



Roseola Infantum Olgularının Demografik ve Laboratuvar Değerleri Açısından Değerlendirilmesi*

Evaluation of Roseola Infantum Cases in Terms of Demographic Properties and Laboratory Values

Zafer Bıçakçı¹, Muhammet Hafit Arvas², Canozan Biçer², Ahsen Akay², Sefer Üstebay², Döndü Ülker Üstebay²

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ünitesi, Kars, Türkiye

² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

* Bu makale 06-08 Mart 2017 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 5. Çocuk Dostları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Giriş: Bu çalışmanın amacı 2012-2016 yılları arasında yüksek ateş, döküntü nedeniyle polikliniğimize başvuran klinik olarak roseola infantum tanısı konan 46 hastanın demografik ve laboratuvar bulgularından edinilen deneyimi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Klinik olarak roseola infantum tanısı konan 41 hastanın laboratuvar ve demografik bulguları değerlendirildi. Hastalığın tanısı ateş ve döküntüye neden olabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra, "üç günden beri devam eden yüksek ateş, toksik olmayan 10 aylık bir bebeğin gövdesinde makülopapüler döküntü" olması roseola infantum olarak değerlendirildi. Nötrofil sayısı 0-500 ise ağır, 500-1000 ise orta, 1000-1500 ise hafif nötropeni olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 25 (%54.3)'i kız, 21 (%45.7)'i erkek, yaş ortalaması 11.5 ± 7.02 (3-36 ay) ve başlangıç pik yaşı 9-11 ay idi. Hastaların %76'sı (35/46) bir yaşın altında idi. Hastalık tüm yıl boyunca görülmekle birlikte en az Eylül ve Ekim ayında, en çok Aralık ayında gözlemlendi. Hastaların sırasıyla ortalama Hb 11.8 ± 0.97 g/L, HCT 35.0 ± 3.2 , MCV 73.7 ± 5.10 fL, trombosit sayısı $299 \pm 128.8 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $7.5 \pm 2.8 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $1.7 \pm 1.30 \times 10^9/L$, lenfosit sayısı $5.0 \pm 2.2 \times 10^9/L$, ortalama C-reaktif protein (CRP) değeri 4.0 ± 4.5 mg/L, AST 50 ± 14.8 U/L, ALT 24 ± 10.7 U/L, LDH 385 ± 96.6 U/L olarak bulundu. Hastaların %57.5'inde nötropeni (%10 ağır, %35 orta ve %12.5 hafif) vardı. Or-

Abstract

Objective: To share our experience from demographic and laboratory results of 46 patients who applied to our polyclinic with complaints of fever and rash and diagnosed as roseola infantum between 2012-2016.

Material and Methods: Laboratory and demographic findings of 41 patients who diagnosed as roseola infantum clinically had been evaluated. Roseola infantum cases were diagnosed as 10 mo old infant with high temperature over three days and nontoxic maculopapular rash on the trunk and after making differential diagnosis of other diseases that courses with skin rash and high body temperature. Neutrophil counts between 0-500, 500-1000 and 1000-1500 were accepted as high, medium and low, respectively.

Results: 25 of the patients were female (54.3%), 21 of them were male (45.7%), mean age was 11.5 ± 7.02 (3-36 months) and peak age of onset was 9-11 months. 76% of patients were (35/46) under one years of age. Disease was seen all year round but it was seen least at September and October and was seen mostly at December. Mean laboratory levels were found as: Hb 11.8 ± 0.97 g/L, HCT 35.0 ± 3.2 , MCV 73.7 ± 5.10 fL, platelet count $299 \pm 128.8 \times 10^9/L$, leukocyte count $7.6 \pm 2.8 \times 10^9/L$, neutrophil count $1.7 \pm 1.30 \times 10^9/L$, lymphocyte count $5.0 \pm 2.2 \times 10^9/L$, mean C-reactive protein 4.0 ± 4.5 mg/L, AST 50 ± 14.8 U/L, ALT 24 ± 10.7 U/L, LDH 385 ± 96.6 U/L. 57.5% of the patients had neutropenia (10% severe, 35% moderate and 12.5% mild) and neutropenia resolved in one months. Mean lymphocyte/neutrophil rate was calculated as 2.94

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Zafer Bıçakçı

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ünitesi, Kars-Türkiye

E-mail: zaferbicakci@yahoo.com.tr

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

talama lenfosit/nötrofil oranı 2.94 (rölatif lenfositoz) olarak hesaplandı. Hastaların hiçbirinde nötropeniye sekonder enfeksiyon ve febril konvüzyon gözlenmedi.

Sonuç: Nötropeni, relatif lenfositoz, hafif AST yüksekliği ve CRP negatifliği saptanan üç yaşın altındaki çocuklarda (özellikle bir yaşın altındaki bebeklerde) kaynağı saptanamayan ateş nedeni olarak roseola infantum da akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ateş, C-reaktif protein, geçici nötropeni, relatif lenfositoz, roseola infantum

Giriş

Roseola infantum özellikle süt çocukları ve oyun çocuklarında klinik bulgular ile kaynağı saptanamayan ateş ve ateşin düşmesini takiben yaygın makülopapüler döküntü ile seyreden akut viral bir enfeksiyondur. Roseola infantum olgularının çoğundan human herpes virüs (HHV)-6 ve HHV-7 (yaklaşık üçte ikisinden HHV-6 ve dörtte birinden de HHV-7) sorumludur. HHV-6'nın HHV-6A ve B olarak adlandırılan, genetik, biyolojik ve immünolojik özellikleri açısından birbirlerinden farklı iki varyant tanımlanmıştır. Bunlardan HHV-6B hemen hemen tamamı (%99'undan fazlası) roseola infantum tablosu oluştururken HHV-6A bazı Afrika toplulukları çocuk enfeksiyonlarının çoğunu oluşturur (1-3).

Roseola infantumlu hastalar kaynağı saptanamayan ateş tablosuyla başvururlar ve başlangıçta ayırıcı tanı yapılabilmesi zor olabilir. Tanı genellikle hastalığın tipik seyri gözlendikten sonra konulabilmektedir (4,5). Akut HHV-6 enfeksiyonu 6-8 aylık çocuklar arasında ateşli hastalıklar nedeniyle acil servise gelen çocukların %20'sinden sorumludur. Bu çocukların %13'ü hastaneye yatırılır (6). Bu bulgular HHV-6 enfeksiyonunun önemli bir ekonomisine işaret eder ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak için doğru ayırıcı tanı yapmanın önemini de vurgular. Bu yüzden, kendiliğinden geçen bu hastalık için, gereksiz tedavi ve/veya pahalı laboratuvar testleri uygulamadan, bu enfeksiyon için hızlı basit bir test geliştirmek değerli olabilir (7).

Akut faz cevabı, bir takım proteinlerin sentezi patoloji yerinden kaynaklanan sitokinlerin kontrolü altındadır ve özellikle bu proteinlerin sentezi karaciğerde hızla artar (8). Bu cevap inflamatuvar uyarının şiddeti ile orantılıdır ve interlökin (IL)-6, IL-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon gama (INF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile meydana gelir. Ateş de enfeksiyon veya inflamasyona karşı proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile gelişen akut faz cevaplarından birisidir. Bir diğer akut faz cevap ürünü olan C-reaktif protein değeri (CRP) başlıca IL-6 olmak üzere, sitokinlere cevaben primer olarak karaciğer tarafından üretilir (9). HHV-6 periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde TNF- α ve IL-1 β 'nin güçlü bir uyarıcısı olmasına rağmen HHV-6'nın IL-6 sentezi üzerinde hiç-

(relative lymphocytosis). None of the patients experienced infections secondary to neutropenia and febrile convulsion.

Conclusion: Under three years of age children (especially young infants) with fever without source accompanying neutropenia, relative lymphocytosis, mild AST elevation and negative CRP roseola infantum should be considered as an etiological factor.

Keywords: Fever, C-reactive protein, relative lymphocytosis, roseola infantum, transient neutropenia

bir etkisi yoktur. Bu durum HHV-6 enfeksiyonunda ateş olmasına rağmen akut faz reaktanı olarak CRP artmamasının nedeni olabilir (10). Primer HHV-6 enfeksiyonunda geçici nötropeni de bildirilmiştir (10,11). Primer HHV-6 enfeksiyonunda nötrofil üretimini stimüle eden IL-6'nın sentezlenememesine ilaveten kemik iliği progenitör hücrelerinin baskılanabilmesi de geçici nötropeninin nedeni olabilir (12-14).

Virüs enfeksiyonunu tespit etmek için HHV-6 antijenleri, nükleik asitleri ve antikoları kullanılır. İlk değerlendirme anında HHV-6 primer enfeksiyonuna kesin tanı koydurucu, kolaylıkla ayırt edilebilen veya yeterince özgül klinik veya laboratuvar bulgu yoktur (15). Hastalığın kesin tanısı için kullanılan testler belirli bir zaman aldığından hastanın o anlık acil tanısı için pratik olmayan bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Bu nedenle acil şartlarda hastalığı (roseola infantum) tahmin etmede daha pratik olduğunu düşündüğümüz hematolojik bazı laboratuvar değerleri bir ipucu olabilir.

Bu çalışmadaki amacımız; 2012-2016 yılları arasında yüksek ateş, döküntü nedeniyle polikliniğimize başvuran klinik olarak roseola infantum ön tanısı konan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek ve tanının hızlı biçimde konulmasına yarayacak bulguları tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler

Tanımlayıcı tipte yapılan araştırmanın verileri, polikliniğimize 2012-2016 yılları arasında başvuran ve roseola infantum ön tanısı konan 46 hastanın dosyasından elde edildi.

Dosyalardan Elde Edilen Bilgiler

Hastalığın ön tanısı, hastanın yaşı, cinsiyeti, görüldüğü mevsim; hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit volümü (MCV), total trombosit sayısı, total lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, CRP, AST (aspartat aminotrasferaz), ALT (alanin aminotrasferaz) ve LDH (laktat dehidrogenaz) değerleri kullanıldı. Dosyalarda beş hastaya ait laboratuvar bilgileri bulunamadı. Bu nedenle demografik ve mevsimsel özellikler 46, laboratuvar özellikleri 41 hasta üzerinden değerlendirildi.

Değişkenlerle İlgili Tanımlar

Hastalığın tanısı ateş ve döküntüye neden olabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra, "üç günden beri



Resim 1. Roseola infantumu olan bir çocuğun gövdesinde tipik makülopapüler döküntü.

devam eden yüksek ateş, toksik olmayan 10 aylık bir bebeğin gövdesinde makülopapüler döküntü” olması roseola infantum olarak değerlendirildi (Resim 1) (5).

Nötrofil sayısı 0-500 ise ağır, 500-1000 ise orta, 1000-1500 ise hafif nötropeni olarak değerlendirildi (10).

Düşük risk kriterleri: Ciddi bakteriyel enfeksiyon riskine işaret etmeyen laboratuvar bulguları, tam kan sayımında lökosit sayısının 5-15.000/mm³ arasında, band (çomak) sayısının 1.500/mm³’den az, CRP 20 mg/L’nin altında olması olarak tanımlandı (16,17).

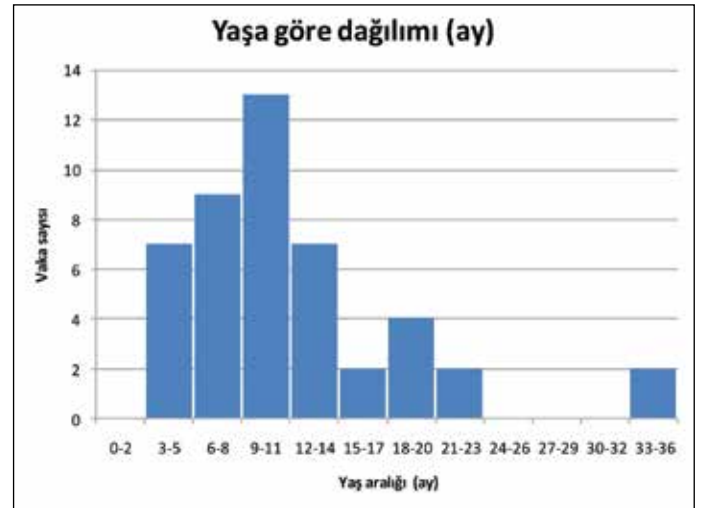
Yüksek risk kriterleri: Ciddi bakteriyel enfeksiyon riskine işaret eden laboratuvar bulguları, tam kan sayımında lökosit sayısının 5000/mm³ altında veya 15.000/mm³’ün üzerinde veya çomak sayısı 1.500/mm³’ün üzerinde, CRP 20 mg/L’nin üzerinde olması olarak tanımlandı (16,18).

İstatistiksel Çözümleme

Araştırmanın analizleri SPSS (IBM, Chicago, USA) paket programında yapıldı. Araştırmada frekanslar, yüzdeler ve merkezi yayılım ölçütlerin (ortalama, ortanca) ve merkezi yaygınlık ölçütleri (standart sapma ve minimum-maksimum değerler) kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 25 (%54.3)’i kız ve 21 (%45.7)’i erkek idi. Yaş ortalaması 11.5 ± 7.02 (3-36 ay) ve medyan yaş 10.0 ay idi. Hastalığın başlangıç pik yaşı 9-11 ay idi. Hastaların %76 (35/46)’sı bir yaşın altında idi (Şekil 1). Hastalık tüm yıl boyunca görülmekle birlikte en az Eylül ve Ekim ayında, en çok Aralık ayında gözlemlendi (Şekil 2). Hastaların 41’inin laboratuvar verileri mevcuttu (Tablo 1). Nötrofil değerleri olan 40 hastanın %57.5 (23 hastada)’inde nötropeni vardı. Hastaların %10.0 (n= 4)’u ağır, %35(n= 14)’i orta ve %12.5 (n= 5)’i ise hafif nötropeni idi (Tablo 2). Nötropeni yaklaşık bir ay içinde düzeldi. Ortalama lenfosit/nötrofil oranı 2.94 olarak hesaplandı. Hastaların hiçbirinde nötropeniye sekonder enfeksiyon ve febril konvülsiyon gözlenmedi. Hastalarımızın tümü enfeksiyon için düşük risk kriterleri taşıyordu.



Şekil 1. Yaş grafiğine göre üç aydan sonra 9-11 aylık arasına kadar olgu sayısında hızlı bir artış ve daha sonra 21-23 aylığa kadar nispeten daha yavaş bir seyirle azalmanın olduğu gözlemlendi.



Şekil 2. Hastalık tüm yıl boyunca görülmekle birlikte en az Nisan ve Eylül ayında, en fazla Aralık ayında gözlemlendi.

Tablo 1. Hastaların ortalama hemogram ve C-reaktif protein değerleri

	Hb g/L	HCT %	MCV fl	Trombosit x10 ⁹ /L	Lökosit x10 ⁹ /L	Nötrofil* x10 ⁹ /L	Lenfosit x10 ⁹ /L	Monosit x10 ⁹ /L	Bazofil x10 ⁹ /L	Eozinofil x10 ⁹ /L	CRP mg/L	AST U/L	ALT U/L	LDH U/L
Ortalama	11.8	35.0	73.7	299.0	7.5	1.7	5.0	0.52	0.08	0.17	0.40	50.00	24.00	385.00
Medyan	12.0	34.6	73.7	266.0	7.7	1.1	5.2	0.50	0.05	0.10	0.25	45.00	21.00	372.00
Standart sapma (±)	0.97	3.2	5.1	128.8	2.8	1.3	2.2	0.30	0.09	0.14	0.45	14.80	10.70	96.60
Minimum	9.2	26.7	61.6	127.0	2.8	0.2	1.4	0.13	0.00	0.00	0.01	23.00	5.00	221.00
Maksimum	14.1	41.2	82.4	833.0	15.2	15.1	12.2	1.28	0.44	0.55	2.00	87.00	61.00	725.00

* Hastaların 40'nin nötrofil değerleri vardı. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Ortalama eritrosit volümü.

Tablo 2. Hastaların ortalama nötrofil sayıları ve yüzdeleri

Nötrofil sayısı	Hasta sayısı	%
0-500	4	10.0
500-1000	14	35.0
1000-1500	5	12.5
1500'ün üzeri	17	42.5
Toplam	40	100

Tartışma

HHV-6 primer enfeksiyonu olan çocuklarda en sık görülen bulgu ateştir (19). Hastalık ateş yükselmesi ile birden bire başlar. Ateş ≥ 40 °C'ye kadar yükselebilir. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve servikal lenfadenopati birlikte bulunabilir. Hastalık için tipik bir bulgu olmadan ateş 3-5 gün devam eder. Bu dönemde febril konvülsyonlar görülebilir. Ateş yüksek olmasına karşın hastanın genel görünümü nispeten iyidir. Ateş 3-5. günlerde kriz şeklinde düşer ve ateşin normale dönmesiyle birlikte gövdeden başlayarak kollara, boyuna, yüz ve bacaklara yayılan maküler veya makülopapüler döküntüler belirir. Döküntüler kısa sürelidir; nadiren 24 saatten fazla devam eder (1).

Roseola infantumlu hastalar kaynağı saptanamayan ateş tablosu ile başvururlar ve başlangıçta ayırıcı tanı yapılabilmesi zor olabilir. Tanı genellikle hastalığın tipik seyri gözlemlenirken sonra konulabilmektedir (4,5). HHV-6 enfeksiyonu olan çocukların yaklaşık %58-98'inde ateş, yaklaşık %17-98'inde ise roseola infantum döküntüsü gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu kadar farklı yüzdeler verilmesinin nedeni farklı araştırma düzenleri, araştırmaya kabul kriterlerinin farklılığı, coğrafik farklılıklar ve virüs türlerinin farklı tropizm göstermesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (19,20). Roseola infantum genel olarak kendini sınırlayan iyi huylu bir hastalık olmasına rağmen roseola infantum tanısı ateş ve cilt döküntüsüne neden olan diğer daha ciddi bozuklukların dışlanmasıyla konabilir. Üç günden beri yüksek ateşi olan ayrıca toksik olmayan 10 aylık bir bebeğin gövdesindeki makülopapüler cilt döküntüsü roseola infantum tanısını telkin eder (5). Hastalarımızın tümünde tanı; ateş sonrası klasik/tipik roseola infantum döküntüsünün olması ve laboratuvar olarak düşük risk kriterlerini taşıması üzerine ateş ve döküntüye neden olan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra klinik olarak kondu. Poliklinik koşullarında kaynağı saptanamayan ateş nedenini saptamada klinik, laboratuvar ve demografik verilerimizin roseola infantumu tahmin etmede bir ipucu olabileceği düşünülmektedir.

Hastalık sporadik olarak görülür. Diğer döküntülü hastalıkları aksine roseola infantumlu çocukların öyküsünde bu hastalığı geçirmekte olan kişiyle temas öyküsü bulunmaz. Hastalığın salgın oluşturması beklenmez. Hastalık yıl boyunca, dünya çapında görülebilir (2,5,21,22). Hastalarda temas öyküsü bulunmaması, tüm yıl boyunca ve sporadik görülmesi bakımından literatürle uygunluk göstermektedir.

Anneden geçen antikorlara karşın HHV-6 enfeksiyonu geçiren yeni doğan vakaları bildirilmiş olmasına karşın bebeklerin çoğu anneden geçen antikorlar nedeniyle yaşamın ilk aylarında hastalıktan korunurlar (22). Yeni doğanlarda anneden geçen anti-HHV-6-IgG antikorunun prevalansı %71.9 olarak bulunmuştur. İkinci ve altıncı aylar arasında pasif antikorların düşüş oranı %23.2'dir (23). Serolojik çalışmalar çocukların çoğunun üç yaşından önce, özellikle 6-15 ay arasında, HHV-6 enfeksiyonu geçirdiğini göstermiştir (1). HHV-6'nın farklı yaş grupları arasındaki antikor pozitiflik oranı 7-12 aylar arasında %69.2, 13-24 aylar arasında %71.6, 3-5 yaşlar arasında %79.8 olarak bulunmuştur (23). HHV-7 enfeksiyonu HHV-6 enfeksiyonundan biraz daha geç yaşlarda görülmektedir. Üç yaşına dek çocukların %50'si, 3-6 yaş arasındaki çocukların %75'i, erişkinlerin %90 kadarı HHV-7 için seropozitifdir (5,24). İlk iki aya kadar olguların hiç olmaması ve olguların %75'inin ise üç aydan 12 aya kadar olması, anneden geçen pasif antikorların azalma dönemine denk gelmesi bakımından literatürle uygunluk göstermektedir.

HHV-6 kemik iliğinde tüm hücre serilerini baskılayabilir. HHV-6 enfeksiyonu immün sistem üzerinde MHC tip 1 cevabının azalmasına, natural killer (NK) hücre aktivitesinin artmasına, periferik kan mononükleer hücre çoğalmasının baskılanmasına ve proinflatuvar sitokin cevabının indüksiyonuna neden olabilir (24,25).

CRP inflamasyon veya doku hasarının başlangıcından sonra 4-6 saat içinde üretilir. CRP yaklaşık 36 saat civarında en yüksek değere varmadan önce her sekiz saatte bir iki katına çıkar (18). Sağlıklı kişilerde CRP düzeyi genellikle 2 mg/L'nin altıdadır, fakat 10 mg/L'ye kadar çıkabilir. Yaş, cinsiyet ve ırk ile hafif değişebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir (8).

Akut HHV-6 enfeksiyonu hücrel immün düzenleyici mediatörlerini (IL-1, IFN- α , IFN- γ , TNF- α) ve NK hücre sitotoksitesini uyarır (1,26-29). Monosit ve monositten türeyen dendritik hücreler akut enfeksiyon esnasında immünsüpresif etki ve patogeneğinde HHV-6'nın hedefidir (30,31). HHV-6 enfeksiyonunda periferik kan mononükleer hücrelerinde interlökin 1 β (IL-1 β), TNF- α ve interferon- α (IFN- α) gibi artan proinflatuvar sitokin sekresyonu gözlenirken IL-15 sentezi ile birlikte NK hücre aktivitesi de artar. Fakat HHV-6 periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde TNF- α ve IL-1 β 'nin güçlü bir uyarıcısı olmasına rağmen HHV-6'nın IL-6 sentezi üzerinde hiçbir uyarıcı etkisi yoktur (26,32). Ciddi enfeksiyonları dışla-

mak için CRP düzeyinin 20 mg/L'nin altında olması gerekir (16). Hastalarımızda ortalama CRP değeri 4.0 mg/L olarak bulundu. Hastaların tümünde ateş olmasına rağmen akut faz reaktanı olan CRP'nin artmamasının nedeni major CRP stimulan IL-6 sentezlenememesi olabilir. Bu nedenle ateş olmasına rağmen CRP'nin artmamasının primer HHV-6 enfeksiyonunun indirekt bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz.

HHV-6 kemik iliği progenitor hücre serilerini baskılayabilir (13,14). Bu nedenle başta nötropeni, daha sonra trombositopeni de gelişebilir (10,11,33). Roseola infantumda ateşin yükseldiği ilk birkaç günde lökosit sayısı ortalama $8-9.0 \times 10^9/L$ dolayındadır ve nötrofil egemenliği görülür. Döküntünün ortaya çıktığı dönemde ortalama lökosit sayısı $4-6.0 \times 10^9/L$ dolayına iner ve rölatif lenfositoz (%70-90) görülür (34). Ortalama lökosit sayısının $7.5 \pm 2.8 \times 10^9/L$ olması, hastaların bir kısmının ateşli ve bir kısmının ise döküntülü dönemde lökosit değerlerinin ölçülmesi nedeniyle ara bir değer olarak bulunduğunu düşünüyoruz.

Hastalarımızın yaş ortalaması 11.5 ± 7.02 idi. Bu nedenle bir yaşındaki sağlam bir çocuğun ortalama lökosit sayısı $11.4 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $3.5 \times 10^9/L$, lenfosit sayısı $7.0 \times 10^9/L$ ve monosit sayısı $0.6 \times 10^9/L$ dir (35). Hastalarımızın ortalama lökosit sayısı $7.5 \pm 2.8 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $1.7 \pm 1.30 \times 10^9/L$, lenfosit sayısı $5.0 \pm 2.2 \times 10^9/L$ ve monosit sayısının $0.52 \pm 0.30 \times 10^9/L$ olması nedeniyle bir yaş için tariflenen normal değerlerden düşük olarak bulundu. Bu nedenle kısmi kemik iliği progenitor hücre baskılanması ve geçici lökosit değerleri azalmasından bahsedilebilir. Bir yaşındaki bir çocuk için normal lenfosit/nötrofil oranı yaklaşık 2 (7.0/3.5)'dir (35). Hastalarımızın lenfosit/nötrofil oranının (5.0/1.7) yaklaşık 3 olması nedeniyle rölatif lenfositozdan (%75) bahsedilebilir. Çalışmamız bu nedenle de literatüre uygunluk göstermektedir. IL-6 genellikle koloni uyaran faktörler ile birlikte kemik iliği progenitorlarından nötrofil üretimini uyandır (12). Lökosit değerlerinde geçici azalma ve geçici nötropeninin (%57.5), primer HHV-6 enfeksiyonunda IL-6 sentezlenememesi ve kemik iliği progenitor hücre serilerinin baskılanabilmesi nedeniyle oluşabileceğini düşünüyoruz.

HHV-6 intrasitoplazmik ve/veya intranükleer inklüzyonları olan mononükleuslu veya multinükleuslu büyük refraktil (kırıncı) görünümünden oluşan, ayırt edilebilir bir sitopatik etkiye sahiptir. Kültürde infekte hücreler biraz uzun ömür gösterir, bununla beraber, litik enfeksiyon hakimdir. HHV-6 enfeksiyonu T hücrelerinin apoptozisini de uyandır ve retinoik asidin uyardığı hücre ölüm sinyalleri ve interferon değişiminin yanı sıra mitokondrial membran potansiyel kaybı yoluyla hücrenin ölümüne yol açar (5). Hücre içinde ALT yalnız sitozolde bulunurken, AST hem mitokondri hem de sitozolde yer alır. Bu nedenle mitokondriyi etkileyen hastalıklarda AST yükselmesi daha belirgindir (36). Primer HHV-6 enfeksiyonu geçiren ve ciddi nötropenisi olan hastalarda AST 50 U/L ve ALT 18 U/L, nötropenisi olmayan

hastalarda ise AST 44 U/L ve ALT 19 U/L olarak bildirilmiştir (10). Hastalarımızda ortalama AST 50 U/L ve ALT 24 U/L olarak saptandı. AST'nin hücre lizisini/nekrozunu göstermesi nedeniyle, AST yükselmesi, mitokondriyi etkileyen primer HHV-6 enfeksiyonu geçiren hastalar için bir ipucu olabilir.

Ateş düşüp döküntü ortaya çıktıktan sonra diğer makülopapüler döküntülü hastalıklardan kızamık, kızamıkçık, kızıl, enteroviral enfeksiyonlardan ve ilaç reaksiyonlarından ayrılmalıdır (5). Roseola infantumu çocukluk çağı sık görülen diğer viral enfeksiyonlarından ayırmak çok zor olabilir. HHV-6 ya da HHV-7 ile olan primer enfeksiyon genellikle ateşli hastalıklardan ayırt edilemez. Bu zorluk cilt döküntüsü gelişmeden önce roseolanın erken evreleri için de geçerlidir. Cilt döküntüsü görülünce roseola çocukluk çağının diğer eksanternli hastalıkları, özellikle kızamık ve kızamıkçık ile karışabilir. Kızamıkçığın tipik bulguları, roseolanın aksine gastrointestinal şikayetler, artralji, boğaz ağrısı, düşük derecede ateş ve hafif hastalıktır. Fizik muayenede suboksipital ve posterior auriküler lenf nodları kızamıkçık döküntüsü ortaya çıkmadan önce belirir ve döküntü fazı esnasında da devam eder. İlave olarak, kızamıkçık döküntüsü yüzde başlar ve kızamığa benzer şekilde gövdeye yayılır.

Kızamık virüs enfeksiyonu ile birlikte olan semptomlar roseolanın aksine, cilt döküntüsü gelişmesi ile eşzamanlı yüksek ateş, öksürük, koriza ve konjunktiviti içerir.

Roseola, iki yaşından küçük çocuklarda nadiren görülen kızıl ile de karışabilir. Kızıl ateşle eş zamanlı karakteristik zımpara kağıdı benzeri bir cilt döküntüsüne neden olur.

Roseola, özellikle yaz ve sonbahar aylarında enterovirüs enfeksiyonuna neden olan hastalıklar ile karışabilir. Enterovirüs enfeksiyonları daha çok el-ayak-ağız hastalığı şeklindedir ve derideki döküntü papülo-veziküller tarzındadır. Ayrıca ateş ve rubelliform döküntü eş zamanlı olarak gözlenir.

İlaç allerjilerini de roseoladan ayırmak zor olabilir. Antibiyotikler cilt döküntüsü görülmeden önce roseola ateşi olanlar için sıklıkla reçete edilir. Ateş kaybolduktan sonra cilt döküntüsü görülen bir çocuk yanlılıkla ilaç allerjisi olarak nitelendirilir. Hastalarımızda ilaç kullanımı öyküsü yoktu.

Ülkemizde çocuklarda roseola infantum ile ilgili benzer bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda HHV-6 enfeksiyonu geçirildiğinin serolojik ve virolojik (kültür, PCR) kanıtları olmasına rağmen hastaların görüldüğü yaş grupları, pik görülme yaşı, cinsiyeti ve tüm yıl içinde gözlenmesi bakımından literatürde bildirilen çalışmalar ile tam bir uyum göstermekteydi. Bu durum HHV-6 enfeksiyonu geçirildiğinin indirekt bir kanıtı da olabilir.

Sonuç olarak, acil koşullarında, basit laboratuvar testleri ile nötropeni, rölatif lenfositoz, hafif AST yüksekliği ve CRP negatifliği saptanan üç yaşın altındaki çocuklarda (özellikle bir yaşın altındaki bebeklerde) kaynağı saptanamayan ateş nedeni olarak roseola infantum da akla gelmelidir.

Teşekkür

Araştırmaya katkılarından dolayı Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Binali Çatak'a teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11.01.2017 tarih ve 80576354-050-99/01 numarası ile alınmıştır.

Hasta Onamı: Uzun bir süre takip gerektirmemesi ve arşiv çalışması olması nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ZB; Tasarım - ZB; Denetleme - SÜ, DÜÜ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MHA, CB, AA; Analiz ve/veya Yorum - ZB; Literatür Taraması - SÜ, DÜÜ; Yazıyı Yazan - ZB; Onay - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

Kaynaklar

1. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:217-45. [CrossRef]
2. Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J Clin Virol* 2005;32:183-93. [CrossRef]
3. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol* 2009;81:779-89. [CrossRef]
4. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med* 1992;326:1445-50. [CrossRef]
5. Caserta MT. Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7). In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2011;1594-7.
6. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331:432-8. [CrossRef]
7. Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001;33:829-33. [CrossRef]
8. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12. [CrossRef]
9. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv098. [CrossRef]
10. Miura H, Kawamura Y, Ozeki E, Ihira M, Ohashi M, Yoshikawa T. Pathogenesis of severe neutropenia in patients with primary human herpesvirus 6B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1003-7. [CrossRef]
11. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:575-7. [CrossRef]
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Cellular and molecular immunology* (6th ed). Philadelphia, PA: Saunders, 2007:267-301.
13. Knox KK, Carrigan DR. In vitro suppression of bone marrow progenitor cell differentiation by human herpesvirus 6 infection. *J Infect Dis* 1992;165:925-9. [CrossRef]
14. Isomura H, Yamada M, Yoshida M, et al. Suppressive effects of human herpesvirus 6 on in vitro colony formation of hematopoietic progenitor cells. *J Med Virol* 1997;52:406-12. [CrossRef]
15. Hall CB, Caserta MT. Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. China: Elsevier Saunders, 2012;1052-9.
16. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082. [CrossRef]
17. Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervaix A. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e115061. [CrossRef]
18. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7. [CrossRef]
19. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol* 2014;9:91-6. [CrossRef]
20. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994;93:104-8. [CrossRef]
21. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 1989;27:651-3. [CrossRef]
22. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005;352:768-76. [CrossRef]
23. Enders G, Biber M, Meyer G, Helftenbein E. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 6 in different age groups, in children with exanthema subitum, other acute exanthematous childhood diseases, Kawasaki syndrome, and acute infections with other herpesviruses and HIV. *Infection* 1990;18:12-5. [CrossRef]
24. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med Mal Infect* 2017;47:83-91.
25. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:313-35. [CrossRef]
26. Flamand L, Gosselin J, D'Addario M, et al. Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Virol* 1991;65:5105-10. [CrossRef]
27. Flamand L, Stefanescu I, Menezes J. Human herpesvirus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. *J Clin Invest* 1996;97:1373-81. [CrossRef]
28. Kumagai T, Yoshikawa T, Yoshida M, et al. Time course characteristics of human herpesvirus 6 specific cellular immune response and natural killer cell activity in patients with exanthema subitum. *J Med Virol* 2006;78:792-9. [CrossRef]
29. Takahashi K, Segal E, Kondo T, et al. Interferon and natural killer cell activity in patients with exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:369-73. [CrossRef]
30. Takemoto M, Imasawa T, Yamanishi K, Mori Y. Role of dendritic cells infected with human herpesvirus 6 in virus transmission to CD4(+) T cells. *Virology* 2009;385:294-302. [CrossRef]
31. Janelle ME, Flamand L. Phenotypic alterations and survival of monocytes following infection by human herpesvirus-6. *Arch Virol* 2006;151:1603-14. [CrossRef]

32. Gosselin J, Tomolu A, Gallo RC, Flamand L. Interleukin-15 as an activator of natural killer cell-mediated antiviral response. *Blood* 1999;94:4210-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Hashimoto H, Maruyama H, Fujimoto K, Sakakura T, Seishu S, Okuda N. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:211-4. [\[CrossRef\]](#)
34. Leach CT. Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2007;1380-3.
35. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;1769-96.
36. Nelson DL, Cox MM (eds). Amino acid oxidation and the production of urea (pathways of amino acid degradation). *Lehninger Principles of Biochemistry* 8th ed. New York: W.H. Freeman and Company, 2013;695-730.