

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

**HEMATOLOJİK BULGU İLE BAŞVURAN EBV İLE
ENFEKTE HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba TEKİN

Trabzon – 2022

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

**HEMATOLOJİK BULGU İLE BAŞVURAN EBV İLE
ENFEKTE HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba TEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşenur BAHADIR

Trabzon – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerini, bilgi birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyerek yoluma ışık tutan başta değerli tez hocam Doç.Dr.Ayşenur Bahadır olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Eğitim sürecimiz boyunca birbirimizden desteğimizi hiçbir zaman eksik etmediğimiz, omuz omuza çalıştığımız değerli eş kıdemlilerim Uzm.Dr.Bihter Şen Şahin ve Uzm.Dr.Emre Öztürk'e,

Birlikte mesai harcadığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte beraber çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarım ve sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, öncelikle evlatları için emek veren, hayatım boyunca minnettar olacağım değerli annem Fatma Bulduk ve değerli babam Muharrem Bulduk'a ve canım kardeşlerime,

Her daim yanımda olan biricik eşim Op.Dr.Kudret Atakan Tekin ve değerli ailesine sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tuba Tekin

Trabzon, 2022

ÖZET

HEMATOLOJİK BULGU İLE BAŞVURAN EBV İLE ENFEKTE HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Epstein-Barr virüs (EBV), B lenfositleri enfekte eden, yaygın hematolojik bulgular yapabilen, çeşitli hastalık tablolarına sebep olabilen latent bir DNA virüsüdür. Çalışmamızda hematolojik bulguları olan primer EBV enfeksiyonu veya reaktivasyonu geçirmekte olan hastaların verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve/veya Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı polikliniklerinde Ocak 2010-Aralık 2021 tarihleri arasında EBV serolojisi değerlendirilen ve EBV tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları incelendi.

Bulgular: Taranan 2200 hastanın 204 tanesi EBV primer enfeksiyonu ve 117 tanesi EBV reaktivasyonu olarak çalışmaya alındı. EBV primer enfeksiyonu geçirmekte olan hastaların %91.1'inde, reaktivasyon saptanan hastaların ise %90.6'sında eş zamanlı hematolojik bulgular vardı. Primer EBV enfeksiyonunda en sık başvuru şikayetleri, ateş (%70.5), boğaz ağrısı (%70.5), ele gelen lenf bezi (%62.7) idi. Reaktivasyon grubunda da en sık şikayetler; ateş (%76.9), boğaz ağrısı (%65.8) ve ele gelen lenf bezi (%64.1) idi. Primer enfeksiyon grubunda kan tetkiklerinde ve periferik yaymalarında lenfomositoz görülme oranı reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0.05$). Lökopeni, lenfopeni ve pansitopeni görülme oranı ise, reaktivasyon grubunda anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0.05$). Primer enfeksiyon grubunun AST, ALT yüksekliği, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0.05$). EBV reaktivasyonu saptanan hastaların %5.1 inde malignite tablosu geliştiği görüldü.

Sonuç: EBV, lenfomonositoz başta olmak üzere, çeşitli hematolojik bulgular yapabilen bir virüstür. Vücutta latent kalma ve immnsupresyon gibi durumlarda reaktif olabilme özelliği vardır. Hematolojik bulguları olan EBV primer enfeksiyonu veya reaktivasyonunda transaminaz ve bilirubin takibi, ayrıca periferik yayma değerlendirmesi önemlidir. EBV geçirmiş hastalar, maligniteler başta olmak üzere, EBV'ye bağlı gelişebilecek hastalıklar açısından yakın takibe alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: EBV, çocuk, primer enfeksiyon, reaktivasyon, hematoloji

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL FEATURES OF EBV-INFECTED PATIENTS PRESENTING WITH HEMATOLOGICAL FINDINGS

Objective: Epstein-Barr virus (EBV) is a latent DNA virus that infects B lymphocytes, can cause widespread hematological findings, and can cause various disease manifestations. In our study, it was aimed to examine the data of patients with hematological findings who had primary EBV infection or reactivation.

Materials and methods: The files of the patients whose EBV serology was evaluated and followed up with the diagnosis of EBV between January 2010 and December 2021 in the outpatient clinics of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Hematology-Oncology and/or Pediatric Infection Department were reviewed.

Results: Of the 2200 screened patients, 204 were included in the study as EBV primary infection and 117 as EBV reactivation. Concurrent hematological findings were present in 91.1% of patients with EBV primary infection and in 90.6% of patients with reactivation. The most common complaints in primary EBV infection were fever (70.5%), sore throat (70.5%), and palpable lymph node (62.7%). The most common complaints in the reactivation group were; fever (76.9%), sore throat (65.8%) and palpable lymph node (64.1%). The rate of lymphocytosis in blood tests and peripheral smears in the primary infection group was significantly higher than in the reactivation group ($p<0.05$). The incidence of leukopenia, lymphopenia and pancytopenia was significantly higher in the reactivation group ($p<0.05$). The AST and ALT elevations of the primary infection group were significantly higher than the reactivation group ($p<0.05$). It was observed that malignancy developed in 5.1% of the patients with EBV reactivation.

Conclusion: EBV is a virus that can cause various hematological findings, especially lymphomonocytosis. It has the feature of being latent in the body and being reactivated in cases such as immunosuppression. In EBV primary infection or reactivation with hematological findings, transaminase and bilirubin follow-up, as well as peripheral smear evaluation are important. Patients who have undergone EBV should be followed closely in terms of diseases that may develop due to EBV, especially malignancies.

Key words: EBV, child, primary infection, reactivation, hematology

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Enfeksiyonlu Hastalarda Hematolojik Bulgular.....	2
2.1.1. Eritrositer Seri	2
2.1.2. Myelositer Seri	3
2.1.3. Trombosit ve Pıhtılaşma Kusurları	7
2.2. Sistemik Viral Enfeksiyonlarda Hematolojik Bulgular.....	7
2.2.1. Parvovirus B19 enfeksiyonu:	8
2.2.2. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV):	8
2.2.3. TORCH enfeksiyonları	9
2.2.4. CMV.....	10
2.2.5. Epstein-Barr Virüsü (EBV).....	10
2.2.5.1. Sınıflandırma	11
2.2.5.2. Yapısal özellikleri	12
2.2.5.3. EBV'nin proteinleri	13
2.2.5.3.1. Litik Proteinler	13
2.2.5.3.2. Latent proteinler	13
2.2.5.4. Glikoproteinler.....	14

2.2.5.5.	EBV suşları	15
2.2.5.6.	Epidemiyoloji ve Bulaş.....	15
2.2.5.7.	Patogenez ve immünite	16
2.2.5.8.	Klinik tablolar	20
2.2.5.8.1.	Enfeksiyöz Mononükleoz (Primer EBV enfeksiyonu):	20
2.2.5.8.2.	Latent Enfeksiyon	21
2.2.5.8.4.	Kronik aktif (persistan enfeksiyon) enfeksiyon	22
2.2.5.8.5.	EBV'ye Bağlı Hemofagositik Lenfositosis	22
2.2.5.8.6.	Klasik Hodgkin Lenfoma.....	22
2.2.5.8.7.	Burkitt Lenfoma	23
2.2.5.8.8.	Nazofaringeal Karsinom	23
2.2.5.8.9.	Transplantasyon Sonrası Lenfoproliferatif Hastalık	24
2.2.5.8.10.	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom(Duncan hastalığı)	24
2.2.5.8.11.	HIV ilişkili Lenfoproliferatif Hastalık	25
2.2.5.9.	Tedavi ve Koruma	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.	BULGULAR.....	35
5.	TARTIŞMA	53
6.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	60
7.	KAYNAKLAR	63
8.	EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR DİZİNİ

EBV	: Epstein-Barr virüs
CMV	: Sitomegalovirüs
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
EA	: Early antigen
IEA	: Immediate early antigen
VCA	: Viral kapsid antijen
MA	: Membran antijen
EBNA	: Epstein-Barr virus nükleer antijenleri
EBNA-LP	: EBNA-lider protein
EBER	: EB encoded RNA
LMP	: Latent membran proteinleri
BARTs	: BamH1-A bölgesi transkriptleri
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
WBC	: Beyaz kan hücreleri (lökositler)
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CRP	: C-reaktif protein
PRC	: Prokalsitonin
IFN-gama	: interferon-gama
NK	: Natural killer

IL	: İnterlökin
TNF	: Tümön nekrozis faktör
HTLV-1	: Human T-lenfotropik virüs tip 1
HSV	: Herpes simplex virüs
HHV	: Human herpes virüs
VZV	: Varicella-Zoster virüs
SARS-CoV	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
CR	: Complement Reseptor
MHC	: Major Histocompatibility Complex
RS	: Reed-Sternberg
BL	: Burkitt lenfoma
SAP	: SLAM ilişkili proteini
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre
U/L	: Ünite/litre
mg/dL	: miligram/desilitre
µL	: mikrolitre
g/dl	: gram/desilitre
DİC	: Dissemine intravasküler koagulopati
AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome
BRLF1	: BamHI R fragment leftward open reading frame 1
BZLF1	: BamHI Z fragment leftward open reading frame 1
ZEBRA	: BamHI Z Epstein-Barr virus replication activator

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Herpesviridae ailesinin sınıflandırılması	11
Tablo 2. Litik proteinler	13
Tablo 3. Latent proteinler.....	14
Tablo 4. Glikoproteinler.....	15
Tablo 5. Tarama sonuçlarının sayısal dağılımı	27
Tablo 6. Yaş grubuna göre kırmızı kan hücrelerinin normal değerleri.....	29
Tablo 7. Yaş grubuna göre lökositlerin normal aralığı	30
Tablo 8. Çocuklara ilişkin tanımlayıcı bilgilerin dağılımları.....	35
Tablo 9. Grupların yaş ortalamaları	36
Tablo 10. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları	37
Tablo 11. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları	37
Tablo 12. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının klinik yakınmalarının ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi	38
Tablo 13. 1a ve 1b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi.....	39
Tablo 14. 2a ve 2b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi.....	40
Tablo 15. 1b ve 2b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi.....	41
Tablo 16. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 17. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının lökosit alt kümelerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 18. 1b ve 2b gruplarının hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 19. 1b ve 2b gruplarının lökosit alt kümelerinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 20. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının periferik yayma sonuçlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 21. 1b ve 2b gruplarının periferik yayma sonuçlarının değerlendirilmesi.....	44

Tablo 22. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 23. 1a ve 1b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	46
Tablo 24. 2a ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	47
Tablo 25. 1b ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 26. 1a ve 1b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi.....	49
Tablo 27. 2a ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi.....	49
Tablo 28. 1b ve 2b gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi	50
Tablo 29. Gruplara göre görüntüleme sonuçlarının değerlendirilmesi	51
Tablo 30. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının EBV PCR sonuçlarının değerlendirilmesi.....	51
Tablo 31. Gruplara göre EBV PCR sonuçlarının değerlendirilmesi.....	51
Tablo 32. EBV reaktivasyonu saptanan hastalarda gelişen malign komplikasyonlar	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no

Şekil 1. EBV enfeksiyonundaki monoökleer hücreler	18
Şekil 2. EBV antikor cevabı.....	19
Şekil 3. Olgu veri formu	31
Şekil 4. EBV serolojik tanısının dağılımı	35
Şekil 5. Hasta gruplarının dağılımı	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan için patojen olan birçok bakteriyel ve viral enfeksiyon etkeni, sistemik etkileri sebebiyle hematolojik bulgulara sebep olabilmektedir (1). Akut veya kronik enfeksiyonlar, kemik iliği disfonksiyonu, hemoliz, fagositoz, immun sitopeni, anemi, trombositopeni, trombositoz, lökopeni, lökositoz gibi mekanizmalarla tanısal süreçte yol gösteren hematolojik bulgular yapabilirler (2).

Epstein-Barr virüs (EBV), B lenfositleri enfekte eden, yaygın hematolojik bulgular yapabilen, latent kalma özelliği olan bir DNA virüsüdür (3). Diğer viral enfeksiyonlar gibi özellikle EBV'nin erken döneminde de tipik olarak pleomorfik özellikte lenfositoz görülür (4). EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz, klinik olarak; boğaz ağrısı, ateş ve lenfadenopati, serolojik olarak; heterofil antikorların varlığı, hematolojik olarak; atipik lenfositleri içeren bir mononükleer lökositozla karakterize akut bir hastalıktır. Periferik kanda görülebilen lenfoblastları baskılamak için CD8 sitotoksik T lenfositler artış gösterir (5). Bu T lenfositler, sitoplazması vakuollü, lobule nükleuslu, atipik, reaktif T lenfositlerdir ve morfolojik olarak monositlere olan benzerliğinden ötürü bu tabloya mononükleoz denir (6). Daha nadir olmakla birlikte trombositopeni, nötropeni, anemi gibi farklı hematolojik bulgular da görülebilir (7).

EBV'nin latent kalabilme ve tekrar litik siklusa girerek reaktifite olabilme özelliği vardır (8). Ayrıca EBV'nin bazı latent proteinlerinin etkisiyle ve apoptoz baskılayıcı mekanizmaların etkisiyle B lenfositler apoptozdan kaçarak immortalizasyon yeteneği kazanabilir ve burkitt lenfoma, hodgkin lenfoma, nazofaringeal karsinom gibi malign tablolara sebep olabilir (9).

EBV'nin kliniği, birçok viral enfeksiyon ve malignite ile karışabilmektedir. Ayrıca EBV enfeksiyonu geçirmiş olan hastalar, EBV enfeksiyonuna sekonder gelişebilecek olan malign tablolar açısından yakın takip edilmelidir.

Bizim çalışmamızda hematolojik bulguların eşlik ettiği primer EBV enfeksiyonu veya EBV reaktivasyonu geçirmekte olan çocuk hastaların verilerinin incelenmesi planlanmıştır. Hastaların klinik yakınmaları, fizik muayene bulguları, demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografik bulguları incelenerek bu hastaların takip, tetkik ve tedavisi konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sistemik Enfeksiyonlu Hastalarda Hematolojik Bulgular

Hematopoez, sistemik enfeksiyonlara ve enflamatuvar yanıtla oldukça duyarlı bir süreçtir. Enfeksiyon seyrinde ortaya çıkan hematolojik patoloji, etken mikroorganizmanın cinsine ve hastanın durumuna göre hafif-orta-ciddi olarak sınıflandırılabilir bulgular oluşturabilmektedir (1). Akut ve kronik enfeksiyonlar, neoplaziler, bağ doku bozuklukları, depo hastalıkları gibi sistemik hastalıklar, çeşitli mekanizmalar sonucunda hematolojik bulgulara sebep olabilmektedirler. Bu mekanizmalara kemik iliği disfonksiyonu, hemostaz değişiklikleri, hemoliz, hemofagositoz, immün sitopeniler, hipersplenizm, anemi, eritositoz, trombosit fonksiyon bozuklukları, trombositopeni, trombositoz, lökopeni, lökositoz, pıhtılaşma faktörlerine karşı edinilmiş inhibitörler örnek gösterilebilir. Etken mikroorganizmanın çeşidine göre çeşitli hücre serilerinde farklı patolojik bulgular görülebilmektedir (2).

2.1.1. Eritrositer Seri

Akut viral veya bakteriyel enfeksiyon geçiren çocukların %5'inde, süt çocuklarının %33'ünde birkaç hafta içinde düzelen hemoglobin düşüklüğü görülebilmektedir. Yatan çocuk hastalarda bu oran daha yüksektir (10). Çocuklarda hemoglobin değerinin normal aralığı, yaşa göre değişkenlik göstermektedir (11). Enflamatuvar hastalıklara sekonder gelişen hemoglobin düşüklüğü, enfeksiyon anemisi veya enflamasyon anemisi olarak adlandırılır. Akut veya kronik immun yanıt uyaranının enflamasyon anemisine yol açtığı bilinmektedir (12). Akut enflamasyonda interferon-gama (IFN-gama), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), high-mobility group protein box-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, karaciğerde sentezlenen hepsidin aşırı salgılanmasına yol açarlar. Hepsidin, demir düzenleyici bir hormondur. Hepsidin sentezi, vücudun demir depoları ve anemide eritroid cevap aksına göre düzenlenmektedir. Hücre içindeki demiri hücre dışına atan ferroportinin parçalanmasını indükleyerek makrofajlardan demir salınımını ve duodenal enterositlerden demir emilimini engeller (13). Enflamasyon anemisindeki hipoferritinemi, demirden kısıtlı eritropoeze sebep olur. Dolaşımdaki demir yetersizliğine bağlı gelişen eksik hemoglobin sentezi sebebiyle anemi gelişir (14).

Hepsidin artışının yanısıra, kırmızı kan hücrelerinin yaşam ömründe kısalma, anemiye eritropoetin cevabında bozulma gibi faktörler de enflamasyon anemisinin diğer sebepleridir (15). Ayrıca IFN-gama makrofajları direkt olarak etkileyerek endositozu ve eritrofagositozu artırır ve enflamasyon anemisini derinleştirir (16). Enflamasyon anemisi normositer veya hipokrom mikrositerdir. Hafif anizositoz ve poikilositoz görülebilir (17). Serum demiri ve transferrin saturasyonu düşüktür. Ancak makrofaj içinde demir tutulumuna bağlı olarak total vücut demiri artmıştır. Ferritin ise bir akut faz reaktanı olması sebebiyle yüksek saptanır (14). Bazı etken mikroorganizmalar, direkt kemik iliğini etkileyerek geçici aplaziye sebep olabilmektedir. Hematolojik hastalığı olmayan bireylerde, kırmızı kan hücrelerinin yarı ömrünün uzunluğu nedeniyle anemi belirginleşmeden bu durum düzelir. Parvovirüs bu tabloya sıklıkla sebep olmaktadır ve retikülosit değeri düşük saptanır. Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), hepatit virüsleri de kemik iliği aplazisi yaparak sitopeniye neden olabilirler (18).

Bazı enfeksiyonların seyrinde hemolitik anemi görülebilmektedir. Clostridium enfeksiyonları fosfolipaz aktivitesiyle, Listeria, mikoplazma enfeksiyonları soğuk aglütinin ilişkili immün yanıtla hemolitik anemi yapabilir (19). Clostridium Perfringes, Streptococcus Pneumoniae, Bacteriodes, Actinomyces, Vibrio Cholerae gibi nöroaminidaz salan bakteriler, Escherichia Coli gibi shigatoksin oluşturan bakteriler, Babesiosis, Plasmodium gibi parazitler de hemolitik anemi yapabilirler (20,21).

2.1.2. Myelositer Seri

Lökositler, vücuda yabancı olan maddelere karşı savaşta yer alan immün sistemin renksiz kan hücreleridir. Bu grupta granülositler (nötrofil, eosinofil, bazofil gibi sitoplazması granüllü hücreler) lenfositler ve monositler yer alır (7). Enfeksiyon tablolarında lökositler azalmış, normal veya artmış olabilir. Lökositoz, lökosit değerinin yaşa göre normal aralığının üstüne çıkmasıdır. (Tablo 2) Klinikte lökositoz, enfeksiyöz süreçte en sık görülen bulgudur, kemik iliğinin enflamatuvar süreç fizyolojik cevabıdır. Lökositoza granülosit veya lenfoid seriden hangisinin sebep olduğu periferik kan yayması ile değerlendirilebilmektedir (22).

Lökomoid reaksiyon, lökosit değerinin $50000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olduğu nötrofilik lökositozdur. Periferik yaymada nötrofilik matürasyonun promyelosit gibi erken

elemenları dahi görülebilir. Bu tablo, neoplazik proliferasyonlar açısından tetkik edilmesi gereken bir tablodur. Lökoeitroblastosis, periferik kanda olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin, çekirdekli eritrositlerin, dev trombositlerin görüldüğü patolojik tablodur. Lökoeitroblastosiste çoğunlukla primer veya sekonder myelofibrosis, metastatik tümör, nekroz, kemik iliği granülomu gibi miyeloitizik süreç vardır. Bu sebeple, lökoeitroblastosis tablosunun nedeni açıklanamazsa kemik iliği incelemesi endikedir (4). Lökopeni ise, beyaz kan hücrelerinin, bir veya daha fazla alt sınıfında, tipik olarak nötrofillerde ve/veya lenfositlerde düşme anlamına gelmektedir. Lökopeni genellikle geçicidir ve enfeksiyonlara, ilaçlara veya beslenme durumuna sekonder gelişebilir. Sebat eden lökopeni, altta yatan bir malignite, kemik iliği yetmezliği sendromu, primer immün yetmezlik gibi tabloların veya metabolik hastalıkların habercisi olabilir (7).

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün cevapta ana rolü oynamaktadır. Nötrofili genellikle inflamasyon, enfeksiyon, yaralanma veya akut fiziksel stres, yanık, inflamatuvar barsak hastalıkları, steroid kullanımı, diyabetik ketoasidoz, bazı maligniteler gibi durumlarda görülebilmektedir. Enfeksiyona yanıt olarak, sola kayma olur. Sola kayma, periferik kanda $>5\%$ olgunlaşmamış nötrofil olması olarak tanımlanabilir, kemik iliği stresinin göstergesidir. Olgunlaşmamış nötrofil öncülerinin daha çok olması ve daha yüksek derecelerde sola kayma, ciddi bakteriyel enfeksiyonların göstergesidir (23). Periferik yaymada çomak, metamiyelosit gibi erken granülositik seri hücreleri, döhle cisimciği, toksik granülasyon ve vakuolizasyon görülebilir (24).

Nötropeni, periferik olarak dolaşan segmentli nötrofil ve bantların mutlak sayısının azalmasıdır. Absolü nötrofil sayısı, yaşa göre değerlendirilmelidir. Nötropenili hastaların çoğu akut enfeksiyonlara veya antimikrobiyal ajanlar, antitiroidal ajanlar gibi ilaçlara bağlı olarak geçici nötropeni göstermektedir. Viral enfeksiyonlara bağlı olarak, hastalığın ilk 1-2 günü ve viremi dönemi (3-8 gün) boyunca, ayrıca kemik iliği iyileşme döneminde (2-3 hafta) nötropeni görülebilmekte olup, bu durum nötropenin en yaygın nedenidir (7).

Lenfositler, hücrel ve humoral adaptif bağışıklık sistemlerini oluşturan T hücreleri, B hücreleri ve doğuştan itibaren var olan natural killer (NK) hücreleridir.

Flow sitometrisinde normal bir çocukta T hücreleri en çok bulunan hücre tipidir, bunu B hücreleri ve NK hücreleri takip eder. T hücrelerinin iki ana kategorisi, CD4, yardımcı T hücreleri ve CD8, sitotoksik T hücreleridir. B hücreleri ve antikorlar, koruyucu immünoglobulinleri içeren hümmoral bağışıklık sistemini oluşturur. Lenfositlerin mutlak sayısı doğumdan sonra artar ve yaşamın ilk 2 yılında çok yüksektir ve ardından yetişkin seviyelerine kademeli olarak düşer. Lenfositoz ve lenfopeninin değerlendirilmesinde absölü lenfosit sayısının yaşa göre normal değerleri göz önüne alınır. (Tablo 2) Bu nedenle düşük veya yüksek lenfosit sayısı tanımı, hastanın yaşına göre değişmektedir. Lenfositozun nedenleri arasında enfeksiyonlar dışında bazı ilaç kullanımları, geçirilmiş cerrahiler, ağır fiziksel stres, travma, maligniteler ve kalıtsal bazı bozukluklar görülebilir. Periferik yayma ile lenfositlerin şekli, büyüklüğü değerlendirilmelidir. Atipik büyük lenfositler veya parçalanmış çekirdekli lenfositlerin görünümü, sırasıyla EBV, CMV, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) in erken dönemi veya Bordetella Pertussis ile ilişkili olabilir (7).

Lenfositozun enfeksiyöz nedenleri arasında, EBV ve CMV enfeksiyonları en yaygın olanlarıdır. EBV enfeksiyonunda, hedef B hücreleri olmasına rağmen, lenfositoz enfekte B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen neoantijenlere tepki olarak artan CD8 T lenfositlerden kaynaklanır. Hem CMV hem de EBV'de periferik kan yaymasında, büyük boyutlu, açık kromatinli ve artmış sitoplazmalı atipik lenfositler görülebilir. CMV enfeksiyonunda hedef, makrofajlardır ve T hücre lenfositozu, makrofaj neoantijenine verilen bir yanıttır. Primer HIV enfeksiyonu, akut dönemde lenfositoz ile ilişkili ateşli bir hastalığa yol açabilirken, kronik HIV hastalarında CD4 lenfositopenisi vardır. Diğer virüsler arasında Adenovirüs, Human Herpes Virüs (HHV) 6, HHV8, kızamıkçık, VZV (Varicella-Zoster Virüs), Human T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1), hepatit virüsleri, İnfluenza, Coxsackie A ve B6 ve Echovirüs bulunur. Ancak lenfositozun EBV ve CMV den çok daha nadir sebepleridir (25).

Toxoplasma Gondii'de lenfosit sayısı yüksek atipik lenfositler görülebilir. Bordetella Pertussis toksini, lenf dokusundaki lenfositlerin göçünü bloke ederek kan lenfosit sayılarının yükselmesine neden olur. Lenfositler ayrıca derinden bölünmüş bir çekirdeğe sahip boyut olarak küçüktür. Diğer enfeksiyonlar arasında Bartonella Henselae, Mycobacterium Tuberculosis, bruselloz, riketsiya enfeksiyonu ve shigelloz örnek verilebilir (7).

Lenfositlerin çoğunluğunun T hücreleri olması sebebiyle, lenfopeninin tanımlanması tipik olarak diğer alt küme düşüşleri olsun veya olmasın T hücre sayısında azalmadır. Primer veya kalıtsal bozukluklar, lenfosit üretimi ve homeostazındaki bir hataya sekonder gelişir ve tekrarlayan, şiddetli veya olağandışı enfeksiyonlar, otoinflamatuvar durumlar veya malignite eşlik edebilir. Sekonder lenfopeni, üretimin azalması, yıkımın artması veya lenfositlerin lenfoid dokulara kayması mekanizmalarıyla oluşabilir. Sekonder lenfopeninin nedenleri arasında, HIV, influenza, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) -1, SARS-CoV-2, Parvovirus B19, Batı Nil Virüsü, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) gibi virüsler, bazı bakteriyel sepsisler, Salmonella typhi ve Leptospira enfeksiyonlarının akut hastalık dönemi, kemoterapötik ajanlar gibi bazı ilaçların kullanımı, bazı otoimmün hastalıklar, malignensiler örnek gösterilebilir. Lenfopeninin derinliği hastalığın ciddiyetinde bir biyobelirteç olabilir (7).

Ortalama absolü monosit sayısı sayısının normal aralığı da yaşa göre değişkenlik göstermekte olup, Tablo 2’de gösterilmiştir. Monositler büyük agranüler hücrelerdir ve fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimi de dahil olmak üzere birden fazla bağışıklık fonksiyonunda görevlidirler. Monositlerin bu çok sayıda rolü sebebiyle birçok klinik bozukluk monositoza yol açabilmektedir (7). Monositoz akut bakteriyel, viral, protozoal veya riketsiyal enfeksiyonun bir işareti olabilir, bazen kronik nötropeni ve postplenektomi durumlarında ortaya çıkabilir. Kronik inflamasyonun olduğu durumlar, lösemi ve lenfomalarda olduğu gibi sürekli monositozu uyurabilir (23). Granülositopeni ile seyreden enfeksiyonların düzelme döneminde de monositoz görülebilir (19).

Absolü eozinofil sayısının artması olarak tanımlanan eozinofili, özellikle paraziter hastalıklar olmak üzere bazı enfeksiyonlar, bağ dokusu bozuklukları, alerjik ve hiperinflamatuvar hastalıklar, pulmoner bozukluklar ve dermatolojik bazı hastalıklarda görülebilir. Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz da yüksek eozinofil sayısına sebep olmaktadır (23). Toxocara Canis, Toxocara Cati gibi doku invazyonu yapan visseral larva migrans enfeksiyonları, Chlamidya enfeksiyonu, kızıl hastalığı iyileşme dönemi, Trichinella, Echinococcus, Strongyloides, Schistosoma, Enterobius gibi enfeksiyonlarda da eozinofili görülebilir (22).

2.1.3. Trombosit ve Pıhtılaşma Kusurları

Birçok etken ilişkili bakteriyel sepsislerde tüketim koagülopatisine bağlı dissemine intravasküler koagulopati (DİC) tablosu görülebilir. Bu etkenlere Klebsiella, Acinetobacter, Meningococcus örnek gösterilebilir. Trombositopeni, tüketim koagülopatisine bağlı olabileceği gibi, birçok viral veya bakteriyel enfeksiyon seyrinde yapımın azalması ve immün yıkımın artmasına bağlı da olabilmektedir (19). Enfeksiyon seyrinde trombositopeni gibi trombositoz da görülebilmektedir. Trombositler, konak savunmasında, enflemasyon indüksiyonunda önemli bir role sahiptir (26). İnflamatuvar trombositozda, IL-1 alfa, IL-6, IL-8, TNF-alfa, trombopetin gibi çeşitli sitokinlerin artışı rol alır (27). Hastanede yatan çocukların yaklaşık %6-15'inde reaktif trombositoz vardır. Bu hastaların yaklaşık yarısında, trombositozun enfeksiyöz ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Yapılan bir çalışmada özellikle alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda trombositozun şiddeti ile hastalığın şiddetinin ve hastanede kalış süresinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (29). Reaktif trombositoz genellikle tedavi gerektirmez ancak yakın izlem gerekmektedir.

2.2.Sistemik Viral Enfeksiyonlarda Hematolojik Bulgular

Viral enfeksiyonlar, diğer enfeksiyonlarda da görüldüğü gibi birçok hematolojik patolojiye sebep olabilmektedirler. Bu hematolojik patolojilerin oluşma mekanizmaları arasında; üretim baskılanması, dolaşımdaki yıkım, retiküloendotelial sistemdeki yıkıma bağlı sitopeniler (anemi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni) ve aplastik anemi, lenfositoz, atipik lenfositler, lupus antikoagülanları, von-Willebrand faktör yükselmesi, hemofagositoz, otoimmün hemolitik anemi, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı anormallikleri bu patolojiler arasındadır (30).

Viral enfeksiyonlarda tipik olarak enfeksiyonun erken dönemlerinde lenfositoz görülür, nötrofili olmaz. Daha nadir olarak lökopeni ve nötropeni ile de seyredebilir (3). Viral enfeksiyon seyrinde görülen lenfositoz, pleomorfik özelliktedir. Matür lenfositlerin yanında reaktif lenfositler de görülür. Reaktif lenfositler, açık mavi sitoplazmalı, bazofilik sınırları olan, plazma hücrelerine benzer lenfositlerdir (4). Enfeksiyöz lenfositoz, özellikle EBV, CMV, Adenovirüs, Echovirüs, Cocksakievirüs, enfeksiyöz hepatit enfeksiyonlarındadır ve tipik olarak matür lenfositlerde artış ile görülür (3). Enfeksiyona bağlı hemofagositik lenfositositoz (HLH), makrofajların

aşırı aktivasyonu sonucu kan hücrelerini yutması ile gelişen tablodur. Makrofajlar mikroorganizma ürünlerinin yanında lenfositlerden ve uyarılmış diğer makrofajlardan salınan sitokinlerle de uyarılırlar. Doğal öldürücü hücreler tarafından bu mekanizma kontrol edilir. Viral enfeksiyonlardan EBV, CMV gibi herpesvirüsler, Kırım Kongo kanamalı ateşi, Echovirüs enfeksiyonları HLH'nin sık görüldüğü enfeksiyonlardır (31,32).

Hematolojik bulgu yapan viral enfeksiyonlara öncelikle EBV, CMV, Kırım Kongo kanamalı ateşi, Ebola virüsü, Parvovirüs, kızamık, kızamıkçık, Hepatit A, B, C virüsleri, Suçiçeği, İnfluenza, HIV örnek verilebilir (33).

2.2.1. Parvovirus B19 enfeksiyonu:

Parvovirus B19 ve Human Bocaviruses insanlarda patojen olduğu bilinen tek 2 parvovirüstür. Parvovirus B19, insan parvovirüslerinin klinik olarak en önemli olanıdır ve eritema enfeksiyozum (beşinci hastalık), geçici eritroblastopenik anemi, aplastik kriz, aseptik artrit, hidrops fetalis, myokardit, HLH tabloları ile ilişkilidir (34).

Parvovirus B19, ilk olarak kemik iliğindeki normoblastları enfekte eder. Normoblast üretimindeki aksama sebebiyle dev pronormoblastlar görülür. Eritrositer seride üretim azalır. Hızlı hemoglobin düşüşü ve aplastik kriz ortaya çıkar (1). Retikülosit sayısı, saptanamayacak kadar düşük seviyelere iner, bu durum enfekte eritroid öncü hücrelerinin parçalanmasını yansıtmaktadır. Parvovirus B19'un myelositer hücre serisine belirgin etkisi yoktur. Trombositopeni ve nötropeni arada görülebilir ancak patogenezi henüz net değildir. Hastalık tablosu humoral immünite ile kontrol altına alınır (35).

2.2.2. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV):

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, CD4+ T lenfositlerde düşmeyle karakterize, immün sistemi baskılayan, homeostazı bozan bir hastalıktır. CD4+ T lenfositlerin düşmesiyle hastalığın kliniği ortaya çıkar. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) gelişen hastalarda anemi, trombositopeni, koagülasyon bozuklukları, bazı kanserler görülür (36). Düşük miktarda viral yük ile oluşan primer enfeksiyonun ardından ortalama 3-6 hafta sonra virus viral replikasyon eşiğini aşar. Oluşan bu yoğun viremi, enfekte konakta grip veya mononukleoz benzeyen,

retroviral sendrom denilen, ateş, döküntü, farenjit, lenfadenopati, halsizlik, artralji, karaciğer enzimlerinde yükseklik ile seyreden tabloya sebep olur. Yaklaşık 2-4 ay içinde hücrel ve humoral immünite cevabının oluşmasıyla, viral yük önemli ölçüde azalır. Hastalar asemptomatiktir ve CD4 hücrelerinin orta derecede düşük olduğu bir aşamaya girerler. Erişkinlerin aksine, vertikal bulaşla HIV enfeksiyonu geçiren bebeklerde daha şiddetli bir viral yük mevcuttur, CD4+ T lenfosit sayıları daha hızlı düşmektedir ve daha erken immün yetmezlik başlamaktadır. AIDS'li çocuklarda kronik enfeksiyon, kötü beslenme, otoimmün faktörler, virüsle ilişkili HLH tablosu, ilaçların olumsuz etkileri (zidovudin) gibi sebeplerle anemi ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lökopeni , tedavisiz kalmış HIV ile enfekte çocukların yaklaşık %30'unda görülmektedir ve en sık nötropeni oluşur. Pneumocystis pnömonisi, CMV gibi fırsatçı enfeksiyonlar, antiretroviral ilaçlar veya profilaksisi için kullanılan çoklu ilaçlar da lökopeni ve/veya nötropeniye neden olabilmektedir. Trombositopeni, dolaşımdaki immün kompleksler veya antitrombosit antikordardan kaynaklanmaktadır. Daha nadiren ilaç toksisitesinden dolayı gelişebilmektedir. İlerlemiş HIV hastalığı olan çocuklarda pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği (faktör II, VII, IX) meydana gelebilir. Ayrıca malign hastalıklar nadiren de olsa görülebilir. Nonhodgkin lenfoma, primer CNS lenfoması ve leiomyosarkom, HIV ile enfekte çocuklar arasında en sık bildirilen neoplazilerdir. İnsan herpes virüsü 8'in neden olduğu Kaposi sarkomu, HIV ile enfekte yetişkinler arasında sıklıkla görülür, ancak kaynak açısından zengin ülkelerde HIV ile enfekte çocuklar arasında son derece nadirdir (37).

2.2.3. TORCH enfeksiyonları

Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simplex virüs, Sifiliz gibi etkenleri içeren bir grup konjenital enfeksiyondur. Bu konjenital enfeksiyonların tümü neonatal anemi, trombositopeni, sarılık yapabilmektedir (1). Konjenital Rubellaya bağlı postinfeksiyöz trombositopeni, yaklaşık 3.000 vakada 1'de meydana gelmektedir. Kız çocuklarında daha sık görülür. Genellikle döküntü başladıktan iki hafta sonra burun kanaması, peteşi, gastrointestinal kanama, hematüri ile kendini gösterir. Genellikle kendi kendini sınırlar (38).

2.2.4. CMV

CMV, Herpesvirüs ailesinden, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Primer enfeksiyonu takiben latent kalma özelliğine sahiptir. Hamilelikte veya bağışıklık sisteminin baskılanması gibi durumlarda tekrar aktifleşebilmektedir (39).

CMV, intrauterin enfeksiyonların takiben konjenital CMV tablosu yapabilmekte veya transplantasyon sonrası immünsüpresif alıcılarda hastalık etkeni olmaktadır. Akut CMV enfeksiyonu geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir. Hematopoetik kök hücre nakli gibi alıcının derin immünsüpresyona girdiği vakalarda çoklu organ sistemlerinde yaygın enfeksiyon bulguları ile kendini gösterebilir. Solid organ transplantasyonu gibi bağışıklık sisteminin daha az baskılandığı hastalarda ise ateş, lökopeni, trombositopeni ile seyredebilir. Semptomatik vakalarda en çok yorgunluk, servikal adenopatiler ve mononükleoz görülmektedir. Hafif karaciğer enzim yüksekliği, hiperbilirubinemi eşlik edebilir. Heterofil antikor testlerinin negatif olduğu mononükleozlu vakalarda yaklaşık %20 kadarının CMV olabileceği bildirilmiştir (40). Konjenital CMV’de genel mortalitenin %4 civarında olduğu düşünülmektedir. Doğumda şiddetli veya fulminan hastalığı olan bebekler en yüksek mortaliteye sahiptir (41).

2.2.5. Epstein-Barr Virüsü (EBV)

EBV, ilk olarak 1964’te Dr. Anthony Epstein tarafından Burkitt lenfoma kaynaklı hücre kültüründe tanımlanarak keşfedilen, human herpes virüs ailesine ait bir virüstür (42, 43). Primer enfeksiyon, 19.yüzyılın sonlarında Filatov ve Pfeiffer tarafından ateş, halsizlik, boğaz ağrısı ve lenfadenopatiden oluşan bir hastalık olarak tanımlanmış, enfeksiyöz mononükleoz adı ile anılması ise 1920 yılında, Evans’ın altı üniversite öğrencisinde benzer yakınmalara ek olarak periferik yaymalarında lenfositoz ve atipik mononükleer hücreleri göstermesiyle olmuştur (6). EBV’nin enfeksiyöz mononükleoz ile nedensel ilişkisi bir laborantın EBV ile enfekte olduktan sonra enfeksiyöz mononükleoz semptomları geliştirmesi ve heterofil antikor testinin pozitifleşmesi 1968’de farkedilmiştir (44). 1970’li yıllarda ise EBV’nin in vitro olarak B lenfositlerin transformasyonunu sağladığı gösterilerek başka tümörlerle de ilişkisi ortaya konmuştur ve ilk insan tümör virüsü olarak kabul edilmiştir (45).

2.2.5.1. Sınıflandırma

EBV, Herpesviridae ailesinin Gammaherpesvirinae alt ailesinde bulunan Lenfokriptovirüs cinsindendir. Ayrıca EBV Human Herpesvirüs tip-4 (HHV-4) olarak da isimlendirilir (45). Herpesvirüsler patojenite, doku tropizmi ve kültür şartlarındaki davranışlarına göre üç alt aileye ayrılır;

- **Alfaherpesviruslar (sitolitik):** Replikasyon döngüsü hızlı, konak ve hücre spektrumu geniş olan virüslardır. Herpes simplex virüs tip-1 (HSV-1), Herpes simplex virüs tip-2 (HSV-2), VZV bu gruptadır.
- **Betaherpesviruslar (sitomegalik):** Replikasyon döngüsü daha yavaş, hücre spektrumu daha dar (glandüler hücreler veya lenfoid doku hücreleri) olan virüslerdir. Genom büyüklüğü ve yapısı farklıdır. Cytomegalovirüs (CMV) (HHV-5) ve Roseola virüs (HHV-6) (ekzantem subitum etkeni) bu gruptadır.
- **Gammaherpesviruslar (lenfoproliferatif):** Lenfoid doku hücrelerini tutan virüslerdir. Replikasyon döngüleri alfaherpesvirüslara göre daha yavaştır. Enfeksiyöz mononükleoz ve lenfoma etkeni olan EBV ve Kaposi sarkomu etkeni Human Herpesvirüs tip-8 (HHV-8) bu grubun üyeleridir (46).

Tablo 1. Herpesviridae ailesinin sınıflandırılması

Alt aile	Virüs	Kısa ad	İlk hedef	Sitopatoloji	Latens
Alfaherpesvirinae	Human Herpes Virüs-1	HSV-1	Mukoepitelyal hücre	Sitolitik	Nöron
	Human Herpes Virüs-2	HSV-2		Sitolitik	Nöron
	Human Herpes Virüs-3	VZV	Mukoepitelyal hücre	Sitolitik	Nöron
			Mukoepitelyal hücre		
Betaherpesvirinae	Human Herpes Virüs-5	CMV	MNL, epitelyal hücre	Sitomegalik	MNL
	Human Herpes Virüs-6	HHV-6		Lenfoproliferatif	T Cell
	Human Herpes Virüs-7	HHV-7	T lenfosit	Lenfoproliferatif	T Cell
			T lenfosit		
Gamaherpesvirinae	Human Herpes Virüs-4	HHV-4(EBV)	Epitelyal hücre	Lenfoproliferatif	B Cell
	Human Herpes Virüs-8	HHV-8 (KS)	MNL	Lenfoproliferatif	MNL

2.2.5.2.Yapısal özellikleri

EBV, elektron mikroskopisinde diğer herpesviruslerle aynı yapıda görülmektedir. Molekül ağırlığı 100×10^6 daltondur. Matür, infeksiyöz partiküllerin çapı 150 - 200 nanometredir ve 172 kb, çift sarmallı DNA genomu, kapsid, protein zar ve lipid içeren dış zarftan oluşur. Kapsid, 162 kapsomerden oluşmuştur ve ikozahedral simetireye sahip yapısıyla nükleik asidi çevrelemektedir. Enfekte hücrelerden tomurcuklanma sırasında aldığı lipid içeren, virüse ait glikoproteinleri içeren bir zarf bulunur (42, 47).

EBV'nin başlıca reseptörü Complement Reseptör (CR) 2 olup kompleman sisteminin C3d parçasının reseptörü ile aynı reseptördür. Virus, Major Histocompatibility Complex (MHC)-class II moleküllerini yardımcı reseptör olarak kullanmaktadır.

EBV'nin hedefi B lenfositlerdir. İnsanlarda B lenfositler aracılığıyla orofarinks ve nazofarinks epitel hücrelerinde bulunur. B lenfositler ve epitel hücrelerinde replikasyon ve litik enfeksiyona sebep olur. Primer enfeksiyondan sonrasında ömür boyu devam eden latent enfeksiyona sebep olmaktadır, daha sonra tekrar reaktif olabilir. Ayrıca B lenfositlere immortalizasyonu yeteneği kazandırabilir (47). Kromozomuna EBV genomu entegre olan hücre ölümsüzleşme özelliği kazanır, bu hücreye “transforme hücre” veya “immortal hücre” denmektedir (48).

EBV ile enfekte olan bir hücrede öncelikle litik enfeksiyon başlar. Bu hücrelerde Z gen bölgesinden kodlanan, BamHI Z Epstein-Barr virüs replication activator (ZEBRA) proteini sentezlenir. Bu protein transkripsiyonu aktive ederek virüsün en erken genlerini aktifleştirir ve litik enfeksiyonu başlatır. Litik enfeksiyonda en erken antijen (IEA), erken antijen (EA), viral kapsid antijen (VCA) ve membran antijen (MA) sentezlenen başlıca proteinlerdir (49) (Tablo 2). Litik yaşam döngüsünün gerçekleştiği hücreler (farklılaşmış plazma ve epitel hücreleri) EBV genomunun büyük bir bölümünü kopyalayarak ve daha fazla protein sentezleyerek daha çok EBV salmakta ve sonrasında ölmektedirler (50).

Latent enfeksiyonda, EBV genomunun sınırlı sayıda bölgesi kopyalanmaktadır ve daha az sayıda viral protein sentezlenmektedir. DNA, latent enfekte hücrelerde sirküler yapıdadır. Latent enfeksiyon ve replikasyon arasındaki geçiş, BZLF1

(ZEBRA) ve BRLF1 olarak adlandırılan iki EBV erken proteini tarafından başlatılır. Latent enfeksiyonda sentezlenen proteinler, EBV nükleer antijenleri (EBNA) ve latent membran proteinleri (LMP) dir (Tablo 3)(42).

2.2.5.3.EBV'nin proteinleri

2.2.5.3.1. Litik Proteinler

Litik enfeksiyon fazında eksprese edilen proteinlerdir. Erken ve geç proteinler olarak sınıflandırılırlar.

Tablo 2. Litik proteinler

En erken antijen (immediate early antigen) (IEA)	Transkripsiyon aktivatörleridirler. ZEBRA (BZLF1) ve BRLF1 (R) erken genlerinin transkripsiyonunu sağlamaktadırlar (46).
Erken antijenler (Earlyantigen) (EA)	Büyük bir kısmı viral DNA replikasyonunda gerekli enzim fonksiyonu göstermektedir. Bu antijenlerin ekspresyonu, prodüktif viral replikasyonun başladığını ve litik döngüye girildiğini göstermektedir. İki şekli bulunmaktadır: Yaygın (diffuse; D) : Enfekte hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarında yer alır. Kısıtlı (restricted; R) : Yalnızca nükleusta yer alır (51).
Geç antijenler	Virüsün kapsit ve zarf yapısını meydana getiren yapısal proteinlerdir. Bu antijenler viral kapsit antijen (VCA) ve membran antijenleridir (45). VCA: Litik enfeksiyonun geç döneminde sentezlenirler. Çekirdekte viriyonların toplanmasında ve konak hücreden salınmasında görevlidirler (5,53). MA: Enfekte olmuş hücrenin membranında bulunurlar, virüsün enfektivitesinden ve yayılmasından sorumludurlar (47).

2.2.5.3.2. Latent proteinler

B hücrelerinde sentezlenen, latent enfeksiyon oluşturan proteinlerdir. EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, 3B, 3C, EBNA-lider protein (EBNA-LP), latent membran

proteinleri (LMP-1, LMP-2), translasyona uğramamış ve poliadenile olmamış küçük RNA molekülleri (EB encoded RNA; EBER-1, EBER-2) ve BamH1-A bölgesi transkriptleri (BARTs) bu gruptadır. EBV genomunun varlığını göstermektedirler. Değişmeksizin eksprese olan antijen sadece EBNA-1'dir; EBNA-1 viral epizomların devamlılığı için gereklidir. LMP-2 ekspresyonu, reaktivasyonu engeller (54).

Tablo 3. Latent proteinler

EBNA-1	Enfeksiyonun devamında görevlidir. Latent fazda gereklidir. Virusun genomundaki cis-etkili eleman oriP ile etkileşir, DNA replikasyonunu destekler. Mitoz ve genom ayrılması sırasında DNA'yı kromozoma bağlar. İmmortalizasyonda gereklidir (52).
EBNA-2	B hücre aktivasyon genlerinden olan CD21 ve CD23 ile onkojen genlerden c-myc ve c-fgr genlerini aktive eder. İmmortalizasyonda rol oynar (50).
EBNA-3 (A, B, C)	EBNA-2 tarafından aktifleştirilen genleri inhibe ederek dengeyi sağlamaktadır (50).
EBNA-LP	EBNA RNA'nın öncüsüdür, EBNA-2'nin hücre büyümesini artırıcı etkisine destek sağlar. B hücre immortalizasyonuna katkıda bulunur (55).
LMP-1	EBNA-2 tarafından indüklenmektedir. B lenfositlerin immortalizasyonu ve sürekli proliferasyonu için gereklidir. CD23 ve CD40 adezyon moleküllerini artırarak B hücre aktivasyonu ve DNA sentezini indükler. Transformasyon etkisi vardır (49).
LMP-2A, LMP-2B	Genomun terminal bölgesinden kodlandığından sadece dairesel viral genomdan translasyonu olur. Hücre membranı ile ilişkilidirler. Litik viral replikasyonu inhibe eder, latensi sağlar (49).
EBER'ler (EBV-Encoded Small RNAs)	Latent fazın tüm formlarında eksprese edilirler. Apoptozdan kaçışı sağlarlar (50).

2.2.5.4. Glikoproteinler

Virüsün yayılımında önemli görevleri vardır. EBV glikoproteinleri enfekte hücrede membran içinde yer alırlar ve virüs partikülünde zarf içinde bulunurlar.

Tablo 4. Glikoproteinler

Gp350/220	Zarf glikoproteinidir. Konaktaki CD21 reseptörüne tutunmayı sağlar. Bu glikoproteine karşı oluşan antikorların enfeksiyonu engelleyebilmesinden dolayı, aşı geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
Gp85	Hücrel ve viral membranlar arasındaki birleşmeyi tetikler.
Gp25	Gp85'in hücre yüzeyine taşınmasında görevlidir. Viral ve hücrel membranlar arasındaki birleşmeyi sağlar.
Gp42	B hücre yüzeyindeki HLA2 moleküllerine bağlanarak virüsün hücre içine geçişini kolaylaştırır (5, 56).

2.2.5.5. EBV suşları

EBV suşları; EBNA genindeki polimorfizme göre EBV-1 (tip A) ve EBV-2 (tip B) olarak tanımlanmıştır. İki suş da dünyada yaygındır. Birçok sağlıklı birey sadece bir virüs tipiyle enfekte olmasına rağmen, bazı sağlıklı bireylerde her iki suş eşzamanlı olarak gösterilmiştir (56). Nazofarinks kanseri, Hodgkin lenfoma, Afrika Burkitt lenfoma olgularında EBV-1 ön planda iken, AIDS hastalarında görülen lenfomalarda EBV-2 ön planda saptanmıştır (57).

2.2.5.6. Epidemiyoloji ve Bulaş

Tüm dünyada çok yaygın görülmekte olan EBV enfeksiyonunun başlıca bulaş yolları; tükürük, boğaz salgıları, oral salgılarla enfekte yiyecekler, ortak kullanılan, kontamine bardak vb. eşyalar, öpüşme gibi yakın kişisel temastır. Kan transfüzyonu, organ ve hematopoetik hücre transplantasyonu ile de bulaşabilir (58). Enfeksiyöz mononükleoz geçiren kadınların serviks epitel hücrelerinde ve erkeklerin semen örneklerinde virüsün in vivo olarak gösterilmiş olması, seksüel bulaşı akla getirmektedir (42). Hamilelikte geçirilen primer EBV enfeksiyonu transplasental olarak fetusa geçebilmektedir, genellikle fetusta ciddi hasara yol açmaz, ancak nadiren gözler, kalp ve karaciğer etkilenebilmektedir (59).

Akut enfeksiyonda tükürükte virüs salınımı %100 olup, bulaş 18 aya kadar sürebilmektedir (60). Akut EBV enfeksiyonu geçiren bireyler bulaştırıcıdır. EBV'nin yakın temas ile bulaşının çok kolay olması, yüksek prevalansının en önemli nedenidir (50). Erişkin yaşa kadar toplumun yaklaşık %90'ı EBV ile karşılaşmaktadır (61). Gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşın üzerindeki çocuklarda seropozitiflik %90, gelişmiş olan toplumlarda ise bu oran %25-50 arasındadır. Ülkemizde erişkinlerin %80-86'sında EBV seropozitifliği bildirilmektedir (62).

Araştırmalara göre EBV enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik seviyeli, kötü hijyen koşulları olan, gelişmekte olan toplumlarda yaşamın ilk yıllarında ve genellikle asemptomatik görülmektedir (60). Cinsiyetler arası farklılık gözetmeksizin gelişmekte olan ülkelerde dört yaşın üzerinde seropozitiflik %90 civarındadır ve genellikle asemptomatiktir. Gelişmiş ülkelerde ise, 15–19 yaşları arasında daha sık görülür ve semptomatik seyir daha sıktır (63). Çocukluk enfeksiyonlarının sıklığı, düşük hijyen koşulları ve yakın temasla ilgilidir. EBV enfeksiyonunun görülme sıklığı mevsimsel değişiklik göstermemektedir. Toplumun sosyoekonomik düzeyi yükseldikçe primer enfeksiyon geçirme yaşı da daha ileriye kaymaktadır (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 3- 17 yaş arası 305 sağlıklı çocukta seropozitiflik oranı %61 bulunmuştur. Bu çocuklarda, kalabalık aile ortamının, olumsuz sağlık koşullarının, düşük ekonomik düzeyin EBV enfeksiyon prevalansını arttırdığı gösterilmiştir (58).

2.2.5.7. Patogenez ve immünite

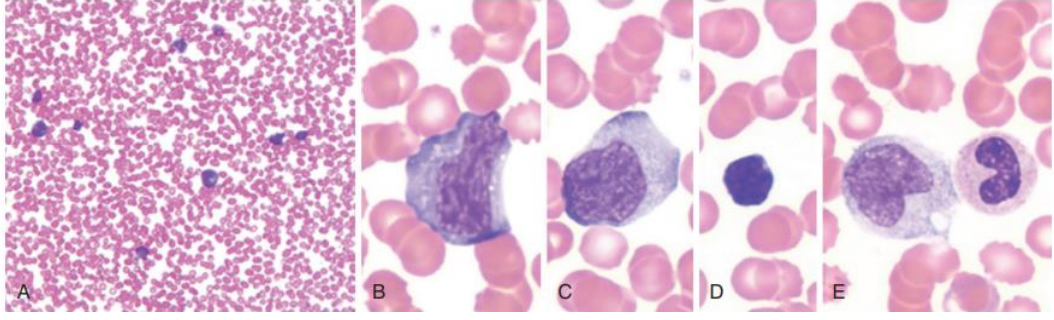
Oral yolla bulaşan EBV, orofaringeal epitel hücrelerinde prodüktif enfeksiyona sebep olmaktadır. EBV, CD21 yüzey reseptörü taşıyan B lenfositleri ve nazofarinks epitel hücrelerini enfekte eder. CD21 (C3d kompleman reseptörü) molekülüne gp350 yüzey proteini ile tutunur (64, 65). Tükürükte saptanabilir. Ayrıca tonsillerin kriptlerindeki B lenfositleri de doğrudan enfekte edebilir (47).

EBV'nin B hücrelerine girişinde gp25, gp42/38 ve gp85 glikoproteinleri de rol alır (46). EBV ile MHC-II molekülleri arasında etkileşim oluşur. MHC-II, B lenfositlere virüs girişinde koreseptör olarak görev alır (66). EBV ilk olarak oral epitel hücrelerinde litik lezyon yapar. Sonrasında B lenfositleri enfekte etmektedir. Enfekte B lenfositlerde çocuklarda ortalama 10-15 gün olan inkübasyon periyodundan sonra,

viral replikasyon başlar. B lenfositlerde virüs çoğalarak hücrelerin parçalanmasına neden olur ve açığa çıkan virüsler hücrel ve hümoral immüniteyi uyarır.

EBV enfeksiyonunun kontrol altına alınmasından ve enfekte B lenfositlerde proliferasyonunun önlenmesinden öncelikle hücrel immün yanıt sorumludur. Hücrel immünitenin komponentleri; CD4+ ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri ve NK hücrelerdir. Enfekte B lenfositlerin temizlenmesinde, enfeksiyonun kontrol altına alınmasında dominant olan CD8+T lenfositlerdir. Ancak kontrol sağlanamazsa EBV, yaşam boyu konakta persistan enfeksiyona neden olmaktadır (5).

Akut enfeksiyon döneminde CD8+ sitotoksik T hücreler, proliferasyonu baskılamak amacıyla artar ve bu artış atipik bir lenfositoz oluşturur. Enfeksiyonun yaklaşık ikinci haftasında periferik kanda bu hücrelerin sayılarının artmasıyla lökositlerin büyük çoğunluğunu oluşturduğu bu tabloya mononükleoz denilir (5). Akut enfeksiyonda periferik kana geçen lenfoblastlar, T lenfosit cevabını başlatır ve tüm v  coda yayılırlar. T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu lenfoid organlarda büyüme ve şişme gelişmektedir. Akut enfeksiyonda kanda bulunan T hücreleri, lobule nukleuslu sitoplazması vakuollü, atipik CD8+ T lenfositlerdir ve ‘Downey hücreleri’ olarak adlandırılırlar. Hastalığın yaklaşık 2. haftasında periferik kanda artarlar ve lökositlerin %10–80’ini oluştururlar (mononükleoz). Mononükleoz teriminin sebebi, büyük atipik reaktif T lenfositlerin morfolojik olarak monositlere çok benzemesi sebebiyle karıştırılmasıdır. Aslında monositler, bu lenfositlere göre daha ince, dantelli bir kromatin ağına sahiptir. Köşk granüller ve vakuoller içeren gri bir sitoplazması vardır (6).



Şekil 1. EBV enfeksiyonundaki monoökleer hücreler

A. düşük büyütme B,C. aktive lenfositler D. normal küçük lenfosit E. monosit ve granülosit.

Morfolojik benzerlikten ötürü büyük, reaktif lenfositler sıklıkla monositlerle karışmaktadır ve mononukleoz olarak adlandırılır. Monositler, büyük aktive lenfositlerle karşılaştırıldığında genellikle daha ince, dantelli bir kromatine, ayrıca küçük granüller ve vakuoller içeren gri bir sitoplazmaya sahiptir (6).

Primer EBV enfeksiyonlarında viral antijenlere karşı gelişen hümoral immün cevapta birçok antikor vardır. IgM yapısında olan heterofil antikorlar da uyarılmaktadır. 2-3. haftadan sonra pozitifleşirler ve hastaların yaklaşık %90'ında pozitifler. Heterofil antikorlar EBV proteinlerine karşı gelişmediğinden dolayı EBV hastalığının şiddeti ile ilişkisi yoktur (46).

Akut enfeksiyon, reaktivasyon ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımında EBV serolojik tetkikleri kullanılır. VCA'ya karşı oluşan IgM ve IgG yapısındaki antikorlar genellikle aynı anda ortaya çıkmaktadırlar ancak anti-VCA-IgM daha erken tespit edilebilir ve akut enfeksiyonun bir işareti olarak kabul edilir. Viral replikasyon ile ilişkilidir ve litik döngüye girişin göstergesidir (67). Yaklaşık 3 ay pozitif saptanabilmektedir. Anti-EBV VCA IgG, semptomların başlangıcından 4-7 gün sonra saptanmakta ve hayat boyu pozitif kalmaktadır (46).

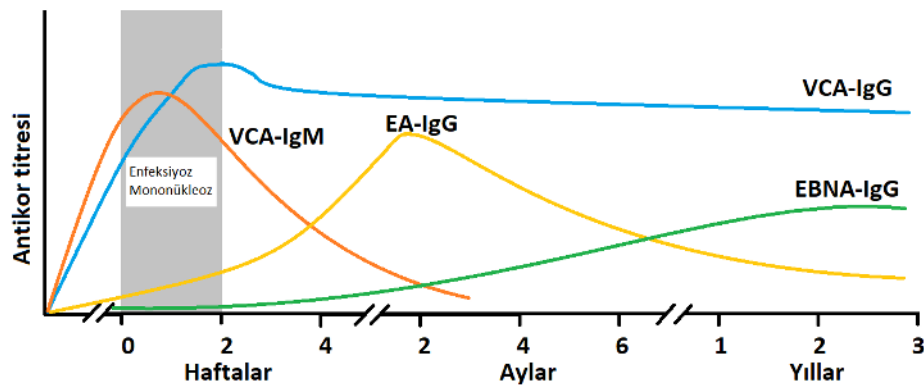
EA'ler, prodüktif viral replikasyonun başladığını göstermektedirler. Bu proteinler boyanma özelliklerine göre diffüz (D) ve sınırlı (R) olarak ikiye ayrılırlar. Anti EA-D antikorlu akut enfeksiyonda yaklaşık %80 oranında saptanır ve semptomatik dönemden itibaren yaklaşık 3 ay pozitif kalır. Anti EA-D titresi, klinik hastalığın süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Anti EA-R antikorlu 1 ile 4 yıl arasında devamlılık gösterebilir. Genellikle uzamış veya atipik vakalarda, burkitt lenfoma hastalarında ve daha geç dönemde çıkar. Yaklaşık 2 yıl kanda saptanabilmektedir (59, 68).

Enfekte hücrelerin litik siklusa geçişinde ilk ortaya çıkan antikor Anti-EA-D IgG'dir ve EBV'nin replikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Akut enfeksiyonun yaklaşık üçüncü haftasında en yüksek seviyesine ulaşır ve üç ayda içinde düşer (48). Akut enfeksiyonda VCA IgM pozitifdir, VCA IgG pozitifliği de eş zamanlı saptanabilir; ancak en önemlisi bu dönemde Anti-EBNA'nın negatiftir. Akut enfeksiyon döneminin sonrasında VCA IgM bir kaç ay pozitif kalabilmektedir (69).

Anti-EBV EBNA IgG antikor, akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişte rol alır. Hastalık tablosu başladıktan 3-4 hafta sonra yükselir ve yaşam boyu pozitif kalır. İmmünsüpresif hastalarda, antikor titresi bozulabilir (70).

VCA-IgM negatif iken bir EBNA antikor testi pozitifse önceden bir EBV enfeksiyonu geçirilmiş olabilir. VCA-IgG ve EA-D IgG testi de eş zamanlı olarak pozitif saptanmışsa hasta, yakın zamanda EBV enfeksiyonu geçirmiş olabilir. VCA-IgM ve EBNA antikor eş zamanlı pozitif ise hasta EBV reaktivasyonu geçiriyor olabilir (68, 69).

EBV, konaktaki varlığını yaşam boyu devam ettirebilmek için, konağa ait olgunlaşma basamaklarını yönetir. Apoptozu baskılar. T lenfosit cevabını, IL-10 salınımını uyarak azaltmaktadır. Viral DNA, sirküler bir forma dönüşerek B lenfosit bölündükçe replike olabilir ve lenfositlerin immortalizasyonunu sağlar (9).



Şekil 2. EBV antikor cevabı

EA, Early antigen; EBNA, EBV-determined nuclear antigens; VCA, viral kapsid antijen, IgG, immünglobulin G, IgM, immünglobulin M.

2.2.5.8.Klinik tablolar

2.2.5.8.1. Enfeksiyöz Mononükleoz (Primer EBV enfeksiyonu):

Enfeksiyöz mononükleoz tanımlaması, Sprunt ve Evans 1920 yılında EBV'nin en sık rastlanan, primer enfeksiyon tablosu için yapılmıştır (48). EBV'nin primer enfeksiyonları pediatrik popülasyonda özellikle süt çocuğu döneminde genellikle asemptomatik seyretmektedir. Adölesan ve genç erişkinlik döneminde ise daha sık olarak semptomatik seyretmektedir (50). İnkubasyon periyodu erişkin dönemde 30-50 gün, küçük çocuklarda 10-15 gündür (71).

Hastalar genellikle 38 derecenin üzerinde ateş, boğaz ağrısı, halsizlik ile başvururlar. Tonsiller genellikle hipertrofik, eksudatiftir, farinks hiperemiktir. Miyalji, iştahsızlık, karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir (71). Öksürük daha nadir olarak eşlik etmektedir. En sık servikal bölgede olmakla birlikte, her bölgede görülebilen, sert, ağrıya duyarlı, mobil lenfadenopatiler görülür. Büyüklüğü 1 – 4 cm arasında değişmektedir. Hepatomegali, splenomegali ve karaciğer enzimlerinde yükseklik oldukça sık görülmektedir (72). Karaciğer enzimleri, akut enfeksiyon sonrası haftalarca yüksek kalabilmektedir. Splenomegali 2 haftada en yüksek boyutuna ulaşır, zamanla 7-10 gün içerisinde küçülür. Daha nadir olarak hiperbilirubinemi de görülebilmektedir. Bazı hastalarda gövde ve ekstremitelerde maküler, makülopapüler, peteşiyel, ürtikeryal, veya eritema multiforme benzeri olabilen eritematöz döküntüler görülmektedir. Ampisilin veya beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı sonrasında gövdeden başlayıp yayılım gösteren kaşıntılı makülopapüler döküntü oluşabilir, ilaç kesildikten sonra döküntü kendiliğinden kaybolur. Döküntülerin nedeni hipersensitivite olmadığından dolayı hastalık sonrasında bu ilaçlar kullanılabilir (42).

Kan tetkiklerinde atipik lenfositöz bağlı lökositöz, mononükleoz, periferik kan yaymasında downey hücreleri (atipik lenfositler) görülür. Büyük, reaktif lenfositler, morfolojik benzerlikleri nedeniyle sıklıkla monositlerle karıştırılırlar ve mononükleoz terimi kullanılır. Monositler, büyük reaktif lenfositlerle karşılaştırıldığında, genellikle daha ince, dantelli bir kromatin ve küçük granüller ve vakuoller içeren gri bir sitoplazmaya sahiptir (6).

Hastaların yaklaşık yarısında trombositopeni görülmektedir, trombositopeni genellikle dirençli seyretmemektedir. Antitrombosit antikorlara bağlı otoimmün mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir. İnatçı olgularda splenektomi endikasyonu vardır. Çocuk hastalarda enfeksiyöz mononükleoz başka bulgu vermeden, trombositopeni, persistan lenfositoz ve pansitopeni ile ortaya çıkabilmektedir (5). Downey hücresi ve enfeksiyöz mononükleoz tablosu diğer bazı viral etkenlerle birlikte de görülebilmektedir. Bu nedenle EBV enfeksiyonu sonucu gelişen tabloya EBV-ilişkili enfeksiyöz mononükleoz denilmiştir.

Gelişebilecek hematolojik komplikasyonlar arasında otoimmün hemolitik anemi, agranülositoz, aplastik anemi, HLH yer almaktadır. Otoimmün hemolitik anemi, 2-3. haftalarda görülüp, 1-2 ayda kendiliğinden kaybolur. Tedavide steroidler faydalı olabilir (73, 74).

Enfeksiyöz mononükleozun nadir görülen komplikasyonlarından biri de splenik rüptürdür. Sol omuza vuran ağrı şikayeti olur. Palpasyonda sol hipokondriumda hassasiyet meydana gelir. Hiçbir bulgu olmaksızın ani şok tablosu da gelişebilir. Acil kan transfüzyonu ve genellikle splenektomi gerektirmektedir. Bu nedenle bu hastaların muayenesinde oldukça dikkatli olunması gerekir (42, 75). Serebellit, ensefalit, aseptik menenjit, meningoensefalit, Bell paralizi, Guillain-Barre sendromu, transvers myelit gibi nörolojik komplikasyonlar enfeksiyöz mononükleozda nadiren görülebilir. Prognozu genelde iyidir. Ayrıca nadiren atipik pnömoniye klinik ve radyolojik olarak benzerlik gösteren pnömoni görülebilir.

2.2.5.8.2. Latent Enfeksiyon

Primer enfeksiyonu sonrasında klinik iyileşme olması rağmen EBV ile enfekte B hücrelerinin, hücresel ve humoral immün yanıttan kaçarak virüsün latent kalabilmesi ile oluşan aşamadır (68). Latent viral genler, EBNA antijenleri etkisiyle aktive olmaktadır. Latent membran proteinleri, B hücrelerinin immortalizasyonunda rol alır.

2.2.5.8.3. Reaktivasyon

B hücrelerinde latent kalan virüsün, tekrar litik siklusa girmesiyle EBV enfeksiyonu reaktivasyonu meydana gelir. Tetikleyici mekanizması tam bilinmemektedir. Litik viral proteinlerin artması ile immün sistem baskılanır, EA ve

VCA üretimiyle viral replikasyon başlar litik siklusa girilir (68). EBV reaktivasyonunda ağız mukazasında virüs saptanmaktadır. Bunun oranı immünsüpresiflerde daha yüksektir (8).

2.2.5.8.4. Kronik aktif (persistan enfeksiyon) enfeksiyon

Kronik aktif EBV enfeksiyonu, patogenezi tam belli olmayan, önemli malignitelere ilerleyebilme potansiyeli yüksek olan, EBV replikasyonunun baskılanamamış halidir (76). EA ve VCA'ya karşı gelişen antikör seviyeleri yüksek düzeydedir replikasyon baskılanamamış olan ve latent döneme geçememiş olan bu hastalıkta EBNA antikoru saptanamayacak kadar düşük düzeydedir (76). Enfeksiyöz mononükleozu takiben gelişen subfebril ateş, myalji, baş ağrısı, kronik yorgunluk, hepatosplenomegali, ciltte hipersensivite mevcuttur (77).

2.2.5.8.5. EBV'ye Bağlı Hemofagositik Lenfositosis

EBV ile enfekte olmuş olan lenfositlerin IFN-gama ve TNF- α salınımını arttırmasıyla makrofaj aktivasyonu gerçekleşir (78). Belirgin hemofagositoz ve yaygın histiyosit proliferasyonu ile seyreden hemofagositik sendromda yaygın LAP, hepatosplenomegali, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve genellikle pansitopeni gelişir (79, 80). Sekonder HLH denilen bu tablonun EBV dışında, başka enfeksiyonlar, ilaçlar, kollajen doku hastalıkları gibi birçok sebebi vardır. EBV enfektif nedenler arasında en sık görülenlerden biridir (74). EBV'ye bağlı HLH, mortalitesi yüksek bir tablodur. Ancak prognozu otozomal resesif geçişli bir hastalık olan primer HLH'den iyidir (81).

2.2.5.8.6. Klasik Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma daha çok genç erişkinlerde görülen, genellikle servikal lenf nodlarını tutan, malign lenfoma grubunda kabul edilen bir hastalıktır (82). Karakteristik özelliği, EBV enfeksiyonun tip 2 latensini gösteren Reed-Sternberg (RS) hücreleridir (83). EBV ile enfekte RS hücreleri EBER, EBNA1, LMP1 ve LMP2 ekspresyonu gösterir, ancak EBNA-2, viral kapsid antijen (VCA) veya early antijen (EA) ekspresyonu olmaz. Bu tip ekspresyon paterni EBV' nin tip 2 latensidir (84, 85). Hodgkin lenfoma, histopatolojik olarak 4 gruba ayrılmaktadır; nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten fakir, lenfositten zengin tip . EBV DNA pozitifliği,

histopatolojik alt tiplere göre farklılık göstermektedir. Nodüler sklerozan tip ve mikst sellüler tipte sıklıkla EBV pozitifdir (84). Her ne kadar biyopsi örneklerinde viral genomun saptanması ve serolojik çalışmalar, EBV ile hodgkin lenfoma arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olsa da, virüsün hastalığın gelişmesindeki rolünün tartışmalı olduğunu söyleyen kaynaklar vardır (82, 86).

2.2.5.8.7. Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfoma (BL), immortalizasyon yeteneği kazanmış, yuvarlak nükleuslu, yoğun sitoplazmalı B hücreleri ile karakterize, endemik, sporadik ve immün yetmezlik ile ilişkili varyantları olan bir malignitedir (87). Patogeneizde c-MYC onkogeninin ağır ve hafif zincir bölgelerindeki anormal translokasyona sekonder gelişen hücre proliferasyonu rol oynamaktadır (54, 80). EBNA-1 ile EBER'in onkojenik potansiyelinin etkisiyle lenfomaya sebep olabileceği düşünülmektedir (88). Tümör, çok sayıda apoptotik tümör hücrelerini sindirmiş makrofajları içerdiğinden ötürü, tipik görünümüne “yıldızlı gökyüzü paterni” denir (87). BL'nın insanlarda en hızlı büyüme gösteren tümör olması sebebiyle bu hastalarda halsizlik, solukluk, cilt-mukoza kanamaları, kemik ağrıları, bisitopeni, pansitopeni, ateş gibi belirtiler, oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır (89). Endemik form BL, Afrika kıtasında, ekvatorial kuşakta ve sıtma hiperendemisinin olduğu bölgelerde yaygın olup, dünyanın diğer bölgelerinde insidansı düşüktür ve %95'inden fazlası EBV ile ilişkilidir. Sporadik form coğrafi özellik göstermez, %15-30 civarında EBV pozitifliği mevcuttur (54, 55, 90). Sporadik ve immün yetmezlik ilişkili BL daha sık abdominal tutulum yapmakta, endemik BL ise tipik olarak çene bölgesinde görülmektedir. Ancak endemik BL nadir de olsa abdominal bölgede de tutulum yapabilmektedir (91).

2.2.5.8.8. Nazofaringeal Karsinom

Nazofaringeal karsinomun histopatolojik olarak 3 alt tipi mevcuttur: Tip1 keratinize (iyi differansiye); Tip 2 nonkeratinize iyi differansiye; Tip 3 indifferansiye (kötü diferansiye) (48). İndifferansiye formun tamamında klonal EBV mevcuttur (54). Nazofaringeal karsinomun pre-malign lezyonlarında EBV'ün LMP1 proteini vardır. LMP1 proteini B hücrelerine migrasyon özelliği kazandırır, invazyon ve metastazda rol alır (48).

Nazofarengeal karsinom gelişen hastalarda, sıklıkla EBV spesifik antijenlerine karşı IgA antikorları oluşur. Nazofaringeal karsinomun endemik olduğu bölgelerdeki hastalarda, özellikle EBV-VCA ve EA antijenlerine özgü IgA antikorlarının titrelerinin yükseldiği görülmüştür ve tarama amaçlı kullanılabilir (86). IgA titresinin yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir (54). Ancak son yıllarda serolojik belirteçler yerine EBV-DNA tetkikiğinin kullanılmasını öneren yayınlar mevcuttur (92).

2.2.5.8.9. Transplantasyon Sonrası Lenfoproliferatif Hastalık

Posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalık, tek bir hastalık tablosu değildir, daha çok B hücreleri olmak üzere, B veya T hücrelerinin kontrolsüz çoğaldığı heterojen bir tablodur. Lenfoid kitle sık görülür (93). Erken dönemde görülen poliklonal B hücre hiperplazisi, lenfoma geliştikten sonra monoklonal polimorfik B hücreli lenfomaya dönüşür. Genellikle progresyonu kötüdür (94).

Çeşitli sebeple immünsupresif tedavi alan kemik iliği, kalp, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda posttransplantasyon döneminde lenfoproliferatif hastalık sıklığı oldukça yüksektir (76). Lezyonlarda viral antijenlerin ve genomun gösterilmesi, EBV primer enfeksiyonu veya reaktivasyonunun varlığı, EBV'nin etyolojideki önemini vurgulamaktadır (95, 96). Karaciğer, kalp, ince barsak gibi organların nakli, CMV enfeksiyonu, alıcıda uzun süreli ciddi T hücre azlığı, alıcının EBV seronegatif iken vericinin EBV seronegatif pozitif olması, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık için risk faktörüdür (97).

2.2.5.8.10. X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom(Duncan hastalığı)

X kromozomunda "SAP" denilen, SLAM (signalling lymphocyte activation molecule) ilişkili proteini sentezleyen gendeki mutasyon sonucu oluşan immün yetmezlik tablosudur. İlk olarak enfeksiyöz mononukleoz sonrası tekrarlayan erken çocuk ölümlerinin görüldüğü Duncan ailesinde tanımlanmıştır (98). Kontrolsüz lenfoproliferasyon ve EBV'ye karşı etkisi olmayan T ve NK hücreleri ile karakterizedir (99). Kontrolsüz B ve T lenfosit üretimine ve sitokin salınımına bağlı olarak fulminan hepatit, sarılık, hemofagositik sendrom oluşur. Prognozu kötüdür. Sağ kalan hastalarda sonrasında progresif hipogammaglobulinemi veya B hücreli lenfoma

görülür (99). Tedavide etopositin faydalı olduğunu öne süren görüşler olduğu gibi, transplantasyon ve gen tedavisi öneren görüşler de mevcuttur (100, 101).

2.2.5.8.11. HIV ilişkili Lenfoproliferatif Hastalık

AIDS hastalarında progresif immünsupresyon olması sebebiyle, EBV enfeksiyonu persistan seyretmektedir. AIDS hastalarında, EBV ilişkili önemli bir tablo, lenfositik interstisiyel pnömonidir. PAAC grafide retikülonodüler görüntü oluşur. Biyopside yaygın plazmasitoid hücre infiltrasyonları mevcuttur. Lezyonlarda EBV DNA saptanabilir (102). Jeneralize LAP, parotitis mevcuttur. Dispne olur. Tedavide asiklovir denenmektedir (76). Bir diğer tablo, oral hairy lökoplakidir, oral epitelyumda EBV replikasyonu mevcut olan, özellikle dil sınırında beyaz yamalar şeklinde görülen lezyonlar mevcuttur (103). Asiklovirden fayda görür (104). AIDS li hastalarda EBV ilişkili en sık görülen tablo, nonhodgkin lenfomadır. B hücre kökenlidir ve agresif seyirlidir. Tümörde EBV DNA saptanabilir (105).

Bahsedilen tablolar dışında EBV'nin T hücre lenfomaları, mide karsinomu, meme karsinomu, lenfoid granülomatozis gibi birçok malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

2.2.5.9. Tedavi ve Koruma

Enfeksiyöz mononükleozda tedavi, destek tedavidir. Semptomatik tedavi ile takip yapılmalıdır. Olası komplikasyonlara yönelik önlemler alınmalıdır. İmmünsuprese hastalarda ise immünsupresif tedavi azaltılması veya kesilmesi, asiklovir gibi antiviral ajanlar, intravenöz immunglobulin, anti-B monoklonal antikorlar gibi tedavi yöntemleri denenmektedir (5). Hava yolu tıkanıklığı yapacak şekilde hızlı ilerleyen vakalarda, trombositopenide, otoimmün hemolitik anemi gibi komplikasyonlarda kortikosteroid önerilebilir (106).

EBV'ye karşı aşı çalışmaları devam etmektedir. EBV zarf glikoproteini gp340 aşı çalışmalarında kullanılmaktadır. Aşı ile birlikte, malignitelerin sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2010 - Aralık 2021 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Çocuk Enfeksiyon polikliniklerinde takip edilen, EBV enfeksiyonu serolojik olarak gösterilmiş hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Hastaların dosya bilgilerine Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınarak ulaşıldı (Etik kurul no: 2020/289)(Ek 1).

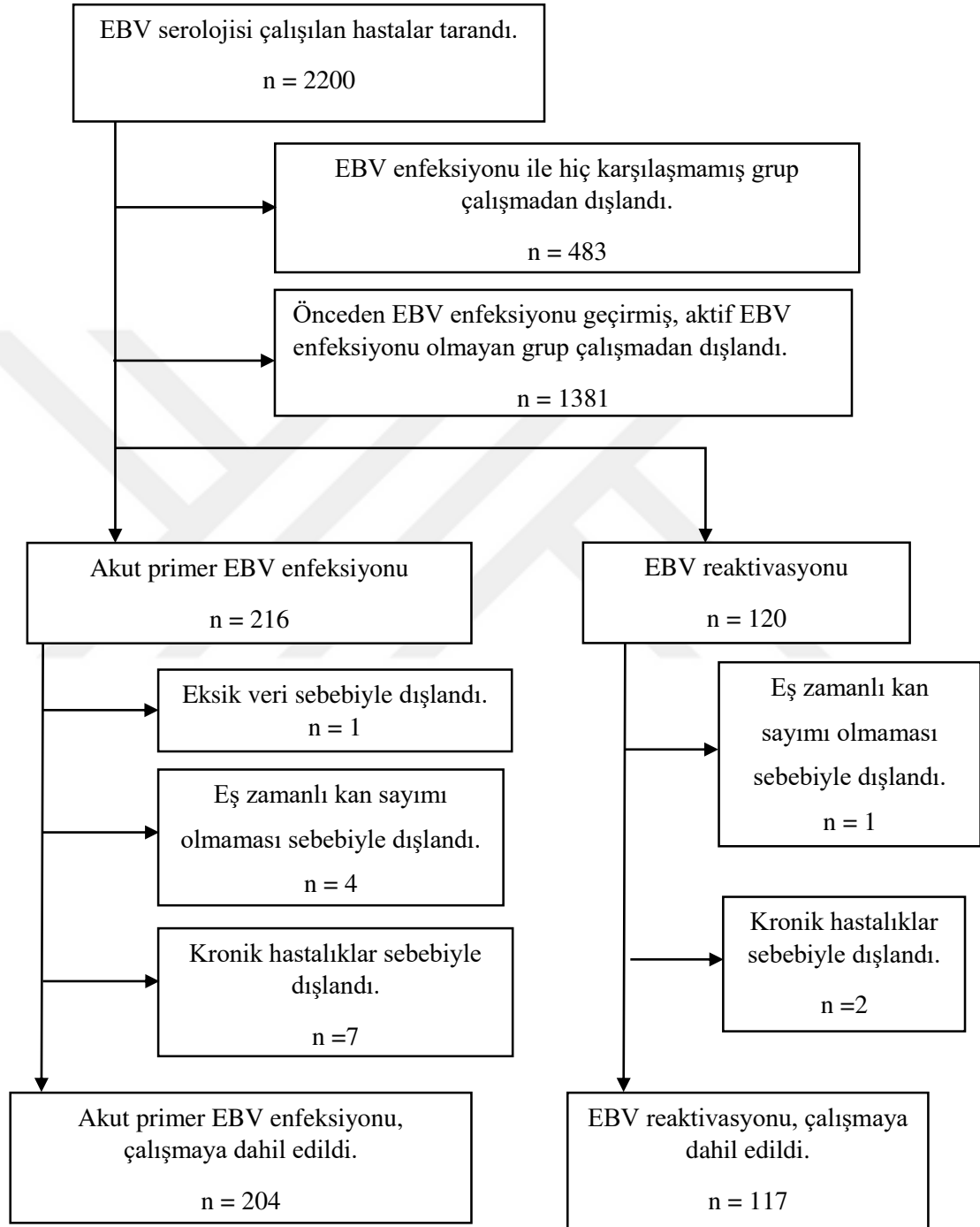
T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2010 – Aralık 2021 tarihleri arasında çocuk polikliniklerinde çeşitli sebeplerle EBV serolojisi değerlendirilmiş 2200 hasta tarandı (Tablo 5). EBV serolojisinde bakılan tüm parametreleri negatif olan 483 tane hasta, daha önce hiç EBV ile karşılaşmamış grup olarak çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 1717 hastanın 1381 tanesinin EBV enfeksiyonunu daha önce geçirdiğinin saptanması sebebiyle çalışmadan dışlandı.

Geriye kalan 336 hastanın 216 tanesi primer EBV enfeksiyonu geçirmekte idi. Bu hastalardan 4 tanesi eş zamanlı kan sayımı olmaması sebebiyle çalışmadan dışlandı. 1 hasta eksik dosya bilgisi sebebiyle çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 211 hastanın 7 tanesi eş zamanlı süregelen kronik hastalıkları sebebiyle çalışma sonuçlarını yanlış etkileyebileceğinden ötürü çalışmadan dışlandı. Bu 7 hastanın 2 tanesi biliyer atrezi sebebiyle opere olmuş, immunsupresan ilaç kullanan hastalar idi. 1 tanesi konjenital nötrojeni tanısı ile takipli olan, G-CSF tedavisi alan bir hasta idi. 1 tanesi hipokomplementemik ürtikeryal vaskulit, minimal change hastalığı tanıları ile immunsupresan tedavi almaktaydı. Diğer 1 tanesi tirozinemi sebebiyle karaciğer nakli olmuştu, immunsupresan tedavi almaktaydı. Diğer 1 tanesi kronik immün trombositopeni ile takipliydi. 1 tanesi medulloblastom tanısıyla izlenmekte idi. Geriye kalan 204 hasta primer akut enfeksiyon grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

341 hastanın 120 tanesinde EBV reaktivasyonu saptandı. Bu hastalardan 1 tanesi eş zamanlı kan sayımı olmaması sebebiyle, 2 tanesi eşlik eden kronik hastalıkları sebebiyle çalışmadan dışlandı. Bu hastalardan biri üreterovezikal darlık sebebiyle nörojen mesane, kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olan, hemodiyaliz ile takipli bir hastaydı. Diğer 1 tanesi sakrokoksigeal teratom, yolk sac tümör tanılarıyla tedavi

alan, sonrasında akut myeloid lösemi gelişmiş bir hasta idi. Geriye kalan 117 hasta, reaktivasyon grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Tablo 5. Tarama sonuçlarının sayısal dağılımı



Çalışmaya dahil edilen 321 hasta, serolojik parametrelerine göre sınıflandırıldı. EBV primer enfeksiyon geçirmekte olan hastalar Grup 1 olarak isimlendirildi (bu gruptaki hastaların Anti VCA-IgM antikoru pozitif olup, Anti-EBNA antikoru negatiftir). Grup 1 olarak adlandırılan hastalar, yapılan kan tetkiklerinde hematolojik bir bulgu içerip içermemesine göre Grup 1a ve Grup 1b olarak adlandırıldı. Herhangi bir hematolojik bulgusu olmayan, EBV primer enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar Grup 1a olarak, tanımlı hematolojik bulgulardan en az birini içeren ve EBV primer enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar Grup 1b olarak adlandırıldı.

Anti VCA-IgM antikoru ve EBNA antikoru aynı anda pozitif olan hastalar, reaktivasyon dönemi olarak kabul edildi. Reaktivasyon dönemindeki hastalar Grup 2 olarak adlandırıldı. Reaktivasyon döneminde olup, bakılan kan tetkiklerinde herhangi bir bulgusu olmayan hastalar Grup 2a, hematolojik bulgu gösterenler Grup 2b olarak adlandırıldı (69).

- Grup 1a: Primer EBV enfeksiyonu geçirmekte olan, hematolojik bulgusu olmayan hastalar: Anti VCA-IgM + , Anti-EBNA IgG - , Anti VCA IgG +/- , Anti-EA IgG +/- ve eş zamanlı kan tahlilinde tanımlı hematolojik bulgulardan herhangi biri yok.
- Grup 1b: Primer EBV enfeksiyonu geçirmekte olan, hematolojik bulgusu olan hastalar: Anti VCA-IgM + , Anti-EBNA IgG - , Anti VCA IgG +/- , Anti-EA IgG +/- ve eş zamanlı kan tahlilinde tanımlı hematolojik bulgulardan en az 1 tanesi mevcut.
- Grup 2a: Reaktivasyon döneminde EBV enfeksiyonu geçirmekte olan, hematolojik bulgusu olmayan hastalar: Anti VCA-IgM + , Anti-EBNA + , Anti VCA IgG +/- , Anti-EA IgG +/- ve eş zamanlı kan tahlilinde tanımlı hematolojik bulgulardan herhangi biri yok.
- Grup 2b: Reaktivasyon döneminde EBV enfeksiyonu geçirmekte olan, hematolojik bulgusu olan hastalar: Anti VCA-IgM + , Anti-EBNA + , Anti VCA IgG +/- , Anti-EA IgG +/- ve eş zamanlı kan tahlilinde tanımlı hematolojik bulgulardan en az 1 tanesi mevcut.

Çalışmaya dahil edilen hastaların EBV serolojisi ile eş zamanlı bakılan hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Hastaların gruplama kriteri olan hematolojik bulgular şu şekilde tanımlandı:

- Anemi
- Trombositopeni
- Lökositoz
- Lökopeni
- Nötropeni
- Lenfopeni
- Lenfositoz
- Monositoz

Hemoglobin, total beyaz küre, absolü lenfosit ve absolü nötrofil için yine yaşa göre belirlenmiş normal aralık değerleri sınır kabul edildi (Tablo 6, 7) (11). Trombositopeni sınırı olarak 150000/mm³ kabul edildi. Absolü monosit sayısının yaşa göre belirlenmiş ortalamasının üstü monositoz olarak kabul edildi (11).

Tablo 6. Yaş grubuna göre kırmızı kan hücrelerinin normal değerleri

Age	Hemoglobin (g/dl)		Hematocrit (%)		Red cell count (10 ¹² /l)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		Reticulocytes	
	Mean	22 SD	Mean	22 SD	Mean	22 SD	Mean	22 SD	Mean	22 SD	Mean	22 SD	Mean	22 SD
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30	3.2	1.8
1–3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29	3.0	1.5
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28	0.5	0.1
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28	0.5	0.2
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29	0.8	0.4
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29	1.6	0.9
3–6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30	0.7	0.4
0.5–2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30	1.0	0.2
2–6 years	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31	1.0	0.2
6–12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31	1.0	0.2
12–18 Years														
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31	1.0	0.2
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31	1.0	0.2
18–49 Years														
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2

Tablo 7. Yaş grubuna göre lökositlerin normal aralığı

Age	Total leukocytes		Neutrophils			Lymphocytes			Monocytes		Eosinophils	
	Mean	(Range)	Mean	(Range)	%	Mean	Range	%	Mean	%	Mean	%
Birth	18.1	(9.0–30.0)	11.0	(6.0–26.0)	61	5.5	(2.0–11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 hs	22.8	(13.0–38.0)	15.5	(6.0–28.0)	68	5.5	(2.0–11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 h	18.9	(9.4–34.0)	11.5	(5.0–21.0)	61	5.8	(2.0–11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 week	12.2	(5.0–21.0)	5.5	(1.5–10.0)	45	5.0	(2.0–17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 weeks	11.4	(5.0–20.0)	4.5	(1.0–9.5)	40	5.5	(2.0–17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 month	10.8	(5.0–19.5)	3.8	(1.0–9.0)	35	6.0	(2.5–16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 months	11.9	(6.0–17.5)	3.8	(1.0–8.5)	32	7.3	(4.0–13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 year	11.4	(6.0–17.5)	3.5	(1.5–8.5)	31	7.0	(4.0–10.5)	61	0.6	5	0.3	3
2 years	10.6	(6.0–17.0)	3.5	(1.5–8.5)	33	6.3	(3.0–9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 years	9.1	(5.5–15.5)	3.8	(1.5–8.5)	42	4.5	(2.0–8.0)	50	0.5	5	0.3	3
6 years	8.5	(5.0–14.5)	4.3	(1.5–8.0)	51	3.5	(1.5–7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 years	8.3	(4.5–13.5)	4.4	(1.5–8.0)	53	3.3	(1.5–6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 years	8.1	(4.5–13.5)	4.4	(1.8–8.0)	54	3.1	(1.5–6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 years	7.8	(4.5–13.0)	4.4	(1.8–8.0)	57	2.8	(1.2–5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 years	7.4	(4.5–11.0)	4.4	(1.8–7.7)	59	2.5	(1.0–4.8)	34	0.3	4	0.2	3

^aNumbers of leukocytes are in thousands per mm³, ranges are estimates of 95% confidence limits and percentages refer to differential counts. Neutrophils include band cells at all ages and a small number of metamyelocytes and myelocytes in the first few days of life.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, muayene bulguları, laboratuvar ve ultrasonografik bulguları, izlem sırasında gelişen komplikasyonları, tedavileri, eşlik eden kronik hastalıkları incelendi. Hastaların dosyalarından ve sistem kayıtlarından elde edilen bilgiler standart bir olgu veri formuna kaydedildi. Forma sırası ile, hastaların adı soyadı, dosya numarası, doğum tarihi, başvuru tarihi, yaşı, cinsiyeti, EBV serolojik tanısı, hasta grubu, başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, ek hastalıkları, laboratuvar bulguları ve ultrason sonuçları kaydedildi. (Şekil 3)

Şekil 3. Olgu veri formu

Hastanın; Adı, Soyadı:

Dosya Numarası:

Doğum Tarihi:

Tetkik Tarihi:

Yaşı:

Yaş grubu: ☐ 0 – 4 yaş ☐ 4 – 18 yaş

Cinsiyeti: ☐ Erkek ☐ Kız

EBV Serolojik Tanısı: ☐ Primer enfeksiyon ☐ Reaktivasyon

Hasta Grubu: ☐ Grup 1a - Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok

☐ Grup 1b - Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

☐ Grup 2a – Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok

☐ Grup 2b – Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Başvuru şikayetleri:

Ateş: ☐ Yok ☐ Var

Öksürük: ☐ Yok ☐ Var

Ele gelen lenf bezi: ☐ Yok ☐ Var

Boğaz ağrısı: ☐ Yok ☐ Var

Baş ağrısı: ☐ Yok ☐ Var

Miyalji: ☐ Yok ☐ Var

Artralji: ☐ Yok ☐ Var

Halsizlik: ☐ Yok ☐ Var

Karın ağrısı: ☐ Yok ☐ Var

Döküntü: ☐ Yok ☐ Var

Kusma: ☐ Yok ☐ Var

İshal: ☐ Yok ☐ Var

Şekil 3, devamı:

Fizik muayene: Lenfadenopati: ☐yok ☐ <1 cm ☐ >1 cm
Döküntü: ☐yok ☐var
Eksudatif tonsillit: ☐yok ☐var
Farenjit: ☐yok ☐var
Hepatomegali: ☐yok ☐var
Splenomegali: ☐yok ☐var

Ek hastalık:

Laboratuvar: Anemi: ☐yok ☐var
Trombositopeni: ☐yok ☐var
Lökopeni: ☐yok ☐var
Lökositoz: ☐yok ☐var
Lenfositoz: ☐yok ☐var
Monositoz: ☐yok ☐var
Lenfopeni: ☐yok ☐var
Nötropeni: ☐yok ☐var

AST, ALT yüksekliği: ☐yok ☐var ☐bakılmamış
Hiperbilirubinemi: ☐yok ☐var ☐bakılmamış
LDH yüksekliği: ☐yok ☐var ☐bakılmamış
CRP yüksekliği: ☐yok ☐var ☐bakılmamış
PRC pozitifliği: ☐yok ☐var ☐bakılmamış
Sedimentasyon yüksekliği: ☐yok ☐var ☐bakılmamış

Abdomen USG: ☐Yok ☐Bulgu yok ☐Hepatomegali ☐Splenomegali ☐Hepatosplenomegali

Yüzeyel USG: ☐Yok ☐Bulgu yok ☐1-2 cm arası ☐2-5 cm arası ☐ >5 cm

PY: ☐Bulgu yok ☐Lenfositoz ☐Monositoz ☐Lenfomonositoz ☐Diğer

EBV PCR: ☐Bakılmamış ☐Negatif ☐Pozitif

Başvuru yakınmaları ateş, öksürük, vücutta ele gelen lenf bezi, boğaz ağrısı, baş ağrısı, myalji, artralji, halsizlik, karın ağrısı, döküntü, kusma, ishal olup olmamasına göre not edildi. Fizik muayene bulguları mikro veya makro lenfadenopati, döküntü, eksudatif tonsillit, farenjit, hepatomegali, splenomegali, periorbital ödem olup olmamasına göre forma kaydedildi. Fizik muayeneyi yapan doktorun notlarında 1 cm den küçük tanımlanmış olan lenfadenopatiler mikro lenfadenopati olarak kabul edildi.

Laboratuvar tetkikleri olarak hemoglobin, trombosit, lökosit değerleri, absolü lenfosit, nötrofil ve monosit sayıları, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), total bilirubin, direkt bilirubin değerleri, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PRC), sedimentasyon, EBV VCA-IgM, EBV VCA-IgG, Anti-EA IgG, EBV EBNA-IgM, EBV PCR sonuçları kaydedildi.

Radyolojik olarak, eğer bakılmış ise, abdominal USG de hepatomegali, splenomegali, hepatosplenomegali varlığı kaydedildi. Boyun ve/veya yüzeyel USG’de lenfadenopati varsa, boyutuna göre 1 cm’den küçük, 1-2 cm, 2-5 cm ve >5 cm olarak sınıflandırıldı.

Periferik yayma bulguları; bulgu olmaması, lenfositoz, monositoz, lenfomonositoz, ve diğer(trombositopeni, blast, nötropeni vb.) olarak kodlandı. Dosya bilgilerindeki hekim notlarına göre veri formuna işlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet verileri, klinik yakınmaları, fizik muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, ultrasonografik verileri primer enfeksiyon ve reaktivasyon grupları arasında, ayrıca hematolojik bulgularına göre oluşturulan gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon ve reaktivasyon grupları arasında da karşılaştırma yapıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

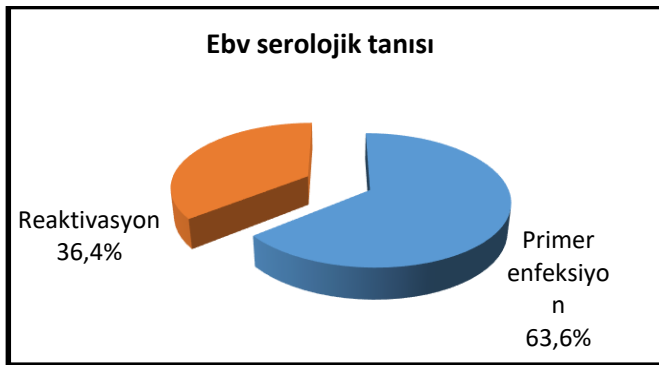
4. BULGULAR

Taranan 2200 hastanın; %22'si EBV enfeksiyonu ile karşılaşmamış, %62.7'si EBV enfeksiyonunu daha önce geçirmiş, %9.8'i akut primer EBV enfeksiyonu geçirmekte, %5.5'i EBV reaktivasyonu döneminde idi.

Çalışmaya, yaşları 0.29 ile 17.45 yaş arasında değişmekte olan, 191'i (%59.5) erkek ve 130'u (%40.5) kız olmak üzere toplam 321 hasta çocuk dahil edildi. Yaş ortalaması 5.87 ± 3.70 yıl, medyan yaş 5.25 yıl idi. Hastaların %63.6'sı 4 – 18 yaş grubunda iken, %36.4'ü 0 – 4 yaş grubunda idi. %59.5'i erkek, %40.5'i kız idi.

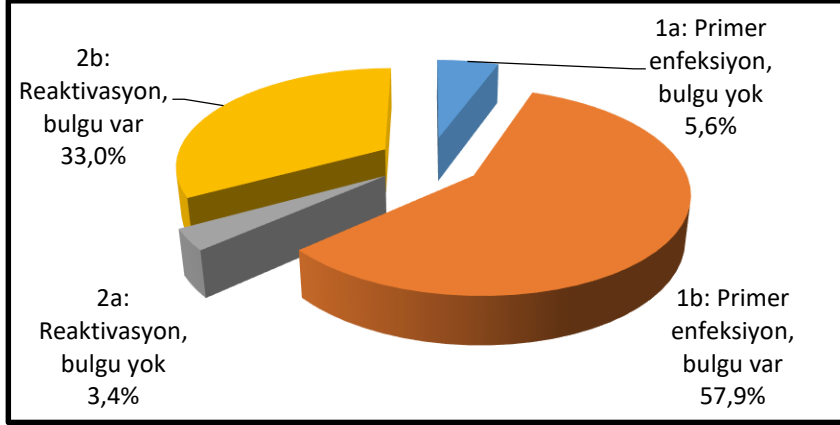
Tablo 8. Çocuklara ilişkin tanımlayıcı bilgilerin dağılımları

		n	%
Yaş	0 – 4 yaş	117	36,4
	4 – 18 yaş	204	63,6
Cinsiyet	Erkek	191	59,5
	Kız	130	40,5
Ebv serolojik tanısı	Primer enfeksiyon	204	63,6
	Reaktivasyon	117	36,4
Grup	1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok	18	5,6
	1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var	186	57,9
	2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok	11	3,4
	2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var	106	33



Şekil 4. EBV serolojik tanısının dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %63.6'sının EBV serolojisine göre tanısı EBV primer enfeksiyonu, %36.4'ünün EBV reaktivasyonu idi.



Şekil 5. Hasta gruplarının dağılımı

Hastaların %57.9’unda EBV primer enfeksiyonu mevcut ve eş zamanlı yapılan kan tetkiklerinde hematolojik bulgular varken, %5.6’sında EBV primer enfeksiyonu mevcut ancak hematolojik bulgular yok idi. %33’ünde EBV reaktivasyonu mevcut olup ve eş zamanlı hematolojik bulgular varken, %3.4’ünde EBV reaktivasyonu varken, hematolojik bulgular yok idi. Primer enfeksiyon grubunun %91.1’inde, reaktivasyon grubunun %90.6’sında eş zamanlı hematolojik bulgular vardı.

Tablo 9. Grupların yaş ortalamaları

Grup	Ort±SS	Median
Primer enfeksiyon	5,57±3,26	5,26
Reaktivasyon	6,37±4,31	5,18
1a	5,39±3,25	4,9
1b	5,59±3,27	5,3
2a	7,13±4,66	6,7
2b	6,29±4,29	5,2
0 – 4 yaş	2,49±1,34	2,3
4 – 18 yaş	7,8±3,19	6,9
Erkek	5,47±3,45	5,2
Kız	6,45±3,98	5,9
Total	5,87±3,7	5,3

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Primer enfeksiyon grubunun yaş ortalaması 5.57 ± 3.26 (median yaş: 5.26), bu gruptaki hastaların %60.8'i erkek, %39.2'si kız idi. Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunun yaş ortalaması 5.59 ± 3.27 (median yaş: 5.3), bu gruptaki hastaların %59.7'si erkek, %40.3'ü kız idi.

Reaktivasyon grubunun yaş ortalaması 6.37 ± 4.31 (median yaş: 5.18), bu gruptaki hastaların %52.3 erkek %42.7'si kız idi. Hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubunun yaş ortalaması 6.29 ± 4.29 (median yaş: 5.2), bu gruptaki hastaların %57.5'i erkek, %42.5'i kız idi.

Tablo 10. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

	Primer enfeksiyon (n = 204)	Reaktivasyon (n = 117)	p
	n (%)	n (%)	
0 – 4 yaş	78 (%38.2)	39 (%33.3)	0,380
4 – 18 yaş	126 (%61.8)	78 (%66.7)	
Erkek	124 (%60.8)	67 (%57.3)	0,536
Kız	80 (%39.2)	50 (%42.7)	

Ki-kare test

Tablo 11. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları

		1a (n=18)	1b (n=186)	2a (n=11)	2b (n=106)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş	0 – 4 yaş	8 (%44,4)	70 (%37,6)	3 (%27,3)	36 (%34,0)	0,731
	4 – 18 yaş	10 (%55,6)	116 (%62,4)	8 (%72,7)	70 (%66,0)	
Cinsiyet	Erkek	13 (%72,2)	111 (%59,7)	6 (%54,5)	61 (%57,5)	0,684
	Kız	5 (%27,8)	75 (%40,3)	5 (%45,5)	45 (%42,5)	

Ki-kare test

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Belirlenen hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 12. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının klinik yakınmalarının ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi

		Primer enfeksiyon	Reaktivasyon	
		(n=204)	(n=117)	
Klinik Yakınmalar		n (%)	n (%)	p
Ateş		144(%70,5)	90 (%76,9)	¹ 0,219
Öksürük		60 (%29,4)	37 (%31,6)	¹ 0,678
Ele gelen lenf bezi		128 (%62,7)	75 (%64,1)	¹ 0,808
Boğaz ağrısı		144 (%70,5)	77 (%65,8)	¹ 0,374
Baş ağrısı		13 (%6,4)	2 (%1,7)	² 0,103
Myalji		22 (%10,8)	9 (%7,7)	² 0,480
Artralji		9 (%4,4)	1 (%0,9)	³ 0,100
Halsizlik		115 (%56,3)	44 (%37,6)	¹ 0,001*
Karın ağrısı		43 (%21,1)	12 (%10,3)	² 0,020*
Döküntü		15 (%7,4)	14 (%12,0)	² 0,236
Kusma		27 (%13,2)	11 (%9,4)	² 0,399
İshal		15 (%7,4)	3 (%2,6)	² 0,123
Fizik Muayene Bulguları				
Lenfadenopati	<1 cm	33 (%16,2)	20 (%17,1)	¹ 0,863
	>1cm	111 (%54,4)	60 (%51,3)	
Döküntü		15 (%7,3)	12 (%10,3)	² 0,488
Eksudatif tonsilit		104 (%51)	38 (%32,5)	¹ 0,001*
Farenjit		91 (%44,6)	28 (%23,9)	¹ 0,000*
Hepatomegali		57 (%27,9)	25 (%21,4)	¹ 0,194
Splenomegali		57 (%27,9)	25 (%21,4)	¹ 0,194
Hepatosplenomegali		40 (%19,6)	20 (%17,1)	¹ 0,578
Periorbital ödem		12 (%5,8)	1(%0,9)	³ 0,036*

¹Ki-kare test

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Fisher's Exact test

*p<0.05

Primer enfeksiyon grubunda başvuru yakınmalarında halsizlik ve karın ağrısı görülme oranları, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p=0.001, p=0.020; p<0.05). Primer enfeksiyon grubunda fizik muayenede eksudatif tonsillit, farenjit ve periorbital ödem görülme oranı, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p=0.001, p=0.000, p=0.036; p<0.05). Hasta grupları arasınds diğer klinik yakınmaların ve fizik muayene bulgularının görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 13. 1a ve 1b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi

	1a (n=18)	1b (n=186)	
Klinik Yakınmalar	n (%)	n (%)	p
Ateş	11 (%61,1)	133 (%71,5)	¹ 0,514
Öksürük	6 (%33,3)	54 (%29)	¹ 0,911
Ele gelen lenf bezi	12 (%66,7)	116 (%62,4)	¹ 0,916
Boğaz ağrısı	10 (%55,6)	134 (%72)	¹ 0,232
Baş ağrısı	2 (%11,1)	11 (%5,9)	² 0,321
Myalji	2 (%11,1)	20 (%10,8)	² 1,000
Artralji	0 (%0)	9 (%4,8)	² 1,000
Halsizlik	8 (%44,4)	107 (%57,5)	¹ 0,412
Karın ağrısı	1 (%5,6)	42 (%22,6)	² 0,129
Döküntü	1 (%5,6)	14 (%7,5)	² 1,000
Kusma	0 (%0)	27 (%14,5)	² 0,138
İshal	2 (%11,1)	13 (%7)	² 0,627
Fizik Muayene Bulguları			
Lenfadenopati <1 cm	3 (%16,7)	30 (%16,1)	² 0,441
>1cm	12 (%66,7)	99 (%53,2)	
Döküntü	1 (%5,6)	14 (%7,5)	² 1,000
Eksudatif tonsilit	9 (%50)	95 (%51,1)	¹ 1,000
Farenjit	8 (%44,4)	83 (%44,6)	¹ 1,000
Hepatomegali	2 (%11,1)	55 (%29,6)	¹ 0,164
Splenomegali	4 (%22,2)	53 (%28,5)	¹ 0,771
Hepatosplenomegali	2 (%11,1)	38 (%20,4)	² 0,535
Periorbital ödem	0 (%0)	12 (%6,5)	² 0,606

¹Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact Test

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

EBV primer enfeksiyon geçirmekte olan ve hematolojik bulgu varlığına göre gruplandırılmış iki hasta grupları arasında klinik yakınmaların ve fizik muayene bulgularının görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 14. 2a ve 2b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi

		2a (n=11)	2b (n=106)	
Klinik Yakınmalar		n (%)	n (%)	p
Ateş		9 (%81,8)	81 (%76,4)	1,000
Öksürük		5 (%45,5)	32 (%30,2)	0,321
Ele gelen lenf bezi		8 (%72,7)	67 (%63,2)	0,744
Boğaz ağrısı		9 (%81,8)	68 (%64,2)	0,327
Baş ağrısı		0 (%0)	2 (%1,9)	1,000
Myalji		1 (%9,1)	8 (%7,5)	1,000
Artralji		0 (%0)	1 (%0,9)	1,000
Halsizlik		4 (%36,4)	40 (%37,7)	1,000
Karın ağrısı		0 (%0)	12 (%11,3)	0,601
Döküntü		0 (%0)	14 (%13,2)	0,356
Kusma		0 (%0)	11 (%10,4)	0,596
İshal		0 (%0)	3 (%2,8)	1,000
Fizik Muayene Bulguları				
Lenfadenopati	<1 cm	1 (%9,1)	19 (%17,9)	0,327
	>1cm	8 (%72,7)	52 (%49,1)	
Döküntü		0 (%0)	12 (%11,3)	0,601
Eksudatif tonsilit		1 (%9,1)	37 (%34,9)	0,100
Farenjit		1 (%9,1)	27 (%25,5)	0,456
Hepatomegali		1 (%9,1)	24 (%22,6)	0,453
Splenomegali		0 (%0)	25 (%23,6)	0,117
Hepatosplenomegali		0 (%0)	20 (%18,9)	0,207
Periorbital ödem		0 (%0)	1 (%0,9)	1,000

Fisher's Exact Test

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

EBV reaktivasyonu geçirmekte olan ve hematolojik bulgu varlığına göre gruplandırılmış iki hasta grupları arasında klinik yakınmaların ve fizik muayene bulgularının görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 15. 1b ve 2b gruplarının klinik yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmesi

Klinik Bulgular	1b (n=186)		2b (n=106)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ateş	133 (%71,5)	81 (%76,4)		¹ 0,362
Öksürük	54 (%29)	32 (%30,2)		¹ 0,835
Ele gelen lenf bezi	116 (%62,4)	67 (%63,2)		¹ 0,886
Boğaz ağrısı	134 (%72)	68 (%64,2)		¹ 0,160
Baş ağrısı	11 (%5,9)	2 (%1,9)		² 0,144
Myalji	20 (%10,8)	8 (%7,5)		³ 0,492
Artralji	9 (%4,8)	1 (%0,9)		² 0,100
Halsizlik	107 (%57,5)	40 (%37,7)		¹ 0,001*
Karın ağrısı	42 (%22,6)	12 (%11,3)		³ 0,026*
Döküntü	14 (%7,5)	14 (%13,2)		³ 0,168
Kusma	27 (%14,5)	11 (%10,4)		³ 0,407
İshal	13 (%7)	3 (%2,8)		³ 0,217
Fizik Muayene Bulguları				
Lenfadenopati	<1 cm	30 (%16,1)	19 (%17,9)	¹ 0,788
	>1cm	99 (%53,2)	52 (%49,1)	
Döküntü		14 (%7,5)	12 (%11,3)	³ 0,378
Eksudatif tonsilit		95 (%51,1)	37 (%34,9)	¹ 0,008*
Farenjit		83 (%44,6)	27 (%25,5)	¹ 0,001*
Hepatomegali		55 (%29,6)	24 (%22,6)	¹ 0,200
Splenomegali		53 (%28,5)	25 (%23,6)	¹ 0,362
Hepatosplenomegali		38 (%20,4)	20 (%18,9)	¹ 0,748
Periorbital ödem		12 (%6,5)	1 (%0,9)	² 0,036*

¹Ki-kare test ²Fisher's Exact Test ³Continuity (yates) düzeltmesi *p<0.05

1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan EBV primer enfeksiyonu grubunun klinik yakınmalarında halsizlik (%57.5) ve karın ağrısı (%22.6) görülme oranları ayrıca fizik muayanelerinde eksudatif tonsillit (%51.1), farenjit (%44.6) ve periorbital ödem (%6.5) saptanma oranları hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.001, p=0.026, p=0.008, p=0.001, p=0.036; p<0.05).

Tablo 16. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

Hematolojik Bulgular	Primer enfeksiyon (n=204)	Reaktivasyon (n=117)	p
	n (%)	n (%)	
Anemi	55 (%27)	39 (%33,3)	¹ 0,227
Trombositopeni	24 (%11,8)	15 (%12,8)	² 0,919
Anemi-Trombositopeni	8 (%3,9)	8 (%6,8)	² 0,374
Lökositoz	53 (%26)	20 (%17,1)	¹ 0,068
Lökopeni	8 (%3,9)	13 (%11,1)	² 0,023*
Anemi-Lökopeni	3 (%1,5)	6 (%5,1)	³ 0,078
Anemi-Trombositopeni-Lökopeni	0 (%0)	4 (%3,4)	³ 0,017*
¹ Ki-kare test	² Continuity (yates) düzeltmesi	³ Fisher's Exact Test	*p<0.05

Tablo 17. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının lökosit alt kümelerinin değerlendirilmesi

Hematolojik Bulgular	Primer enfeksiyon (n=204)	Reaktivasyon (n=117)	p
	n (%)	n (%)	
Lenfopeni	4 (%2)	10 (%8,5)	² 0,013*
Lenfositoz	95 (%46,6)	26 (%22,2)	¹ 0,000*
Nötropeni	24 (%11,8)	15 (%12,8)	² 0,919
Monositoz	160 (%78,4)	89 (%76,1)	¹ 0,625
Lenfositoz-Monositoz	88 (%43,1)	26 (%22,2)	¹ 0,000*
¹ Ki-kare test	² Continuity (yates) düzeltmesi	³ Fisher's Exact Test	*p<0.05

Primer enfeksiyon grubunda lenfositoz ve lenfositoz-monositoz birlikteliğinin görülme oranı, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p=0.000, p=0.000; p<0.05). Bu sonucun aksine lökopeni, lenfopeni ve pansitopeni görülme oranı ise, reaktivasyon grubunda, primer enfeksiyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (p=0.023, p=0.013, p=0.017; p<0.05). İki grup arasında diğer parametrelerin oranların açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 18. 1b ve 2b gruplarının hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

Biyokimyasal Bulgular	1b (n=186)	2b (n=106)	p
	n (%)	n (%)	
Anemi	55 (%29,6)	39 (%36,8)	¹ 0,204
Trombositopeni	24 (%11,9)	15 (%14,2)	² 0,902
Anemi-Trombositopeni	8 (%4,3)	8 (%7,5)	² 0,366
Lökopeni	8 (%4,3)	13 (%12,3)	² 0,022*
Lökositoz	53 (%28,5)	20 (%18,9)	¹ 0,068
Anemi-Lökopeni	3 (%1,6)	6 (%5,7)	³ 0,077
Anemi-Trombositopeni-Lökopeni	0 (%0)	4 (%3,8)	³ 0,017*

¹Ki-kare test ²Continuity (yates) düzeltmesi ³Fisher's Exact test *p<0.05

1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Tablo 19. 1b ve 2b gruplarının lökosit alt kümelerinin değerlendirilmesi

Biyokimyasal Bulgular	1b (n=186)	2b (n=106)	p
	n (%)	n (%)	
Lenfopeni	4 (%2,2)	10 (%9,4)	² 0,012*
Lenfositoz	95 (%51,1)	26 (%24,5)	¹ 0,000*
Nötropeni	24 (%12,9)	15 (%14,2)	² 0,902
Monositoz	160 (%86)	89 (%84)	² 0,760
Lenfositoz-Monositoz	88 (%47,3)	26 (%24,5)	¹ 0,000*

¹Ki-kare test ²Continuity (yates) düzeltmesi ³Fisher's Exact test *p<0.05

1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyonu grubunun lenfositoz ve lenfositoz – monositoz görülme oranı, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p=0.000, p=0.000; p<0.05). Hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubunda ise lökopeni, lenfopeni görülme oranı ve pansitopeni (anemi-trombositopeni-lökopeni) görülme oranı hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p=0.022, p=0.012, p=0.017; p<0.05). İki grup arasında diğer parametrelerin oranların açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 20. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının periferik yayma sonuçlarının değerlendirilmesi

		Primer enfeksiyon (n= 204)	Reaktivasyon (n= 117)	p
		n (%)	n (%)	
Periferik yayma	Bulgu yok	40 (%19,6)	73 (%62,4)	0.000*
	Lenfositöz	12 (%5,9)	2 (%1,7)	
	Monositöz	36 (%17,6)	14 (%12,0)	
	Lenfomonositöz	107 (%52,5)	21 (%17,9)	
	Diğer	9 (%4,4)	7 (%6,0)	

¹Ki-kare test

*p<0.05

Primer enfeksiyon grubunda periferik yaymada lenfomonositöz oranı, reaktivasyon grubundan anlamlı derecede yüksektir (p=0.000; p<0.05). Periferik yaymada anlamlı bulgusu olmayan hasta oranı ise, reaktivasyon grubunda primer enfeksiyon grubundan anlamlı derecede yüksektir (p=0.000; p<0.05).

Tablo 21. 1b ve 2b gruplarının periferik yayma sonuçlarının değerlendirilmesi

		1b	2b	p
		n (%)	n (%)	
Periferik yayma	Bulgu yok	22 (%11,8)	62 (%58,5)	¹ 0,000*
	Lenfositöz	12 (%6,5)	2 (%1,9)	
	Monositöz	36 (%19,4)	14 (%13,2)	
	Lenfomonositöz	107 (%57,5)	21 (%19,8)	
	Diğer	9 (%4,8)	7 (%6,6)	

¹Ki-kare Test

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Fisher Freeman Halton Exact Test

*p<0.05

1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunda lenfomonositöz görülme oranı, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p=0.000; p<0.05). Periferik yaymasında anlamlı bulgusu olmayan hasta oranı, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubunda, hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubundan anlamlı derecede yüksektir (p=0.000; p<0.05).

Tablo 22. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

		Primer enfeksiyon	Reaktivasyon	p
		n (%)	n (%)	
AST-ALT yüksekliği	Yok	96 (%51,1)	59 (%64,1)	¹ 0,039*
	Var	92 (%48,9)	33 (%35,9)	
Hiperbilirubinemi	Yok	95 (%81,9)	45 (%90)	² 0,278
	Var	21 (%18,1)	5 (%10)	
LDH yüksekliği	Yok	15 (%9,5)	13 (%16)	² 0,201
	Var	143 (%90,5)	68 (%84)	
CRP pozitifliği	Yok	80 (%53,3)	26 (%44,1)	¹ 0,228
	Var	70 (%46,7)	33 (%55,9)	
Prc pozitifliği	Yok	21 (%84)	3 (%50)	³ 0,110
	Var	4 (%16)	3 (%50)	
Sedimentasyon yüksekliği	Yok	118 (%65,9)	44 (%56,4)	¹ 0,146
	Var	61 (%34,1)	34 (%43,6)	
ALT/AST yüksekliği- Hiperbilirubinemi	Yok	96 (%83,5)	46 (%93,9)	² 0,124
	Var	19 (%16,5)	3 (%6,1)	

¹Ki-kare test

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Fisher's Exact Test

*p<0.05

NOT: Bu tablodaki parametrelerin bakılmadığı hastalar olması sebebiyle her parametre için hasta sayısı farklı olduğundan ötürü tablolar var-yok şeklinde hazırlanmıştır.

Primer EBV enfeksiyonu geçiren hasta grubunda AST, ALT yüksekliğinin görülme oranı, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p=0.039; p<0.05). Diğer biyokimyasal parametrelerin görülme oranları açısından primer ve reaktivasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 23. 1a ve 1b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

		1a	1b	p
		n (%)	n (%)	
AST-ALT yüksekliği	Yok	10 (%62,5)	86 (%50)	¹ 0,487
	Var	6 (%37,5)	86 (%50)	
Hiperbilirubinemi	Yok	10 (%90,9)	85 (%81)	² 0,686
	Var	1 (%9,1)	20 (%19)	
LDH yüksekliği	Yok	3 (%21,4)	12 (%8,3)	² 0,133
	Var	11 (%78,6)	132 (%91,7)	
CRP pozitifliği	Yok	10 (%66,7)	70 (%51,9)	¹ 0,413
	Var	5 (%33,3)	65 (%48,1)	
Prc pozitifliği	Yok	2 (%100)	19 (%82,6)	² 1,000
	Var	0 (%0)	4 (%17,4)	
Sedimentasyon yüksekliği	Yok	10 (%66,7)	108 (%65,9)	¹ 1,000
	Var	5 (%33,3)	56 (%34,1)	
ALT/AST yüksekliği- Hiperbilirubinemi	Yok	10 (%90,9)	86 (%82,7)	² 0,688
	Var	1 (%9,1)	18 (%17,3)	

¹ Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact Test *p<0.05

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

NOT: Bu tablodaki parametrelerin bakılmadığı hastalar olması sebebiyle her parametre için hasta sayısı farklı olduğundan ötürü tablolar var-yok şeklinde hazırlanmıştır.

Primer enfeksiyon geçirmekte olan ve hematolojik bulgulara göre gruplandırılan hasta grupları arasında biyokimyasal bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 24. 2a ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

		2a	2b	p
		n (%)	n (%)	
AST-ALT yüksekliği	Yok	8 (%100)	51 (%60,7)	0,047*
	Var	0 (%0)	33 (%39,3)	
Hiperbilirubinemi	Yok	2 (%100)	43 (%89,6)	1,000
	Var	0 (%0)	5 (%10,4)	
LDH yüksekliği	Yok	2 (%20)	11 (%15,5)	0,659
	Var	8 (%80)	60 (%84,5)	
CRP pozitifliği	Yok	8 (%100)	18 (%35,3)	0,001*
	Var	0 (%0)	33 (%64,7)	
Prc pozitifliği	Yok	-	3 (%50)	-
	Var	-	3 (%50)	
Sedimentasyon yüksekliği	Yok	9 (%81,8)	35 (%52,2)	0,101
	Var	2 (%18,2)	32 (%47,8)	
ALT/AST yüksekliği- Hiperbilirubinemi	Yok	2 (%100)	44 (%93,6)	1,000
	Var	0 (%0)	3 (%6,4)	

Fisher's Exact Test *p<0.05

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

NOT: Bu tablodaki parametrelerin bakılmadığı hastalar olması sebebiyle her parametre için hasta sayısı farklı olduğundan ötürü tablolar var-yok şeklinde hazırlanmıştır.

Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu hasta grubunda, AST-ALT yüksekliği görülme oranı (%39.3) ve CRP pozitifliği görülme oranı (%64.7) hematolojik bulguları olmayan EBV reaktivasyonu hasta grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.047, p=0.001; p<0.05). Bu iki grup arasında diğer biyokimyasal bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 25. 1b ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

		1b	2b	p
		n (%)	n (%)	
AST-ALT yüksekliği	Yok	86 (%50)	51 (%60,7)	¹ 0,107
	Var	86 (%50)	33 (%39,3)	
Hiperbilirubinemi	Yok	85 (%81)	43 (%89,6)	² 0,270
	Var	20 (%19)	5 (%10,4)	
LDH yüksekliği	Yok	12 (%8,3)	11 (%15,5)	² 0,173
	Var	132 (%91,7)	60 (%84,5)	
CRP pozitifliği	Yok	70 (%51,9)	18 (%35,3)	² 0,064
	Var	65 (%48,1)	33 (%64,7)	
Prc pozitifliği	Yok	19 (%82,6)	24 (%77,4)	³ 0,131
	Var	4 (%17,4)	7 (%22,6)	
Sedimentasyon yüksekliği	Yok	108 (%65,9)	35 (%52,2)	¹ 0,053
	Var	56 (%34,1)	32 (%47,8)	
ALT/AST yüksekliği- Hiperbilirubinemi	Yok	86 (%82,7)	44 (%93,6)	² 0,123
	Var	18 (%17,3)	3 (%6,4)	

¹Ki-kare test²Continuity (yates) düzeltmesi³Fisher's Exact Test*1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var*

NOT: Bu tablodaki parametrelerin bakılmadığı hastalar olması sebebiyle her parametre için hasta sayısı farklı olduğundan ötürü tablolar var-yok şeklinde hazırlanmıştır.

EBV primer enfeksiyonu geçiren ve hematolojik bulguları olan grup ile EBV reaktivasyonu geçiren, hematolojik bulguları olan hasta grubu arasında biyokimyasal bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 26. 1a ve 1b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi

	1a	1b	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
AST	204,08±230,21 (102)	173,37±232,44 (107)	0,983
ALT	215,47±280,03 (85)	199,89±311,2 (108)	0,787
Total Bilirubin (mg/dl)	0,51±0,31 (0,4)	0,8±0,94 (0,5)	0,621
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,19±0,2 (0,1)	0,33±0,57 (0,1)	0,657
LDH (U/L)	546,21±383,89 (405,5)	499,18±192,86 (483)	0,700
CRP (mg/dL)	6,6±22,89 (0,2)	1,36±2,36 (0,6)	0,040*
PRC ug/L	-	0,47±0,52 (0,3)	-
Sedim (mm/saat)	15,73±15,13 (14)	20,64±17,08 (15)	0,145

Mann Whitney U Test

*p<0.05

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunun CRP ortalaması, hematolojik bulguları olmayan primer enfeksiyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.040; p<0.05). İki grup arasında diğer değerlerin ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 27. 2a ve 2b gruplarının biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi

	2a	2b	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
AST	34±13,08 (28)	141,93±279,42 (63,5)	0,116
ALT	23,75±23,44 (12)	140,26±225,63 (66)	0,003*
Total Bilirubin (mg/dl)	0,34±0,08 (0,3)	1,07±3,51 (0,4)	0,494
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,07±0,04 (0,1)	0,43±1,69 (0,1)	0,223
LDH (U/L)	379,1±162,93 (360)	531,35±260,49 (467)	0,093
CRP (mg/dL)	0,19±0,17 (0,1)	2,93±4,98 (0,8)	0,001*
PRC ug/L	-	4,31±8,87 (0,5)	-
Sedim (mm/saat)	15,91±14,79 (11)	28,51±26,78 (17)	0,082

Mann Whitney U Test

*p<0.05

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunun ALT ve CRP ortalamaları, hematolojik bulguları olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksektir ($p=0.003$, $p=0.001$; $p<0.05$). Gruplar arasında diğer biyokimyasal parametrelerin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 28. 1b ve 2b gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamalarının değerlendirilmesi

	1b	2b	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
Hemoglobin (g/dl)	11,73±1,31 (11,8)	11,41±1,56 (11,6)	0,178
Trombosit (/mm ³)	246080,65±101636,92 (239500)	258367,92±119040,88 (264000)	0,224
WBC (/μL)	12632,72±5814,61 (11915)	10988,61±7651,61 (9500)	0,000*
Lenfosit (x10 ³ /μL)	381,94±2006,11 (7,4)	5,82±5,31 (4,4)	0,000*
Nötrofil (x10 ³ /μL)	3,22±1,73 (2,7)	3,81±3,28 (3,1)	0,474
Monosit (x10 ³ /μL)	1,15±1,45 (0,9)	1,1±1,58 (0,8)	0,062
AST	173,37±232,44 (107)	141,93±279,42 (63,5)	0,001*
ALT	199,89±311,2 (108)	140,26±225,63 (66)	0,017*
Total Bilirubin (mg/dl)	0,8±0,94 (0,5)	1,07±3,51 (0,4)	0,097
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,33±0,57 (0,1)	0,43±1,69 (0,1)	0,257
LDH (U/L)	499,18±192,86 (483)	531,35±260,49 (467)	0,844
CRP (mg/dL)	1,36±2,36 (0,6)	2,93±4,98 (0,8)	0,024*
PRC ug/L	0,47±0,52 (0,3)	4,31±8,87 (0,5)	0,815
Sedim (mm/saat)	20,64±17,08 (15)	28,51±26,78 (17)	0,058

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunun WBC düzeyinin, absölü lenfosit sayısının ve AST, ALT değerlerinin ortalamaları, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.017$ $p<0.05$). Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunun CRP ortalaması, hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.024$; $p<0.05$). Gruplar arasında diğer laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 29. Gruplara göre görüntüleme sonuçlarının değerlendirilmesi

		1a	1b	2a	2b	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Abdomen	Bulgu yok	3 (%50)	27 (%35,5)	3 (%75)	26 (%49,1)	¹ 0,379
USG bulgusu	Hepatomegali	1 (%16,7)	11 (%14,5)	1 (%25)	7 (%13,2)	
	Splenomegali	2 (%33,3)	15 (%19,7)	0 (%0)	6 (%11,3)	
	Hepatosplenomegali	0 (%0)	23 (%30,3)	0 (%0)	14 (%26,4)	
Toplam	Var	1 (%33,3)	34 (%69,4)	1 (%100)	21 (%77,8)	² 0,390
Hepatomegali	Yok	2 (%66,7)	15 (%30,6)	0 (%0)	6 (%22,2)	
Toplam	Var	2 (%66,7)	38 (%77,6)	0 (%0)	20 (%74,1)	² 0,361
Splenomegali	Yok	1 (%33,3)	11 (%22,4)	1 (%100)	7 (%25,9)	
Yüzeysel Usg	Bulgu yok	0 (%0)	1 (%1,4)	0 (%0)	3 (%8,3)	¹ 0,541
	1-2 cm arası LAP	2 (%18,2)	13 (%17,8)	2 (%25)	10 (%27,8)	
	2-5 cm arası LAP	9 (%81,8)	58 (%79,5)	6 (%75)	23 (%63,9)	
	>5cm LAP	0 (%0)	1 (%1,4)	0 (%0)	0 (%0)	

¹Fisher's Exact Test²Fisher Freeman Halton Exact Test³Ki-kare test

*p<0.05

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Gruplar arasında USG bulguları açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 30. Primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarının EBV PCR sonuçlarının değerlendirilmesi

		Primer enfeksiyon	Reaktivasyon	p
		n=47 (%)	n=29 (%)	
EBV PCR	Negatif	27 (%57,4)	20 (%69)	0,447
	Pozitif	20 (%42,6)	9 (%31)	

¹Ki-kare Test²Continuity (yates) düzeltmesi**Tablo 31. Gruplara göre EBV PCR sonuçlarının değerlendirilmesi**

		1a	1b	2a	2b	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
EBV PCR	Negatif	0 (%0)	27 (%60)	1 (%50)	19 (%70,4)	² 0,217
	Pozitif	2 (%100)	18 (%40)	1 (%50)	8 (%29,6)	

¹Fisher's Exact Test²Fisher Freeman Halton Exact Test³Ki-kare test

*p<0.05

1a: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu yok, 1b: Primer enfeksiyon, hematolojik bulgu var

2a: Reaktivasyon, hematolojik bulgu yok, 2b: Reaktivasyon, hematolojik bulgu var

Gruplar arasında EBV PCR pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 32. EBV reaktivasyonu saptanan hastalarda gelişen malign komplikasyonlar

Hasta	Tanı	Son durum	Ex olma sebebi
1. hasta	ALL	Kür sağlandı, 4 yıldır takipte	-
2. hasta	ALL	Kür sağlandı, 4 yıldır takipte	-
3. hasta	Nazofaringeal karsinom	Ex	Nötropenik sepsis, ex
4. hasta	Hodgkin lenfoma	Kür sağlandı, 19 yıldır takipte	-
5. hasta	Hodgkin lenfoma	Ex	Hastalığa bağlı ex
6. hasta*	Nonhodgkin lenfoma	Ex	Kardiyak komplikasyon, ex

**6. hasta ataksi telenjiyektazi hastalığı mevcut olan, EBV reaktivasyonu ve sonrasında nonhodgkin lenfoma gelişmiş bir hastadır.*

EBV reaktivasyonu saptanan hastaların %5.1 inde malignite tablosu geliştiği görüldü. 2 hastada prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi saptandı (%1.7), bu hastaların ikisinde de kemoterapi ile kür sağlandı. Hastalar remisyonda olup, 4 yıldır takiplerine devam edilmektedir. 1 hastada indifferansiye nazofaringeal karsinom saptandı (%0.85). Hasta, tanıdan yaklaşık 3 ay sonra nötropenik sepsis ve solunum sıkıntısı sebebiyle exitus oldu. 2 hastada hodgkin lenfoma geliştiği görüldü(%1.7). Bu hastalardan 1 tanesinde mikst sellüler tip hodgkin lenfoma mevcut idi. Yaygın metastatik tutulumları ve solunum sıkıntısı sebebiyle hasta exitus oldu. Diğer 1 tanesi ise yine hodgkin lenfoma tanısıyla takip edildi. 19 yıldır sağlıklı olarak takibe devam edilmektedir. Hastaların 1 tanesinde ise, ataksi telenjiyektazi tanısı mevcut olan ve EBV reaktivasyonu sonrası diffüz büyük B hücreli non hodgkin lenfoma gelişmiş olan bir hasta idi (%0.85). Takip ve tedavisinin 7. Ayında hastalık remisyonda iken kardiyak trombüs ve solunum sıkıntısı sebebiyle exitus oldu.

5. TARTIŞMA

EBV, yaygın hematolojik bulgular yapabilen, basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan nazofaringeal karsinom, burkitt lenfoma gibi bazı malignitelere kadar çeşitli hastalık tablolarına sebep olabilen, gammaherpesviridae ailesinden olan bir DNA virüsüdür. Primer enfeksiyondan sonra latent kalma özelliği ve yıllar sonra reaktive olabilme özelliğine sahiptir. En sık yaptığı hastalık tablosu, enfeksiyöz mononukleozdur. EBV'nin dünya genelinde prevalansı yüksektir. EBV enfeksiyonun erken tanısı, yüksek prevelansı ve sebep olduğu klinik tablolar sebebiyle oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, hematolojik bulguları olan ve primer EBV enfeksiyonu veya EBV reaktivasyonu geçirmekte olan pediatrik hastaların demografik, klinik, laboratuvar, ultrasonografik verileri incelendi.

EBV enfeksiyonun değişik yaş gruplarında görülme sıklığı değişmektedir. Primer EBV enfeksiyonu gelişmiş toplumlarda adolesan dönemde daha sık olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde ise daha küçük yaşlarda daha sık görülmektedir (107). Chan ve ark. tarafından Hong Kong'da yapılan çalışmada enfeksiyöz mononukleozlu 77 pediatrik hastanın %10.4'ünün 2 yaşından küçük, % 57.1'inin 2-4 yaş aralığında, %23.4'ünün 5-9 yaş aralığında, %9.1'inin 10-15 yaş aralığında olduğu saptanmıştır ve ortalama yaş 4.1'dir (108). Kenagene ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre 54 enfeksiyöz mononukleozlu hastanın pik yaşının 4 yaş olduğu ve EBV seroprevalansının, 3 yaş civarında %70'e ulaştığı bildirilmiştir (109). Ülkemizde yapılan, ve 44 enfeksiyöz mononukleozlu pediatrik vakanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %56.8'i 0-4 yaş aralığında, %25'i 5-8 yaş aralığında, %13.6'sı 9-12 yaş aralığında ve %4.6'sı da 13-16 yaş aralığında yer aldığı bildirilmiştir ve ortalama yaş 4'tür (110). Bizim çalışmamızda da, primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların %38.2'si 0 – 4 yaş aralığında, %61.8'i ise 4 – 18 yaş aralığında idi. Primer enfeksiyonun yaş ortalaması 5.57 ± 3.26 , median yaş 5.26 idi. Reaktivasyon grubunun ise %33.3'si 0 – 4 yaş aralığında, %66.7'si 4 – 18 yaş aralığında ve yaş ortalaması 6.37 ± 4.31 idi. Median yaş 5.18 idi. Çalışmamızın sonuçlarında, gelişmekte olan ülkelerin sonuçlarına benzer şekilde EBV ile ilk karşılaşma yaşının küçük olduğu görüldü.

EBV enfeksiyonu sıklığının cinsiyetlere göre dağılımı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Çağlar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 45 tane primer EBV enfeksiyonu geçirmekte olan hastanın %57.7 si kız ve %42.3 ü erkektir (111). Düzaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada, erkek çocukların oranı daha yüksek saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda primer enfeksiyon geçiren 204 hastanın %39.2 si kız, %60.8 i erkek idi. EBV reaktivasyonu saptanan 117 hastanın %57.3'ü erkek, %42.7'si kız idi. Ayrıca primer EBV enfeksiyonu geçiren ve hematolojik bulguları olan grubun %59.7'si erkek, %40.3'ü kız, EBV reaktivasyonu geçirmekte olan ve hematolojik bulguları olan grubun ise %57.5'i erkek, %42.5'i kız idi. Çalışmamızın sonuçlarına göre, kıyaslanan gruplar arasında EBV enfeksiyonun cinsiyetlere göre görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da, erkeklerde daha yüksek oranda EBV enfeksiyonu görülmüştür.

EBV enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda klinik şikayetler çeşitlilik göstermektedir. Topp ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, küçük çocuklar tipik olarak burun akıntısı, ateş, yorgunluk ve servikal adenit olduğu, 11-15 yaş arası çocuklarda ise belirgin olarak daha sık baş ağrısı, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve mide bulantısı olduğu vurgulanmıştır (113). Bodur ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %70'inde ateş, %70'inde boğaz ağrısı, %61'inde boyunda beze ve %61'inde halsizlik en sık şikayetler olmakla birlikte, %23 öksürük, %21 döküntü, %17.5 kusma, %14 karın ağrısı, %12.3 burun akıntısı, %8.8 baş ağrısı, %8.8 ishal, %8.8 gözlerde şişlik, %5.3 eklem ağrısı görülmüştür (50). 369 pediatrik yaş grubu vakanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %43.1'ine bir haftadan uzun süren ateş ve halsizlik, %33.1'ine boğaz ağrısı, ateş ve boyunda şişlik, %10.3'üne makülopapüler döküntü ve ateş nedeniyle tetkik istenerek primer EBV tanısı konulmuştur (114). İsrail'de yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz mononükleoz tanısı ile izlenen 590 vakayı kapsayan bir çalışmada, enfeksiyöz mononükleozun triyadı olarak kabul edilen ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik birlikteliğinin primer EBV enfeksiyonu için sensitivitesi %68.2, spesifitesi %41.9 olarak saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda da primer EBV enfeksiyonunda ateş (%70.5), boğaz ağrısı (%70.5) ve ele gelen lenf bezi (%62.7) en sık şikayetler idi. Bunu halsizlik (%56.3), öksürük (%29.4), karın ağrısı (%21.1), kusma (%13.2), myalji (%10.8), ishal (%7.4), döküntü (%7.4), baş ağrısı (%6.4) ve artralji (%4.4) izledi. Ayrıca reaktivasyon grubunda da en sık yakınmalar, primer

enfeksiyon grubuna benzer şekilde ateş (%76.9), boğaz ağrısı (%65.8) ve ele gelen lenf bezi (%64.1) idi.

EBV enfeksiyonu geçiren hastalarda fizik muayene tanısal anlamda oldukça yol göstericidir. Enfeksiyöz mononükleoz saptanan 163 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %89.5'inde lenfadenopati, %55.2'sinde farenjit, %47.2'sinde hepatomegali, %36.8'inde splenomegali, %16.5'inde döküntü saptanmıştır (116). Düztaş ve ark. tarafından 2017'de yapılan çalışmada ise, %75.4 lenfadenopati, %70.2 tonsillofarenjit, %35.1 hepatomegali, %31.6 splenomegali, %28.1 hepatosplenomegali, %21.1 döküntü, %10.5 pnömoni, %8.8 periorbital ödem, %5.3 artrit bulguları mevcuttur. Ve bu çalışmada yaş grupları arasında fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (112). Sumaya ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, hepatomegali ve splenomegali görülme oranı, 4 yaşından küçük çocuklarda 4-16 yaş arası çocuklardan daha sık görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda ise enfeksiyöz mononükleoz geçiren hastaların %54.4'ünde 1cm'den büyük lenfadenopati, %16.2'sinde 1 cm'den küçük lenfadenopati, %51'inde eksudatif tonsilit, %44.6'sında farenjit, %7.3'ünde döküntü mevcuttu. Mevcut bulgular, enfeksiyöz mononükleozun yaygın bilinen klinik bulgularını desteklemekte idi. Çalışmamızda eksudatif tonsillit, farenjit ve periorbital ödem görülme oranları, primer enfeksiyon grubunda reaktivasyon grubundan anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Lenfadenopatinin USG ile takibi, tanısal ve prognostik önem taşımaktadır. Yüzeysel USG'de lenfadenopatisi değerlendirilen hastalarda, en sık 2-5 cm büyüklüğünde LAP saptandı. 29 enfeksiyöz mononükleozlu hastanın ultrasonografik verileri ile muayene bulgularını kıyaslayan bir çalışmada, fizik muayenede %17 splenomegali, %19 hepatomegali saptanmasına rağmen USG'de %100 splenomegali %50 hepatomegali saptanmıştır (118). Ayrıca Duztas ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların fizik muayenelerinde hepatomegali ve/veya splenomegali oranlarının düşük olmasına rağmen, USG'de hepatomegali ve/veya splenomegali daha yüksek oranda saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda primer enfeksiyon – reaktivasyon grupları arasında fizik muayenede ve USG'de hepatomegali, splenomegali açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Verilerimizdeki yüksek hepatomegali ve splenomegali oranları, EBV'den şüphelenilen hastalarda

organomegali değerlendirmesinin önemini vurgulayan çalışmaları destekler nitelikte idi.

EBV enfeksiyonunda lökosit değeri değişkenlik gösterebilmektedir, genellikle lenfosit hakimiyetinde lökositoz görülür. Periferik kanda görülen atipik lenfositler, EBV ile enfekte olan B lenfositleri kontrol etmeye çalışan T lenfositlerdir (6). Ayrıca EBV primer enfeksiyonunda ılımlı nötropeni görülebilir (7). Çağlar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan çocuk hastaların ortalama lökosit sayısı $11.4 \pm 3.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, hastaların %44.4'ünde lenfositoz saptanmıştır (111). Kılıç ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ortalama lökosit sayısı normal iken hastaların %40.2'sinde reaktif lenfositoz saptanmıştır (114). Bodur ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %28.4'ünde lökositoz, %59.4'ünde lenfositoz mevcuttur (50). Jiao ve ark. yaptığı çalışmaya göre, hastaların %41.7'sinde lenfositoz saptanmıştır (119). Bizim çalışmamızda, EBV primer enfeksiyonu geçiren hastaların %26'sında lökositoz olmasına rağmen, %46.6'sında lenfositoz saptandı. %43.1'inde eş zamanlı lenfositoz ve monositoz mevcut idi. %11.8 hastada ise nötropeni görüldü. Reaktivasyon grubumuzda ise, %17.1 lökositoz, 11.1 lökopeni, %22.2 lenfositoz, %8.5 lenfopeni, %12.8 nötropeni, %3.4 pansitopeni, %22.2 lenfomonositoz saptandı. Primer enfeksiyon grubunda lenfomonositoz oranı, EBV reaktivasyonu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.05$). Lökopeni, lenfopeni ve pansitopeni görülme oranları ise, reaktivasyon grubunda primer enfeksiyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.05$).

EBV enfeksiyonunda trombositopeni görülebilmektedir. Cengiz ve ark. tarafından yapılan çalışmada EBV enfeksiyonu saptanan hastalarda trombositopeni oranı %11.3 olarak bildirilmiştir (110). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların %4,8'inde trombositopeni bildirilmiştir (114). Bodur ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada %12.3 oranında trombositopeni saptanmıştır. Yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (50). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer olarak, trombositopeni oranı primer enfeksiyon grubunda %11.8 reaktivasyon grubunda %12.8 idi. Primer enfeksiyon geçirmekte olan hastaların 1 tanesinde akut enfeksiyon döneminde akut İTP izlendi.

Periferik yayma ile hücre morfolojisinin değerlendirilmesi, gerek EBV enfeksiyonunun tanısının konulması açısından gerek malign tabloların ekartasyonu açısından oldukça önemlidir. Çağlar ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, akut primer EBV enfeksiyonu geçiren hastalar değerlendirilmiştir ve hastaların periferik yaymalarında %54,5 oranında izole reaktif lenfositler, %19,7'sinde Downey hücreleri ile birlikte reaktif lenfositler ve %3,0'ünde izole Downey hücreleri saptanmıştır (120). Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada belirgin atipik lenfositlerle karakterize lenfositoz tablosunun tüm yaş gruplarında olduğu, ancak 2 yaşın altında daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (108). Düztaş ve ark. yaptığı çalışmada periferik yayması yapılan enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda %65,6 lenfositoz, %65,6 monositoz görülmüştür (112). Brigden ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre, primer EBV enfeksiyonu geçiren hastaların %75'inde atipik lenfosit vardır (121). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tüm yaş gruplarındaki hastaların periferik yaymalarında yüksek oranda lenfomonitoz görüldü. Primer enfeksiyon geçirmekte olan çocukların periferik yaymalarında lenfomonitoz görülme oranı (%52.5), reaktivasyon geçirmekte olan (%17.9) çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$).

EBV enfeksiyonunda, karaciğer enzimlerinde geçici yükseklikler görülebilmektedir. Cengiz ve ark. tarafından yapılan ve 44 pediatrik vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, enfeksiyöz mononükleozlu hastaların %90.4'ünde AST yüksekliği ve %61.9'unda ALT yüksekliği saptanmış olup, yaş grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (110). González ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada enfeksiyöz mononükleozlu 126 hastanın transaminaz değerleri değerlendirilmiş ve %30.9'unda transaminaz yüksekliği saptanmıştır (122). Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %59,2'sinde ALT ve AST yüksekliği saptanmıştır (108). Koçak ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada akut primer EBV enfeksiyonu geçirmekte olan hastaların %65'inde karaciğer fonksiyon testlerinde artış saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda primer enfeksiyon grubunda %48.9, reaktivasyon grubunda %35.9 transaminaz yüksekliği saptandı. Primer enfeksiyon grubunun %16.5'inde transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı hiperbilirubinemi görüldü. Bu oran reaktivasyon grubunda %6.1 idi. LDH yüksekliği oranı ise, primer enfeksiyon grubunda %90.5, reaktivasyon grubunda %84 idi. Primer enfeksiyon

grubunda AST, ALT yüksekliğinin görülme oranı, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksek idi ($p=0.039$; $p<0.05$). Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunda ise hematolojik bulguları olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik yoktu ancak oran daha yüksek idi (%50'ye %37.5). Ayrıca hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunda AST, ALT yüksekliği, hematolojik bulguları olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Bu sonuçlara benzer olarak, hiperbilirubinemi de hematolojik bulguları olan gruplarda, hematolojik bulguları olmayan gruplardan daha yüksek oranda görüldü. EBV enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda karaciğer enzimlerinin takibinin önemlidir. EBV'de fulminan yetmezlik nadir de olsa, karaciğer enzimlerinin yakın takibi gereklidir. Çalışmamızın verileri, hematolojik bulguları ön planda olan EBV ile enfekte hastalarda transaminaz takibinin daha da önemli olduğunu düşündürmektedir. Eş zamanlı bilirubin takibi, gelişebilecek geçici kolestatik tablolar için de önemlidir.

Enfeksiyöz mononükleozda sedimentasyon ve CRP yüksekliklerinin görüldüğünü belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (124, 125). Duztas ve ark. yaptığı çalışmada sedimentasyon yüksekliğinin görülme oranı CRP yüksekliğinden daha sık saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda, hastalarımızın %80'inde sedimentasyon değeri bakılmış olup, primer enfeksiyon grubunda %34.1, reaktivasyon grubunda %43.6 oranında sedimentasyon yüksekliği saptandı. Ayrıca primer enfeksiyon grubunda %46.7, reaktivasyon grubunda %55.9 CRP yüksekliği saptandı. Hematolojik bulguları olan primer EBV enfeksiyonu ve reaktivasyonu gruplarında CRP ortalaması, hematolojik bulguları olmayan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda hematolojik bulgularla seyreden EBV enfeksiyonunun daha ciddi akut faz reaktanı seviyelerine sebep olduğunu düşünülebilir.

EBV, HSV gibi bazı DNA virüslerinin, DNA onarım mekanizmasına etki ederek onkojenik etki gösterdiği bilinmektedir (126). Mahjour ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada ALL tanısı konulan pediatrik hastalarda HSV, HBV ve EBV seroprevalansı incelenmiş, bu virüslerin prevelansının sağlıklı kontrol grubuna anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (127). Sehgal ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ALL tanısı konulan pediatrik 25 hastada hastaların %32 sinde EBV replikasyonu belirlenmiştir (128). Bizim çalışmamızda EBV reaktivasyonu

saptanan hastaların %5.1 inde malignite tablosu geliştiği görüldü. 2 hastada prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (%1.7), 1 hastada indifferansiyel nazofaringeal karsinom (%0.85), 2 hastada Hodgkin lenfoma (%1.7), 1 hastada ise diffüz büyük B hücreli non Hodgkin lenfoma gelişti (%0.85).

Çalışmamız kapsamında primer EBV enfeksiyonu saptanan hastaların takiplerinde reaktif olma oranı hesaplanmak istendi, ancak hastaların yetersiz takip ve tetkikleri sebebiyle bu veriye ulaşılamadı. Takiplerinde tekrar EBV serolojisi bakılan hastalardan sadece 3 tanesinde reaktivasyon saptandığı görüldü. Bu hastaların önerilen tarihlerde kontrole gelmeyerek takipsiz kaldığı görüldü.

EBV, toplumda çok sık görülmekle beraber, çalışmamız oldukça geniş bir hasta popülasyonu taranarak yapılmıştır. EBV primer enfeksiyonu ve reaktivasyonu tabloları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın verileri genel olarak EBV enfeksiyonu için literatürü destekler şekilde sonuçlanmıştır. EBV sıklıkla hematolojik bulgular yapmakta ve karaciğer enzimlerinde yüksekliklere sebep olmaktadır. Lenfadenopati ile başvuran akut üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu olan bir hastada organomegali muayenesi oldukça önemlidir. Alınan kan tetkiklerinde lenfositoz olması ve buna transaminaz yüksekliği eşlik etmesi durumunda akla EBV gelmelidir. EBV'den şüphelenilen hastalarda periferik yayma değerlendirmesi önemlidir ve atipik lenfositlerin, belirgin lenfositozun ve Downey hücrelerinin varlığında EBV düşünülmelidir. Akut EBV tablosu, ALL gibi bazı malignitelerle karışabilmektedir. Ayrıca EBV vücutta latent kalarak sonradan reaktif olabilmektedir. B hücrelere immortalizasyon yeteneği kazandırarak malignitelere sebep olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da EBV reaktivasyonu gelişen hastaların %5.1'inde malignite gelişmiştir. Yapılan kan tetkikleri ve periferik yayma değerlendirmesi ile malignite ekartasyonu sağlanmalıdır.

Sonuç olarak; EBV geçirmiş hastalar, maligniteler başta olmak üzere, EBV'ye bağlı gelişebilecek hastalıklar açısından yakın takibe alınmalıdır. Böylece bu hastalıkların erken tanı ve takibi yapılarak gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önlenilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Taranan 2200 hastanın; %22'si EBV enfeksiyonu ile karşılaşmamış, %62.7'si EBV enfeksiyonunu daha önce geçirmiş, %9.8'i akut primer EBV enfeksiyonu geçirmekte, %5.5'i EBV reaktivasyonu döneminde idi.
2. Çalışmaya; yaşları 0.29 ile 17.45 yaş arasında değişmekte olan, 191'i (%59.5) erkek ve 130'u (%40.5) kız olmak üzere toplam 321 hasta çocuk dahil edildi ve hastaların %63.6'sı 4 – 18 yaş grubunda iken, %36.4'ü 0 – 4 yaş grubunda, %59.5'i erkek ve %40.5'i kız idi.
3. Primer enfeksiyon grubunun yaş ortalaması 5.57 ± 3.26 (median yaş: 5.26) idi ve bu gruptaki hastaların %60.8'i erkek, %39.2'si kız idi.
4. Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunun yaş ortalaması 5.59 ± 3.27 (median yaş: 5.3) idi ve bu gruptaki hastaların %59.7'si erkek, %40.3'ü kız idi.
5. Reaktivasyon grubunun yaş ortalaması 6.37 ± 4.31 (median yaş: 5.18) idi ve bu gruptaki hastaların %52.3 erkek %42.7'si kız idi.
6. Hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubunun yaş ortalaması 6.29 ± 4.29 (median yaş: 5.2) idi ve bu gruptaki hastaların %57.5'i erkek, %42.5'i kız idi.
7. Primer enfeksiyon saptanan hastaların %91.1'inde, reaktivasyon saptanan hastaların %90.6'sında eş zamanlı yapılan kan tetkiklerinde hematolojik bulgular vardı.
8. Primer enfeksiyon grubunda en sık ateş (%70.5), boğaz ağrısı (%70.5) ve ele gelen lenf bezi (%62.7) görüldü.
9. Reaktivasyon grubunda da en sık, primer enfeksiyon grubuna benzer şekilde ateş (%76.9), boğaz ağrısı (%65.8) ve ele gelen lenf bezi (%64.1) görüldü.
10. Hematolojik bulguları olan primer EBV enfeksiyonu grubunda halsizlik ve karın ağrısı oranı, hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$, $p=0.026$; $p<0.05$).
11. Hematolojik bulguları olan primer EBV enfeksiyonu grubunun fizik muayanelerinde eksudatif tonsillit, farenjit ve periorbital ödem oranları hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.008$, $p=0.001$, $p=0.036$; $p<0.05$).

12. Hematolojik bulguları olan primer EBV enfeksiyonu grubunda lenfositoz ve lenfomonositoz görülme oranı, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.000$, $p=0.000$; $p<0.05$).
13. Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunda ise lökopeni, lenfopeni ve pansitopeni görülme oranları, hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.022$, $p=0.012$, $p=0.017$; $p<0.05$).
14. Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunda periferik yaymada lenfomonositoz görülme oranı, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.000$; $p<0.05$).
15. Primer enfeksiyon grubunda AST, ALT yüksekliği, reaktivasyon grubundan anlamlı şekilde yüksek idi ($p=0.039$; $p<0.05$).
16. Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubunun AST ve ALT ortalamaları, hematolojik bulguları olan reaktivasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.001$, $p=0.017$; $p<0.05$).
17. Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunda, AST-ALT yüksekliği görülme oranı, ayrıca ALT ortalama değeri, hematolojik bulguları olmayan EBV reaktivasyonu grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.047$, $p=0.001$, $p=0.003$; $p<0.05$).
18. Hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarında CRP ortalaması, hematolojik bulguları olmayan primer enfeksiyon ve reaktivasyon gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.040$, $p=0.001$; $p<0.05$).
19. Hematolojik bulguları olan EBV reaktivasyonu grubunun CRP ortalaması, hematolojik bulguları olan primer enfeksiyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.024$; $p<0.05$).
20. EBV reaktivasyonu saptanan hastaların %5.1 inde malignite tablosu geliştiği görüldü. %1.7 prekürsör B hücreli ALL, %1.7 hodgkin lenfoma, %0.85 nonhodgkin lenfoma, %0.85 nazofaringeal karsinom saptandı.
21. Ateş, lenfadenopati yakınmalarıyla başvuran ve yapılan kan tetkiklerinde lenfosit hakimiyeti saptanan hastalarda EBV akla gelmelidir.

22. EBV enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda transaminazların takibinin önemi bilinmektedir. Özellikle hematolojik bulguları olan hastalarda transaminaz ve bilirubin değerlerinin yakın takibi önerilir.
23. Akut EBV tablosu ALL gibi bazı malignitelerle karışabilmektedir, bu nedenle periferik yayma yapılarak hücre morfolojisinin değerlendirilmesi önerilir.
24. EBV vücutta latent kalabilmekte ve tekrar reaktif olabilmektedir. Bu nedenle EBV enfeksiyonu geçirmiş hastalar, immün sistemlerini baskılayacak bir durum olması halinde EBV reaktivasyonu açısından takip edilmelidir.
25. EBV'nin B hücrelere immortalizasyon yeteneği kazandırma ve malignitelere sebep olma özelliğinin olması sebebiyle, EBV geçiren hastalar, malignite gelişme riski açısından yakın takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Yarali N. Sistemik Enfeksiyon ve Enflamasyonlu Hastada Hematoloji Konsultasyonu. In: Oren H, Celkan T, OZBEK N (eds). Türk Pediatri Hematoloji Dergisi Konsultasyon Hematolojisi. 2nd ed. İstanbul: Galenos yayınevi, 2016. p. 350-356
2. Dulmovits BM, Wolfe LC. Hematologic manifestations of systemic illness. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. INC; 2022. p.7-35
3. Chabot-Richards Ds, George TI. Leukocytosis. Int J Lab Hematol 2014;36:279-288
4. Rice L, Jung M. Chapter 48 - Neutrophilic Leukocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kaushansky K, Thomas K, Seligsohn U, Prchal J. Williams Hematology Seventh Edition. Hematology. Elsevier Inc.; 2022. p.675–681
5. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-Barr virüs. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2008. 1677-8.
6. Allen, C., Rooney, C. M., & Gottschalk, S. Infectious Mononucleosis and Other Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. In Hematology: Basic Principles and Practice. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2020. 747–759 p
7. Walkovich K, Connelly JA. Disorders of white blood cells. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. INC; 2022. 207–235 p.
8. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). Krugman's Infectious Diseases of Children. In: Epstein-Barr virus enfeksiyonları. Katz BZ, Miller G. 2006; 11, 143-159.
9. Tuncer S, Ustaçelebi Ş. Epstein-Barr virüs. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve klinik mikrobiyoloji. 1.baskı. Ankara: Güneş Pres; 1999. 843-8.
10. Ritchey AK, Keller FG, O'brienve SH. Hematologic Manifestations of Childhood Illness. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J Anastasi J Salama M (eds). Hematology: Basic Principles and Practice. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018

11. Jonathan D. Fish MD, Jeffrey M. Lipton MD, PhD and Philip Lanzkowsky. Hematological reference values. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. INC; 2022. Appendix 1, 767-780
12. Nemeth E, Ganz T, Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28: 671-681
13. Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, Deng JC, Ganz T, Nemeth E, Bulut Y. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6. *Infect Immun*, 2014;82:745-752
14. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin –ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol* 2012; 87:392-400
15. Roy CN. Anemia of Inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 276-280
16. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, Jordan MB. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med* 2011;208: 1203-1214
17. Means RT Jr. Anemias Secondary to Chronic Diseases and Systemic Disorders. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, Paraskevas F, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 998
18. Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Guo HX, Liu Y, Zhang JH. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in seven cases of Chinese children. *Hematology* 2013;18:56-59
19. Grace RF. Hematologic Manifestations of Systemic Disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. p. 1170
20. Spottiswoode N, Duffy PE, Drakesmith H. Iron, anemia and hepcidin in malaria. *Front Pharmacol* 2014;5:125
21. Orf K, Cunningham AJ, Infection-related hemolysis and susceptibility to Gram-negative bacterial co-infection. *Front Microbiol* 2015;6:666

22. Cerny J, Rosmarin AG. Why does my patient have leukocytosis. In: Schiffman FM, A, editor. "Consultative Hematology" Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:303-319.
23. Walkovich KJ. Leukocytosis. Twenty-First Edition. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2022. 1147-1149.e1 p
24. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. Clin Lab Med 2002;22:101-136
25. Mims MP. Lymphocytosis, Lymphocytopenia, Hypergammaglobulinemia, and Hypogammaglobulinemia. Seventh Ed. Vol. 11, Hematology. Elsevier Inc.; 2022. 682–690 p.
26. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. J Interferon Cytokine Res 2002;22:913-922
27. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M, Shimbo T, Matsubara K, Kato T, Miyazaki H. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. Br J Haematol 2002;116:612-618.
28. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. Br J Hematol 2005;129:165-177
29. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cilloniz C, Moreno E, Mensa J, Montull B, Menéndez R, Cosentini R, Torres A. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. Chest 2013; 143:767-775
30. Albayrak D. Sistemik Viral Enfeksiyonda Hematoloji Konsultasyonu. In: Oren H, Celkan T, OZBEK N (eds). Türk Pediatri Hematoloji Dergisi Konsultasyon Hematolojisi. 2nd ed. İstanbul: Galenos yayınevi, 2016. p. 345-349
31. Karlsson T. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Experience from the Uppsala University Hospital. Ups J Med Sci, 2015;120:257-262
32. Gur G, Cakar N, Uncu N, Ayar G, Basaran O, Taktak A, Koksoy AY, Acar B, Caycı FS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Varicella zoster infection in a child with Henoch-Schönlein purpura. Pediatr int 2015;57:37-38
33. Albayrak D. Kronik enfeksiyonlarda ve enfestasyonlarda hematolojik bulgular. Pediatrik konsultasyonhematolojisi sempozyumu Kayseri-2006
34. Koch WC. Parvoviruses. Twenty-First Edition. w Textbook of Pediatrics, 1-Volume Set. Elsevier Inc.; 2022. 1697-1701.e1 p.

35. Luo Y, Kleiboeker S, Deng X, Qui J. Human Parvovirus B19 infection causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors at late S phase that favors viral DNA replication. *J Virol* 2013;87: 12766-12775
36. Bhowmik A, Banerjee P. Hematological manifestation in HIV infected children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25:119-123
37. Dhanireddy S. Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. Twenty-First Edition. Nelson Textbook of Pediatrics, 1-Volume Set. Elsevier Inc.; 2022. p.1778-1805
38. Mason WH, Gans HA. Rubella. Twenty-First Edition. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2022. p.1676-1680
39. Moodley A, Payton KSE. The Term Newborn: Congenital Infections. *Clin Perinatol* [Internet]. 2021;48(3):485–511.
40. Britt WJ. Cytomegalovirus. Twenty-First Edition. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2022. 1718-1723.e1 p.
41. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants <1 year of age, United States. 1997-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(11):1119-1123.
42. Katz BZ. Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). Fifth Edit. Vol. 1, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2018. 1088-1095.e4 p.
43. Epstein MA, Achong BG, Barr YM, Nat ; Morgan C, Rose HM, Holden M, et al. Cancer Inst. Monogr. (in the press). exp. Med. 1954, 100, 195. *J J cell Biol.* 1963;337.
44. Henle G, Henle W, Clif- P, Diehl V, Kafuko GW, A BGK, et al. Antibodies to Epstein-Barr Virus in Burkitt ' s. *J Natl Cancer Inst.* 1969;1147–57
45. Durmus S. Lenfadenopatili Çocuklarda Epstein-Barr Virus DNA Araştırılması [tez]. İstanbul; 2015
46. Geçgel S. Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Yeri [tez]. Bursa; 2011
47. Oz S. Epstein-Barr Virus Enfeksiyonları Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması [tez]. Eskişehir; 2014

48. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;116(2):251-61
49. Durmuş Ş, Önel M, Ünüvar E, Ağaçfıdan A. Uzamış Lenfadenopatili Çocuklarda EBV- DNA Saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48(4):235-240
50. Bodur E. Enfeksiyöz mononükleoz nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların retrospektif incelenmesi ve maliyet analizi [tez]. İstanbul; 2017.
51. MacMahon E, Charache P, Glass D, Mann R, Becker P, Hayward D, McArthur J, Ambinder R. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *The Lancet* (1991) 338(8773) 969-973
52. Rea TD, Ashley RL, Russo JE, Buchwald DS. A Systematic Study of Epstein-Barr Virus Serologic Assays Following Acute Infection. *Am J Clin Pathol* 2002;117:156-161.
53. Blauvelt A, Ser S, Cook PM, Schulz TF, Jeang KT. Human herpes virus 8 infection occurs following adolescence in United States. *J Infect Dis* 1997;176:771-4.
54. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr Virus – Associated Diseases. *The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2006. 1:375–404
55. Young LS, Murray PG. Epstein–Barr virus and oncogenesis : from latent genes to tumours. 2003;5108–21.
56. Brooks, J.M., Croom-Carter, D.S., Leese, A.M., Tierney, R.J., Habeshaw, G., Rickinson, A.B. (2000). Cytotoxic T-lymphocyte responses to a polymorphic Epstein-Barr virus epitope identify healthy carriers with coresident viral strains. *J. Virol.* 74: 1801-1809
57. 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.
58. Ozturk B. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda EBV ve CMV antikor prevalansı. [tez] İstanbul; İstanbul Üni Tıp Fakültesi, 2013.
59. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):436–45.
60. Aslan S. İnfeksiyöz mononükleoz şüpheli olgularda ebv ve cmv'nin serolojik tanı yöntemleri. Afyon, Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2004.

61. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: Still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3381–7
62. Fidan I, Yüksek S, İmir T. Değişik yaş gruplarında epstein-barr virus antikorlarının araştırılması. *Turkish Journal of Infection;* 2005; 19 (4): 453-456
63. Wolf H, Seibl R. Benign and malignant disease caused by EBV. *J Invest Dermatol.* 1984;83(1 SUPPL.):S88–95.
64. The S, Diseases I, Jul N, Cooper DA. Prevalence of Antibodies to Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2B in Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Oxford journal.* 2022;158(1):186–192.
65. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y, Suzuki R. Measuring EBV Viral Load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol.* 2008;18:305–319.
66. Knox PG, Young LS. Epstein-Barr virüs infection of CR2-transfected epithelial cells reveals the presence of MHC class II on the virion. *Birmingham;*1995.
67. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virüs antikorlarının araştırılması. *J Infect* 2005; 19: 453-6
68. 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
69. Thomas D, Rhoda L, Joan E, and Dedra S. A Systematic Study of Epstein-Barr Virus Serologic Assays Following Acute Infection. *Am J Clin Pathol* 2002;117:156-161
70. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol.* 2015;4(2):1–7.
71. Fleisher GR. Epstein-Barr virus. In Belske RB ed. *Textbook of human virology,* second edition, USA. 1991, 862-888 pp.
72. Durbin WA, Sullivan JL. Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Rev.*1994;15:63- 68
73. Horwitz CA, Moulds J, Henle W, Henle G, Polesky H, Balfour HH Jr, Schwartz B, Hoff T. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. *Blood.* 1977 Aug;50(2):195-202

74. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: Virological and immunopathological studies. *Blood* [Internet]. 1985;65(5):1097–104
75. Rutkow IM. Rupture of the spleen in infectious mononucleosis. *Arch Surg* 1978;113:718
76. Carbone A, Gloghini A, Dotti G EBV-associated lymphoproliferative disorders: Classification and treatment. *The oncologist*, 2008; 13: 577-85
77. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol*. 2006;16(4):251-261
78. Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama*. 2005 ;59(6):239-46
79. Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stephan JL, Souillet G, Bruin M, Vilmer E, Schneider M, Janka G, Fischer A, de Saint Basile G. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 64:172-9
80. Doğan B. Tekrarlayan tonsillit hastalarının tonsil dokularında EBV'nin gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu ile kantitatif tespiti ve serum VCA-IgG titreleri ile korelasyonu (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2005
81. Gurgey A, Seçmeer G, Taviş B, Ceyhan M, Kuflkonmaz B, Cengiz B, Özen H, Kara A, Çetin M, Gümrük F. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 1116-1117
82. Bağır E. Çocukluk çağı lenfomalarında Epstein-Barr virüs insidansının araştırılması (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009
83. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Semin Oncol*. 2015;42(2):291-303
84. Tsuchiya S. Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 ;44(3):227-38
85. Hudson MM, Onciu M and Donaldson SS .Hodgkin lymphoma. Pizzo P A, Poplack DG(eds). In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins,2006:pp.695-721

86. Murray PG, Young LS. Epstein-Barr virus infection: Basis of malignancy and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2001;3:1-20.
87. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006;11:375.
88. Arman D. Epstein-Barr Virus. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Etkenlere Göre İnfeksiyonlar*. Ed: Topçu AW. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000:1197-1201
89. Sandlund JT, Murphy SB, Santana VM, Behm F, Jones D, Berard CW, Furman WL, Ribeiro R, Crist WM, Greenwald C, Chen G, Walter A, Pui CH. CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3018-24
90. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004;104:3009–20
91. Brady G, MacArthur G , Farrell P. Epstein–Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60: 1397–1402
92. Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004;100:1162-70
93. Gulley ML1 , Tang W Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev*. 2010 ;23(2):350- 66
94. Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 ;44(3):193-202
95. Gross TG, Shirami zu B, Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 695-721
96. Rezk SA, Weiss LM. EBV associated lymphoproliferative disorders. *Human pathology*. 2007; 38: 1293-304
97. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl. Infect. Dis* 2001;3:70-78
98. 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

99. 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
100. Migliorati R, Castaldo A, Russo S, et al. Treatment of EBV-induced lymphoproliferative disorder with epipodophyllotoxin VP16-213. *Acta Pediatr.* 1994;83:1322-1325
101. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Bağustaoğlu A (Çeviri editörü). *Klinik mikrobiyoloji. Manual of clinical microbiology.* Ğç: Murray P, Baron E, Jorgensen J (eds). Epstein-Barr virüs. 9. Baskı. Washington DC: ASM Press. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009:1567-70
102. 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
103. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1997;25(6):1392-6
104. Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. *JAMA.* 1988;259:384-388
105. Lopes L, Young LS, Murray PG. Epstein-Barr Virus associated cancers: Aetiology and treatment. *Herpes.* 2003;10:78-82.
106. Whol DL, Isaacson JE. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J.* 1995;74:630-638.
107. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathology international* 2006. 56: 112–116. 25.
108. Chan, CW, Chiang, AKS, Chan, KH, Lau, ASY. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatric Infectious Disease Journal,* (2003); 22(11), 974–978.
109. 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.

110. Cengiz AB, Cultu-Kantaroglu O, Secmeer G, Ceyhan M, Kara A, Gurgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010;52:245-254.
111. Çağlar M, Balcı Y, Polat A, Cevahir N, Çölgeçen Ş. Enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg*, 2014;7(3):210-213
112. Duztas DT. 2010-2015 Yılları Arasında Primer Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu Tanısı Alan 695 Pediatrik Vakanın Demografik, Klinik, Laboratuvar Ve Ultrasonografik Özellikleri. Ankara; 2017.
113. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infectious Diseases*, 2015; 47: 908–914
114. Kılıç A, Yıldız İ, Beka H, Ağaçfidan A, Ünüvar A, Yanar A, Ünüvar E, Oğuz F. Çocuklarda farklı klinik tablolarla enfeksiyöz mononükleoz: 369 olgunun geriye dönük incelenmesi. *Turk Pediatri Ars* 2012; 47: 187-190
115. Grotto I, Mimouni D, Huerta M, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect* 2003;131:683–9.
116. Hjalgrim H, Friborg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 929-59
117. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics*. 1985;75:1003-1010
118. Dommerby H, Stangerup SE, Stangerup M, Hancke S. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning. *J Laryngol Otol*. 1986 May;100(5):573-9
119. Jiao F, Yan X, Yan X, Chen Y, Liu K. Clinical analysis of 102 cases of Epstein-Barr virus infections in Chinese children. *Georgian Med News*. 2014 May;(230):35-8.
120. Çağlar İ, Topal S, Çokboz M, Düzgöl M, Kara A, BayramSN, Apa H, Devrim İ. Clinical Features and Laboratory Findings in Children Hospitalized With Acute

- Epstein-Barr Virus Infection: A Crosssectional Study in a Tertiary Care Hospital. *Turk J Pediatr* 2019; 61 (3): 368 -373
121. Brigden ML, Au S, Thompson S, Brigden S, Doyle P, Tsaparas Y. Infectious mononucleosis in an outpatient population: Diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of Hoagland's criteria in heterophilepositive patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 875-881.
 122. González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes*. 2012 Jul 20;5:361
 123. Kocak A, Güven D. Complications of Infectious Mononucleosis in Children. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences* 2020; 28(2): 61-70
 124. Huang Y, Wei C, Zheng K, Zhao D. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections. *Virol J*. 2013 Feb 13;10:55.
 125. Bilal JA. Prevalence and Clinical Characteristics of Primary Epstein-Barr Virus Infection Among Children Presented with Cervical Lymphadenopathy. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jul;9(7):SC08-10.
 126. Wilkinson DE, Weller SK (2006) Herpes simplex virus type I disrupts the ATR-dependent DNA-damage response during lytic infection. *J Cell Sci* 119:2695– 2703
 127. Mahjour SB, Ghaffarpasand F, Fattahi MJ, Ghaderi A, Fotouhi Ghiam A, Karimi M. Seroprevalence of Human Herpes Simplex, Hepatitis B and Epstein-Barr Viruses in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Southern Iran. *Pathol Oncol Res*. 2010 Dec;16(4):579-82
 128. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Jan-Mar;53(1):63-7