



Akut Epstein-Barr Enfeksiyonunun Yaş Gruplarına Göre Laboratuvar Bulgularının Değişimi

Change of Laboratory Findings of Acute Epstein-Barr Virus Infection According to Age Groups

Kamile Arıkan¹(ID), Eda Karadağ-Öncel²(ID), Ateş Kara³(ID), Ali Bülent Cengiz³(ID), Mehmet Ceyhan³(ID)

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

² İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Arıkan K, Karadağ-Öncel E, Kara A, Cengiz AB, Ceyhan M. Akut Epstein-Barr enfeksiyonunun yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının değişimi. J Pediatr Inf 2023;17(1):14-19.

Öz

Giriş: Bu çalışmada akut Epstein-Barr virüs (EBV) ile enfekte hastalarda yaş gruplarına göre klinik ve laboratuvar bulgularının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışmaya akut EBV enfeksiyonu tanısı konan hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya akut EBV enfeksiyonu tanısı konan, ortalama yaşı dört (57 gün-18 yıl) olan 540 (%60.5)'i erkek (erkek/kadın= 1.52) toplam 894 hasta dahil edilmiştir. Seropozitiflik oranı, yaş arttıkça istatistiksel anlamı olarak artmıştır (%47.9; %73.8 ve %87.2). Ortanca yaşı yedi (3-18 yaş) olan toplam 70 hasta enfeksiyöz mononükleoz kliniği ile başvurmuştur. Yaş gruplarına göre serum ortalama hemaoglobin, lökosit, trombosit, ortalama platelet hacmi değerleri anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($p < 0.001$). Lökositoz <6 yaş olan hastalarda, 6-15 yaş arası olanlara ve >15 yaş olanlara göre anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır (%29.3 versus %17.1 ve %7.7 $p < 0.001$). Nötropeni 157 (%17.6) hastada saptanmıştır. Yaşla beraber ortalama platelet hacmi anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). MPV/platelet oranı yaş arttıkça anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). MPV/platelet oranı enfeksiyöz mononükleoz kliniği olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Serum C-reaktif protein yüksekliği <6 yaş hastalarda, 6-15 yaş arası hastalarda ve >15 yaş hastalarda daha sık saptanmıştır [304 (%49.4); 204 (%33.2); 107 (%17.4) $p = 0.04$].

Sonuç: EBV enfeksiyonu yaş gruplarına göre farklı klinik tablolara ve laboratuvar bulgularına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleosis, hematolojik bulgular, ortalama platelet hacmi, MPV/platelet oranı

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory findings of patients diagnosed with acute Epstein-Barr virus (EBV) infection according to age groups.

Material and Methods: Patients diagnosed with acute EBV infection were enrolled in this cross-sectional study.

Results: Totally, 894 patients diagnosed as acute EBV infection were included in the study. Of them, 540 (60.5%) patients were males (male/female=1.52). Median age of the patients was four years (57 days-18 years). Seropositivity rate increased statistically as age increased (47.9%, 73.8% and 87.2%, respectively). Seventy patients were admitted with clinical presentation of IM with a median age of seven years (3 years-18 years). Serum median hemoglobin, leukocyte, thrombocyte, mean platelet values were statistically significantly different according to age groups (for all $p < 0.001$). Leukocytosis was more commonly encountered in EBV infected children <6 years old of age compared to 6-15 years old age and >15 years old of age (29.3%, 17.1% and 7.7%, respectively, $p < 0.001$). Neutropenia was present in 157 (17.6%) patients. Mean platelet volume (MPV) increased statistically significantly as age increased ($p < 0.001$). MPV/platelet ratio increased significantly as age increased ($p < 0.001$). MPV/platelet ratio was higher in IM cases. High serum CRP was more common in <6 years old of age compared to 6-15 years old age and >15 years old of age [304 (49.4%), 204 (33.2%), 107 (17.4%), respectively, $p = 0.04$].

Conclusion: EBV infection causes different laboratory findings and clinical presentations according to age groups.

Keywords: Epstein-Barr virus infection, age groups, infectious mononucleosis, hematological findings, mean platelet volume, MPV/platelet ratio

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Kamile Arıkan

İzmir Demokrasi Üniversitesi,
Buca Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir, Türkiye

E-mail: kamilearikan15@gmail.com

Geliş Tarihi: 07.12.2021

Kabul Tarihi: 25.06.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Epstein-Barr virüsü (EBV), klasik enfeksiyöz mononükleozun (İM) etiyolojik ajanı olan oldukça yaygın bir herpes virüsüdür. Gelişmekte olan ülkelerde EBV enfeksiyonu genellikle erken yaşta ortaya çıkar ve çocukların yüzde 80 ila 100'ü üç ila altı yaşlarına geldiklerinde enfekte olurlar. Bu ortamlarda, birincil EBV enfeksiyonu olan çocukların çoğunda klinik olarak sessiz veya hafif hastalık vardır. Ayrıcalıklı topluluklarda ve sanayileşmiş ülkelerde, EBV ile birincil enfeksiyon genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Bu ortamlarda ve belirsiz nedenlerden dolayı, daha büyük yaş gruplarında, örneğin 10 ila 30 yaş arasındaki bireylerde birincil enfeksiyonun, çoğunlukla bir mononükleoz sendromu olmak üzere klinik semptomlara neden olma olasılığı daha yüksektir (1,2).

Birincil enfeksiyon geçiren genç yetişkinlerin klasik İM bulguları gösterme olasılığı daha yüksektir. İM'li hastaların çoğunda, periferik mononükleer hücrelerin sayısında mutlak bir artış, heterofil antikorlar, yüksek serum aminotransferaz seviyeleri, atipik lenfositler ve ilaç reaksiyonları ile birlikte lökositoz vardır. Hafif trombositopeni hastaların %25 ila %50'sinde görülür ve nadiren semptomlarla ilişkilidir. Şiddetli trombositopeni nadiren görülür. Komplike olmayan vakaların yaklaşık %50'sinde hepatik transaminazlarda hafif yükselme görülür, ancak karaciğer tutulumu genellikle sarılık olmaksızın asemptomatiktir (3-6).

Bağıışıklığı yeterli bireylerde (ve genellikle bağışıklığı basılanmış hastalarda) İM olarak EBV ile ilişkili birincil enfeksiyonların viral spesifik tanısı, genellikle akut serum üzerinde üç tip antikor analizi gerektirir: IgG'den EB'ye anti-viral kapsid antijeni (VCA IgG), IgM'den EB'ye VCA (VCA IgM) ve IgG'den anti-EBV nükleer antijenine (EBNA IgG). Bununla birlikte, anti-VCA IgM antikor hızla kaybolur ve diğer yeni enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitif IgM reaksiyonları ortaya çıkar. Anti-VCA-IgG serokonversiyonu olan bebeklerin sadece %60'ında anti-erken antijen (anti-EA) IgG saptanmış ve bebeklerin %12'sinde dört ay gecikmiş anti-EA-IgG bulunmuştur. Serolojik bulgulardaki bu değişkenlik özellikle çocuklarda İM tanısını zorlaştırmaktadır (8).

C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon veya iltihaplanma bölgelerinde 1000 kata kadar artan akut bir enflamatuvar proteindir. CRP öncelikle karaciğer hepatositlerinde ve ayrıca düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositlerde sentezlenir. C-reaktif protein enflamasyon için bir belirteçtir ve bakteriyel enfeksiyon sırasında seviyeleri yükselir (10). Ancak viral enfeksiyonlarda CRP seviyesinin değişimi belirsizdir (11,12).

Bu çalışmanın amacı, sekiz yıllık bir süreçte çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde akut EBV enfeksiyonu tanısı alan çocukların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve CRP düzeylerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Üçüncü basamak bir sevk hastanesinin enfeksiyon hastalıkları kliniğinde Ocak 2010 ile Şubat 2017 arasında serum EBV antikorlarının analizi sonucunda akut EBV enfeksiyonu tanısı konan hastalar bu kesitsel çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Sıfır-17 yaş arası semptomlara ve klinik bulgulara göre akut EBV enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan ELISA testi (kantitatif mikropilaka ELISA Euroimmun®) ile anti-VCA IgM $\pm$ VCA IgG, $\pm$ EA pozitif ve anti-EBNA IgG negatif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. EBV viral kapsid antijeni (VCA) IgM pozitifliği, EBV nükleer antijeni (EBNA) IgG'si negatiflik varlığında hastalar akut/primer EBV enfeksiyonu olarak kabul edildi. Tıbbi kayıtları eksik veya pozitif EBNA IgG sonucu olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. İM tanısı, klinik ve serolojik bulgulara dayanırıldı. İM tanısını desteklemek için splenomegali, posterior servikal adenopati, aksiller adenopati ve inguinal adenopati varlığı ve pozitif serolojik test sonuçları kullanıldı (13).

Hastalarda İncelenen Parametreler

Hasta dosyalarından ve diğer hastane kayıtlarından elde edilen bilgiler standart bir veri formuna girildi, kodlandı ve bilgisayar ortamına aktarıldı. Hastaların hemoglobin değerleri, lökosit ve trombosit sayıları, periferik yayma bulguları, Downey hücrelerinin varlığı, ortalama trombosit hacmi (MPV), akut faz reaktanları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP seviyeleri], karaciğer fonksiyon testi sonuçları [serum alanin aminotransferaz (ALT)], aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin, alkalik fosfat (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH)], VCA IgM, VCA IgG, EA ve EBNA IgG testleri, sitomegalovirüs (CMV), kızamıkçık ve diğer virüslere karşı herhangi bir antikor pozitifliği veya negatifliği ve boğaz kültürü sonuçları incelendi ve kayıt altına alındı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile desteklenerek tanı konulan EBV ile enfekte çocuklarda eş zamanlı gönderilen diğer viral serolojik sonuçların yanlış pozitifliği kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS, sürüm 15.0 (IBM SPSS, Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Nicel veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya çeyrekler arası aralıklarla (Q1-Q3) medyan olarak gösterildi. Niteliksel değişkenler mutlak ve bağıl frekanslar olarak ifade edildi. Kesikli değişkenler için gerektiğinde Fisher'in tam düzeltmeli ki-kare testi ve parametrik için Student t-testi ve parametrik olmayan sürekli değişkenler için Wilcoxon sıra toplamı testi kullanıldı. Anlamlılık, $p < 0.05$ olarak ayarlandı.

Bulgular

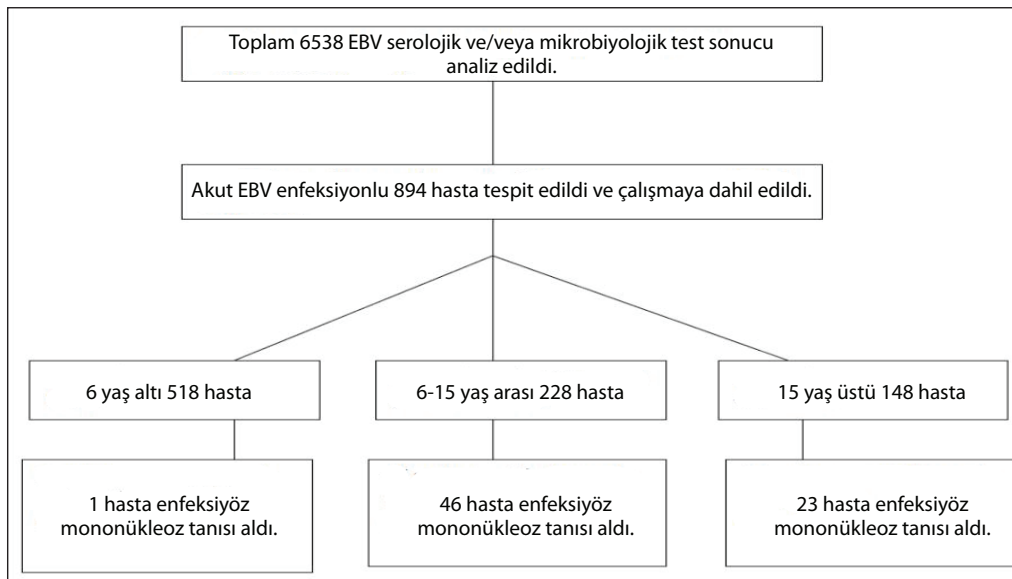
Toplam 6538 EBV serolojik ve/veya mikrobiyolojik test sonucu analiz edildi. Ocak 2010-Şubat 2017 tarihleri arasında

akut EBV enfeksiyonu tanısı alan 894 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).

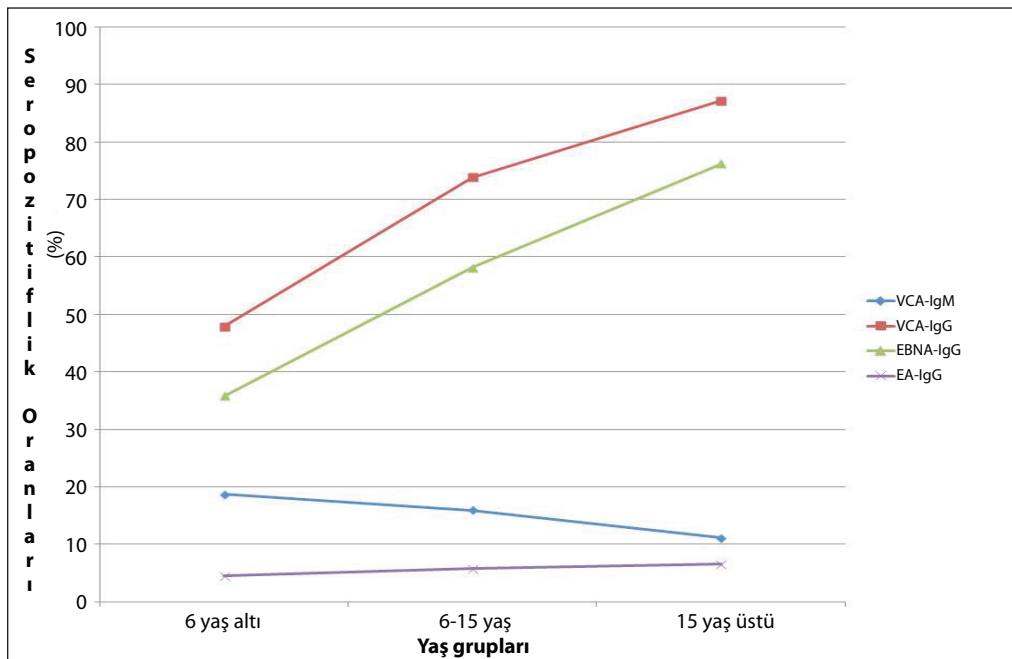
Bunların 541 (%60.5)'i erkekti (erkek/kız= 1.52). Hastaların medyan yaşı dört (57 gün-18) idi. EBV ile enfekte çocukların çoğunluğu altı yaşın altındaydı (n= 518, %57.9), bunu 6-15 yaş arası 228 (%25.5) çocuk ve 15 yaş üstü 148 (%16.6) çocuk izledi. EBV ile enfekte olguların çoğu kış ve erken ilkbahar aylarındaydı (Şekil 2). Hastaların başvuru anında en sık semptomu ateşti (n= 222, %24.8). Diğer sık görülen semptomlar ise boğaz ağrısı (n= 194, %21.7), boyunda şişlik (n= 68, %7.6), kızamıklık (n= 54, %6), solunum semptomları (n= 23, %2.6), karın ağrısı (n= 17,

%1.9) ve ishal (n= 5, %0.6) idi (Tablo 1). Yüz on sekiz (%13.2) hastada beş günden uzun ateş öyküsü mevcuttu. Uzamış ateş istatistiksel olarak <6 yaş çocuklarda daha sıklıkla (n= 78, %66.1, p= 0.045). Yaş arttıkça seropozitiflik oranı istatistiksel olarak artmaktaydı (sırasıyla %47.9, %73.8 ve %87.2). Yetmiş hasta İM klinik prezentasyonu ile başvurdu ve ortanca yaşı yedi (3 yaş-18 yaş). İM klinik prezentasyonu olan çocukların çoğunluğu altı yaşından büyüktü (%98.6). Döküntü daha çok altı yaş altında başvuru bulgusu olarak görülüyordu (%90.6).

Serum medyan hemoglobin, lökosit, trombosit, ortalama trombosit değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak an-



Şekil 1. Yaş gruplarına göre olguların akış grafiği.



Şekil 2. Yaş gruplarına göre EBV antikor seropozitivite oranları.

Tablo 1. EBV enfekte çocukların sosyodemografik değişkenleri ve klinik özellikleri

Değişken	n= 894
Yaş*	4 yaş (57 gün-17 yıl)
Cinsiyet**	
Kız	75 (39.5)
Erkek	541 (60.5)
Klinik semptomlar**	
Ateş	222 (24.8)
Boğaz ağrısı	194 (21.7)
Boyunda şişlik	68 (7.6)
Döküntü	54 (6)
Solunum semptomları	23 (2.6)
Karın ağrısı	17 (1.9)
İshal	5 (0.6)

*: medyan (minimum-maksimum).
**: n (%).

lamli farklılık gösterdi (hepsi için $p < 0.001$, Tablo 2). Lökositoz, altı yaşından küçük EBV enfekte çocuklarda 6-15 yaş ve >15 yaşlarına göre daha sık görüldü (sırasıyla %29.3'e karşı %17.1 ve %7.7, $p < 0.001$). Yüz elli yedi (%17.6) hastada nötropeni mevcuttu. EBV'ye bağlı nötropeni olan çocukların çoğunluğu (%58.7) altı yaşın altındaydı. Trombositopeni 96 (%10.7) hastada görüldü. Serum CRP 295 (%33.1) hastada yüksekti. Yüksek serum CRP, altı yaş altı EBV enfekte çocuklarda 6-15 yaş ve >15 yaşlara göre daha sık görüldü [155 (%52.5), 95 (%32.2), 45 (%15.3), sırasıyla, $p = 0.04$].

Hastaların %17.9'unda sedimantasyon oranı yüksekti. Yüksek sedimantasyon hızı EBV ile enfekte 6-15 yaş arası çocuklarda <6 yaş ve >15 yaşlara göre daha sık görüldü (sırasıyla %41.4, %39.8, %36.4, $p = 0.8$). Serum ALT ve AST sırasıyla 170 (%19) ve 162 (%18.1) hastada yüksekti. Serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi altı yaş altı çocuklarda 6-15 yaş ve >15 yaş-

lara göre istatistiksel olarak daha yüksekti [431 IU/L (28-2450), 414 IU/L (44)-5297), IU/L 321 (51-1820), sırasıyla, $p = 0.002$].

EBV ile enfekte çocukların yaş gruplarına göre laboratuvar bulguları Tablo 2 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Çalışma koşulları altında, hiç ko-enfeksiyon gözlenmedi.

Ortalama trombosit hacmi (OTH) yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı arttı ($p < 0.001$). MPV/trombosit oranı yaş arttıkça anlamlı olarak arttı ($p < 0.001$). MPV/trombosit oranı İM olgularda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İM klinik prezentasyonu olan hastalarda serum ALT değeri, İM klinik prezentasyonu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.017$).

Çoğunluğu sitomegalovirüs serolojik testlerinde olmak üzere 73 (%8.2) EBV ile enfekte olguda serolojik testlerin yanlış pozitifliği ile karşılaşıldı.

Tartışma

Bu çalışmada biz, EBV ile enfekte hastaların laboratuvar parametrelerini ve klinik tablolarını yaş gruplarına göre analiz ettik. Akut EBV ile enfekte çocukların çoğu altı yaşın altındaydı. Primer EBV ile enfekte medyan yaşları yedi olan (3-12.5 yaş) 103 çocukta yürütülen bir çalışmada yazarlar, EBV ile primer enfeksiyonun, bizim bulgularımıza benzer şekilde, çoğunlukla küçük çocuklarda meydana geldiği ve oligoseptomatik prezentasyonların baskın olduğu sonucuna varmışlardır (12).

EBV seropozitiflik oranı 15 yaşından sonra %87.9 idi. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketleri (NHANES) tarafından ABD'deki altı ila 19 yaş arası çocuklar ve gençlerde EBV seroprevalansına ilişkin yürütülen iki yeni çalışmada yazarlar, 2009 ve 2010 yıllarında altı ila sekiz yaşındaki çocuklardaki seroprevalansın sırasıyla %50 ve %54.1 olduğunu bu seroprevalansın 18 ve 19 yaşındakilerde bizim sonuçlarımızla benzer şekilde sırasıyla %82.9 ve %89 olduğunu bulmuşlardır (14,15).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre akut Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile enfekte çocukların laboratuvar bulguları

	Yaş grupları			p
	<6 yıl	6-15 yıl	>15 yıl	
Hemoglobin (gr/dL)*	11.6 (6.8-14.6)	12.5 (8.5-16.7)	12.4 (9.8-15.5)	<0.001
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)*	12.1 (1.4-34.5)	10.9 (1.3-41.5)	8.8 (3.4-17.1)	<0.001
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)*	270 (14-596)	247 (83-1.800)	216 (112-322)	<0.001
Ortalama trombosit hacmi (fL)*	7.5 (5.6-14)	7.7 (5.5-10.6)	8.1 (6.4-12.1)	<0.001
Serum AST (IU/L)*	38 (1-671)	52 (1-365)	60 (2-237)	0.49
Serum ALT	33 (6-910)	43 (8-792)	58 (7-358)	0.12
Serum LDH (IU/L)*	431 (28-2450)	414 (44-5297)	321 (51-1820)	0.002
C-reaktif protein (gr/dL)*	1.21 (0-30)	1 (0.1-38)	0.65 (0.12-9.1)	0.95
Sedimentasyon (mm/hour)*	17 (2-86)	15 (2-86)	13 (2-55)	0.45

*: medyan (minimum-maksimum).

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz.

Uzamış ateş ve döküntü, çalışma popülasyonumuzda altı yaşın altındaki hastalarda daha sık belirtiler olarak görüldü. İspanya'da yapılan bir çalışmada en sık görülen semptomlar ateş, lenfadenopati ve eksüdatif bademcik iltihabıydı. Bu çalışmada, hastaların yaklaşık üçte ikisi mononükleoz sendromunun tipik klinik belirtilerini göstermiştir (12). Sonuçlarımız hastaların sadece %7.8'ine İM tanısı konduğunu gösterdi. Bu düşük oran, laboratuvar sonuçlarına odaklandığımız çalışmanın retrospektif niteliğinden kaynaklanabilir. İM klinik prezentasyonu olan çocukların çoğunluğu altı yaşın üzerindeydi. Sanayileşmiş ülkelerde, EBV ile ilişkili İM'nin en sık ergenlerde ve genç erişkinlerde meydana geldiği kabul edilirken, daha küçük çocuklar sıklıkla hafif bir subklinik primer EBV enfeksiyonu ile tanımlanır. Yazarlar, çalışmamıza benzer şekilde üç yaş grubuna (0-4 yaş, 5-10 yaş ve 11-15 yaş) ayrılan 95 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, en yaşlı yaş gruplarının baş ağrısı, bademcik iltihabı, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdan daha fazla muzdarip olduklarını ortaya koymuşlardır. Küçük çocukların tipik olarak burun akıntısı, ateş, yorgunluk ve servikal adenit ile başvurduğu bulunmuştur (16).

Laboratuvar bulguları çok çeşitli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Lökositoz ve lenfositoz EBV ile ilişkili en sık görülen laboratuvar bulgularıdır ve bu bulgular yaş gruplarına göre değişebilmektedir (16). Sonuçlarımızda serum medyan hemoglobin, lökosit, trombosit ve ortalama trombosit değerleri yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Lökositoz, 6-15 yaş ve >15 yaşlara göre altı yaş altı EBV ile enfekte çocuklarda daha sık görüldü. EBV ile enfekte 89 çocukta yapılan bir çalışmada 32 hastada (%36.0) yüksek periferik kan lökositleri saptanmış ve bizim bulgularımıza benzer şekilde en yüksek insidans 0-4 yaş grubunda görülmüştür (17).

Bizim sonuçlarımızda MPV yaş arttıkça arttı. MPV temel olarak kemik iliğinde megakaryositlerin çoğalmasını, metabolizmasını ve trombosit üretimini yansıtır. Ayrıca, trombositlerin dolaşımda kalma sürelerini de yansıtır. Miyeloproliferasyon işlevi normal olduğunda, trombosit sayısındaki azalma, megakaryositler tarafından büyük hacimli trombosit üretimini uyarak MPV'de bir artışa neden olur. Sonuçlarımıza göre hem trombosit hacmi hem de MPV/trombosit oranı yaş arttıkça anlamlı olarak arttı ($p < 0.001$). MPV/trombosit oranı İM olgularda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. EBV ile ilişkili İM klinik prezentasyonu olan 141 çocukta yapılan bir çalışmada yazarlar, MPV/PLT oranının pediatrik İM için yeni bir tanısal gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır (18).

Serum LDH, altı yaş altı çocuklarda 6-15 yaş ve >15 yaşlara göre istatistiksel olarak yüksekti. İM olan hastalarda serum ALT değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Yüz on akut EBV ile enfekte çocukta yapılan çalışmada, 5-15 yaş arası çocuklarda serum LDH yüksek bulunmuştur (16).

Çalışmamızın ilginç bulgusu serum CRP'nin hastaların üçte birinde yüksek olmasıdır. CRP düzeyi ve akut EBV enfeksiyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İki yüz ergen üzerinde yapılan bir çalışmada EBV enfeksiyonu sonrası CRP'nin kronik yorgunluk sendromu ile korele olduğu saptanmıştır (19). CRP esas olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve başta tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin olmak üzere proenflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. Sağlıklı bireylerde CRP, 0.8 mg/L medyan plazma konsantrasyonu ile eser miktarlarda bulunurken, CRP değerleri bir enflamatuvar uyarandan sonra 1.000 kata kadar keskin bir şekilde yükselir. CRP, uzun süreler boyunca stabil kalır ve 19-20 saatlik bir yarı ömre sahiptir (20). CRP'nin bakteriyel enfeksiyonun bir belirteci olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda CRP'nin COVID-19 hastalarında solunum yetmezliğinin bir göstergesi olduğu bulunmuştur. (21). Diğer çalışmalarda, influenza A virüsünün en virülen tipleriyle enfekte olan hastalarda artmış CRP seviyeleri bulunmuştur. Bu nedenle, insan influenza hastalığı sonucu, daha şiddetli semptomlar ve hatta mortalite ile ilişkili olan en yüksek CRP seviyeleri ile artan CRP üretimi ile ilişkilendirilmiştir (22). Başka bir çalışmada ekzantematik virüs enfeksiyonunda solunum yolu virüsü enfeksiyonuna göre daha yüksek CRP değerleri saptanmıştır (11).

Çalışmamız retrospektif tasarımı nedeniyle bazı kısıtlılıklara sahipti. Çalışmanın verileri hastanemizin dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından elde edilmiştir, bu nedenle verilerin bir kısmı mevcut olmayabilir. Ayrıca, EBV'nin uzun vadeli komplikasyonları hakkında bir fikir sahibi olmak için daha uzun takip adına elimizde veri yoktu.

Bu çalışma, akut EBV enfeksiyonunun farklı yaş gruplarında farklı klinik tablolara ve farklı laboratuvar bulgularına yol açtığını ve okul öncesi dönemde bile İM klinik tabloya neden olabildiğini göstermektedir. Serum CRP, çoğunlukla altı yaşın altındaki çocuklarda yüksek olabilir. Bu çalışma CRP değerlerinin her viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmediğini göstermektedir. EBV ile enfekte çocuklarda serum CRP değerlerinin patogenezi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: GO/747-12, Tarih: 20.12.2016).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- KA, EKÖ; Tasarım- KA; Denetleme- Tüm yazarlar; Kaynaklar- KA; Veri toplanması ve/veya işlemesi- KA; Analiz ve/veya yorum- KA, EKÖ; Literatur taraması - Yazıyı yazan; Writing- KA; Eleştirel inceleme- Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Sitki-Green DL, Edwards RH, Covington MM, Raab-Traub N. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004;189:483-92. <https://doi.org/10.1086/380800>
2. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001;98:280-6. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.2.280>
3. Koutras A. Epstein-Barr virus infection with pancreatitis, hepatitis and proctitis. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:312-13. <https://doi.org/10.1097/00006454-198307000-00014>
4. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr virus. *Microbiol Spectr* 2016;4(3):10. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015>
5. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343(7):481-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>
6. Dunmire SK, Vergheze PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 2018;102:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
7. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Int J Hematol* 2000;71(2):108-17.
8. Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr virus: Clinical diagnostics. *Methods Mol Biol* 2017;1532:33-55. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6655-4_2
9. Chen HS, Ho MC, Hu RH, Wu JF, Chen HL, Ni YH, et al. Roles of Epstein-Barr virus viral load monitoring in the prediction of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation. *J Formos Med Assoc* 2019;118(9):1362-8. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.007>
10. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279(47):48487-90. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
11. Durán A, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Serum level of C-reactive protein is not a parameter to determine the difference between viral and atypical bacterial infections. *J Med Virol* 2016;88(2):351-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.24341>
12. García-Peris M, Jiménez Candel MI, Mañes Jiménez Y, Pariente Martí M, González Granda D, Calvo Rigual F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos [Epstein-Barr virus primary infection in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2019;90(6):376-85. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.09.003>
13. American Academy of Pediatrics. [Epstein-Barr Virus Infections (Infectious Mononucleosis).] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:336-40.
14. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One* 2013;8(5):e64921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064921>
15. Balfour HH Jr, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus (EBV) infection among children in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis* 2013;208(08):1286-93. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit321>
16. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(12):908-14. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1082036>
17. Cheng H, Chen D, Peng X, Wu P, Jiang L, Hu Y. Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):886. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05623-1>
18. Han X, Xu P, Duan X, Liu Y, Zhang J, Xu H. High mean platelet volume-to-platelet count ratio as a diagnostic maker for increased risk of liver function damage in pediatric patients with infectious mononucleosis in China. *Exp Ther Med* 2019;18(6):4523-7. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8104>
19. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K, Leegaard TM, Osnes LT, Skovlund E, et al. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *Brain Behav Immun* 2019;75:94-100. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.023>
20. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1005973. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005973>
21. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chim Acta* 2020;509:135-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.012>
22. Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys* 2019;671:196-202. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.07.013>