. *J Clin Virol.* 2001;21:57-62.
- ¹⁴ Tsai WS, Chang MH, Chen JY, Lee CY, Liu YG. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in children in Taipei. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1989;30:81-86.
- ¹⁵ Ternak G, Uj M, Szucs G, et al. Sero-epidemiologic study of Epstein-Barr virus markers in patients without mononucleosis at a department for infectious diseases. *Orv Hetil.* 1995;136:2727-2730.
- ¹⁶ Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl. J. Med.* 1970;282:361-365.
- ¹⁷ Schmidt CW, Misko IS. The ecology and pathology of Epstein-Barr virus. *Immunol. Cell. Biol.* 1995;73:489-504.

-
- ¹⁸ Mbulaiteye SM, Walters M, Engels EA. High levels of Epstein-Barr virus DNA in saliva and peripheral blood from Ugandan mother-child pairs. *J Infect Dis.* 2006;193:422-426.
- ¹⁹ Woodman CBJ, Collins SI, Vavrusova N, et al. Role of sexual behavior in the acquisition of asymptomatic Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:498-502.
- ²⁰ Ozkan A, Kiliç SS, Kalkan A, Ozden M, Demirdag K, Ozdarendeli A. Seropositivity of Epstein-Barr virus in eastern anatolian region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003;21:49-53.
- ²¹ Baer R, Bankier AT, Biggin MD et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984;310:207-211.
- ²² Wolf H, Haus M, Wilmes E. Persistence of Epstein-Barr virus in the parotid gland. *J Virol.* 1984;51:795-798.
- ²³ David A. Thorley-Lawson. EBV the prototypical human tumor virus- just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:251-261.
- ²⁴ Klein E, Teremato N. NMP-1, the Epstein-Barr virus-encoded oncogene with B cell activating mechanism similar to CD40. *Immunology letters* 1999; 68:147-154.
- ²⁵ Arman D. Epstein-Barr Virus. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji- Etkenlere Göre İnfeksiyonlar. Ed: Topçu AW. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000:1197-1201.

-
- ²⁶ Yamaguchi Y, Tachibana Y, Maeda A, et al. Evaluation of antibodies to the Epstein-Barr virus immediate early gene product ZEBRA by a new enzyme-linked immunosorbent assay. *Intervirology* 1998;41:278-284.
- ²⁷ Buisson M, Morand P, Genoulaz O, Bourgeat MJ, Micoud M, Seigneurin JM. Changes in the dominant Epstein-Barr virus type during human immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol*. 1994;75:431-437.
- ²⁸ Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, Stein H. Morphology, immunophenotype and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood*.1995;85:744-750.
- ²⁹ Fleisher GR. Epstein-Barr virus. In Belske RB ed. *Textbook of human virology*, second edition, USA. pp 862-888,1991.
- ³⁰ Rickinson AB, Moss DJ. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:405-431.
- ³¹ Precopio ML, Sullivan JL, Willard C, Somasundaran M, Luzuriaga K. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4+ and CD8+ T cells during primary infection. *J Immunol*. 2003;170:2590-2598.
- ³² Tosato G, Magrath I, Koski I, Dooley N, Blaese M. Activation of suppressor T cells during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *N Eng J Med*. 1979;301:1133-1137.
- ³³ Miyashita EM, Yang B, Lam KMC, Crawford DH, Thorley-Lawson DA. A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo. *Cell* 1995;80:593-601.

-
- ³⁴ Evans AS. Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a 5 year investigation. *Am J Hyg.* 1960;71:342-362.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Caird FI, Holt PR. The enanthem of glandular fever. *Br Med J.* 1958;1:85-87.
- ³⁷ Rutkow IM. Rupture of the spleen in infectious mononucleosis. *Arch Surg* 1978;113:718.
- ³⁸ Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antimicrobial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;2:1176.
- ³⁹ Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967;40:910-911.
- ⁴⁰ Fields DA. Methicillin rash in infectious mononucleosis (letter). *West J Med* 1980;133:521.
- ⁴¹ Finkel M, Parker GW, Fanslau HA. The hepatitis of infectious mononucleosis: Experience with 235 cases. *Mild Med.* 1964;129:533-538.
- ⁴² Shizuma T. A case of infectious mononucleosis complicated with severe jaundice. *Kansenshogaku Zasshi.* 2005;79:149-152.

-
- ⁴³ Joncas JH, Chicoine L, Thivierge R, et al. Epstein-Barr virus antibodies in the cerebrospinal fluid. *Am J Dis Child*. 1974;127:282-285.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Karzon DT. Infectious mononucleosis. *Adv Pediatr*. 1976;22:231-265.
- ⁴⁶ Horwitz CA, Moulds J, Henle W, et al. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophile antibody negative mononucleosis like syndromes. *Blood*. 1977;50:195-202.
- ⁴⁷ Carter RL. Platelet levels in infectious mononucleosis. *Blood*. 1965;25:817-821.
- ⁴⁸ Clark BF, Davies SH. Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis. *Am Med Sci*. 1964;248:703-708.
- ⁴⁹ Goldstein E, Porter DY. Fatal thrombocytopenia with cerebral hemorrhage in mononucleosis. *Arch Neurol*. 1969;20:533-535.
- ⁵⁰ Ellman L, Carvalho A, Jacobson BM, et al. Platelet autoantibody in a case of infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1973;55:723-726.
- ⁵¹ Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; 37:157-163.

-
- ⁵² Gurgey A, Seçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *The Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1116.
- ⁵³ Hoagland RJ, Henson HM. Splenic rupture in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1957;46:1184-1191.
- ⁵⁴ Smith EB. The anatomic pathology of infectious mononucleosis and its complications. In: proceedings of the International Infectious Mononucleosis Symposium. Washington, DC: American Collage Health Association; 1967:109.
- ⁵⁵ Hoagland RJ. Mononucleosis and heart disease. *Am J Med Sci.* 1964;248:1-6.
- ⁵⁶ Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol.* 1978;9:236-240.
- ⁵⁷ Mayer HB, Wanke CA, Williams M, et al. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996;22:1009-1018.
- ⁵⁸ Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: A critical review. *J Clin Pathol.* 1970;23:765-771.
- ⁵⁹ Bernstein TC, Wolff HG. Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1950;33:1120-1138.
- ⁶⁰ Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000;11:220-224.

-
- ⁶¹ Ascherio A, Munger K. Multiple sclerosis. In Nelson LM, ed. *Neuroepidemiology: from principles to practise*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- ⁶² Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006;59:499-503.
- ⁶³ Matten EC, Grecu L. Unilateral empyema as a complication of infectious mononucleosis: a pathogenic variant of Lemierre's syndrome. *J Clin Microbiol*. 2006;44:659-661.
- ⁶⁴ Caballero M, Sabater T, Traserra J, Alos L, Bernal-Sprekselsen M. Epiglottitis and necrotizing fasciitis: a life-threatening complication of infectious mononucleosis. *Acta Otolaryngol*. 2005;125:1130-1133.
- ⁶⁵ Lukes RJ, Cox FH. Clinical and morphologic findings in 30 fatal cases of infectious mononucleosis. *Am J Pathol*. 1958;35:586.
- ⁶⁶ Neel EU. Infectious mononucleosis. Death due to agranulocytosis and pneumonia. *JAMA*. 1976;236:1493-1494.
- ⁶⁷ Frishman W. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest*. 1977;72:535-538.
- ⁶⁸ Sauvageau A, Racette S. 1. Fatal acute hepatitis in infectious mononucleosis in a forensic setting: a case report. *Med Sci Law*. 2005;45:261-4.
- ⁶⁹ Allen UR, Bass BH. Fatal hepatic necrosis in glandular fever. *J Clin Pathol*. 1963;16:337-341.

-
- ⁷⁰ Grotto I, Mimouni D, Huerta M, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003;131:683-689.
- ⁷¹ Kan Hastalıkları Atlası: Lökosit morfolojisi bozuklukları. Aydođdu İ. (ed): Sistem ofset yayıncılık; 63-64.
- ⁷² Chin TDY. Diagnosis of infectious mononucleosis. *South Med J.* 1976;69:654-658.
- ⁷³ Carter RL. Granulocyte changes in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol.* 1966;19:279-283.
- ⁷⁴ Gulley ML, Raphael M, Lutz CT, Ross DW, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus integration in human lymphomas and lymphoid cell lines. *Cancer* 1992;70:185-191.
- ⁷⁵ Paul JR, Bunnell W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci.* 1932;183:90-104.
- ⁷⁶ Niederman JC. Heterophil antibody determination in a series of 166 cases of infectious mononucleosis listed according to various stages of the disease. *Yale J Biol Med* 1956;28:629.
- ⁷⁷ Jenson HB. Epstein-Barr virus. Nelson WE, ed. *Nelson textbook of Pediatrics.* 16th ed, Philadelphia; W.B. Saunders Company, 2000;977-981.
- ⁷⁸ Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. Levinson W, Jawetz E (eds). Dördüncü baskı. Barış Kitabevi. 1997. Epstein-Barr Virus. 202-204.

-
- ⁷⁹ Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:131-140.
- ⁸⁰ Vidrih JA, Walensky RP, Saw PE. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 2001;111:192-194.
- ⁸¹ Wakiguchi H, Hisakawa H, Kubota H, Kurashige T. Serodiagnosis of infectious mononucleosis in children. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40:328-32.
- ⁸² Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtillo DT. Epstein-Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1:300-312.
- ⁸³ Henle G, Lennette ET, Alspaugh MA, Henle W. Rheumatoid factor as a cause of positive reactions in tests for Epstein-Barr virus specific IgM antibodies. *Clin Exper Immunol.* 1979;36:415-422.
- ⁸⁴ Straus SE. Epstein-Barr Virus and human herpesvirus types 6 and 7. In: *Antiviral Agents and Human Viral Diseases* (Ed: Galasso GJ, Whi, Merigan C.), 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:697-709.
- ⁸⁵ Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. National center for infectious diseases. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>
- ⁸⁶ American Academy of Pediatrics: Epstein-Barr virus. Pickering LK (ed): *Red Book 2006: Report of the committee on infectious diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, Ill, American Academy of Pediatrics, 2006, 271-273.

-
- ⁸⁷ Rosalki SB, Jones TG, Verney AF. Transaminase and liver function studies in infectious mononucleosis. *Br Med J.* 1960;1:929-932.
- ⁸⁸ Ebell M. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70:1279-1287.
- ⁸⁹ Rush MC, Simon MW. Occurrence of Epstein-Barr virus illness in children diagnosed with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr.* 2003;42:417-420.
- ⁹⁰ Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Heterophile negative infectious mononucleosis and mononucleosis-like illness. Laboratory confirmation of 43 cases. *Am J Med.* 1977;63:947-957.
- ⁹¹ Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral specific responses. *Pediatrics.* 1985;75:1011-1019.
- ⁹² Goudsmith J. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet.* 1986;2:177-180.
- ⁹³ Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis.* 1988;157:405-412.
- ⁹⁴ Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood.* 2001;98:280-286.

-
- ⁹⁵ Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa KI. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet*. 2000;356:223-224.
- ⁹⁶ Dianzani U, Bragardo M, Di Franco D, et al. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations in pediatric patients with autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood*. 1997;89:2871-2879.
- ⁹⁷ Kasahara Y, Wada T, Niida Y, et al. Novel Fas (CD95/Apo-1) mutation in infants with a lymphoproliferative disorder. *Int Immunol*. 1998;10:195-202.
- ⁹⁸ Risdall RJ, Mc Kenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.
- ⁹⁹ Wilson ER, Malluh A, Stagno S, Crist WM. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr*. 1981;98:260-262.
- ¹⁰⁰ Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus-infected T-lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest*. 1993;92:1444-1450.
- ¹⁰¹ Kikuta H, Sakiyama Y. Etoposide (VP-16) inhibits Epstein-Barr virus determined nuclear antigen (EBNA) synthesis. *Br J Haematol*. 1995;90:971-973.
- ¹⁰² Schuster V, Kreth HW. X-linked lymphoproliferative disease is caused by deficiency of a novel SH2 domain-containing signal transduction adaptor protein. *Immunol Rev*. 2000;178:21-28.

-
- ¹⁰³ Purtilo DT, De Florio D, Hutt LM, et al. Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *N Engl J Med.* 1977;297:1077-1081.
- ¹⁰⁴ Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature.* 1998;395:462-469.
- ¹⁰⁵ Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Baker SM, Ochs HD. X-linked lymphoproliferative syndromes: Natural history of the immunodeficiency. *J Clin Invest.* 1983;71:1765-1778.
- ¹⁰⁶ Migliorati R, Castaldo A, Russo S, et al. Treatment of EBV-induced lymphoproliferative disorder with epipodophyllotoxin VP16-213. *Acta Paediatr.* 1994;83:1322-1325.
- ¹⁰⁷ Strauch B, Andrews LL, Siegel N, Miller G. Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by renal transplant recipients and other patients treated with immunosuppressive drugs. *Lancet.* 1974;1:234.
- ¹⁰⁸ Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation.* 1988;45:719-727.
- ¹⁰⁹ Haque T, Thomas JA, Falk KI, et al. Transmission of donor Epstein-Barr virus (EBV) in transplant organs causes lymphoproliferative disease in EBV seronegative recipients. *J Gen Virol.* 1996;77:1169-1172.
- ¹¹⁰ Martin PJ, Shulman HM, Schubach WH, et al. Fatal EBV associated proliferation of donor B cells following treatment of acute graft-versus-

host disease with a murine monoclonal anti-T cell antibody. *Ann Intern Med.* 1984;101:310.

¹¹¹ Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, et al. Use of genemodified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation. *Lancet.* 1995;345:9-13.

¹¹² Oertel SH, Anagnostopoulos I, Bechstein BO, Liehr H, Riess HB. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:430-432.

¹¹³ MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet.* 1991;338:969-973.

¹¹⁴ Joshi W, Kauffman S, Oleske JM, et al. Polyclonal polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder with prominent pulmonary involvement in children with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer.* 1987;59:1455-1462.

¹¹⁵ Andiman WA, Eastman R, Martin K, et al. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet.* 1985;1390-1393.

¹¹⁶ Pahwa S. Human immunodeficiency virus infection in children: nature of immunodeficiency, clinical spectrum and management. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:61-71.

-
- ¹¹⁷ Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. *JAMA*. 1988;259:384-388.
- ¹¹⁸ McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med*. 1995;332:12-18.
- ¹¹⁹ Yu MC, Yuam JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002;12:421-429.
- ¹²⁰ Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986;47:883-889.
- ¹²¹ Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M, et al. B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat Immunol* 2004;5:317-327.
- ¹²² Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, Ooba T, Koike M, Mizutani S. Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* 1993;143:1044-1049.
- ¹²³ Sugawara Y, Mizugaki Y, Uchida T, et al. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in hepatocellular carcinoma tissue: a novel EBV latency characterized by the absence of EBV-encoded small RNA expression. *Virology* 1999;256:196-202.
- ¹²⁴ Icart J, Didier J, Dalenes M, et al. Prospective study of Epstein-Barr virus (EBV) infection during pregnancy. *Biomedicine* 1981;34:160-163.

-
- ¹²⁵ Fleisher G, Bolognese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr.* 1984;104:374-379.
- ¹²⁶ Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med.* 1985;102:1-7.
- ¹²⁷ Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999;31:543-547.
- ¹²⁸ Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med.* 1996;335:721-729.
- ¹²⁹ Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chem.* 2005;56:277-281.
- ¹³⁰ Whol DL, Isaacson JE. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J.* 1995;74:630-638.
- ¹³¹ Stevenson SS, Webster G, Stewart IA. Acute tonsillitis in the management of infectious mononucleosis. *J Larygol Otol.* 1992;106:989-991.
- ¹³² Bender CE. The value of corticosteroids in the treatment of infectious mononucleosis. *JAMA.* 1967;199:97.
- ¹³³ Waldo RT. Neurologic complications of infectious mononucleosis after steroid therapy. *South Med J.* 1981;74:1159-1160.
- ¹³⁴ Lopes L, Young LS, Murray PG. Epstein-Barr Virus associated cancers: Aetiology and treatment. *Herpes.* 2003;10:78-82.

¹³⁵ Lanzkowsky P. Disorders of the white blood cells. In: Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd ed. California: Academic Press; 2000:207-232.

¹³⁶ Pediatrics. Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (eds). Çeviri editörü, Yurdakök M. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007. Hematopoetik sistem hastalıkları. Kalinyak KA. 686-697.

¹³⁷ Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. Pediatrics 1985; 75: 1003-1010.

¹³⁸ Chan WC, Chiang AK, Chan KA, Lau AS. Epstein-Barr virus associated infectious mononucleosis in Chinese children. Pediatr Infect Dis. 2003;22:974-978.

¹³⁹ Baehner RL, Shuler SE. Infectious mononucleosis in childhood. Clinical expressions, serologic findings, complications, prognosis. Clin Pediatr 1967;6:393-399.

¹⁴⁰ Evans AS, Niederman JC. Epstein-Barr virus. In Evans AS ed. Viral infections of humans, second edition, New York. 1998:265-292

¹⁴¹ Evans AS, Robinton ED. An epidemiologic study of infectious mononucleosis in a New England collage. N Engl J Med. 1950:242;492-496.

¹⁴² 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.

¹⁴³ 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

-
- ¹⁴⁴ 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.
- ¹⁴⁵ Schmitz H, Volz D, Krainick-Riechert CH, Scherer M. Acute Epstein-Barr virus infections in children. *Med Microbiol Immunol* 1972; 158:58-63.
- ¹⁴⁶ Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö. The prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescents. *T Klin Pediatri*.1999;8:15-20.
- ¹⁴⁷ Weber R , Hegenbarth V, Kaftan H, Krupe H, Jaspersen D, Keerl L. Nasopharyngeal endoscopy adds to reliability of clinical diagnosis of infectious mononucleosis. *J Laringol Otol*. 2001;115:792-795.
- ¹⁴⁸ Gunnarsson RK, Holm SE, Soderstrom M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care*. 1997;15:149-155.
- ¹⁴⁹ Deyi Y.M, Goubau P,Bodeus M. False-positive IgM antibody tests for Cytomegalovirus in patients with acute Epstein-Barr virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:557-560.
- ¹⁵⁰ Haukenes G, Viggren B, Boye B, Kalvenes MB, Flo R, Kalland KH. Viral antibodies in infectious mononucleosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1994;8:219-224.