



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

UNIVERSITETI I MJEKESISE  
FAKULTETI I MJEKESISE  
DEPARTAMENTI I PEDIATRISE

**TË DHËNA EPIDEMIOLOGJIKE DHE KLINIKO-  
LABORATORIKE TË MONONUKLEOZËS  
INFEKTIVE NË MOSHËN FËMINORE**

**Dizertanti: Elda SKENDERI**

**Udheheqesi Shkencor: Prof. Dr. Gjeorgjina KULI-LITO**

**Tiranë, 2016**

## Përmbajtja

Abstrakt.....	6
I.Hyrje .....	8
1.1 Perkufizim .....	8
1.2 Historiku.....	8
1.3 Etiologjia .....	8
1.4 Epidemiologjia .....	9
1.5 Patogjeneza.....	11
1.5.1 Infeksioni primar .....	11
1.5.2 Riaktivizimi .....	13
1.5.3 Pergjigja primare ndaj infeksionit .....	14
1.5.4 Pergjigja e imunitetit te lindur .....	15
1.5.5 Pergjigja e imunitetit te fituar .....	17
1.6 Klinika.....	18
1.6.1 Sindromi tipik klinik.....	18
1.6.2 Komplikacionet .....	22
1.6.3 Infeksioni primar i EBV asimptomatik ose i pazbuluar .....	23
1.6.4 Manifestimet klinike te infeksionit primar nga EBV me humbje te kontrollit.....	23
1.6.5 Infeksioni kronik aktiv CAEBV .....	24
1.6.6 Crrregullimet Limfoproliferative .....	24
1.7 Diagnoza.....	25
1.7.1 Shenjat klinike .....	26
1.7.2 Testet laboratorike jospecifike.....	26

1.7.3 Testet specifike te EBV .....	27
1.7.4 Zbulimi i virusit dhe matja sasiore e tij (kuantifikimi).....	27
1.8 Trajtimi.....	29
1.8.1 Menaxhimi simptomatik i Mononukleozes Infektive.....	29
1.8.2 Medikamenete antivirale .....	30
1.8.3 Menaxhimi i semundjeve serioze ose jete kercenuese nga EBV .....	30
1.9 Parandalimi.....	31
1.9.1 Minimizimi ndaj ekspozimit nga EBV .....	31
1.9.2 Profilaksia antivirale.....	31
II. METODOLOGJIA.....	32
2.1 Qellimi.....	32
2.2 Objektivat .....	32
2.3 Materiali dhe Metoda .....	32
2.3.1. Tipi i studimit .....	32
2.3.2. Popullata ne studim .....	32
2.3.3. Kriteret e perfshirjes ne studim .....	32
2.3.4. Periudha e studimit .....	33
2.3.5. Parametrat e studiuar .....	33
2.3.6. Perkufizime te disa variablave te studimit.....	33
2.3.7. Kampioni i populates.....	34
2.3.8. Metodat laboratorike.....	34
2.4 Metodologjia e analizes statistikore .....	35
III. REZULTATET .....	37
3.1 Te Dhena Demografike .....	37

---

3.2 Shperndarja stinore e rasteve.....	41
3.3 Hospitalizimi i pacienteve .....	42
3.4 Diagnoza e shtrimit .....	42
3.5 Simptomat dhe shenjat klinike .....	43
3.6 Rezultatet laboratorike .....	49
3.7 Studimi sipas grupmoshave.....	54
3.8 Format e paraqitjes klinike .....	61
3.9 Hepatiti nga EBV .....	71
3.10 Format e rendeses klinike .....	84
3.11 Format e limfadenopatisë .....	86
3.12 Format klinike sipas fazes së diagnostikimit .....	90
3.12 Ekzantema (rash).....	96
3.13 Semundja shoqeruese .....	97
IV. DISKUTIM.....	99
V. PERFUNDIME .....	111
VI. REKOMANDIME .....	112
VII.BIBLIOGRAFIA .....	113

## SHKURTIME

EBV	– Epstein-Bar Virus
EBNA	– Epstein-Bar nuclear antigen
EA-D	– Antigen i hershem difuz
VCA	– Viral capsid antigen
LMP	– Latent membrane protein
INF	– Interferon
IL	– Interleukin
EA	– Antigen i hershem
TLRs	– Receptoret Toll
TNF $\alpha$	– Tumor nekrozis factor alfa
NK	– Natural killer
LCLs	– Linja e qelizave limfoblastike
CAEBV	– Kronik aktiv EBV
PTLD	– Crregullime Limfoproliferative Post Transplant
XLP	– Semundje Limfoproliferative e lidhur me X

## ABSTRAKT

**Hyrje:** Virusi Epstein- Bar eshte nje gammaherpesvirus qe infekton me shume se 95% te popullsisë se botes. Manifestimi me i shpeshte klinik i shkaktuar nga ky organizem eshte Mononukleoza Infektive, qe prek kryesisht adoleshentet dhe te rriturit. Tek femijet infeksioni eshte kryesisht asimptomatik ose me shenja te lehta klinike.

**Qellimi:** Evidentimi i incidences se Mononukleozes Infektive dhe ecurise se ketij infeksioni ne moshen pediatrike.

**Materiali dhe metoda:** Ky eshte nje studim retrospektiv. Ne studim u perfshine 107 femije te moshes 0-14vjec te shtruar ne spitalin pediatric ne qendren spitalore universitare “Nene Tereza” gjate periudhes 2010-2014. Nga kartelat mjeksore jane mare te dhenat socio-demografike, historia mjeksore, simptomat, shenjat klinike dhe te dhenat laboratorike.

**Rezultatet:** Moshë mesatare e femijeve ne studim 4.74 ( $\pm 2.776$ ) nga 8muaj ne 12.5vjec. 15% jane te grup moshes 0-2vjec, 52% te grup moshes 2-6vjec dhe 33% te grup moshes 6-14vjec. 65% e tyre jane meshkuj dhe 35% femra. Temperatura eshte gjetur ne 97% te rasteve, faringiti ne 78%, faringiti eksudativ ne 46% te rasteve, limfadeniti cervical ne 79%, limfadeniti i gjeneralizuar ne 24%, hepatomegali ne 25%, splenomegali ne 36%, ekzantema ne 15% dhe edema palpebrale ne 6%. 96(90%) kane leukocitoze  $>10,000$  , 90(84%) kane limfocitoze  $>50\%$ , ALT $>45$  \AST $>45$  u gjet ne 59(55%) e rasteve, trombocitopeni u gjet ne 17(16%) e rasteve. Mesatarja e hospitalizimit 7.38 ( $\pm 4.39$ ).

**Konkluzion:** Infeksioni nga EBV nuk eshte i rralle ne moshen feminare. Vihet re nje shtim i infeksionit ne moshat e vogla, grup moshë me e prekur eshte 2-6 vjec. Kuadri klinik karakterizohet nga temperature, faringit, limfadenit dhe hepato-splenomegalia.

**Fjalet kyç:** EBvirus, infeksion, temperature, faringit, limfadenit

## ABSTRACT

**Introduction:** EBV is a  $\gamma$  herpesvirus that infects more than 95% of the world population. Infectious Mononucleosis is its best known clinical manifestation, which is more found in adolescents and young adults. Children are usually asymptomatic or moderately ill.

**Aim:** Identification of incidence and infection outcome in childhood.

**Method & Matherial:** This is a retrospective study, were enrolled 107 children aged 0-14years, hospitalized in Pediatric Ward University Hospital Center "Mother Teresa". From clinical recordings are extracted medical information, symptoms and signs, laboratory values.

**Results:** Median age is 4.74 ( $\pm 2.776$ ), from 8 months to 12.5years. 15% belong to the age-group 0-2years, 52% to the age-group 2-6years, 33% to the age-group 6-14years. 65% are males and 35% females. Fever is found in 97% of cases, pharyngitis in 78%, cervical lymphadenitis in 79%, generalized lymphadenitis in 24%, hepato-megaly in 25%, splenomegaly in 36%, rash in 15%. Leucocytosis  $>10,000$  is found in 96(90%), lymphocytosis  $>50\%$  is found in 90(84%), ALT $>45$ \AST $>45$  is found in 59(55%), thrombocytopenia is found in 17(16%) of cases. Median of hospitalization is 7.38( $\pm 4.39$ )days.

**Conclusion:** EBV infection is not rare in childhood. The frequency of IM is in rise in younger ages, more inflicted is the age-group 2-6years. Clinics is characterized by fever, pharyngitis, lymphadenitis and hepato-splenomegaly.

**Keywords:** EBvirus, infection, fever, pharyngitis, lymphadenitis.

## I.Hyrje

### 1.1 Perkufizim

Mononukleozë Infektive është sindromë klinike me mirë e njohur e shkaktuar nga Epstein-Barr virus (EBV). Ajo karakterizohet nga shenja dhe simptoma somatike sistematike kryesisht lodhje, temperaturë, dhimbje fyti dhe limfadenopati e gjeneralizuar. Emrin e ka marrë nga limfocitet atipike që shoqërojnë sëmundjen.

### 1.2 Historiku

Mononukleozë Infektive është njohur për herë të parë si sëmundje në 1880 nga Nil Filantov, një pediatër rus, dhe e quajti “adenitis idiopatik” një sëmundje që shoqërohej me limfadenopati, temperaturë, hepatosplenomegali, lodhje, diskomfort abdominal tek adoleshentët dhe të rriturit. Emërtimi Mononukleozë Infektive është zgjedhur nga Sprunt dhe Evans në 1920 kur ata përshkruanin rastet me leukozë akute dhe qeliza blastike në gjak në një grup studentësh kolegji e cila u shërua spontanisht (146). Në 1923 Downey përshkroi morfologjinë e limfociteve atipike. Në 1932, Paul dhe Bunnell zbuluan që serumit të pacientëve simptomatik kishte antitrupa që aglutinin eritrocitet e specieve të tjera “antitrupe heterofile”. Ky zbulim shënoi një hap përpara në diagnostikimin e Mononukleozës Infektive. Kërkimet për zbulimin e agjentit etiologjik të Mononukleozës Infektive ishin të pasuksesshme për shumë vjet, pjesërisht sepse kërkuesit nuk e vlerësuan faktin që shumica e infeksioneve për herë të parë ishin asimptomatik dhe shumica e të rriturve ishin seropozitiv. Në 1964 Sir Michael Anthony Epstein and Yvonne M.Barr përshkruan virusin e parë tumoral human kur gjetën pjesëza të tij në një linjë qelizash të limfomës Burkitt (41). Në 1968 Henle raportoi lidhjen ndërmjet Mononukleozës Infektive dhe Epstein-Barr virus. Me tej një studim i madhprospektiv i studentëve të universitetit Yale përcaktuan përfundimisht EBV si shkaktari etiologjik i Mononukleozës Infektive.

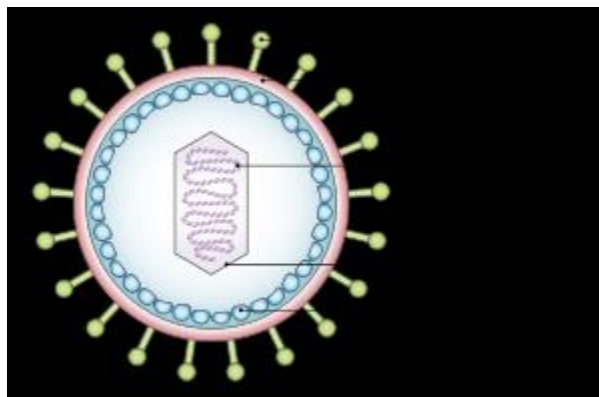
### 1.3 Etiologjia

EBV është shkaktari i më shumë se 90% të rasteve me Mononukleozë Infektive. 5-10% e Mononukleozave Infektive shkaktohen nga cytomegalovirus, Toxoplazma gondii, adenovirus, hepatitet virale, HIV. Në shumicën e rasteve të Mononukleozës Infektive EBV negative shkaktari ngelet i panjohur.



### *Biologjia e EBV*

EBV i quajtur ndryshe si human herpesvirus 4, eshte nje nga 8 human herpesviruset e njohura. Si te gjithe herpesviruset e tjere EBV virion ka ne perberje genome DNA lineare dyvargore e rrethuar nga nje kapside proteinike. Ne pjesen midis kapsidit dhe shtreses se jashtme gjenden proteina dhe glikoproteina qe jane te rendesishme per tropizmin qelizor dhe per njohjen e receptoreve (87). Virionet e maturuar jane afersisht 120-180 nm ne diameter (41, 85). EBV genome ka afersisht 100 gjene (44). Mbeshtjella e jashtme derivon ngamembrane e jashtme ose membrane nukleare e qelizes strehuese.



*Diagrame e thjeshtuar e struktures se EBV*

EBV ka 2 nentipe te cilet dallojne nga njeri-tjetri nga antigenet nukleare (EBNA) loki per EBNA2, -3A, -3A dhe -3C (135). Tipi 1 dominon ne Hemisferen Perendimore dhe Azine Juglindore, ndersa tipi 1 dhe 2 jane njelloj prevalent ne Afrike (130, 169). Ata ndryshojne nga menyra e tretjes se endonukleazes dhe paraqesin kapacitete te ndryshme transformimi (1, 131, 152) dhe aftesie per tu future ne ciklin litik (25) por klinikisht shkaktojne te njejten semundje.

### **1.4 Epidemiologjia**

EBV eshte i kudondodhur dhe infektimi nga ai ndodh ne te gjithe boten. Njeriu eshte i vetmi rezervuar i EBV. Me shume se 95% e popullsisë eshte e infektuar nga EBV.

Rruga e transmetimit eshte nepermjet sekrecioneve orale (peshtymes) nga kontakti i ngushte sic eshte puthja prandaj njihet ndryshe me emrin “semundja e puthjes” (65). Tek femijet menyra e transmetimit eshte nepermjet shkembimit te sekrecioneve orale nga perdorimi i perbashket i

lodrave , shisheve ose eneve te ndryshme ne kopeshite dhe cerdhe. Nuk ka prova te mjaftueshme qe vertetojne se kontakti jo i ngushte mund te behet shkak per tansmetimin e infeksionit.

EBV mund te transmetohet dhe nga transfuzioni i gjakut (47), gje qe tregon se virusi present ne gjakun periferik, me shume mundesi ne qelizat B te memories (56) eshte ose mund te behet infektues. EBV mund te transmetohet dhe nga transplantit i qelizave hemopoetike (2, 140) ose organeve solide (58), infeksione te tilla mund te jene jetekercenuese sidomos per pacientet qe nuk e kane qene ne kontakt me virusin para transplantit (120).

Publikime te ndryshme kane raportuar transmetimin intrauterine nga EBV por nuk jane te mbeshtetura nga studime te mirefillta virale (49, 74). Investigues te tjere besojne se virusi transmetohet nga sekrecionet genitale gjate aktit seksual por dhe per kete duhen studime te metejshme (31, 64).

EBV gjendet ne sekrecione orale per me me shume se 6 muaj pas ineksionit akut dhe me pas ne menyre intermitente gjate gjithë jetes. 20-30% e personave te shendetshem te infektuar nga EBV vazhdojne te sekretojne virusin here pas here (18, 59). Imunosupresioni lejon riaktivizimin e EBV ne forme latent; 60-90 e pacienteve te imunosupresuar te infektuar nga EBV sekretojne virusin.

Seroprevalenca e EBV ndryshon gjeresisht nga lokalizimi gjeografik (26, 32, 33, 57). Infeksioni nga EBV ne vendet ne zhvillim ose ne shtresat e uleta socio-ekonomike te vendeve te zhvilluara ndodh gjate femijerise se hereshme, atribuar kjo mbipopullimit dhe kushteve te uleta higjeno-sanitare (45, 94). Ne Afriken Qendrore shumica e popullsise eshte e infektuar ne moshen 3-vjecare. Infeksioni per here te pare nga EBV ne femijeri eshte i pa dallueshem nga infeksionet e tjera te femijes ne kete moshe. Sindromi klinik i Mononukleozes Infektive eshte pothuajse i panjohur ne vendet e pa zhvilluara te botes.

Ne vendet e industrializuara infeksioni gjate femijerise eshte akoma i zakonshem,por rreth nje e treta ndodhin gjate adoleshences ose moshes se rritur. Infeksioni per here te pare nga EBV ne adoleshence manifestohet ne me shume se 50% te rasteve nga triada klasike lodhje, faringit, limfadenopati e gjeneralizuar, qe perbejne manifestimet kryesore klinike te Mononukleozes

Infektive. Ky sindrom mund te gjendet ne te gjitha moshat por eshte i rralle tek femijet nen 4 vjec, ku ne pergjithesi infeksioni kalon pa u vene re (149).

## 1.5 Patogjeneza

### 1.5.1 Infeksioni primar

#### *Replikimi litik*

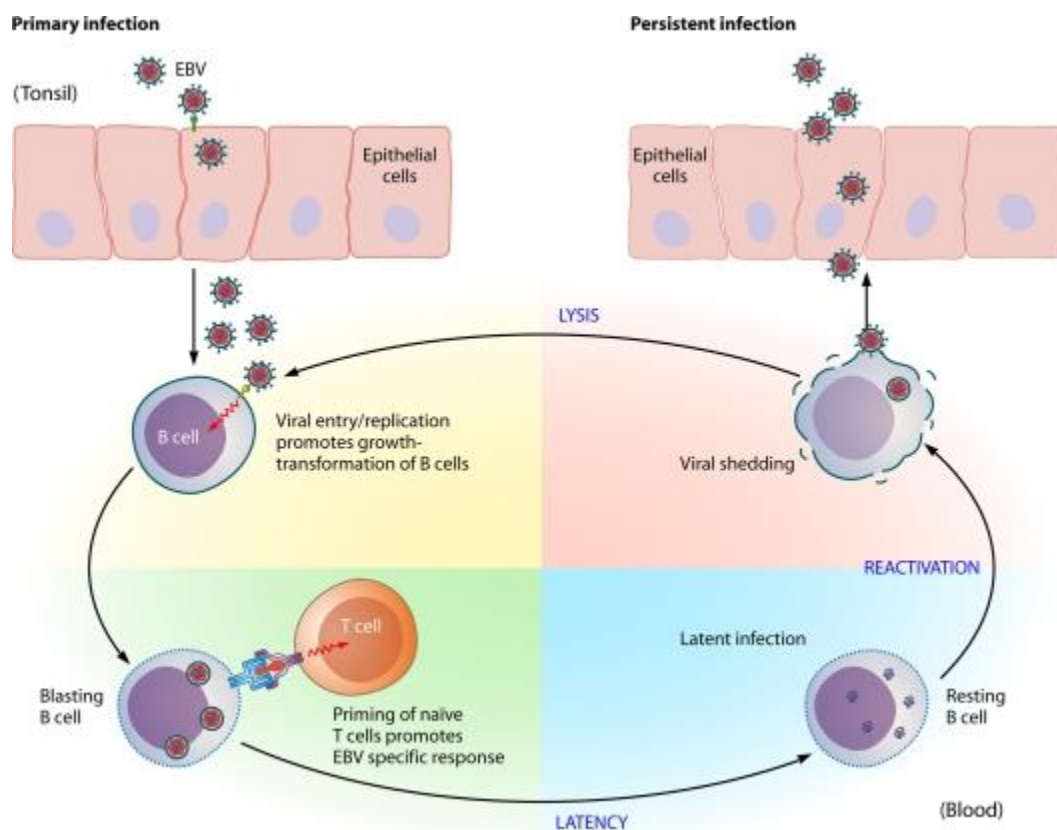
Infeksioni primar ndodh ne mukozen e gojes. Qelizat strehuese te EBV jane kryesisht limfocitet dhe qelizat epiteliiale (87). EBV ngjitet me qelizat B nepermjet lidhjes se proteins virale gp350 me receptorin CD21 te qelizes B (144). Proteina gp42 e EBV ndervepron me molekulat HLA klas II te qelizave B dhe nxit shkrirjen me membranen e qelizes strehuese. Ne qelizat epiteliiale te cilave u mungon receptori CD21, proteina BMRF-2 e EBV ndervepron me  $\beta 1$  integrinat (157, 165, 167) dhe proteina gH/gL e mbeshtjelles se jashtme te EBV nxit shkrirjen ndermjet nderveprimit me  $\alpha v\beta 6/8$  integrinat (27).

Endocitoza e virusit ne vezikula dhe shkrirja e virusit me membrane e vezikulave cliron nukleokapsidin ne citoplazme. Menjehere pas shkrirjes se nukleokapsidit, genoma transportohet ne nucleus ku replikohet nga DNA polimeraza. DNA polimeraza virale ben replikimin linear viral i cili ndodh gjate fazes litike te ciklit jetesor te virusit (155).

E shprehur shkurtimisht, ka tre klasa te perkohshme te produkteve gjenike gjate fazes litike (e hershme imediate [IE], e hershme [E], dhe e vone [L]). BZLF1 dhe BRLF1 jane disa produkte te fazes IE qe veprojne si aktivizues te metejshem te programit litik. Aktivizimi i replikimit dhe lizes dhe riaktivizimi i fazes latent jane celes i transmetimit te virusit. Produktet e fazes E (p.sh. BNLF2a) kane nje fushe te gjere veprimi qe perfshin replikimin, metabolizmin dhe bllokaden e antigeneve, ndersa produktet e fazes L kodojne per proteinat e structures si antigenet e kapsides virale (VCA) dhe produkte gjenike te perdorur per evazionin imun (p.sh.BCRF1) (155).

Nje perfundim i rendesishem i infektimit te qelizave B nga EBV eshte se ato nxiten te aktivizojne programin e tyre te rritjes dhe diferencimin ne qeliza B te memories. Qelizat B te memories te infektuara clirohen ne qarkullimin periferik. Numri i qelizave B te infektura ulet me

kalimin e kohes pas fillimit te simptomave te infeksionit te pare, por keto qeliza nuk eleminohen kurre krejtesisht (56).



**Fig.1.** EBV infection ne bartesin e shendoshe

### **Latenca**

Latenca eshte gjendja e persistences se infeksionit viral pa replikim te produkteve virale. EBV persiston kryesisht ne qelizat B te memories dhe me shume mundesi dhe ne qelizat epiteliiale (153). Mendohet se nje ne nje milion qeliza B mbart genomen e EBV ne nje individ pas rikuperimit nga infeksioni akut (22). Nuk eshte e sigurt nese genoma e EBV ne qelizat e infektuara latent egziston ne formen e episomave (3) apo DNA se integruar (85, 86).

Ne ndryshim nga replikimi litik, replikimi epizomal gjate fazes latent behet nga DNA polimeraza e qelizes strehuese. Gjate kesaj faze ka shprehje te limituar te produkteve genik te EBNA dhe latent membrane protein (LMP), ketu perfshihen EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA lider protein (EBVA-LP), LMP1 dhe LMP2 (4).

Karakteristikat e ndryshme te menyres se shprehjes se gjeneve ne linja te ndryshme qelizash (p.sh. Tumoret Burkitt dhe Linja e Qelizave Limfoblastike [LCLs], ka percaktuar qe ka te pakten tre programe te ndryshme latence (153). Duke perdorur programe te ndryshme transkriptimi EBV genoma e fazes latente mund te shumoje qelizat e memories (tipi I), te induktoje diferencimin e qelizave B (tipi II), te aktivizoj qelizat e pamaturuara B (tipi III) ose te kushtezoje krejtesisht shprehjen e te gjitha geneve ne nje menyre specifike (145, 153).

Vetem EBNA1 eshte i shprehur ne programin e latences tip I qe haset ne Limfomen Burkitt. Qelizat CD8 T specifike per shume EBV antigen rriten ne numer gjate pergjigjes imune ndaj infeksionit, por jo per EBNA1, i cili eshte shkaktar i evazionit gjate latencies (21). EBNA1 dhe LPM1/2A shprehen gjate programit tip II te latences, i cili haset ne karcinomen nazofaringeale dhe limfomen Hodgkin. LPM1 dhe LPM2 jane pergjegjese per aktivizimin e qelizave B dhe induksionin e programit te proliferimit (22). Programi tip III i latences, ne te cilin te gjitha produktet genike te latences jane te shprehur, haset shpesh gjate fazes akute te Mononukleozes Infektive ose ne disa individe te imunokompromentuar (145).

### 1.5.2 Riaktivizimi

Qelizat B te latences mund te stimulohen dhe te riaktivizojne EBV. Ky proces prodhon viruse qe mund te riinfektojne qeliza te reja B dhe qeliza epiteliale, duke u bere burim i transmetimit viral. Megjithese procesi molekular i perfshire ne riaktivizimin viral eshte i njohur, cfare e nxit riaktivizimin in vivo nuk eshte e njohur krejtesisht (77). Mendohet qe qelizat e infektuara latente B i pergjigjen infeksioneve te tjera, sepse stimulimi i receptoreve te qelizave B nxit riaktivizimin ne linjen e qelizave B. Gjithashtu nuk eshte e njohur se cili fraksion i qelizave te infektuara nga EBV eshte ne fazen litike apo latente ne nje kohe te caktuar (19). Te kuptuarit se si cdo produkt genik i fazes litike apo latente merr pjese ne patogjeneze e semundjeve te shkaktuara nga EBV ndihmon ne gjetjen e strategjive me racionale dhe efektive te trajtimit dhe parandalimit.

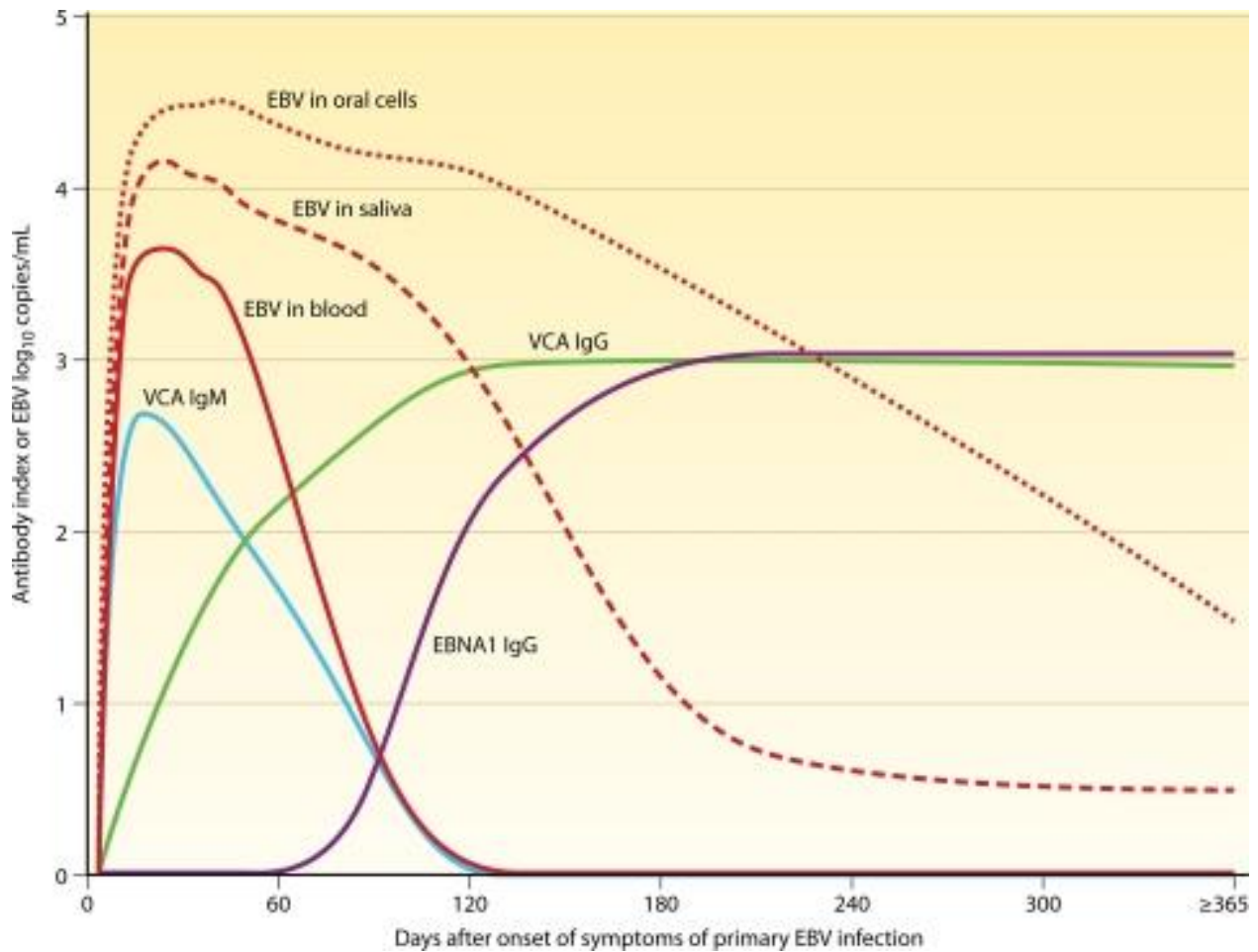
### 1.5.3 Pergjigja primare ndaj infeksionit

Nje pergjigje e fuqishme e imunitetit te lindur dhe te fituar ndodh gjate infeksionit per here te pare nga EBV. Kjo pergjigje, megjithese e kontrollon infeksionin, nuk e eleminon ate dhe virusi persiston gjate gjithe jetes tek individet e infektuar. Keshtu vendoset nje balance ndermjet virusit dhe sistemit imunitar.

Pas marrjes se virusit nga sekrecionet orale ose gjaku duhen 5-7 jave qe infeksioni ta manifestojte veten si Mononukleoze Infektive. Per shkak te fillimit te heshtur te Mononukleozes Infektive, dihet pak per marredhenien virus-qelize strehuese deri ne ditet e peste te infeksionit (13, 14). Ngarkesa virale ne kavitetin oral eshte 1-2 log<sub>10</sub> kopje EBV/ml me e larte se ne gjak. Pastrimi viral nga kaviteti oral eshte shume me i ulet se ne gjak. Ngarkesa virale ne goje ngelet e larte per shume muaj, ndersa ne gjak eleminohet me shpejt (13, 14, 44, 53).

DNA virale e gjetur ne gjak mendohet se vjen kryesisht nga qelizat B te memories te infektuara (7, 153). Me pare mendohej qe EBV e ruan latencen vetem ne limfocitet B, bazuar pjeserisht ne faktin qe infeksioni u crrenjos nga nje transplant i palces se kockes EBV negative (51). Sidoqofte menyra e shprehjes se gjeneve ndryshon gjate kalimit te virusit nga qeliza epiteliare ne qelizat B (23). Per me teper pacientet pa limfocite B si rezultat i mjekimit me antitropa anti-CD20 (rituximab), akoma e sekretojne virusin ne mukozen e gojes (70), gje qe sugjeron qe mund te kete nje rezervuar tjeter te EBV latente pervec qelizave B.

Nje tjeter pike e panjohur ne implikimin e ngarkeses virale ne epidemiologjine dhe patogjenezen e Mononukleozes Infektive eshte se cili porcion i ngarkeses virale eshte i plote dhe potencialisht infektues dhe cili eshte ne forme epiziomale dhe i pakapsuluar. Ky i fundit mund te jete imunogjenik me siguri por nuk mundet as te shkaktojte semundje invazive as te transmetojte semundje (3).



**Fig. 2.** Kinetika e antitropave EBV specific dhe ngarkeses virale ne Mononukleozen Infektive. Grafiku tregon evoluimin e replikimit te EBV dhe matjes se antitropave EBV specifike me EIA gjate infeksionit primar.

#### 1.5.4 Pergjigja e imunitetit te lindur

Sistemi imunitar i lindur eshte nje mbrojtje e linjes se pare e rendesishme ndaj infeksioneve virale. Viruset menjehere pas infeksionit nxisin nje pergjigje te forte te interferonit tip I (INF). DNA dhe proteinat virale njihen nga receptoret Toll (TLRs) qe mund te nxisin pergjigjen e INF, lehtesojne aktivizimin e qelizave natural killer dhe veprojne ne shume menyra per te nxitur pergjigjen imunitare te fituar.

Citokinat inflamatore tumor nekroz factor alfa ( $TNF\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), dhe IL-1 $\beta$  jane te rritura ne indin tonsilar te pacienteve me Mononukleoze Infektive (46). Shume studime kane gjetur citokina inflamatore dhe ne serumin e pacienteve me Mononukleoze Infektive, me e rendesishmja nder to eshte  $INF-\gamma$ , i cili eshte product i qelizave T te aktivizuara dhe qelizave NK.  $INF-\gamma$  mendohet te jete e rendesishme ne kontrollin e infeksionit nga EBV dhe riaktivizimit (35, 93, 160). Gjithashtu nivele te rritura te  $INF-\gamma$  akuzohen si shkaktare te simptomave te Mononukleozes Infektive, sepse kjo cytokine njihet se shkakton dhimbje koke, lodhje dhe ethe (138).

Interferoni tip I (përfshirë  $INF-\alpha$ ) nuk gjendet ne menyre konsistente ne serumin e pacienteve me Mononukleoze Infektive, kjo reflekton faktin qe kapet me veshtiresi ose qe prodhohet heret ne pergjigje te infeksionit viral para se te shfaqen simptomat e semundjes (97, 122, 162). Citokinat inflamatore  $TNF-\alpha$  dhe IL-6 rriten gjate fazes akute te semundjes. Rritja e niveleve te IL-2 ne serum eshte konsistente me ekspansionin dramatik te qelizave CD8 T.

Imunosupresive cytokine IL-10 dhe faktori transformues i rritjes beta ( $TGF-\beta$ ) gjenden gjithashtu ne serum ne pacientet me Mononukleoze Infektive. EBV gjeni i fazes se vonë BCRF1 vepron si homolog i IL-10 ka te perbashketa 84% te sekuencave amino acide me IL-10 humane (105). Gjate fazes akute te Mononukleozes Infektive te dyja format e IL-10 virale dhe te qelizes strehuese gjenden ne serum (151). IL-10 e qelizes strehuese e prodhuar nga monocitet dhe limfocitet ka si funksion supresimin e proliferimit te qelizave T dhe supresimin e prodhimit te citokinave, gjithashtu mund te ndaloje prodhimin e  $INF-\gamma$  nga qelizat T (107). Mund te thuhet qe IL-10 kundërshton efektin patogjen te  $INF-\gamma$  gjate Mononukleozes Infektive.

Nivele me te larta te IL-10 jane gjetur tek pacientet me kohezgjatje me te shkurter te simptomave (163), keshtu duket se IL-10 dhe  $INF-\gamma$  luajne nje rol kyc ne balancen e mbrojtjes imunitare dhe simptomave gjate Mononukleozes Infektive.

Qelizat NK jane nje tjeter komponent i rendesishem i pergjigjes imunitare dhe luajne nje rol kyc ne rregullimin e infeksioneve kronike (91). Numri i tyre rritet gjate Mononukleozes Infektive dhe lidhet ne menyre inverse me ashpersine e semundjes (162).



Alternimi i nivelit te citokinave ne serum gjate Mononukleozes Infektive

<b>Cytokine</b>	<b>Statusi gjate infectious mononucleosis</b>	<b>Impakti i mundshem ne patogjenezen e klinikes (bazuar ne funksionet e njohura)</b>	<b>Reference(s)</b>
<i>IFN-<math>\gamma</math></i>	E rritur	Tip II interferon, prodhuar nga qelizat NK dhe Th1 dhe qelizat CD8 T; efekt i gjere imunostimulator; i rendesishem ne kontrollin e infeksioneve kronike; inhibon replikimin dhe riaktivizimin viral	19, 30, 71, 97, 139, 162
<i>Neopterin</i>	E rritur	Nje pteridine, produkt i cilluar nga macrophaget/monocitet te stimuluar nga IFN- $\gamma$	19, 97, 139
<i>IFN-<math>\alpha</math></i>	E pakapshme	Tip I interferon, prodhuar nga monocitet dhe qelizat plasmacitoide dendritike; efekt i gjere antiviral dhe imunostimulator ; i rendesishem ne kontrollin e infeksionit akut	71, 97, 122, 162
<i>IL-6</i>	E rritur	Citokine inflamatore prodhuar nga qelizat T dhe makrofaget; mediator i etes dhe pergjigjes se fazes akute; ndihmon maturimin e qelizave B	71, 97, 139, 164
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	E rritur	Citokine inflamatore prodhuar kryesisht nga makrofaget ; aktivizon makrofaget, stimulon pergjigjen e fazes akute, dhe mund te shkaktoje disfunkcion te heparit dhe ethe	19, 164
<i>IL-12</i>	E rritur	Citokine prodhuar nga qelizat dendritike ; ndihmon diferencimin e qelizave Th1 CD4 dhe CD8 T ; shton efektin citotoksik te NK dhe CTL	30, 162
<i>IL-2</i>	E rritur me raste	Prodhuar nga qelizat T te aktivizuara; faktor rritje per qelizat T rregullatore	19, 30, 71, 162, 164
<i>IL-10</i>	E rritur	Citokine immunosupresive prodhuar nga monocitet dhe qelizat T; ne kombinim me IL-10 virale, mund te supresoj prodhimin nga qelizat T te citokinave te tjera (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) dhe ndalojne perhapjen sistemike te virusit	151, 163, 164
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	E rritur	Imunosupresive citokine me efekt pleiotropik	163

### 1.5.5Pergjigja e imunitetit te fituar

Ne imunitetin e fituar gjenerohen te dyja pergjigjet humorale dhe qelizore. Pergjigja humorale ose antitruapat jane te rendesishemne venien e diagnoses se Mononukleozes Infektive, dhe pergjigja qelizore (vecanerisht CD8T) eshte e rendesishme per kontrollin e replikimit viral, por mund te ndikojne ne ashpersine e simptomave te Mononukleozes Infektive.

Pergjigja e pare humorale eshte shfaqja e antitruapave te klases IgM drejtuar kunder antigenit te kapsides virale (anti VCA-IgM). Antitruapat e klases IgG, anti VCA-IgG shfaqen gjate 2-4

muajve te pare dhe persistojte gjate gjithë jetes. Antitruapat IgG te antigenit latent EBNA1 shfaqen pas 3 muajsh dhe persistojne gjithë jeten (127). Antitruapat te antigenit te hershem difuze (EA-D) shfaqen gjate infeksionit akut ne 60-80% te pacienteve por nuk jane specifike per diagnostikimin e ndonje faze te infeksionit nga EBV, si te tille ne pergjithesi nuk perdoren (63).

Te dyja qelizat CD4, CD8T pergjigjen fuqishem ndaj antigeneve te EBV, mbi 50 epitope HLA klas I dhe klas II jane identifikuar per virusin (67). Ne fazen e hereshme te infeksionit, qelizat CD8 T specifike per antigenet e lizes dominojne pergjigjen, ndersa qelizat CD4 dhe CD8 T specifike per antigenet latent nuk shfaqin ndonje shperthim te tille por persistojne per jete. Limfocitoza massive ne gjak qe karakterizon Mononukleozen Infektive mendohet qe konsiston gjeresisht nga qelizat CD8 T specifike per antigenet litik te EBV (67). Kjo pergjigje e fuqishme e imunitetit te fituar mendohet te jete pergjegjese per simptomat madhore te Mononukleozes Infektive, sepse dhe ashpersia e semundjes korelon me shume me limfocitozen se sa me ngarkesen virale ne studimet qe jane bere (141).

Perfundimisht qelizat CD8 T luajne rol kritik ne kontrollin e infeksionit nga EBV, kete e perforcon dhe fakte qe sindromat limfoproliferative dhe limfomat ndodhin ne personat e immunosupresuar (114) dhe gjithashtu dhe efikasiteti i terapise i qelizave CD8 T specifike per EBV ne kontrollin e PTLD (Posttransplant Lymphoproliferative Disorder) (62).

## 1.6 Klinika

### 1.6.1 Sindromi tipik klinik

Ne pergjithesi fillimi i Mononukleozes Infektive eshte gradual me nje histori 1-2 javore lodhje, por ndonjehere fillimi eshte i menjehershem. Simptomat kryesore jane dhimbje fyti, dhimbje koke, ethe, dhimbje trupi, nauze, dhimbje barku. Dhimbja e fytit eshte simptoma me e shpeshte, perkeqesohet gradualisht gjate javes se pare, referohet si dhimbja me e forte e fytit e provuar ndonjehere dhe eshte nje nga arsyt kryesore e paraqitjes tek mjeku. Dhimbja e kokes ndodh gjate javes se pare, mund te jete retroorbitale. Simptomat persistojne 2-3 jave por lodhja eshte shpesh me e gjate (42, 52, 67, 101, 128).

Mononukleoza Infektive karakterizohet nga faringiti, limfadenopati e gjeneralizuar dhe hepatosplenomegali. Shumica e simptomave klinike shkaktohen nga proliferimi i qelizave T dhe infiltrimi i organeve.

Faringiti eshte eksudativ ne nje te treten e rasteve dhe eshte shenja klinike me konsistente. Petekiet jane prezente ne vijen e bashkimit te palatumit te forte me te bute ne 25-60% te pacienteve. Zmadhimi i tonsilave mund te jete masiv dhe me raste shkakton bllokimin e rrugeve te frymemarjes. Zmadhimi mund te shoqerohet me dehidratim si pasoje e veshtiresise ne gelltitje.

Limfadenopatia eshte e shprehur dhe me shume prek limfonodujt cervical posterior. Te prekur gjithashtu jane dhe limfonodujt cervical anterior, submandibular, aksilar dhe inguinal. Zmadhimi i nodujve eshte pergjithesisht simetrik, jane te levizshem dhe lehtesisht te dhimbshem.

Hepatomegalia eshte e zakonshme, por ikteri eshte i rralle. Perkusioni mbi hepar eshte lehtesisht i dhimbshem.

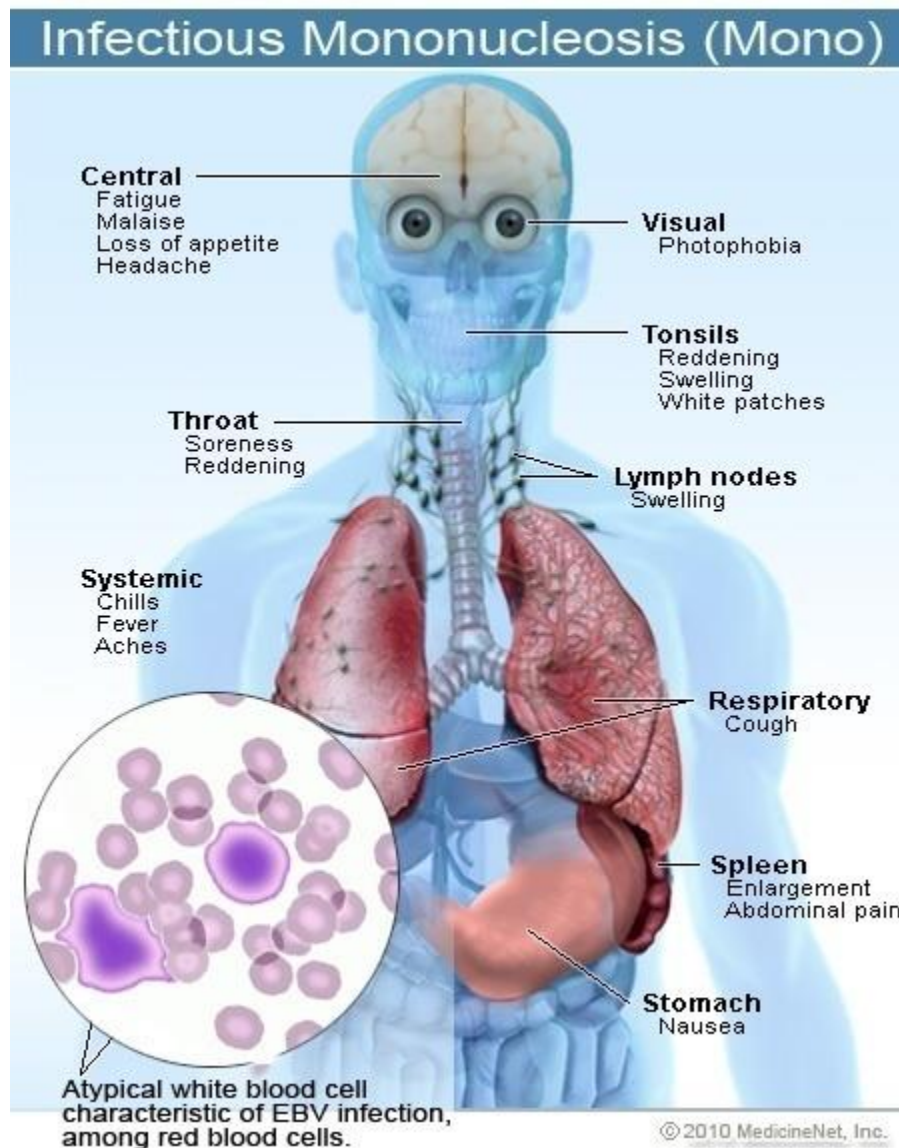
Splenomegalia eshte e zakonshme, spleni zakonisht preket 2-3 cm poshte harkut te majte brinjor dhe mund te jete i dhimbshem. Shpretkat rritet shpejt gjate javes se pare te simptomave dhe zvogelohet gjate 7-10 diteve ne vazhdim, ne keto kushte shpretkat mund te pesoje rapture pas traumave relativisht te vogla ose dhe spontanisht, keshtu qe cdo dhimbje barku duhet te terheqi vemendjen ne drejtim te saj.

Me shume se 90% e pacienteve bejne temperature, qe e arrijn pikun pasditeve 38-39°C por mund te arrije edhe 40°C. Temperatura bie pas 10-14 ditesh. Pavaresisht temperatures pulsi eshte norma ose relativisht i ulet dhe takikardia e pazakonte.

Nje rash i lehte eritematoz makulopapuloz, i perhapur ne gjithe trupin ndodh ne 3-15% te pacienteve me e zakonte tek femijet. Mjekimi me ampiciline ose amoksiciline shoqerohet me rash ne 80% te pacienteve, kjo per shkak se infeksioni nga EBV gabimisht diagnostikohet si infeksion streptokoksik i fytit dhe si i tille mjekohet me antibiotik.

Edema e qepallave eshte prezente sidomos ne javen e pare, eshte nje shenje klinike domethenese sepse eshte karakteristike vetem per infeksionet nga EBV (68).

Ulcerat genital jane pershkruar tek vajzat dhe mund te ngaterrohen me herpesin genital.



**Fig.3.** Simptomat dhe Shenjat e Mononukleozes Infektive

Hepatiti, i konfirmuar nga vlerat e ndryshuara te analizave biokimike te funksionit te heparit, shihet ne 80% te rasteve si i tille konsiderohet me shume pjese e semundjes sesa komplikacion. Prekja e heparit eshte subklinike ne 90-95% te pacienteve, pjesa tjeter shfaqin ikter dhe pak prej tyre ankojne dhimbje ne kuadratin e siperm te djathte te abdomenit qe eshte pasoje e presionit qe ushtron ne kapsul edema hepatike.

Mesatarja e kohezgjatjes se shenjave dhe simptomave te Mononukleozes Infektive eshte 16 dite, qe eshte shume me e gjate se zgjatja e shumices se infeksioneve akute virale. Konvaleshenca eshte graduale dhe mund te duhen muaj per pacientin te ndihet krejtesisht mire (128). Lodhja nderhyn ne produktivitetin dhe cilesine e jetes dhe zakonisht eshte simptoma qe kalon e fundit.

Prevalenca e shenjave, simptomave, dhe ndryshimeve laboratorike ne mononukleozen infektive

	Prevalenca (%)	Koment
<b>Shenjat</b>		
<i>Faringitis</i>	100	Ndonjehere i pa shoqeruar me dhimbje fyti
<i>Cervikal limfadenopati</i>	95	Vecanerisht posterior cervical dhe postauricular
<i>Temperature</i>	50	Shpesh e maskuar nga antipiretiket
<i>Hepatomegali</i>	25	
<i>Splenomegali</i>	33	
<i>Edema palpebrale</i>	10	E pazakonte ne semundjet e tjera akute
<i>Rash</i>	5	Pothuaj te gjitha pacientet qe marin derivate te penicillines shfaqin rash
<b>Simptomat</b>		
<i>Dhimbje fyti</i>	95	Shume pacient e pershkruajne si dhimbjen me te forte te fytit qe kane pasur ndonjehere
<i>Lodhje</i>	90	Zakonisht simptoma qe kalon e fundit
<i>Dhimbja e kokes</i>	75	E zakonshme por e nenvleresuar
<i>Ethe (Temperature)</i>	70	
<i>Dhimbje trupi</i>	50	Pacientet e pershkruajne si dhimbja nga gripi
<i>Ulje oreksi</i>	50	
<i>Dhimbje barku</i>	40	Nga adenitis mezenterik ose hepatosplenomegalia
<b>Ndryshimet laboratorike</b>		
<i>Alanine aminotransferase e rritur</i>	80	Pese ne 10% e pacienteve kane ikter
<i>Leukocitosis</i>	40	Zakonisht per shkak te rritjes se CD8 citotoksik limfocitet
<i>Trombocitopenia</i>	25	Mendohet te jete autoimune
<i>Anemia</i>	10	Mendohet te jete autoimune

Riashpersim i simptomave para se te kaloje faza akute e semundjes ndodh me raste (101). Kalimi i nje infeksioni te dyte nga EBV e konfirmuar nga egzaminimet laboratorike si EBV aktiv pas kalimit te fazes akute eshte shume i pazakonte.

Rreziku per te shfaqur sindromin e Mononukleozes Infektive pas infeksionit te pare nga EBV eshte ne korelacion me moshen e pacientit (61). Femijet me te vegjel se 10 vjec jane zakonisht

asimptomatik ose te semure ne menyre te moderuar me nje sindrom te pjesshem te Mononukleozes Infektive, megjithese dhe Mononukleozat Infektive klasike ndodh ne kete moshe (48). Infeksioni i pare nga EBV dhe tek adoleshentet apo te rriturit eshte asimptomatik, por te pakten gjysma prej tyre shfaqin Mononukleozat Infektive me klinike te plote. Ashpersia e infeksionit te pare nga EBV tek te rritur shtohet me moshen dhe pacientet mbi 40 vjec jane te prirur per infeksione serioze (5, 73). Ata kane temperature me te zgjatur, prekje me te madhe te heparit dhe limfadenopati me pak te dukshme se moshat me te reja.

### 1.6.2 Komplikacionet

Komplikacionet mund te jene nga invadimi i indeve direkt nga virusi ose demtime nga sistemi imunitar. Shume komplikacione i jane atribuar Mononukleozes Infektive, por pothuajse te gjitha jane te pazakonta ose te rralla (78, 132, 161). Ne tabelen 2 jane listuar komplikacionet frekuenca e te cilave eshte llogaritur te jete te pakten 1%. Edema e tonsilave dhe e indit limfoid orifaringeal mund te jete e madhe dhe te shkaktoje obstrukcion te rrugeve te frymemarjes qe manifestohet me stridor dhe veshtiresi ne frymemarje. Perfshirja e rrugeve te frymemarjes me progredim te simptomave ndodh ne <5% te rasteve dhe eshte nga indikacionet me te shpeshta per hospitalizim te Mononukleozes Infektive. Trajtohet me ngritjen e pozicionit te kokes, hidratimit venoz, humidifikimit te ajrit, dhe kortikosteroideve sistemik.

Detresi respirator me rrezik per okluzion te rrugeve te frymemarjes mund te trajtohet me tonsilektomi dhe intubim endotrakeal per 12-24 oret ne vazhdim ne terapine intensive. Mund te kete meningit me rigiditet nukal dhe qeliza mononukleare ne likidin cerebrospinal, paralize te nervave faciale, mielit transvers dhe encefalit. Guillian-Barre sindrom dhe Reye sindrom mund te ndjekin infeksionin akut nga EBV. Anemia hemolitike, shpesh me test Coombs pozitiv dhe aglutinina te ftohta per antigenet eritrocitare, ndodh ne 3% te rasteve. Fillimi eshte tipik ne 2 javet e parate semundjes dhe zgjat me pak se 1 muaj.

Anemia aplastike eshte nje komplikacion i rralle shfaqet 3-4 jave pas fillit te semundjes, zakonisht kalon pas 4-8 ditesh por disa raste kerkojne transplant te palces se kokes. Trombocitopenia e lehte dhe leukopenia jane te zakonata, por trombocitopenia e rende ( <20000 trombocite/  $\mu$ L ose leukopenia e thelle ( <1000 neutrofile/ $\mu$ L ) jane te rralla.

**Tabela 2.** *Komplikacione te raportuara ne  $\geq 1\%$  te rasteve me mononukleoze infektive*

<b>Komplikacione</b>	<b>Koment</b>
<i>Obstruksion frymemarjes</i>	i Per shkak te edemes se orofaringsit
<i>Meningoencefalitis</i>	Komplikacione te tjera neurologjike jane raportuar por jane te rralla
<i>Anemia hemolitike</i>	Mendohet te jete autoimune
<i>Trombocitopenia</i>	Mendohet te jete autoimune
<i>Rash</i>	Rashi nga EBV eshte i pazakonte, por rashi maculopapular ndodh ne shumicen e pacienteve qe i jane dhene derivate te penicilines

Komplikacionet e meposhtme te listuara sipas rendit alfabetik jane pershkruar ne me pak se 1% te pacienteve; konjuktivit, hemofagocitik sindrom, miokardit, semundje te tjera neurologjike pervec meningoencefalitit, pankreatit, parotit, perikardit, pneumoni, crregullime psikologjike dhe rapture e splenit (30, 68, 78, 132, 161).

Ruptura e splenit ose hemoragjia subkapsulare eshte komplikacion i rralle por i frikshem dhe behet shkak per shkeputjen e atleteve nga sportet me kontakt trupor per nje fare kohe. Ndodh me shpesh gjate javes se dyte te semundjes me nje shpeshtesi  $<0.5\%$  tek te rriturit, shpeshesia tek femijet nuk dihet me siguri por me shume mundesi eshte me e ulet. Ruptura zakonisht shkaktohet nga traumat qe mund te jene dhe te lehta dhe rralle eshte fatale.

### **1.6.3 Infeksioni primar i EBV asimptomatik ose i pazbuluar**

Si u tha edhe me siper infeksionet primare nga EBV tek femijet nen 10 vjec kalojne shpesh te pazbuluara ose sepse jane teresisht asimptomatike ose sepse nuk shfaqen me kliniken e plote te Mononukleozes Infektive. Dilema e vendosjes sakte te diagnoses se Mononukleozes Infektive tek femijet eshte se testet laboratorike qe jane kryesisht ne gjetjen e antitropave heterofile, mund te jene fals negative (48, 72). Edhe tek adoleshentet dhe te rriturit infeksionet primare nga EBV mund te kalojne pa u zbuluar, por 90% e tyre raportojne disa simptoma, vecanerisht dhimbjen e fytit.

### **1.6.4 Manifestimet klinike te infeksionit primar nga EBV me humbje te kontrollit**

Shumica e individeve qe kalojne infeksionin e pare nga EBV, qofte ky asimptomatik ose Mononukleozen Infektive, nuk kane pasoja serioze nga fakti qe infeksioni do ti shoqeroje gjate

gjithe jetes. Sidoqofte ne raste te rralla infeksioni nuk kontrollohet dhe si pasoje zhvillohen komplikacione. EBV ka nje potencial onkogenik qe tashme eshte mire vertetuar, i cili ne rrethana te vecanta mund te jete jete kercenues. Gjithashtu infeksionet nga EBV jane implikuar dhe ne patogjenezen e disa semundjeve autoimmune si p.sh. skleroza multiple (108).

#### **1.6.5 Infeksioni kronik aktiv CAEBV**

I pershkruar per here te pare ne 1940, kronik aktiv EBV (CAEBV), eshte rezultat i kontrollit te pamjaftueshem te replikimit viral (115). Megjithese ai ndodh relativisht rralle shoqerohet me morbiditet dhe mortalitet te larte, keshtu qe vendosja e diagnoses se sakte eshte e rendesishme. Semundja karakterizohet nga infeksion kronik me simptoma si te Mononukleozes (ethe, limfadenopati, hepatosplenomegali) qe zgjasin per me shume se 6 muaj. Titrat e antitropave specifike per EBV jane anormal ne CAEBV, dhe ngarkesat virale jane te rritura (115). Komplikacione te tjera perfshijne pancitopenine, hipergamaglobulinemine, limfomat malinje te qelizave B ose T, ose limfoproliferimin (90, 116). Pacientet kane tendence ta kene virusin ne inde ose gjakun periferik dhe nivele te larta te antigeneve te kapsides virale (VCA) dhe antigenit te hershem (EA) (100). Patogeneza e kronik aktiv EBV nuk eshte e percaktuar mire (89).

Ekspansioni i qelizave T dhe i qelizave natural killer (NK) eshte karakteristika kryesore (90, 150) ---7megjithese ato variojne ndermjet popullatave poliklonale, oligoklonale dhe monoklonale (113). Keto qeliza T/NK jane te infektuara nga EBV (79, 82, 83, 88). Prezumohet qe EBV drejton ekspansionin e qelizave T/NK, por sesi virusi i shpeton imunitetit eshte e paqarte.

Jane tentuar disa strategji trajtimi per CAEBV qe perfshijne medikamentet antivirale, preparatet kemoterapeutike, preparatet imunomodulatore, terapia qelizore qe perdor limfocitet T citotoksike specifike te EBV (CTL), transplant i qelizave hemopoetike (50, 89). Ndersa vetem transplanti i qelizave hemopoetike ka rezultuar ne disa raste i suksesshem nuk eshte arritur konsensus per regjimin optimal te mjekimit (29).

#### **1.6.6 Rregullimet Limfoproliferative**

Vecorite onkogenike te EBV jane vleresuar per nje kohe te gjate (167). Neoplazite e para te lidhura me EBV jane limfomat e qelizave B dhe carcinoma nazofaringeale, duke reflektuar keshtu targetin e pare te qelizave te infektuara nga virusi in vivo; qelizat B dhe epitelin tonsilar



respektivisht. Virusi perdor mekanizma te shumte per te nxitur neoplazine, ketu perfshihen: aktivizimi i programit te rritjes te qelizave B, evazionin imun, dhe inaktivizimin e supresoreve tumoral (167). Vazhdimesia e kontrollit imun te riaktivizimit te EBV eshte e nje rendesie kritike per parandalimin e transformimit in vivo (109). Nje shembull tipik i kesaj eshte rasti i transplantit alogjenik pediatrik, ku imunosupresioni perdoret per te kontrolluar flakjen. Ne pacientet e transplantuar, limfoproliferimi mund te jete si pasoje e replikimit viral ne nje individ seropozitiv, ose mund te jete pasoje e ekspozimit per here te pare nga indet e infektuara te dhuruesit ne nje individ seronegativ para transplantit. Pavaresisht burimit, imunosupresioni mund te shkaktoj humbje te kontrollit te sistemit imun ndaj replikimit te EBV (54, 136, 157), e cila mund te rezultoj ne crregullimet limfoproliferative post transplant (PTLD) - nje crregullim shpesh fatal i proliferimit te pakontrolluar te qelizave B, hiperplazi plazmatike dhe limfoma (98).

Incidenca e PTLD korrelohet me dozen imunosupresive (80), heqja e imunosupresionit eshte celesi per trajtimin e suksesshem te PTLD (154), megjithese kjo shton mundesine e flakjes. Per pacientet me PTLD, CD8+ CTL mund te shtohen ne vitro dhe te rifuten per te mjekuar ose parandaluar PTLD (148). Nje strategji alternative mund te jete vaksinimi i pacienteve me risk te larte EBV sero-negativ para transplantit, sidoqofte roli i imunizimit ose preparateve antivirale ne trajtimin e PTLD eshte akoma i paqarte (129).

Nje tjeter suate e lidhur me EBV limfoproliferimin eshte semundja limfoproliferative e lidhur me kromozomin X (XLP) (106). Kjo eshte nje semundje e trashëguar e lidhur me mutacionin ne genin qe kodon sinjalin e molekules se aktivizimit te limfociteve SLAM ose e quajtur ndryshe SAP (28, 110, 137). SAP eshte nje protein sinjal e receptoreve SLAM, qe eshte e rendesishme ne aktivizimin e qelizave B, qelizave T dhe qelizave NK (24, 65, 117, 125). M.q.s qelizat B te infektuara nga EBV mbahen nen kontroll nga qelizat T dhe NK, individet me XLP jane ne rrezik te larte per Mononukleoze Infektive fatale ose limfoma (111, 124). Transplanti alogjenik eshte e vetmja terapi kuruese dhe duhet kryer sa me heret qe te jete e mundur (92).

## 1.7 Diagnoza

Infeksioni primar nga EBV mund te diagnostikohet me siguri vetem duke perdorur egzaminimet e duhura laboratorike. Pacientet qe klinikisht kane simptoma te lehta ka shume te ngjare qe te kalojne pa u diagnostikuar sepse nuk kerkojne ndihme mjekesore, ose EBV nuk konsiderohet ne

diagnozen diferenciale. Pacientet me sindromen e Mononukleozes Infektive tipike gjithashtu paraqesin sfide ne diagnostikim sepse shenjat klinike ose simptomat e tyre nuk jane shume sensitive ose specifike per infeksionin nga EBV (52).

### 1.7.1 Shenjat klinike

Shume shenja klinike dhe simptoma na drejtojne drejt etiologjise nga EBV. Ketu perfshihen nje dhimbje fyti e forte qe shoqeron nje faring te skuqur me tonsilate fryra qe ndonjehere jane te veshura me nje membrane eksudative, limfadenopati cervikale posteriore simetrike dhe post aurikulare dhe edeme te palpebrave. Shenjat klinike qe jane kunder infeksionit nga EBV jane rinorrea, kolla, dhe rashi, vetem nese pacienti ka mare antibiotic te grupit te  $\beta$ -lactam, ne rast te tille rashi shkaktohet nga hipersensitiviteti kalimtar ndaj derivative te penicilines i induktuar nga EBV (17, 118).

### 1.7.2 Testet laboratorike jospecifike

*Gjaku periferik.* Ne 1920 Sprunt dhe Evans raportuan 6 te rinj me nje infeksion akut shume te ngjashem qe kishin “ leukocitoze mononukleare ne vend te leukociteve polimorfonukleare qe rriteshin zakonisht”(147). Ata ilustruan tiparet e ketyre qelizave mononukleare qe i dallonte ato nga leukoza. Shume vite me vone Downey dhe McKinlay publikuan nje pershkrim te hollesishem te limfociteve atipike pare ne gjakun periferik te pacienteve me Mononukleoze Infektive(34). Si eshte permendur dhe me siper, keto limfocite atipike, te quajtura ndryshe dhe qelizat Downey, jane limfocite CD8T te aktivizuara, shumica e te cilave mendohet qe i pergjigjen qelizave B te infektuara nga EBV. Ndersa ato jane prezente ne menyre te paqendrueshme ne infeksionin primar nga EBV, mund te gjenden dhe ne semundje te ngjashme me Mononukleozen Infektive te shkaktuara nga viruse te tjere, vecanerisht cytomegalovirus.

*Antitrupat heterofile.* Ne 1932 Paul dhe Bunnell zbuluan antitrupat heterofile, vecanerisht aglutininat e qelizave te deles, ishin te rritura gjate Mononukleozes Infektive acute por jo gjate shume semundjeve te tjera keshtu mund te perdoret per diagnostikim (119). Testet heterofile perdorin eritrocitet e mamareve te ndryshem per te zbuluar antitrupat e klases IgM, qe karakterizojne pergjigjen immune gjate infeksionit akut nga EBV.

Megjithese testet heterofile jane nje metode diagnostike sensitive per Mononukleozen Infektive acute, ato kane te metat e tyre, rreth 40% e femijeve nen 4 vjec nuk prodhojne antitrupa

heterofile gjate infeksionit primar nga EBV (72). Keshtu testet heterofile mund te jene fals negative per femijet. Se dyti antitruapat heterofile nuk jane specifike dhe mund te jene prezente dhe ne infeksione qe nuk shkaktohen nga EBV, ne semundjet malinje dhe autoimmune. Se fundmi, antitruapat heterofile mund te jene prezente per nje vit ose me shume keshtu jo gjithmone sinjifikon ne infeksion akut nga EBV.

Testet e funksionit hepatic. Rreth 80% e pacienteve me Mononukleoze Infektive kane funksion hepatic jonormal gjate fazes se pare te infeksionit. Rritja e enzimave te heparit, vecanerisht alanine aminotransferaza, forcon dyshimet klinike ne drejtim te Mononukleozes Infektive.

### **1.7.3 Testet specifike te EBV**

Antitruapat specifike te EBV. Metoda e imunofluoreshences indirekte ose IEA eshte menyra kryesore per gjetjen e antitruapave EBV specifik. Profili i antitruapave EIA dallon infeksionin primar akut nga konvaleshenca dhe infeksioni i kaluar. Infeksioni akut primar nga EBV karakterizohet nga antitruapat IgM te antigenit VCA te fazes se hershme dhe mungese te antitruapave IgG te antigenit EBNA1 te fazes latente. Antitruapat IgG te VCA mund te jene present gjate infeksionit akut por ne titer me te ulet se IgM te VCA. Gjate konvaleshences ( nga java e trete deri ne muajin e trete pas fillimit te semundjes ) antitruapat IgM te VCA fillojne te ulen, ndersa antitruapat IgG te VCA rriten dhe persistojne gjate gjithje jetes. Ndermjet muajit te trete dhe te gjashte, antitruapat IgM te VCA zhduken, ndersa shfaqen antitruapat IgG te EBNA1 dhe persistojne gjate gjithje jetes. Te tre antitruapat mund te jene present ne fazen e vone te infeksionit primarose riaktivizimin subklinik dhe mund te dallohen nga njeri tjetri duke bere testin e aviditetit te IgG (112).

### **1.7.4 Zbulimi i virusit dhe matja sasiore e tij (kuantifikimi)**

EBV mund te identifikohet ne materialet indore nga teknika imunohistokimike. Hibridizimi in situ per te zbuluar trankriptimet e EBV- encoded RNA ( EBERS) eshte standarti i arte per zbulimin e EBV ne inde (62). PCR eshte teknika e zgjedhur per zbulimin dhe kuantifikimin e EBV ne lengjet trupore dhe mund te perdoret gjithashtu per te kuantifikuar virusin ne materialet indore (54). Nese materiali testohet ne te njejten qender me te njejten platform PCR eshte nje teknike e sakte per matjen e ngarkeses virale.

Pacientet qe kane bere transplant jane ne rrezik serioz per infeksione nga EBV, duke perfshire ketu dhe PLTD potencialisht fatale, keshtu PCR kuantitative kerkohet ne menyre rutine per te matur ngarkesen virale te EBV (8, 103). M.q.s shumica e metodave perdorin material DNA ne gjak, ngarkesa virale e EBV ne gjak quhet ndryshe EBV DNAemia. Nuk ka konsensus per nivelin egzakt qe duhet te behet shkak per ndryshimin e mjekimit tek pacienti. Kjo per arsye se gen target dhe platforma e metodës ndryshon shume ndermjet laboratoreve dhe momentalisht nuk ka nje kuantifikim standard universal. Niveli kufi i ngarkeses virale mund te jete me i ulet per transplantin e qelizave hematopoietike sesa per transplantin e organeve solide. Ne disa institute ngarkesa virale > 4000 kopje/ml gjak i plote (157, 158) ose rritje ne vazhdim te nivelit shpesh kerkojne reduktim te imunosupresionit tek pacientet dhe fillimin e terapise specifike. Terapia zakonisht vazhdohet derisa ngarkesa virale eshte <1000 kopje/ml gjak i plote.

Materiali me i mire i perdorur per monitorimin e infeksionit nga EBV eshte i debatuar, disa eksperte rekomandojne plazmen (159) por shumica jane ne favor te gjakut te plote (134, 147). Numri i kopjeve te virusit ne plazem eshte 10-100 here me i ulet se ne te mjehten moster te gjakut komplet. Likidi cerebrospinal mund te testohet me ane te PCR per diagnostikuar infektimin me EBV te sistemit nervor qendror. Nje rezultat pozitiv pavaresisht sasise eshte arsye per te filluar nje vleresim te plote neurologjik perfshire dhe imazherine.

PCR kuantitative perdoret per te vendosur diagnozen e sakte tek pacientet me shenja klinike atipike qe kane Mononukleoze Infektive me antitrupa heterofile negative (121). Pacientet imunokompetent me infeksion simptomatik te EBV kane ngarkese virale mesatare 5000 kopje/ml gjak komplet gjate 7-10 diteve te par ate semundjes, krahasuar me nivele 5000 deri >50000 kopje/ml gjak i plote ne pacientet e transplantuar. Ngarkesa virale gjate fazes latente eshte rralle >1000 kopje/ml gjak i plote.

PCR kuantitative perdoret dhe per monitorimin e efektit te terapise anti EBV, qellimi i terapise eshte ulja e ngarkeses virale poshte nivelit te matshem <1000 kopje/ml gjak i plote.

Metoda e PCR kuantitative nuk ben dallimin ndermjet formave te integruar, epizomale, virion i plote dhe forma e pakapsuluar e EBV (3). Mos ndoshta DNAemia ne disa paciente eshte thjesht reflektim i formes latente te virusit dhe si e tille nuk ka sinjifikance klinike? Kjo eshte e

pamundur , sepse EBV latent eshte i pranishem ne nje fraksion shume te vogel te qelizave B te memories ne qarkullimin e gjakut (22), dhe normalisht eshte poshte nivelit te kapsheem per shumicen e metodave (60, 75, 123). Gjithashtu menaxhimi i infeksionit te EBV bazohet ne rritjen e ngarkeses virale ne kohe sesa ne nje matje te vetme.

## 1.8 Trajtimi

### 1.8.1 Menaxhimi simptomatik i Mononukleozes Infektive

*Antipiretiket.* Shumica e klinicisteve jane ne favor te acetaminofenit te krahasim me aspirinen per kontrollin e temperatures, per shkak te rritjes se rrezikut te aspirines per hemoragji te lienit (6, 37, 99). Temperatura normalizohet per nje jave por eshte raportuar qe mund te zgjase deri ne 3 jave (67).

*Analgjziket.* Kontrolli i dhimbjes eshte i rendesishem sidomos ne stadin e hershem te Mononukleozes Infektive sidomos tek pacientet te cilet dhimbja e fytit i mban zgjuar naten. Menaxhimi i rekomanduar i dhimbjes perfshin acetaminofenin, anti-inflamatoret josteroid, gargare me uje te kripur, anestetiket lokal te fytit ose lidokaine hidrokloride (6, 37, 99).

*Lengjet dhe ushqyerja.* Kujdesi ne marjen e lengjeve eshte i rendesishem, vecanerisht per pacientet me temperature. Ushqyerja e duhur eshte gjithashtu e rendesishme, por mund te jete sfide me vete sepse shume paciente jane anoreksike gjate javes se pare dhe te dyte te semundjes.

*Kufizimi i aktiviteve.* Regjimi i shtratit eshte i panevojshem, por sportet me kontakt trupor jane te kundraindikuara (6, 37, 99, 125). Pacientet ne pergjithesi e rregulloje aktivitetin ditor ne baze te nivelit te tolerances se tyre ushtrimore. Studime te koheve te fundit tregojne qe atletet mund ti rikthehen sporteve trupore dhe 3 jave pas fillimit te semundjes, por duhet te sigurohen qe jane afebril dhe kane mjaftueshem energji (125).

*Kortikosteroidet.* Perdorimi i kortikosteroideve eshte relativisht i zakonshem ne Mononukleozen Infektive, por shumica e autoreve i rezervojne ato per menaxhimin e komplikacioneve si obstrukcion i rugeve te frymemarjes, anemi autoimune dhe trombocitopeni autoimune.

### 1.8.2 Medikamente antivirale

Nje numer antiviralesh kane qene aktiv kunder EBV in vitro (47, 72, 97, 102,133, 168). Nukleozidet jane e vetmja klase e medikamenteve antivirale qe jane vleresuar per mjekimin e infeksioneve nga EBV ne studimet klinike. Analoget e nukleozideve fillimisht duhet te futen ne qelizat e infektuara nga virusi dhe te fosforilohen ne derivati e tyre aktiv trifosfat, i cili pengon sintezen e DNA virale duke sherbyer si substrat falls per DNA polimerazen virale (37, 13). Procesi i monofosforilimit kryhet me me efikasitet nga enzimat e virusit sesa nga nukleozid kinaze e qelizes strehuese. Enzima pergjegjese per monofosforilimin ne qelizat e infektuara nga EBV duket se eshte nje protein kinaze e virusit (55, 104).

Aciklovir eshte studiuar per trajtimin e Mononukleozes Infektive dhe eshte vene re nje reduktim i EBV ne hapsiren e gojes por nuk pati ndonje efikasitet klinik. Valaciklovir eshte nje promedikament aciklovirit i cili ka potencialin e te qenit me aktiv in vivo. Studimet kane treguar qe klinika e Mononukleozes Infektive eshte lehtesuar ne pergjithesi nga perdorimi i tij, dhe ngarkesa virale eshte ulur ndjeshem ne kavitetin oral por jo ne gjak. Efekti i valaciklovirit ose ndonje medikamenti tjetër kandidat anti-EBV ne ngarkesen virale ne gjak ia vlen te hetohet me tej, sepse eshte gjetur se ngarkesa virale ne gjak korelon ngushte me ashpersine klinike te semundjes (12).

Ganciklovir eshte aktiv kunder EBV in vitro (15, 96, 133). Ganciklovir dhe promedikamenti i tij oral, valganciklovir, jane perdorur per te parandaluar semundjet nga EBV post transplant. Sidoqofte nuk ka studime te kontrolluara qe mbeshtesin perfitime klinike te ganciklovirit ne trajtimin e semundjeve nga EBV.

### 1.8.3 Menaxhimi i semundjeve serioze ose jete kercenuese nga EBV

Semundjet nga EBV potencialisht serioze ne pacientet e transplantuar menaxhohet fillimisht nga reduktimi i imunosupresionit (120). Nese kjo eshte e pamjaftueshme per te kontrolluar infeksionin viral, monoklonan anti-CD20 humane (rituximab) mund te administrohet, ndonjehere e kombinuar dhe me kemoterapi (39). Ne rastet refraktare imunoterapi adoptive me qelia CD8+T primare, ka rezultuar disa here e sukseshme (59, 84).

## 1.9 Parandalimi

### 1.9.1 Minimizimi ndaj ekspozimit nga EBV

Eshte diskutuar dhe me siper qe infeksionet nga EBV mund te jene serioze dhe jete-kercenuese ne pacientet e transplantuar. Infeksioni primar nga EBV pas transplantit mund te parandalohet, te pakten pjeserisht, duke gjetur dhurues EBV sero-negativ per paciente EBV sero-pozitiv. M.q.s >90% e popullsisë tek te rriturit jane sero-pozitiv, te gjesh nje dhurues sero-negativ te pershtatshem eshte e veshtire praktikisht. Edhe kur gjendet dhurues sero-negativ, perseri mund ta mare virusin ne menyre natyrale pas transplantit. Nje zgjidhje me praktike eshte imunizimi i kandidateve per transplant disa muaj para transplantit.

### 1.9.2 Profilaksia antivirale

Medikamentet antivirale (aciklovir, valaciklovir, ganciklovir dhe valganciklovir) jepen ne menyre rutine tek pacientet per 3-6 muaj pas transplantit per te parandaluar ose supresuar infeksionet nga herpesviruset, me fokusin kryesor per parandalimin e infeksioneve nga CMV. Por ndersa medikamentet antiherpesvirus reduktojne incidence dhe ashpersine e semundjeve nga CMV posttransplant (69, 81), roli ityre ne menaxhimin e infeksioneve nga EBV posttransplant nuk eshte percaktuar akoma (74, 142).

### *Vaksinat*

Pregatitja e nje vaksine profilaktike eshte hapi me i rendesishem ne te ardhmen ne drejtim te kontrollit te pasojave nga infeksionet e shkaktuara nga EBV. Nje vaksine profilaktike e EBV eshte propozuar nga Epstein dhe Achong ne 1973 (40), por shume problem reale ose te perceptuara, e kane ngadalesuar progresin e saj (9). Dy vaksina te ndryshme te EBV jane vleresuar ne studime te ndryshme klinike te kontrolluara me placebo (38, 138). Njera vaksine permban nje njesi antigenike gp350, dhe tjetra permban epitope peptide te qelizave CD8+T.

## II. METODOLOGJIA

### 2.1 Qellimi

Evidentimi i incidences se Mononukleozes Infektive dhe ecurise se ketij infeksioni ne moshen pediatrike.

### 2.2 Objektivat

- Percaktimi i incidences dhe prevalences i infeksionit nga EBV tek femijet e hospitalizuar ne pediatrike infektive
- Studimi i karakteristikave epidemiologjike
- Studimi i sindromave klinike me te cilat manifestohet
- Evidentimi i ecurise dhe prognozes

### 2.3 Materiali dhe Metoda

#### 2.3.1. Tipi i studimit

**Metoda e perdorur ne studim: Kohort Retrospektiv:**Per totalin e 107 femijeve te perfshire ne studim.

**Pershkrues eksplorativ:**Nepermjet mbledhjes dhe pershkrimet te detajuar te te gjitha rasteve, te paraqitura ne sherbimin e Pediatrike Infektive, sipas triades person-vend-kohe, lidhur me moshen,variablat sociodemografik, gjeografike te lidhur me vendbanimin, te dhena klinike, diagnostikuese-egzaminimet laboratorike, dhe ecurise se pacienteve.

#### 2.3.2. Popullata ne studim

Objekti i studimit perbehet nga 107 raste te moshes pediatrike (0 deri 14 vjec) me Mononukleoze Infektive te diagnostikuar dhe trajtuar ne Sherbimin e Pediatrike Infektive prane spitalit Pediatrik Qendra Spitalore Universitare “Nene Tereza” Tirane.

#### 2.3.3. Kriteret e perfshirjes ne studim

Femije te moshes 0 deri 14 vjec te hospitalizuar ne Sherbimin e Pediatrike Infektive te diagnostikuar me Mononukleoze Infektive e diagnostikuar me ane te testit serologjik ELISA per gjetjen e antitropave IgM dhe IgG ndaj VCA te EBV, i cili eshte dhe standarti i arte per diagnostikimin e infeksionit nga EBV .



#### 2.3.4. Periudha e studimit

Rastet e studiuara i perkasin periudhes kohore Janar 2010 deri ne Dhjetor 2014.

#### 2.3.5. Parametrat e studiuar

**Me ane te nje skede te detajuar jane mbledhur variablat:**

- Sociodemografike
- Kuadri klinik i semundjes
- Te dhenat e egzaminimit objektiv
- Te dhenat e egzaminimit radiologjik dhe laboratorik
- Kohezgjatja e hospitalizimit dhe te dhenat e follow-up

#### 2.3.6. Perkufizime te disa variablave te studimit

Hepatit nga EBV jane konsideruar te gjitha rastet me vlera te transaminazave: ALT > 45U/ml, AST > 45U/ml

Trombocitopeni jane konsideruar te gjitha restet me vlera te trombociteve PLT < 150000.

Hepatomegali, splenomegali dhe trashja e mureve te fshikzes se temthit (GBWTH) jane konfirmuar nga egzaminimi imazherik-echo abdominal, percaktimi eshte bere ne pershtatje me vlerat sipas moshes.

Mosha e femijeve eshte percaktuar bazuar ne datelindjen dhe ditën e vizites.

Ne formen klinike tipike te semundjes jane konsideruar rastet qe paraqisnin triaden klasike te semundjes ( temperature, faringit, limfadenit), ne formen klinike atipike te gjitha rastet e tjera qe nuk shfaqnin triaden klasike te semundjes.

Ne formen klinike te rende jane konsideruar femijet me kohezgjatje te temperatures me shume se 5 dite, limfadenopati te gjeneralizuar dhe veshtiresi ne frymemarje.

Ne fazen akute te semundjes jane klasifikuar rastet me vlera te antitropave IgM>IgG.

Ne fazen subakute te semundjes jane klasifikuar rastet me vlera te antitropave IgM=IgG.

Ne fazen e konvaleshences jane klasifikuar rastet me vlera te antitropave IgM<IgG.

### 2.3.7. Kampioni i populates

Popullata target ishin 107 femije 0-14 vjec te hospitalizuar ne Sherbimin e Pediatrie Infektive me diagnozen Mononukleoze Infektive te konfirmuar nga testet serologjike. Kampioni i gjakut i eshte nenshtuar provave imuno-enzimatike.

### 2.3.8. Metodat laboratorike

Serumi i femijeve te dyshuar per Mononukleoze Infektive i eshte nenshtuar teknikes se provave imuno-enzimatike (EIAs – enzyme immunoassay) me tekniken e terthorte e ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ne Institutin e Shendetit Publik dhe laboratore private.

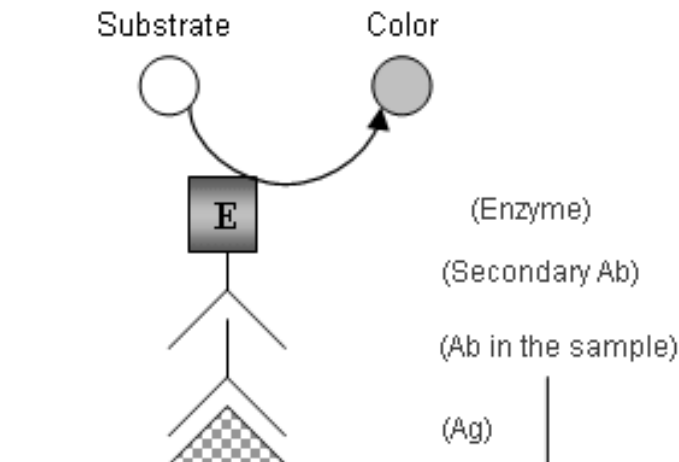
#### Provat imuno-enzimatike ELISA

Provat imuno-enzimatike kane mare nje perdorim te gjere ne diagnozen laboratorike te shume infeksioneve. ELISA bazohet ne dy vrojtime te rendesishme: a) antitruapat dhe disa antigjene mund te perngjiten ne bartes te ngurte (pllaka ose rruaza polistireni) duke ruajtur aftesite e tyre imunogjene dhe b) antitruapat dhe ndonje antigjen mund te lidhen me enzimat dhe komplekset qe rezultojne jane plotesisht funksionale si nga pikpamja imunologjike dhe enzimatike. Enzimat qe perdoren ne ELISA jane kryesisht peroksidazat, b-galaktozidaza. Per kryerjen e ELISA ka dy teknika: teknika e antitruapave te dyfishte nepermjet te cilit zbulohen antigjenet (teknika Sandwich) dhe teknika e terthorte qe perdoret per zbulimin e antitruapave.

#### Teknika e terthorte e ELISA-s

**Principi i procedures:** Ne kete procedure ne siperfaqe te forta (gropza ose rruaza) perngjitet antigjeni specific. Nese ne serum jane te pranishem antitruapat specifike, ato do te lidhen me antigjenin ne siperfaqe te gropzes duke formuar komplekse antigjen-antikorpe. Pas shplarjes dhe boshatisjes, ne gropza do hidhet Ig antihumane e shenuar me enzyme e cila lidhet me kompleksin Ag-At te formuar ne momentin e mesiperme. Pas boshatisjes, ne gropza hidhet substrati enzimatik mbi te cilin vepron enzima duke zberthyer ate, process ky qe shoqerohet me ndryshimin e ngjyres. Prania e ngjyres eshte deshmi e pranise se antitruapave te kerkuar nderkohe qe intensiteti i ngjyres eshte ne perpjesetim te drejte me perqendrimin e tyre ne serum.

### The method of detecting antibody



## 2.4 Metodologjia e analizës statistikore

Te dhenat janë analizuar me programin statistikor SPSS 22.0. Variablat e vazhduara janë paraqitur si mesatare (M) dhe deviacion standard (SD) dhe statistika descriptive e tyre. Shperndarja e variablave të studiuar është testuar me ane të testit Kolmogorov- Smirnov. Variablat kategorike janë paraqitur në përqindje.

Është përdorur testi hi-katror për krahasimin e përqindjeve të variablave kategorike. Është përdorur korrelacioni i Spearman për vlerësimin e marrëdhënies ndërmjet variablave. Vlera e  $p < 0.05$  është konsideruar statistikisht e rëndësishme. Testet statistikore janë të dyanshme. Janë përdorur tabela dhe grafike për vizualizimin e të dhenave.

Chi square test ( $\chi^2$ ) është aplikuar në rastin e krahasimeve midis grupeve. Vlera P më e vogël se 0.05 ka vërtetuar statistikisht vlerat e vërejtura në tabelë, ndërsa më e madhe se 0.05 ka hedhur poshtë hipotezën zero të ndryshimit.

Gjatë analizës së të dhenave, është përdorur dhe analiza GLM (General Linear Model), sipas së ciles (analiza e regresionit, ajo e T- test, dhe e ANOVA), krahasojnë dhe përlogarisin efektet, mesataret, dhe ndikimet e faktoreve numerike ose kategorike midis njëri- tjetrit. Për të marrë në analizë korelacionet, apo lidhjet midis variablave, është marrë në studim koeficienti R (Spearman), i konsideruar për lidhje të dobëta kur është 0-0.3: për lidhje të mesme kur është 0.3-

0.7 dhe per lidhje te forte mbi 0.7. Dhe vertetesia statistikore e ketij koeficienti eshte ne rastin kur vlera e P eshte me e vogel se 0.05 (5%). Testet statistikore jane te dyanshme.

ANOVA dhe Kruskal Wallis test vleresojne rendesine e diferences ne nje varabel te varur .Ne ANOVA , ne supozojme qe shperndarja e cdo grupi ka nje shperndarje Normale dhe ka perafersisht variance te barabarte ne te gjitha pikat per secilin grup. Gjithsesi ne Kruskal-Wallis Test, ne nuk kemi asnje nga keto supozime. Si cdo test joparametrik, testi i Kruskal-Wallis nuk eshte aq i fuqishem sa ANOVA.

Testi statistikor Kruskal-Wallis eshte perafersisht nje shperndarje Hi-Katror (chi-square), me  $k-1$  shkalle lirie ku  $n_i$  me e madhe se 5. Nqs vlera e perllogaritur e testit K-W eshte me e vogel se vlera e Hi –Katror , hipoteza zero nuk mund te hidhet poshte. Nqs testi Kruskal-Wallis eshte me i madh se Hi katrori atehere hidhet poshte hipoteza zero, dhe themi qe bashkesia eshte nga popullata te ndryshme (Grupime te ndryshme).

### III. REZULTATET

#### 3.1 Te Dhena Demografike

**Tabela 1.** Incidenca dhe Prevalenca e Mononukleozes Infektive ne femijet e hospitalizuar ne pediatrie infektive gjate periudhes 2010-2014

Viti	Nr.i rasteve me Mononukleoze Infektive	Nr.i pergjithshem i femijeve te hospitalizuar	Incidenca/ Prevalenca
2010	15	1918	8/1000
2011	18	2285	8/1000
2012	22	2229	10/1000
2013	19	2400	8/1000
2013	33	2298	14/1000
<b>Totali</b>	107	11130	10/1000 (1/100)

Prevalenca e Mononukleozes Infektive per periudhen 2010-2014 eshte 10 raste per 1000 femije te hospitalizuar me semundje infektive.

**Tabela 2.** Tedhena te pergjithshme demografik

	N	%
<b>Gjinia</b>		
Femra	37	35%
Meshkuj	70	65%
Mosha M (SD)	4.74 (±2.776)	
<b>Grupmosha (vite)</b>		
0-2 vjec	16	15%
2-6 vjec	56	52%
6-14 vjec	35	33%
Diteqendrimi M (SD)	7.38 (±4.39)	

Vendbanimi		
Rural	44	41%
Urban	63	59%

**Tabela3 . Statistika e permbledhur e moshes**

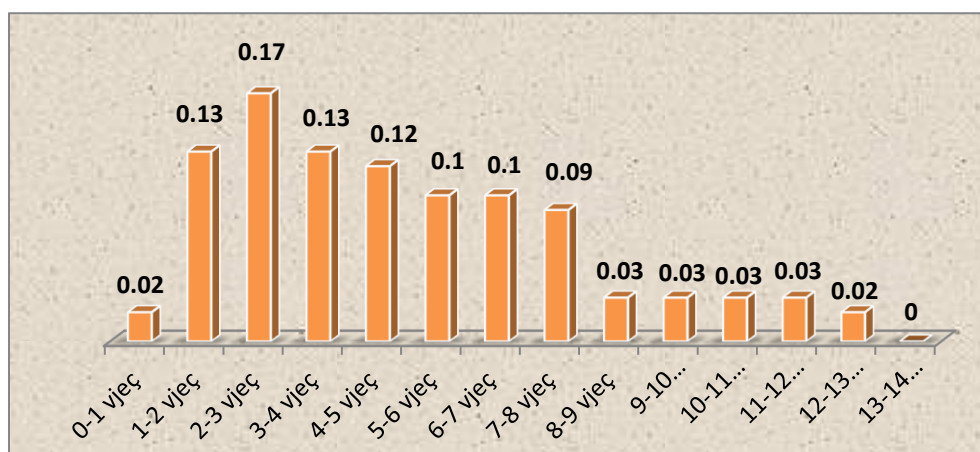
Madhesia e kampionit	107
Rangu	11
Minimum	1
Maksimum	12
Mesatarja	4.74
Gabimi standart	0.268
Deviacioni Standart	2.776
Varianca	7.704

Ne studim u moren 107 femije, moshja mesatare e te cileve eshte 4.74 ( $\pm 2.776$ ) vite. Moshja minimale eshte 8 muaj dhe moshja maksimale eshte 12.5 vjec.

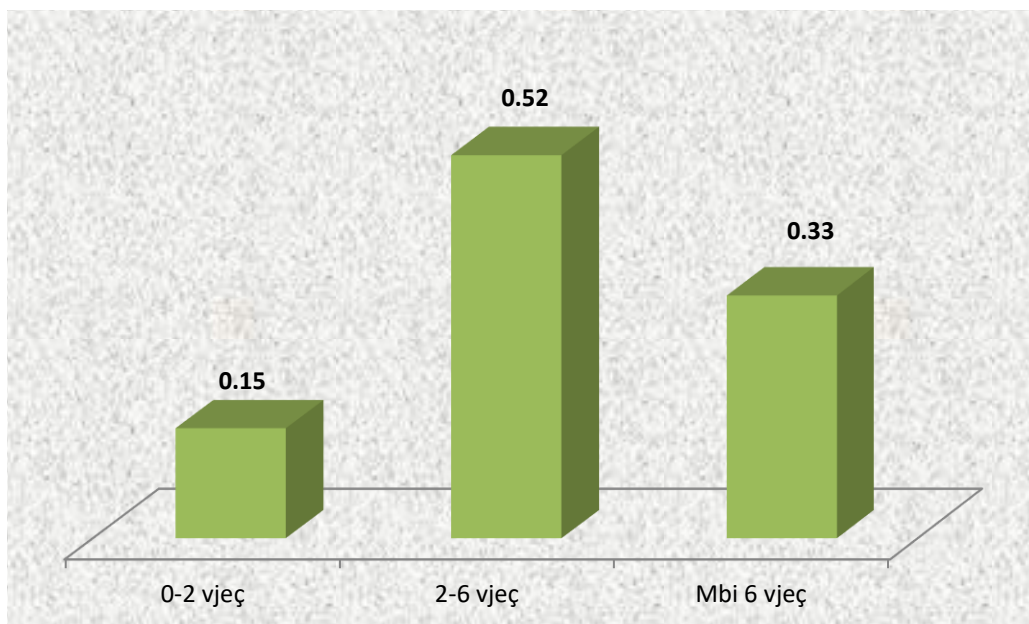
Ne grafikun e shperndarjes se rasteve sipas viteve vihet re predominim i femijeve 2-3 vjec me 17%, pasuar nga moshja 1-2 vjec dhe 3-4 vjec te dyja me 13% te rasteve, pas moshes 4 vjecare vihet re nje renie graduale e rasteve dhe pas moshes 8 vjecare numri i rasteve bie ndjeshem.

Ne grafikun e shperndarjes sipas grupmoshave vihet re predominim i rasteve ne grupmoshen 2-6 vjec me 52%, i ndjekur nga grupmosha 6-14 vjec me 33% dhe me 15% grupmosha 0-2 vjec.

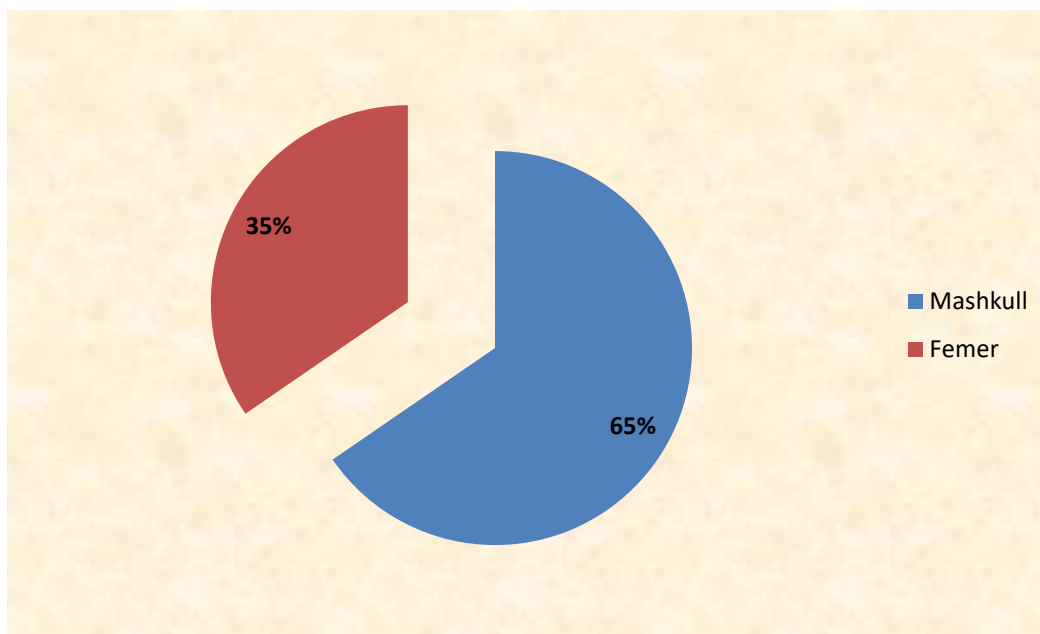
**Grafiku 1. Shperndarja e rasteve sipas viteve**



**Grafiku 2.** Shperndarja e rasteve sipas grupmohave



**Grafiku 3.** Shperndarja e rasteve ne studim sipas gjinise



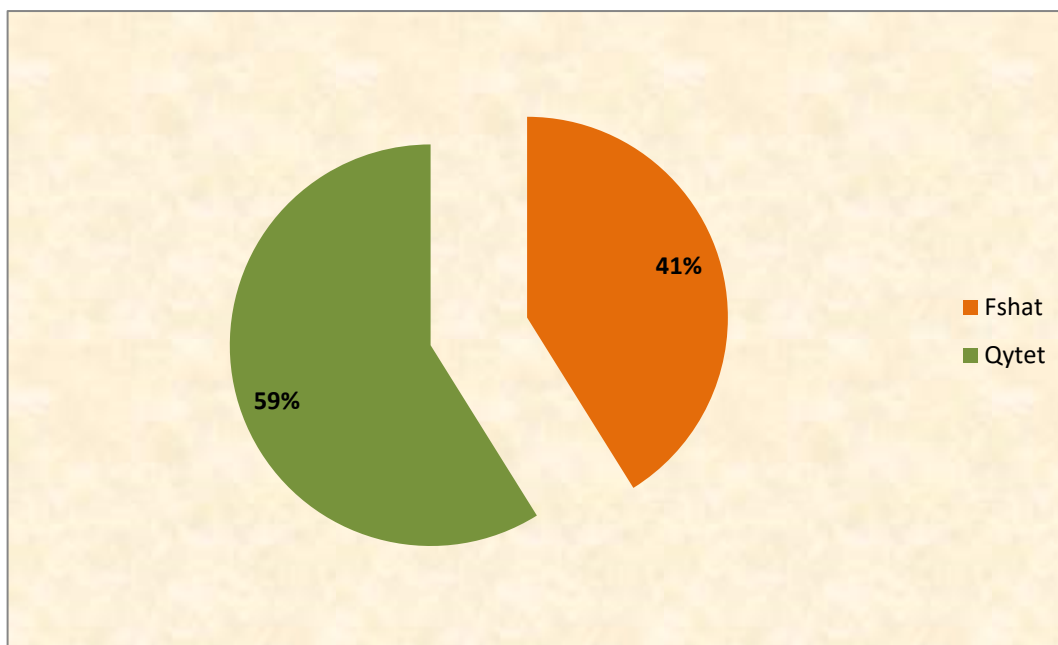
**Tabela 4.** *Frekuencat sipas gjinise*

**Gjinia**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Femer	37	34,6	34,6	34,6
Mashkull	70	65,4	65,4	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Nga 107 paciente te mare ne studim 70 raste ose 65% prej tyre jane meshkuj dhe 37 ose 35% jane femra.

44 femije ose 41% e tyre jane nga zonat rurale dhe 63 femije ose 59% jane nga zonat urbane.

**Grafiku 4.** *Shperndarja e rasteve ne studim sipas vendbanimit*

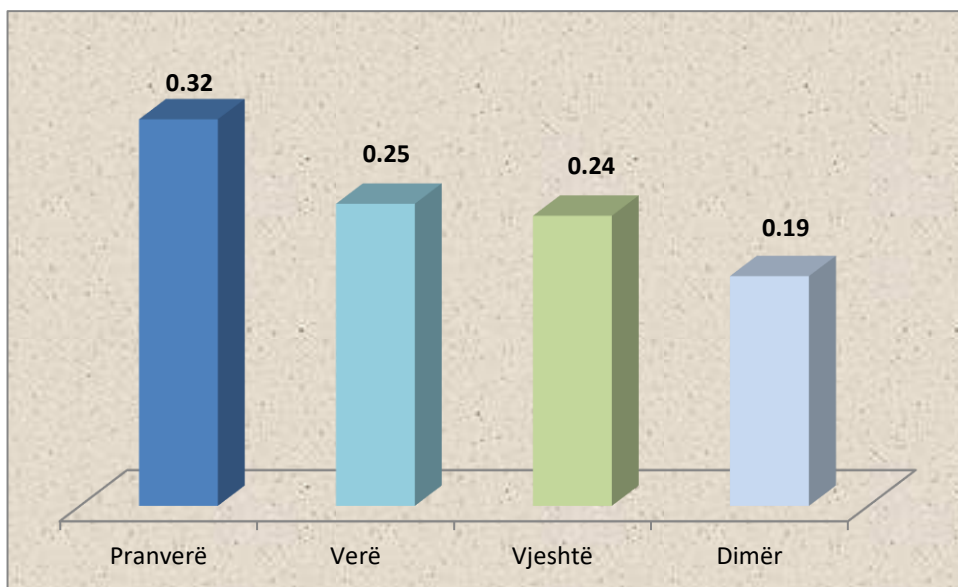


### 3.2 Shperndarja stinore e rasteve

**Tabela 5.** *Shperndarja e rasteve sipas muajve*

Muaji	N	%
Janar	7	7
Shkurt	5	5
Mars	10	9
Prill	13	12
Maj	11	10
Qershor	16	15
Korrik	6	6
Gusht	5	5
Shtator	4	4
Tetor	12	11
Nentor	10	9
Dhjetor	8	7
<b>Totali</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

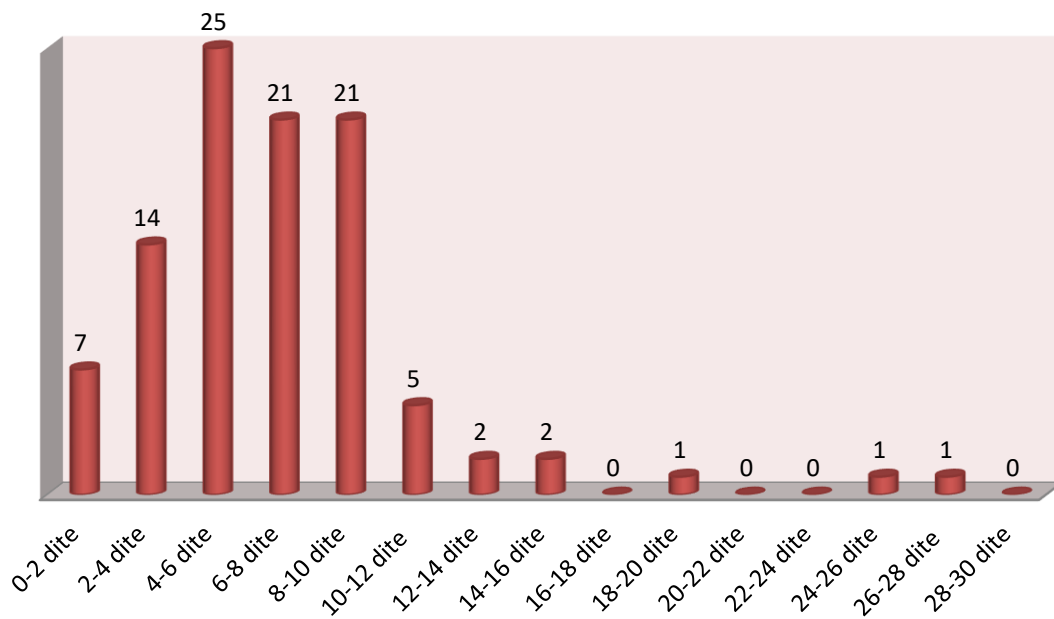
**Grafiku 5.** *Shperndarja e rasteve sipas stineve*



Verehet se numri me i madh i femijeve te shtruar 32% eshte ne muajt e pranveres, 25% jane ne vere, 24% ne vjeshte dhe dimri ka numrin me te vogel 19%.

### 3.3 Hospitalizimi i pacienteve

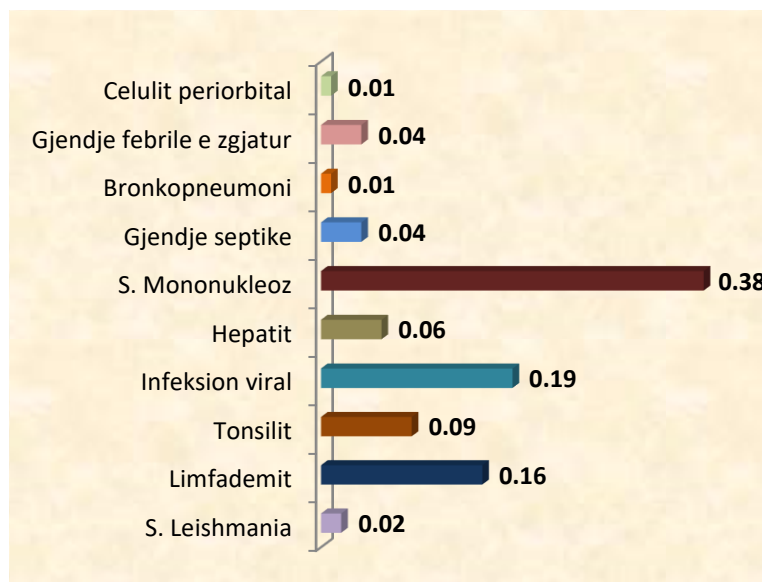
Grafiku 6. Diteqendrimi ne spital



Vihet re se diteqendrimi mesatar ne spital eshte  $7.38 \pm 4.319$  dite, vlera minimale eshte 1 dite dhe vlera maksimale 28 dite, variance eshte 18.654. Intervali 4-6 dite ka 25% te rasteve i ndjekur nga intervali 6-8 dite dhe 8-10 dite te dy me nga 21% te rasteve.

### 3.4 Diagnoza e shtrimit

Grafiku 7. Shperndarja sipas diagnoses se shtrimit



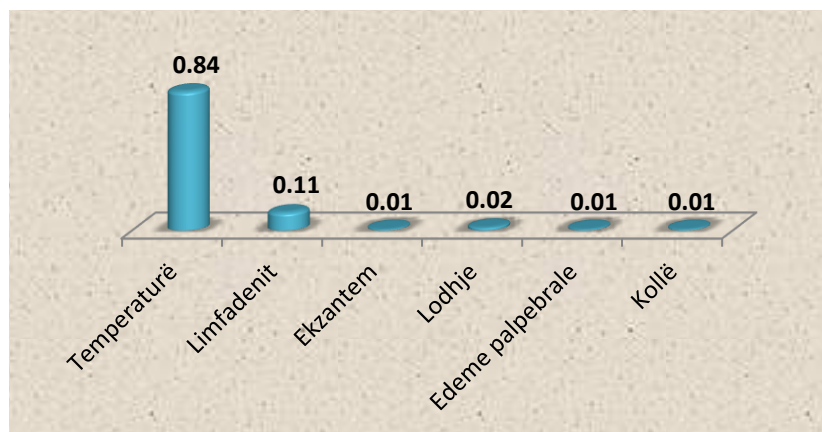
**Tabela 6.** *Frekuenca sipas diagnoses se shtrimit*

**dg.shtrimit**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Angine	3	2,8	2,8	2,8
Bakteremi	1	,9	,9	3,7
Bp.bilaterale	1	,9	,9	4,7
Celulit.periorbital	1	,9	,9	5,6
Gj.F.zgjatur	4	3,7	3,7	9,3
Hepatit	7	6,5	6,5	15,9
Inf.viral	20	18,7	18,7	34,6
Limfadenitis	9	8,4	8,4	43,0
Limfadenopati	8	7,5	7,5	50,5
Mononukleoze	19	17,8	17,8	68,2
S.Gj.Septike	2	1,9	1,9	70,1
S.Histocitozis	1	,9	,9	71,0
S.Leishmania	2	1,9	1,9	72,9
S.Mononukle	22	20,6	20,6	93,5
Tonsilit	7	6,5	6,5	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Vihet re se shumica e te shtruarve kane qene me diagnozen Suspekt Mononukleoze Infektive 38%, Infeksion viral 19%, Limfadenit 16%, Tonsilit 9%, Hepatit 6%, Gjendje septike 4%, Gjendje febrile e zgjatur 4%, Suspekt Leishmania 2% dhe Bronkopneumoni e Celulit periorbital me nga 1%.

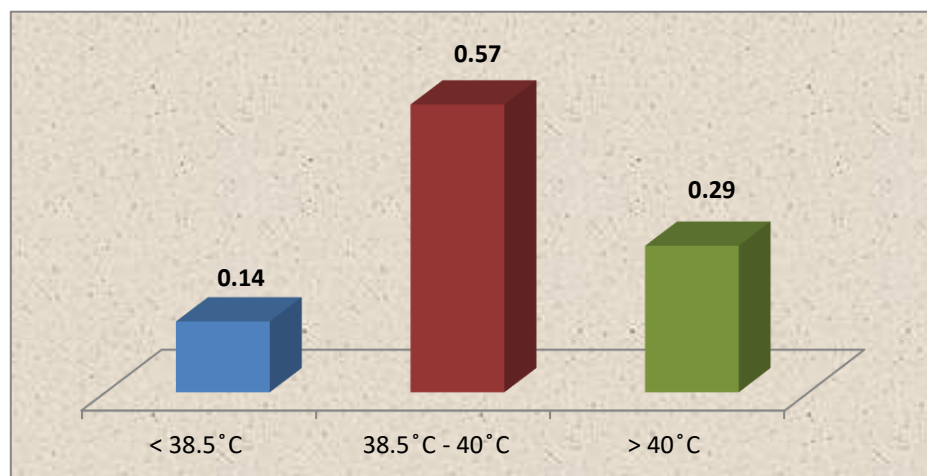
### 3.5 Simptomat dhe shenjat klinike

**Grafiku 8.** *Simptoma e pare*

**Tabela 7.** *Frekuencat e simptomës së parë*

<b>simptoma e parë</b>				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
edeme periorbitale	1	,9	,9	,9
ekzanteme	1	,9	,9	1,9
kolle	1	,9	,9	2,8
limfadenit	12	11,2	11,2	14,0
lodhje	2	1,9	1,9	15,9
temperature	90	84,1	84,1	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Vihet re se në shumicën e rasteve 84% simptoma e parë e shfaqur është temperatura, e ndjekur nga limfadeniti në 11% të rasteve, lodhje në 2% të rasteve dhe ekzantema (rash), edema palpebrale dhe kolla në 1% të tyre.

**Grafiku 9.** *Shpërndarja sipas vlerave të temperaturës*

**Tabela 8.** *Frekuenca sipas vlerave te temperatures***Temp\_me\_e\_voges\_38.5**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	92	86,0	86,0	86,0
Po	15	14,0	14,0	100,0
Total	107	100,0	100,0	

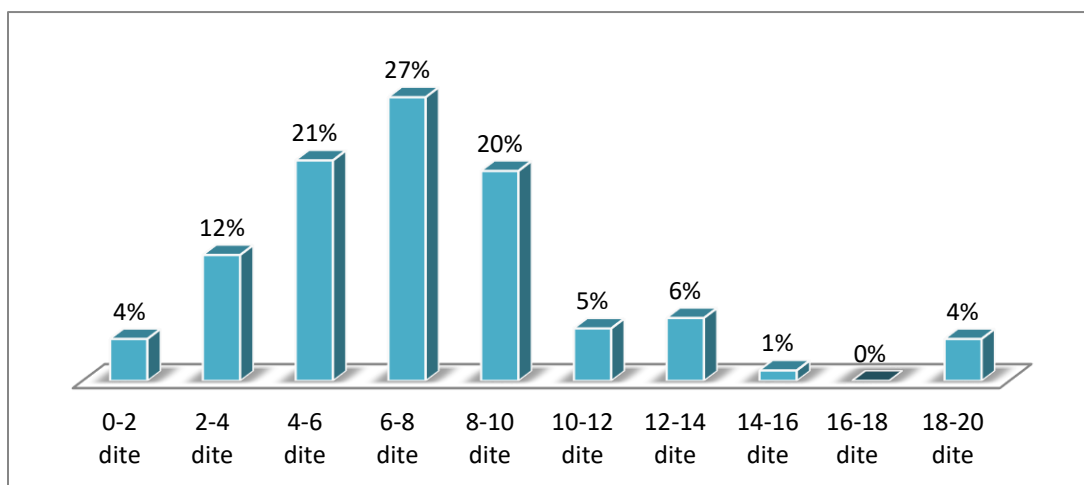
**Temp\_midis\_38.5\_40**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	48	44,9	44,9	44,9
Po	59	55,1	55,1	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Temp\_me\_larte\_40**

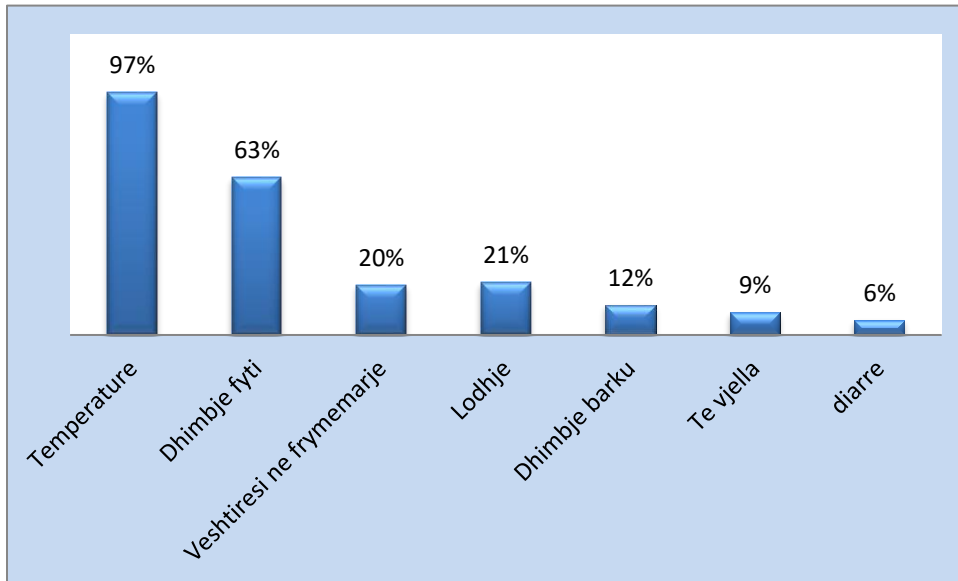
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	77	72,0	72,0	72,0
Po	30	28,0	28,0	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Vihet re se ne pjesen me te madhe temperature luhetet ndermjet vlerave 38.5°C-40°C ne 57% te rasteve, nje numer i konsiderueshem 29% te rasteve arrijne vlera ekstreme te temperatures >40°C, dhe nje numer me i vogel ka vlera te temperatures <38.5°C.

**Grafiku10 .** *Kohezgjatja e temperatures*

Per sa i perket kohezgjatjes se temperatures numri me i madh rasteve 27% jane ne intervalin 6-8 dite. Mesatarja e diteve me temperature eshte 7.8 dite, vlera minimale 0 dite dhe vlere maksimale 20 dite. Nga analiza statistikore u vu re nje lidhje e dobet ne kah te kundert midis leukociteve dhe diteve me temperature koeficienti Spearman ka vlere te vogel negative  $r=-0.211$  dhe  $p=0.02$  lidhja ka sinjifikance statistikore.

**Grafiku 11.** Simptomat e rasteve ne studim



**Tabela 9.** Frekuencat e simptomave

**Dhimbje\_barku**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	94	87,9	87,9	87,9
Po	13	12,1	12,1	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Te\_vjella**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	97	90,7	90,7	90,7
Po	10	9,3	9,3	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Diarre**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	101	94,4	94,4	94,4
Po	6	5,6	5,6	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Veshtiresi ne frymemarje frymemarje**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	88	82,2	82,2	82,2
Po	19	17,8	17,8	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Lodhje**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	86	80,4	80,4	80,4
Po	21	19,6	19,6	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Temperatura eshte simptoma qe haset me shpesh ne 97% te rasteve. Te tjera simptoma jane: lodhja ne 21% te rasteve, veshtiresi ne frymemarje ne 18% te rasteve, dhimbje barku ne 12% te rasteve, te vjella ne 9% dhe diarre ne 6% te rasteve.

**Grafiku 12.** Shenjat klinike te rasteve ne studim

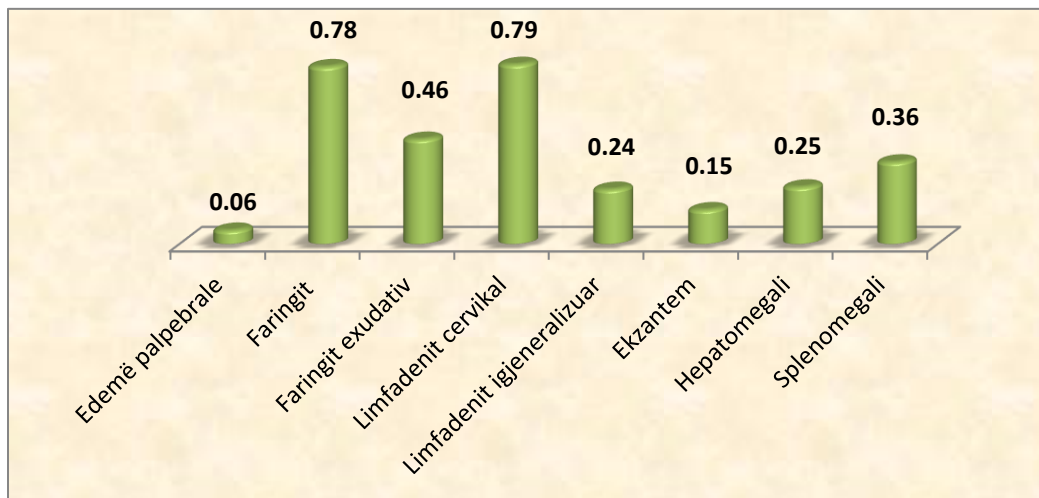


Tabela 10. Frekuencat e shenjave klinike

**Edeme\_palpebrale**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	101	94,4	94,4	94,4
Po	6	5,6	5,6	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Faringit**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	24	22,4	22,4	22,4
Po	83	77,6	77,6	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**F.eksudativ**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	58	54,2	54,2	54,2
Po	49	45,8	45,8	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Limfadenit\_cervikal**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	23	21,5	21,5	21,5
Po	84	78,5	78,5	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**L.gjeneralizuar**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	81	75,7	75,7	75,7
Po	26	24,3	24,3	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Egzanteme**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	91	85,0	85,0	85,0
Po	16	15,0	15,0	100,0
Total	107	100,0	100,0	

**Hepatomegali**



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	80	74,8	74,8	74,8
Po	27	25,2	25,2	100,0
Total	107	100,0	100,0	

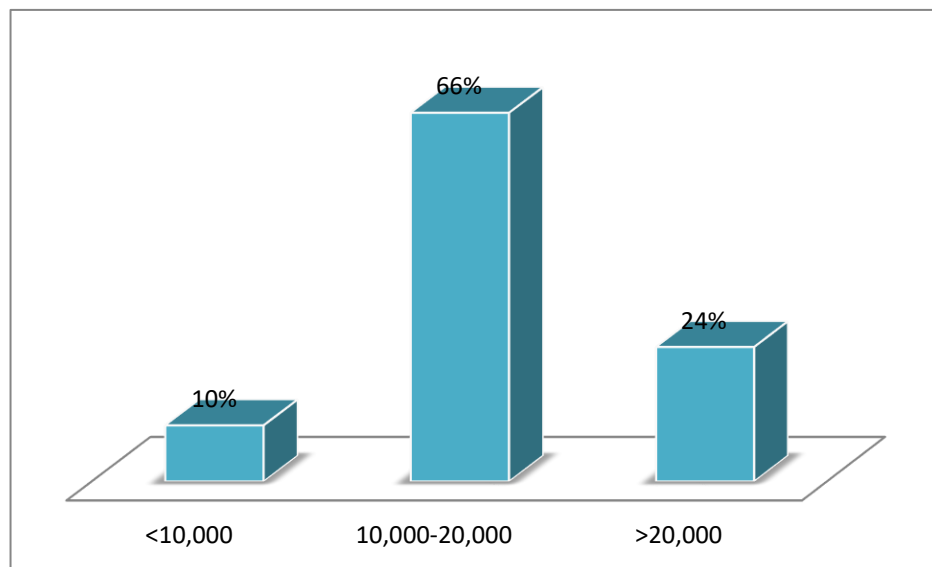
#### Splenomegali

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Jo	68	63,6	63,6	63,6
Po	39	36,4	36,4	100,0
Total	107	100,0	100,0	

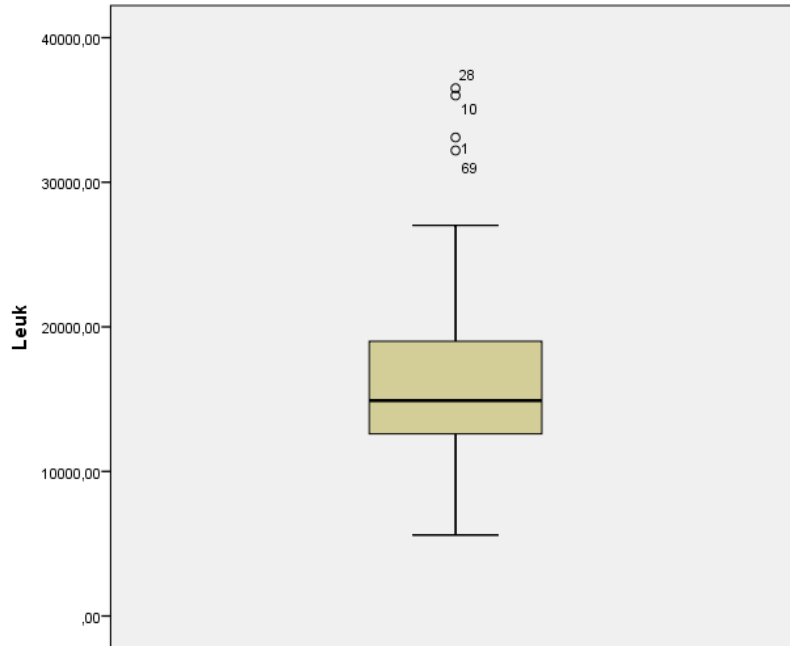
Shenja klinike kryesuese eshte limfadeniti cervical ne 79% te rasteve, pasuar nga faringiti ne 78% te rasteve, ne 46% te rasteve faringiti ka qene eksudativ. Splenomegalia u gjet ne 36% te rasteve, hepatomegalia ne 25%, limfadenit i gjeneralizuar ne 24% te rasteve, ekzantema (rashi) ne 15% te rasteve dhe edema palpebrale ne 6% te rasteve.

### 3.6 Rezultatet laboratorike

**Grafiku 13.** *Vlerat e leukociteve*

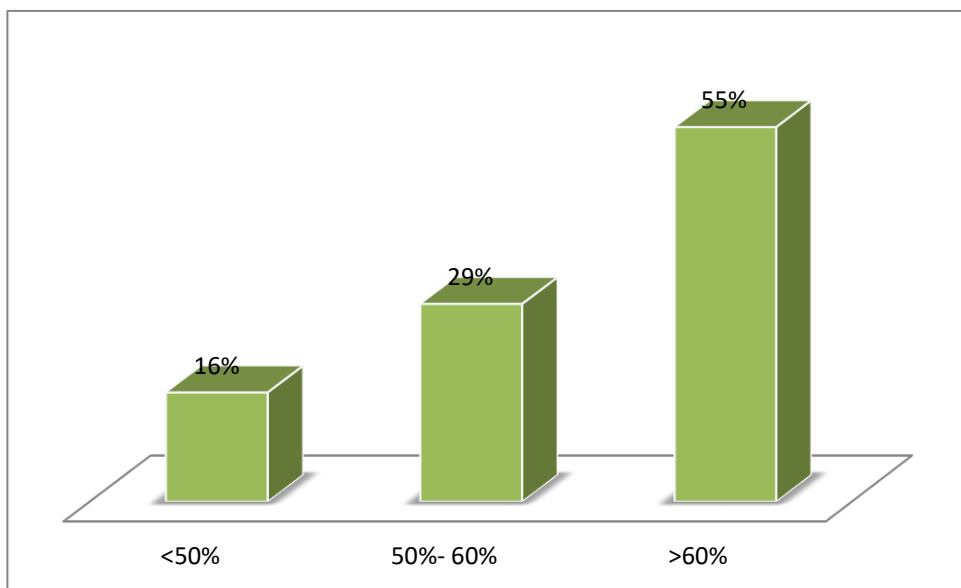


11 (10%) e rasteve kane vlera te limfociteve <10,000 cell/mL, 70(66%) e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 cell/mL, 26(24%) e rasteve kane vlera te leukociteve >20,000 cell/mL.



Nga grafiku veme re  $Q_1$  (percentili 25) baza e poshtme e drejtkendeshit qe tregon se 25% e popullimit kane numer Leukocitesh me te vogel se 10000, ndersa baza e sipërme e drejtkendeshit eshte  $Q_3$ (percentili 75) tregon se 75% kane numer Leukocitesh me te vogel se 20000. Vija horizontale ne mes tregon mesoren e te dhenave. Vlerat qe ndodhen jashte tabelës janë te vecuara dhe nuk janë te shpeshta.

**Grafiku 14.** Vlerat e limfociteve



17(16%) e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 31(29%) e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60%, 59(55%) e rasteve kane vlera te limfociteve >60%.

Trombocitopeni  $PLT < 150,000 \text{ cell/mL}$  u gjet ne 17 (16%) te rasteve.

### Kolmogorov-Smirnov Test

Me poshte eshte zbatuar testi i **Kolmogorov-Smirnov Test** per parametrat e meposhtem ku eshte ne kete test vlera e rendeshme eshte vlera e p (Asymp. Sig. (2-tailed)) Sipas tabelave te meposhtme shohim qe testi eshte performuar per te gjitha llojet e shperndarjeve te te dhenave Normale Uniforme parametrrike eksponenciale. Me e rendesishme eshte testi per shperndarjen normale e cila ka dal edhe me e sakta . Ky test perdoret kur hipoteza zero e percakton plotesisht shperndarjen ,pra nuk behet fjale per vleresim te parametrave te saj per ta saktuesuar plotesisht. Testi mbeshtetet te krahasimi i kuantileve te shperndarjes se supozuar me kuantilet perkatese te zgjedhjes. Kur vlera e  $p > 0.05$  dhe ne shumicen e Rasteve hidhet poshte hipoteza zero ku  $H_0 : p > 0.05$  kemi nje shperndarje normale dhe pranohet ajo alternative ku  $H_a : p \leq 0.05$  nuk kemi nje shperndarje normale te te dhenave .

Descriptive Statistics					
	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Mosha	107	5,42	2,875	1	13
Dite_me_Temperature	107	7,89	3,984	0	20
Dite_qendrimi	107	7,33	4,324	1	28
IgM	98	43,17	45,570	0	200
IgG	93	42,14	50,154	0	389
Leuk	107	16492,7103	6078,01072	5600,00	36500,00
Limf	107	59,4299	11,06338	21,00	76,00
Trombocit	99	247888,89	97982,494	84000	532000
ALT	106	118,33	136,565	7	812
AST	104	103,65	107,075	14	639
GGT	7	163,29	171,797	9	485
ALP	54	230,37	106,412	88	489
LDH	7	566,86	101,082	474	761

Bil	104	,4279	,37738	,10	3,30
<b>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</b>					
		Mosha	Dite_me_Te mperatureer ature	Dite_qendri mi	IgM
N		107	107	107	98
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	5,42	7,89	7,33	43,17
	Std. Deviation	2,875	3,984	4,324	45,570
Most Extreme Differences	Absolute	,138	,139	,156	,255
	Positive	,138	,139	,156	,255
	Negative	-,098	-,080	-,090	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		1,427	1,439	1,614	2,527
Asymp. Sig. (2-tailed)		,034	,032	,011	,000

<b>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</b>					
		IgG	Leuk	Limf	Trombocit
N		93	107	107	99
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	42,14	16492,7103	59,4299	247888,89
	Std. Deviation	50,154	6078,01072	11,06338	97982,494
Most Extreme Differences	Absolute	,200	,145	,142	,114
	Positive	,136	,145	,070	,114
	Negative	-,200	-,070	-,142	-,076
Kolmogorov-Smirnov Z		1,933	1,499	1,469	1,133
Asymp. Sig. (2-tailed)		,001	,022	,027	,153

<b>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</b>						
		ALT	AST	GGT	ALP	LDH
N		106	104	7	54	7
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	118,33	103,65	163,29	230,37	566,86
	Std. Deviation	136,565	107,075	171,797	106,412	101,082
Most Extreme Differences	Absolute	,207	,227	,233	,161	,206
	Positive	,207	,227	,233	,161	,206
	Negative	-,207	-,216	-,185	-,090	-,179
Kolmogorov-Smirnov Z		2,136	2,312	,616	1,181	,545
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000	,000	,842	,123	,928

Rezultatet e perfituara nga testemi statistikor tregojne qe vlerat e parametrave te studiuar ne kampionin tone nuk i nenshtrohen shperndarjes normale.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test 3					
		Mosha	Dite_me_Tem peratureeratu re	Dite_qendrimi	IgM
N		107	107	107	98
Poisson Parameter <sup>a,b</sup>	Mean	5,42	7,89	7,33	43,17
Most Extreme Differences	Absolute	,107	,079	,113	,524
	Positive	,107	,079	,113	,524
	Negative	-,053	-,062	-,058	-,190
Kolmogorov-Smirnov Z		1,106	,814	1,168	5,190
Asymp. Sig. (2-tailed)		,173	,522	,130	,000

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test 3						
		IgG	Leuk	Limf	Trombocit	ALT
N		93	107	107	99	106
Poisson Parameter <sup>a,b</sup>	Mean	42,14	16492,710 3	59,4299	247888,8 9	118,33
Most Extreme Differences	Absolute	,439	,597	,137	,586	,623
	Positive	,439	,597	,083	,586	,623
	Negative	-,252	-,365	-,137	-,414	-,273
Kolmogorov-Smirnov Z		4,234	6,176	1,416	5,829	6,412
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000	,000	,036	,000	,000

Rezultatet e testit Kolmogorov Smirnov sipas Poisson tregojne se mosha, dite qendrimi, dite me temperature dhe vlerat e limfociteve i nenshtrohen shperndarjes Poisson.

Ndermjet Leukociteve dhe Limfociteve nuk ka nje lidhje te forte ndermjet tyre pasi koeficienti i korrelacionit i Searmanit  $r = 0,224$  Niveli i besimit  $p > 0.02$  (Sig. (2-tailed))

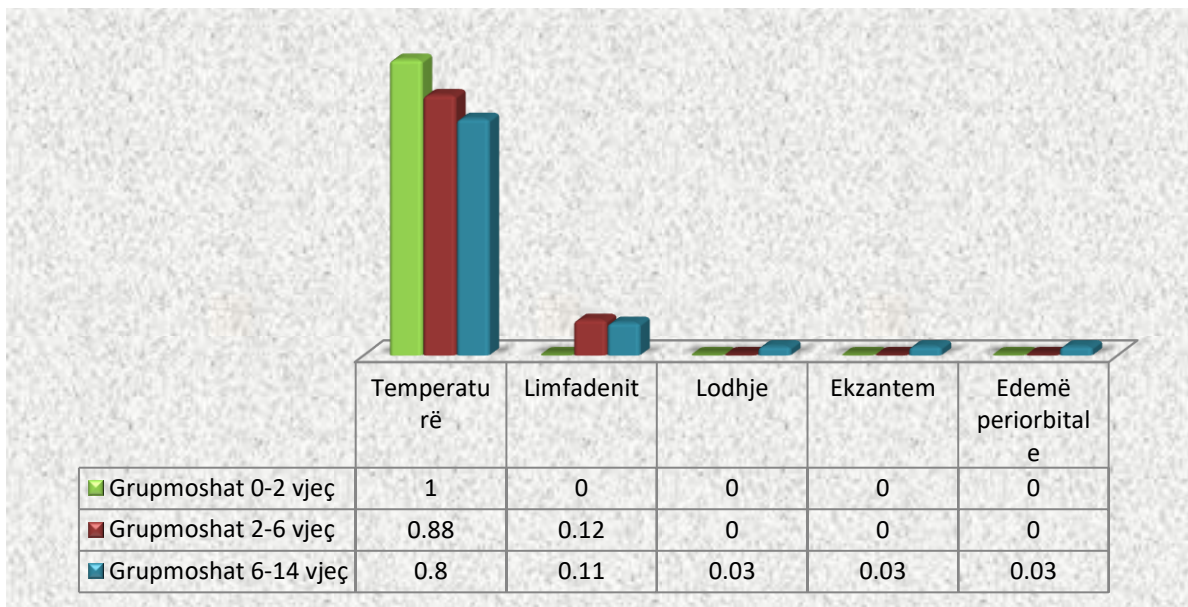
**Lidhja ndermjet Leukociteve dhe Limfociteve**

Correlations				
			Leuk	Limf
Spearman's rho	Leuk	Correlation Coefficient	1,000	,224*
		Sig. (2-tailed)	.	,021
		N	107	107
	Limf	Correlation Coefficient	,224*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,021	.
		N	107	107

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

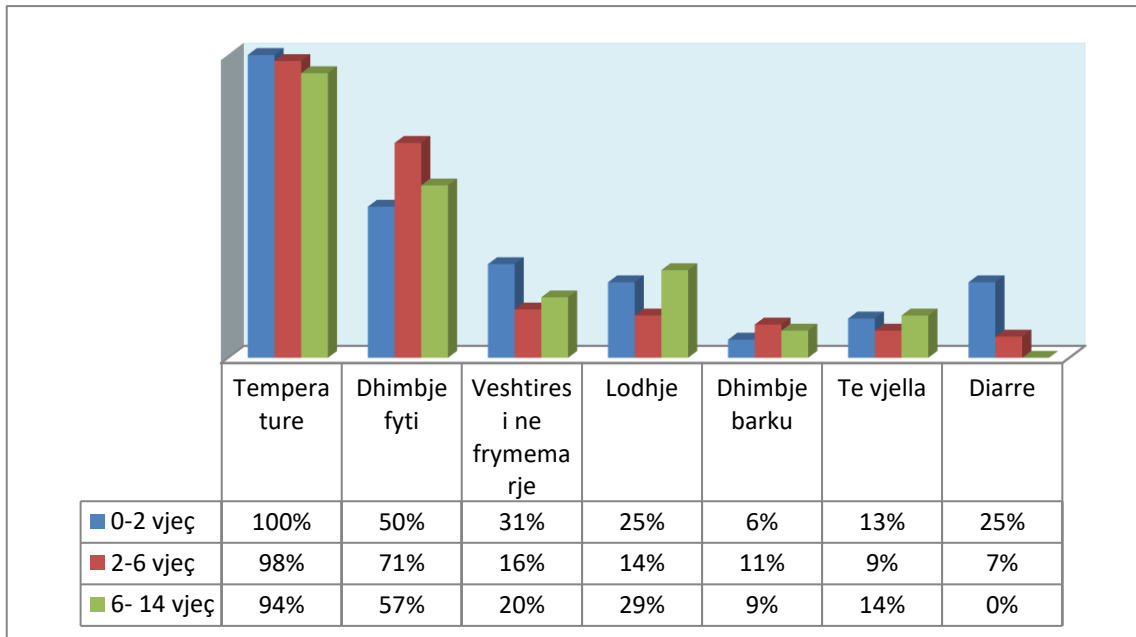
**3.7 Studimi sipas grupmoshave**

**Grafiku 15.** *Simptoma e pare sipas grup moshave*



Ne femijet 0-2vjec simptoma e pare e shfaqur eshte temperature ne 100% te rasteve. Ne femijet 2-6vjec ne 88% te rasteve simptoma e pare eshte temperature dhe ne 12% te rasteve eshte limfadeniti. Ne femijet 6-14vjec ne 80% te rasteve simptoma e pare eshte temperature, ne 11% te rasteve limfadeniti dhe me nga 3% te rasteve jane: lodhje, ekzanteme, edeme periorbitale.

**Grafiku 16.** Simptomat sipas grup moshave

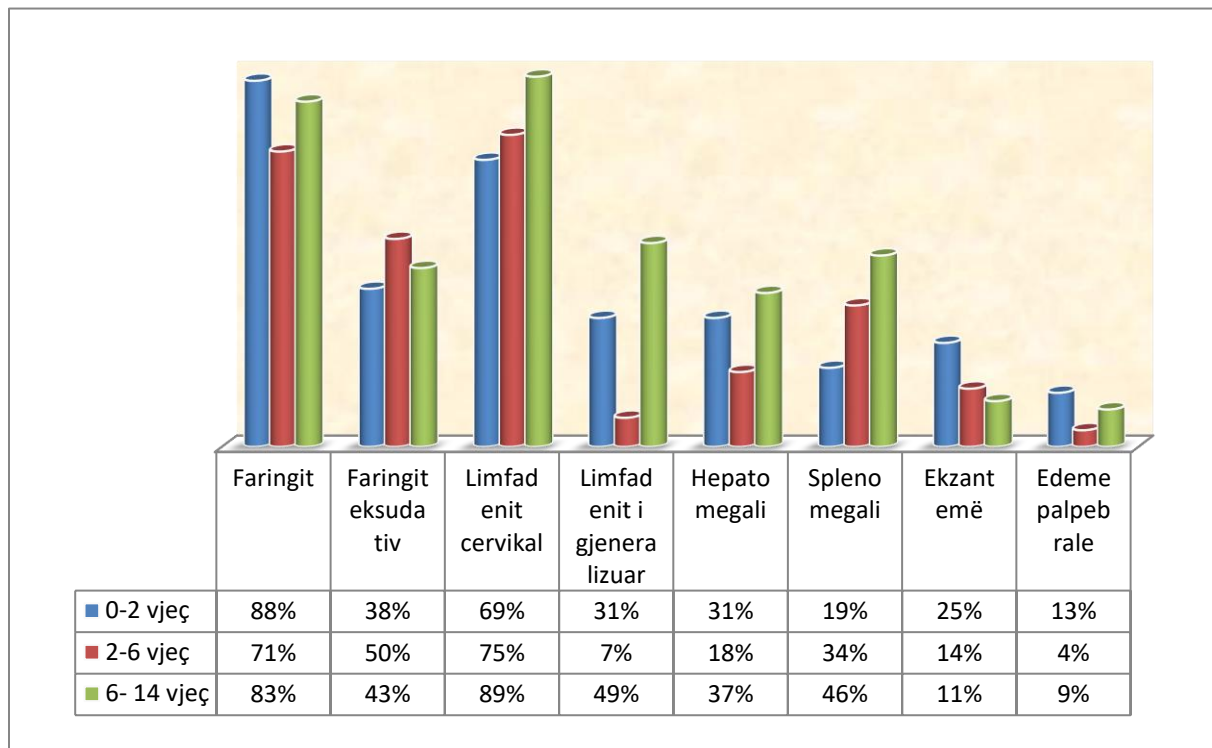


Nga grafiku vihet re se temperature ka qene prezente ne te gjithë femijet 0-2vjec (100%), 98% ne grupin 2-6vjec, 94% ne grupin 6-14vjec. Dhimbja e fytit ka qene karakteristike e grupit 2-6vjec 71%, 6-14vjec 57% dhe 0-2vjec 50%. Dhimbja e barkut ka qene me shume prezente ne grupin 2-6vjec 11%, 6-14vjec 9% dhe 0-2vjec 6%. Te vjellat kane rezultuar me te shpeshta ne grupin 6-14vjec dhe 0-2vjec me 14% dhe 13% secili dhe grupi 2-6vjec 9%. Diarrea ka qene me e shpeshte ne grupin 0-2vjec 25% e tyre dhe ne grupin 2-6vjec 7% dhe 0% ne grupin 6-14vjec. Veshtiresia ne frymemarje ka qene predominuese ne grupin 0-2vjec 31%, e ndjekur nga grupi 6-14vjec 20% dhe 2-6vjec 16%. Lodhja ka karakterizuar me shume grupin 6-14vjec 29%, 0-2vjec 25% dhe 2-6 vjec 14%.

**Tabela11.** Shenjat klinike sipas grup moshave

Grupmosha	Faringit	Faringit eksudativ	Limfadenit cervical	Limfadenit i gjeneralizuar	Hepatomegali	Splenomegali	Ekzantemë	Edeme palpebrale
0-2 vjeç	14	6	11	5	5	3	4	2
2-6 vjeç	40	28	42	4	10	19	8	2
6- 14 vjeç	29	15	31	17	13	16	4	3

**Grafiku 17.** Shenjat klinike sipas grup moshave

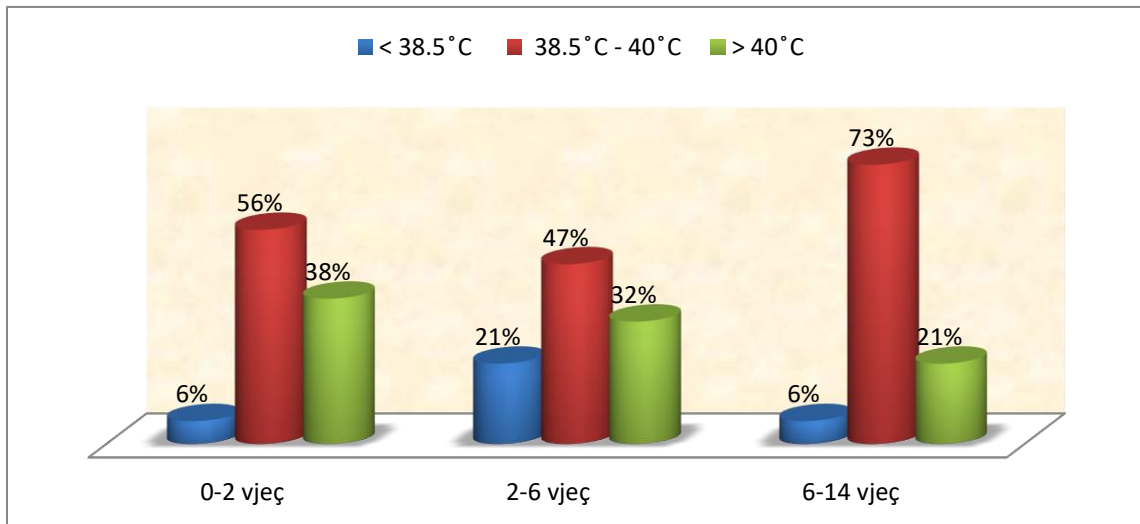


Nga grafiku shohim se faringiti eshte gjetur ne 88% te rasteve tek femijet 0-2vjec, 83% te rasteve tek femijet 6-14vjec, dhe ne 71% te rasteve tek femijet 2-6vjec. Faringiti eksudativ eshte gjetur ne 50% te rasteve tek femijet 2-6vjec, 43% te rasteve tek femijet 6-14vjec dhe ne 38% te rasteve tek femijet 0-2vjec. Limfadeniti cervical eshte gjetur ne 89% te rasteve tek femijet 6-14vjec, 75% te rasteve tek femijet 2-6vjec dhe 69% te rasteve tek femijet 0-2vjec.

Limfadeniti i gjeneralizuar eshte gjetur ne 49% te rasteve tek femijet 6-14vjec, 31% te rasteve tek femijet 0-2vjec dhe ne 7% te rasteve tek femijet 2-6vjec. Hepatomegalia eshte gjetur ne 37% te rasteve tek femijet 6-14vjec, 31% te rasteve tek femijet 0-2vjec dhe ne 18% te rasteve tek femijet 2-6vjec. Splenomegalia eshte gjetur ne 46% te rasteve tek femijet 6-14vjec, 34% te rasteve tek femijet 2-6vjec dhe 19% te rasteve tek femijet 0-2vjec. Ekzantema (rashi) eshte gjetur ne 25% te rasteve tek femijet 0-2vjec, ne 14% te rasteve tek femijet 2-6vjec dhe ne 11% te rasteve tek femijet 6-14vjec. Edema palpebrale eshte gjetur ne 13% te femijeve 0-2vjec, ne 4% te femijeve 2-6vjec dhe ne 9% te femijeve 6-14vjec.

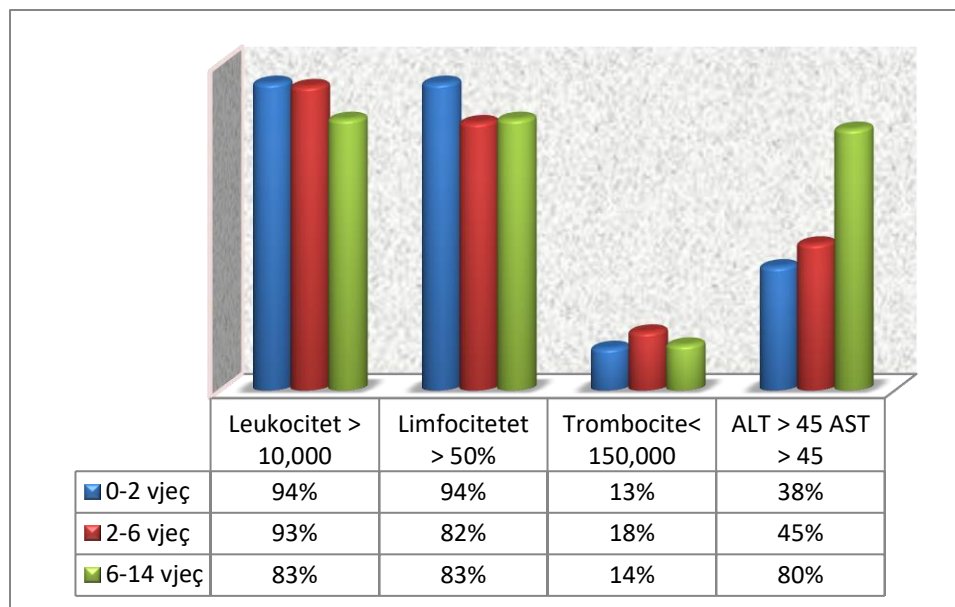


**Grafiku 18.** Vlerat e temperatures sipas grupmohave



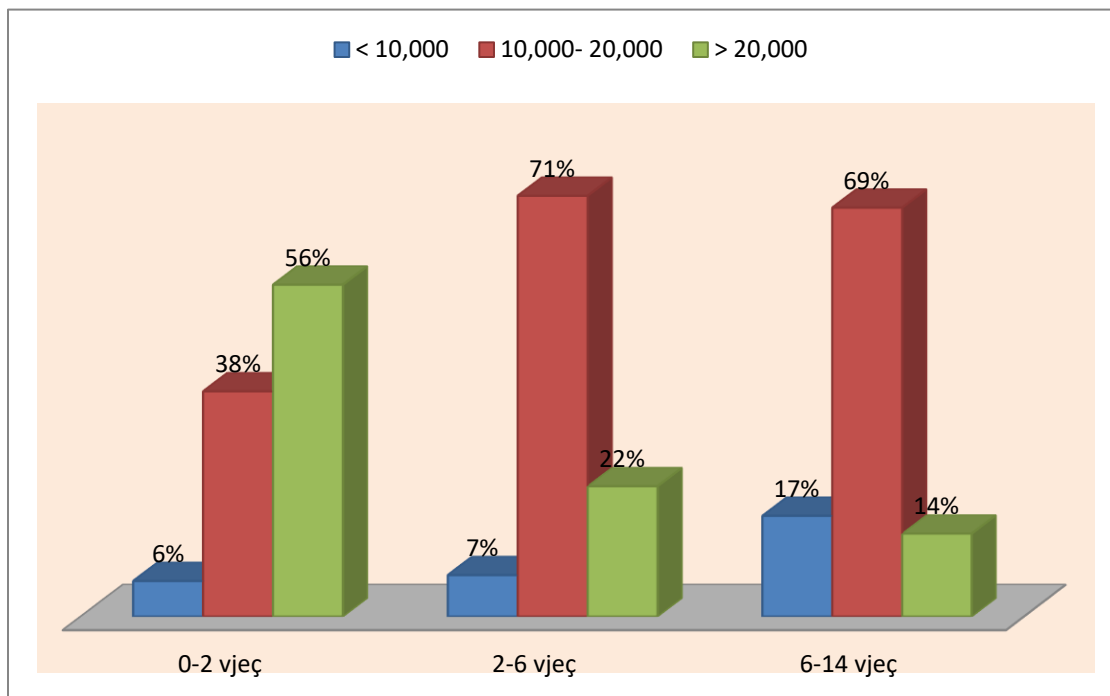
Vihet re se per te treja grupmohat numri me i madh i femijeve eshte ne vlerat e temperatures 38.5°C- 40°C perkatesisht 73% e femijeve 6-14vjec, 56% e femijeve 0-2vjec dhe 47% e femijeve 2-6vjec. Per vlera te temperatures >40°C predominon grupi i femijeve 0-2vjec me 38% te rasteve, grupi 2-6vjec me 32% te rasteve dhe grupi 6-14vjec me 21%. Per vlera te temperatures <38.5°C predominon grupi i femijeve 2-6vjec me 21%, pasuar nga grupi 0-2vjec dhe 6-14vjec me nga 6%.

**Grafiku19.** Vlerat laboratorike sipas grupmohave

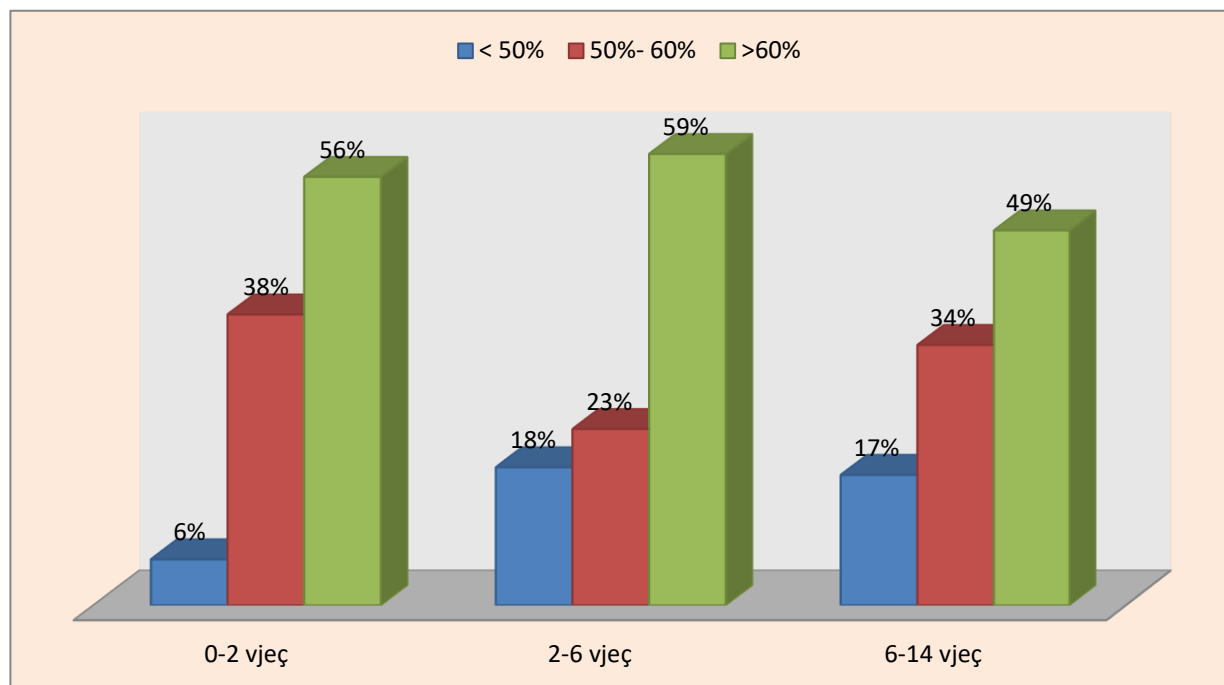


94% e femijeve 0-2 vjec, 93% e femijeve 2-6 vjec dhe 83% e femijeve 6-14 vjec kane vlera te leukociteve  $> 10,000$ . 94% e femijeve 0-2 vjec, 82% e femijeve 2-6 vjec dhe 83% e femijeve 6-14 vjec kane vlera te limfociteve  $>50\%$ . 13% e femijeve 0-2 vjec, 18% e femijeve 2-6 vjec dhe 14% e femijeve 6-14 vjec kane vlera te trombociteve  $<150,000$ . 38% e femijeve 0-2 vjec, 45% e femijeve 2-6 vjec dhe 80% e femijeve 6-14 vjec kane vlera te ALT $>45$  UI/ml dhe ose AST $>45$  UI/ml.

**Grafiku20.** Vlerat e leukociteve sipas grupmoshave



Ne moshen 0-2vjec 56% te rasteve kane vlera te leukociteve  $>20,000$ , 38% kane vlera 10,000-20,000 dhe 6% kane vlera  $< 10,000$ . Ne moshen 2-6 vjec 22% e rasteve kane vlera te leukociteve  $> 20,000$ , 71% kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 7% kane vlera te leukociteve  $< 10,000$ . Ne moshen 6-14 vjec 14% e rasteve kane vlera te leukociteve  $>20,000$ , 69% kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 17% kane vlera te leukociteve  $<10,000$ .

**Grafiku21.** Vlerat e limfociteve sipas grup moshave

Ne moshen 0-2 vjeç 56% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%, 38% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%-60% dhe 6% kane vlera te limfociteve <50%. Ne moshen 2-6 vjeç 59% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%, 23% kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 18% kane vlera te limfociteve < 50%. Ne moshen 6-14 vjeç 49% e rasteve kane vlera te limfociteve > 60%, 34% kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 17% kane vlera te limfociteve <50%.

**Tabela 11.** Statistike descriptive sipas grupmoshave

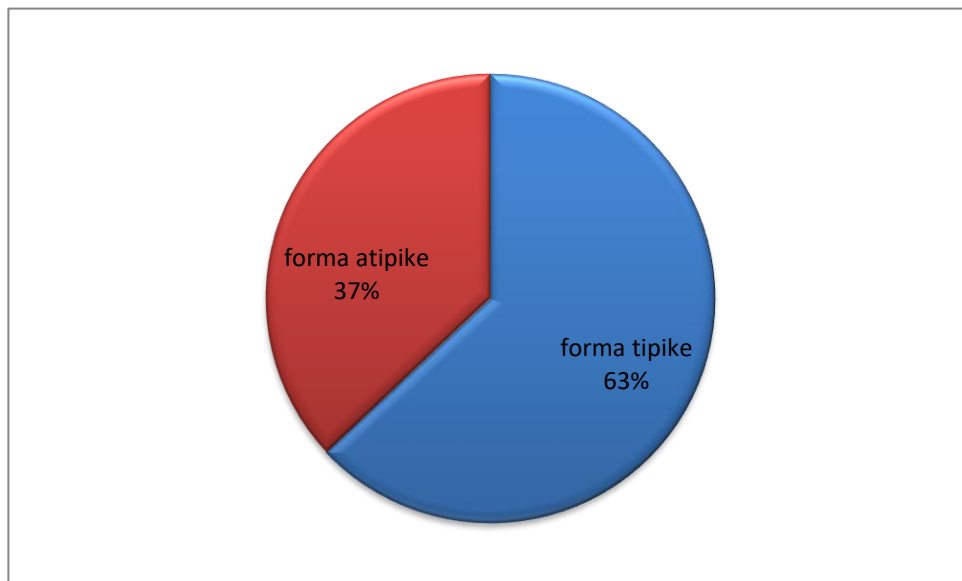
		0-2 vjeç	2-6 vjeç	6-14 vjeç
Dite me temperature	Mesatare	8.1	7.76	7.94
	Minimale	4	0	0
	Maksimale	20	20	20
Dite qendrimi ne spital	Mesatare	9.7	6	8.28
	Minimale	3	1	1
	maksimale	28	12	25

			Correlations					
			Mosha	IgM	IgG	Leuk	Limf	Trombocit
Spearman's rho	Mosha	Correlation Coefficient	1,000	,150	,125	-,291**	-,099	-,128
		Sig. (2-tailed)	.	,141	,234	,002	,311	,207
		N	107	98	93	107	107	99
	IgM	Correlation Coefficient	,150	1,000	,063	,101	,203*	-,068
		Sig. (2-tailed)	,141	.	,547	,325	,045	,520
		N	98	98	93	98	98	91
	IgG	Correlation Coefficient	,125	,063	1,000	-,161	,031	,286**
		Sig. (2-tailed)	,234	,547	.	,123	,768	,008
		N	93	93	93	93	93	86
	Leuk	Correlation Coefficient	-,291**	,101	-,161	1,000	,224*	,096
		Sig. (2-tailed)	,002	,325	,123	.	,021	,343
		N	107	98	93	107	107	99
	Limf	Correlation Coefficient	-,099	,203*	,031	,224*	1,000	-,157
		Sig. (2-tailed)	,311	,045	,768	,021	.	,121
		N	107	98	93	107	107	99
	Trombocit	Correlation Coefficient	-,128	-,068	,286**	,096	-,157	1,000
		Sig. (2-tailed)	,207	,520	,008	,343	,121	.
		N	99	91	86	99	99	99
**.			Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					
*.			Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					

Ajo qe duket nga tabela e korelacioneve midis variablave eshte nje lidhje jo shume e forte negative midis moshes dhe leukociteve koeficienti Spearman eshte i vogel me vlere negative  $r = -0.291$  dhe  $p = 0.002$  lidhja eshte statistikisht e rendesishme kjo do te thote qe mosha me te vogla kane nivele me te larta te leukociteve.

### 3.8 Format e paraqitjes klinike

**Grafiku 22.** *Format e paraqitjes klinike*

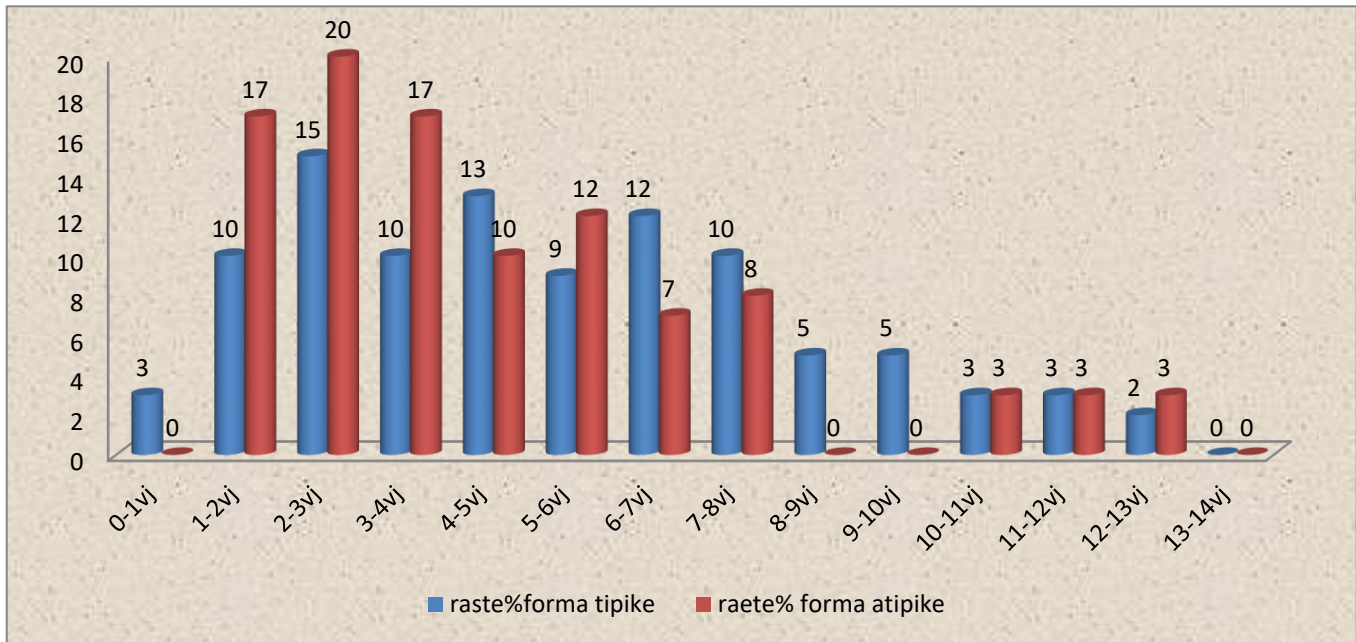


67 femije ose 63% e tyre kane shfaqur formen tipike (klasike) te Mononukleozes Infektive, pjesa tjeter 40 femije ose 37% nuk e kane shfaqur formen atipike(joklasike) te semundjes.

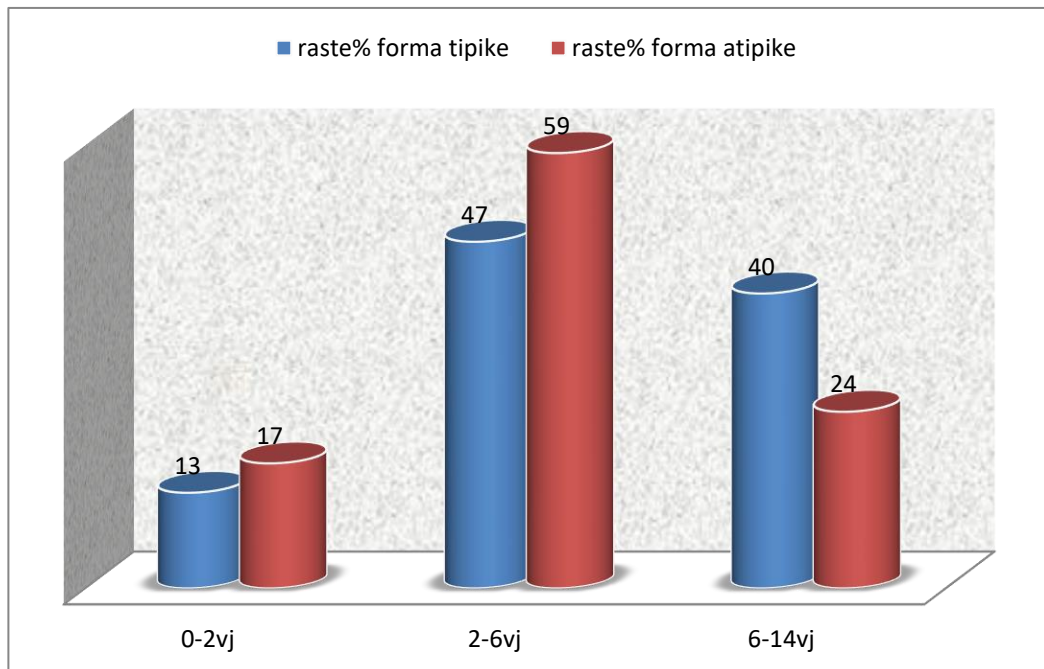
**Tabela 12.** *Shperndarja sipas viteve e formave klinike*

mosha	raste% f.tipike	raste% f.atipike
0-1vj	3	0
1-2vj	10	17
2-3vj	15	20
3-4vj	10	17
4-5vj	13	10
5-6vj	9	12
6-7vj	12	7
7-8vj	10	8
8-9vj	5	0
9-10vj	5	0
10-11vj	3	3
11-12vj	3	3
12-13vj	2	3
13-14vj	0	0

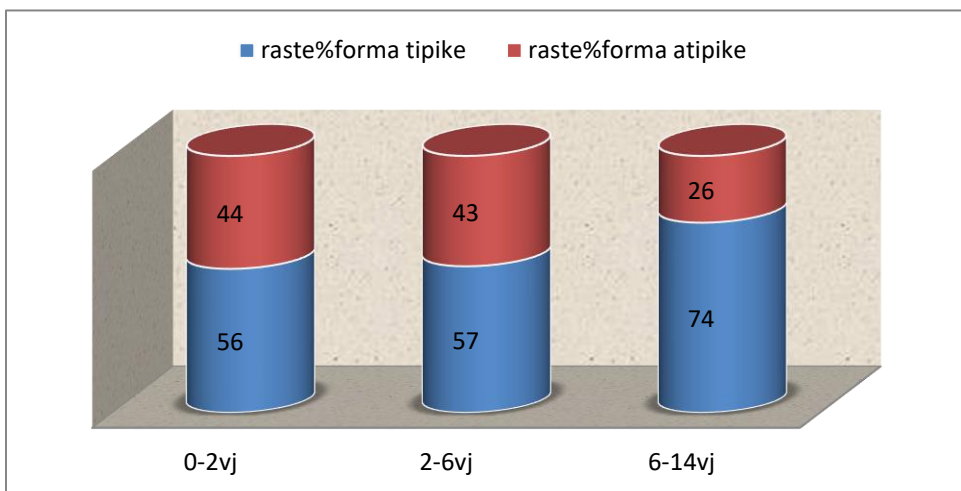
**Grafik 23.** Shperndarja sipas viteve e formave klinike



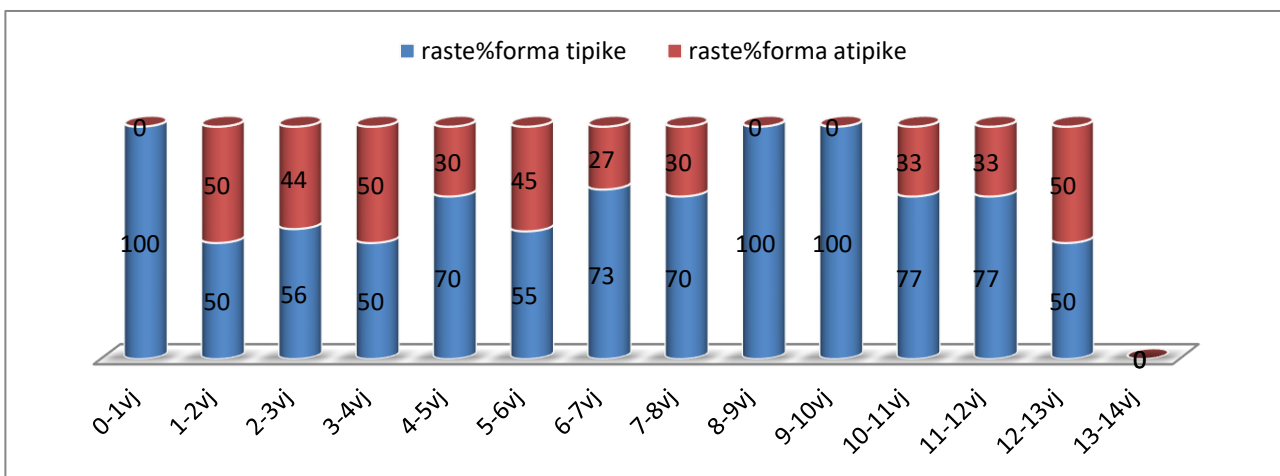
**Grafiku 24.** Shperndarja sipas grup moshave e formave klinike



Nga grafiku shohim se 47% e femijeve qe shfaqin formen klinike tipike(klasike) bejne pjese ne grupmoshen 2-6vjec, 40% ne grupmoshen 6-14vjec dhe 13% ne grupmoshen 0-2vjec. Forma klinike atipike(jo klasike) 59% te rasteve i ka ne grupmoshen 2-6vjec, 24% ne grupmoshen 6-14vjec dhe 17% ne grupmoshen 0-2vjec.



Nga ky grafik krahasues i dy formave te paraqitjes klinike sipas grupmoshave shohim se 56% e femijeve te moshes 0-2vjec i takojne formes tipike(klasike) dhe 44% formes atipike(jo klasike). 57% e femijeve te moshes 2-6vjec shfaqin formen tipike(klasike) te semundjes dhe 43% e tyre i perkasin formes atipike( joklasike). Ndersa per femijet e moshes 6-14vjec 74% e tyre paraqiten me semundjen ne formen tipike( klasike) dhe 26% shfaqin formen atipike( joklasike) te saj.



Ky eshte nje tjetër grafik krahasues i formave klinike te semundjes vit pas viti.

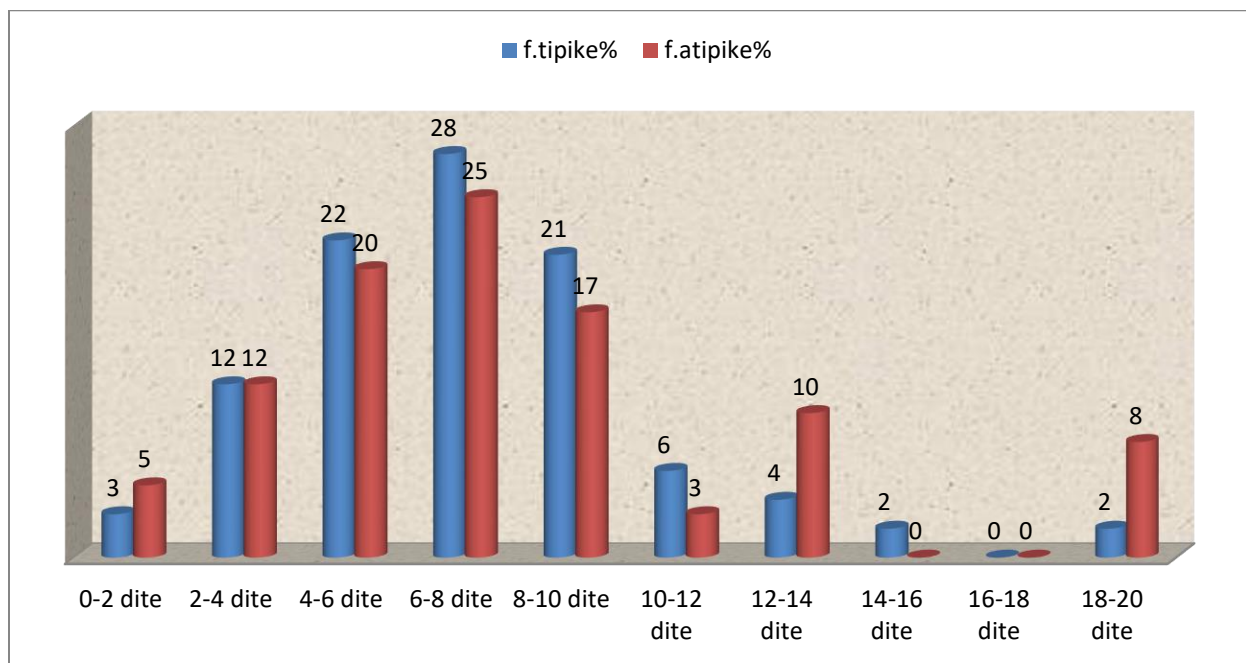
Nga grafiku veme re se numri me i madh i rasteve me formen atipike ( jo klasike) eshte midis moshes 1 dhe 7 vjec, moshja mesatare e formes atipike(jo klasike) eshte 4,9 vjec, moshja mesatare e formes tipike(klasike) eshte 5.7 vjec.

**Tabela13.** *Statistika descriptive sipas formave klinike*

		Forma tipike	Forma atipike
Moshë	Mesatare	5.7	4.9
	Minimale	0.8	2
	Maksimale	13	13
Leukocite	Mesatare	16843	15730
	Minimale	7400	5600
	Maksimale	36000	36500
Limfocite	Mesatare	59.6	59.1
	Minimale	27	20.6
	Maksimale	75.8	74.8
IgM	Mesatare	49.6	37.2
	Minimale	0.1	0.54
	Maksimale	200	187
IgG	Mesatare	44.46	39.6
	Minimale	0.03	0.5
	Maksimale	388.6	134.5
ALT	Mesatare	108	111.9
	Minimale	7	8
	Maksimale	443	468
Dite me temperature	Mesatare	7.6	8.25
	Minimale	1	0
	Maksimale	20	20
Dite qendrimit	Mesatare	7.5	7.1
	Minimale	1	1
	Maksimale	25	28

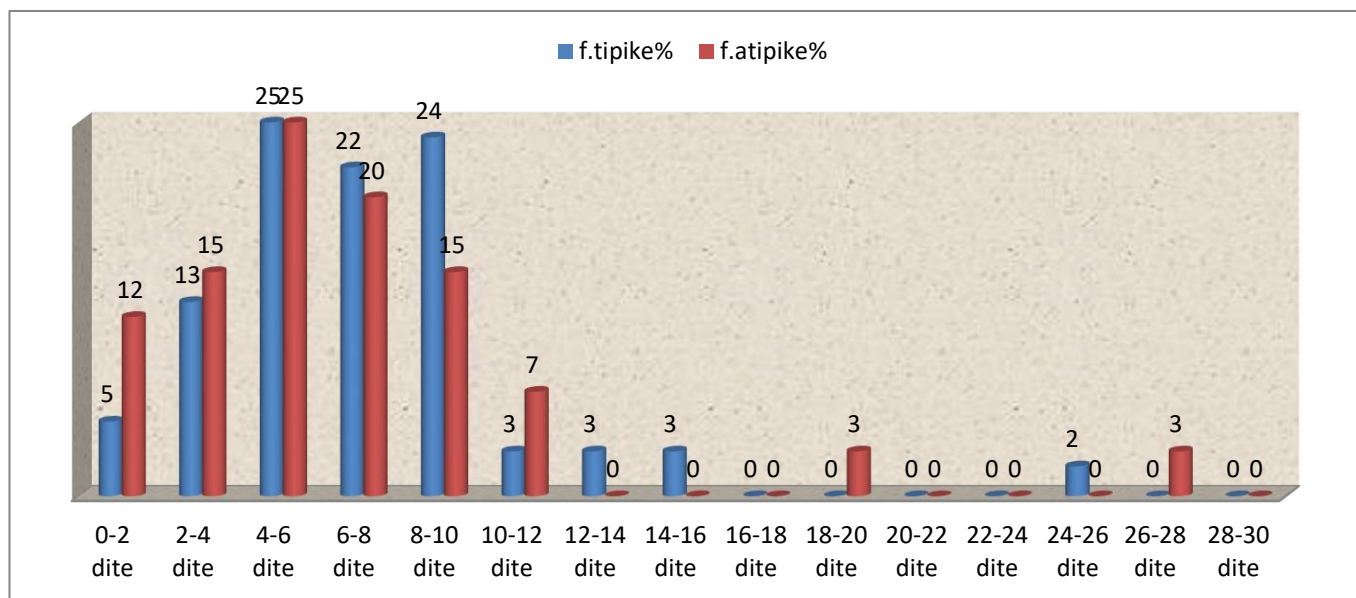


**Grafiku 25.** Kohezgjatja e temperatures sipas formave klinike

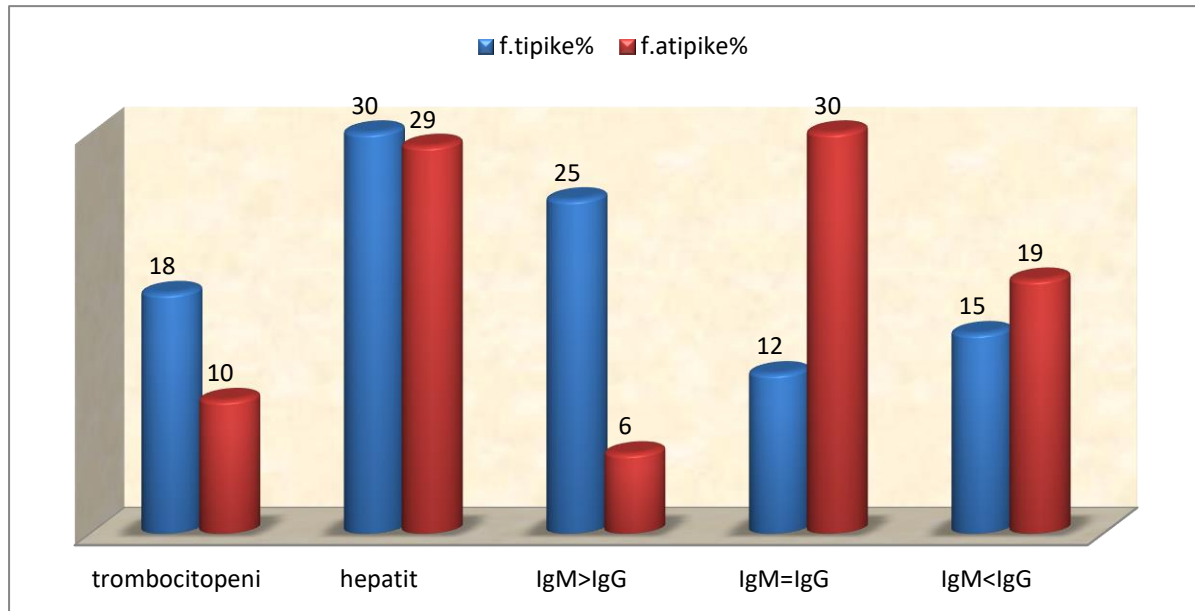


Nga grafiku dhe nga tabela vërejmë se fëmijet që paraqiten në formën atipike (jo klasike) të sëmundjes kanë kohëzgjatje më të madhe të temperaturës, mesatarja e ditëve me temperaturë 8.25 për formën atipike (jo klasike) dhe 7.65 për formën tipike (klasike).

**Grafiku 26.** Kohezgjatja e hospitalizimit sipas formave klinike

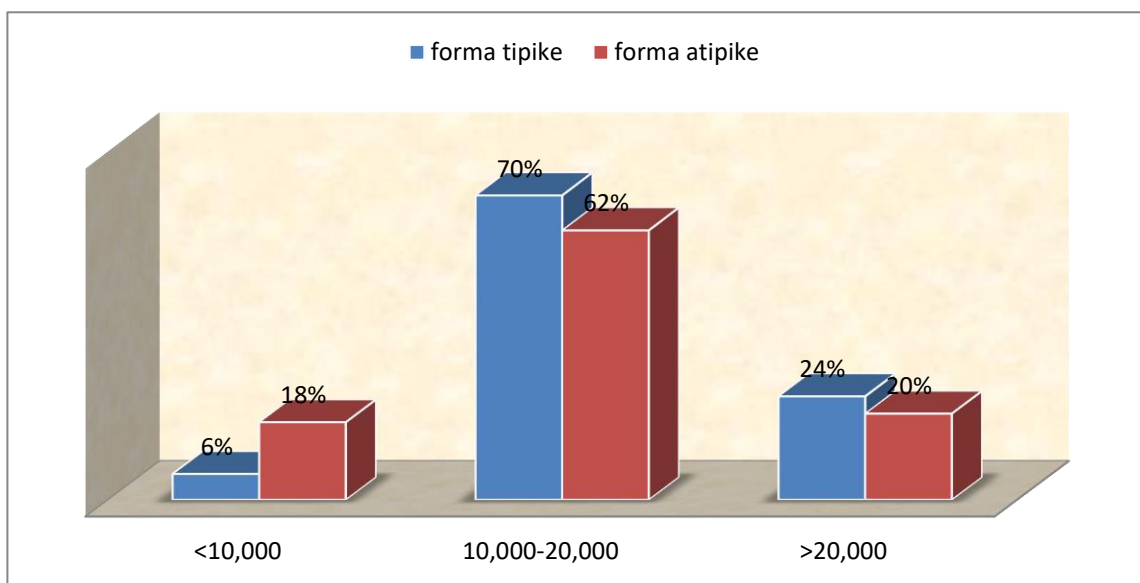


Nga grafiku verejme verejme se femijet me formen tipike(klasike) te semundjes kane kohezgjatje me te madhe te qendrimit ne spital. Mesatarja e diteve te qendrimit ne spital per formen tipike(klasike) eshte 7.5 dite, ndersa per formen atipike(jo klasike) eshte 7.1 dite.



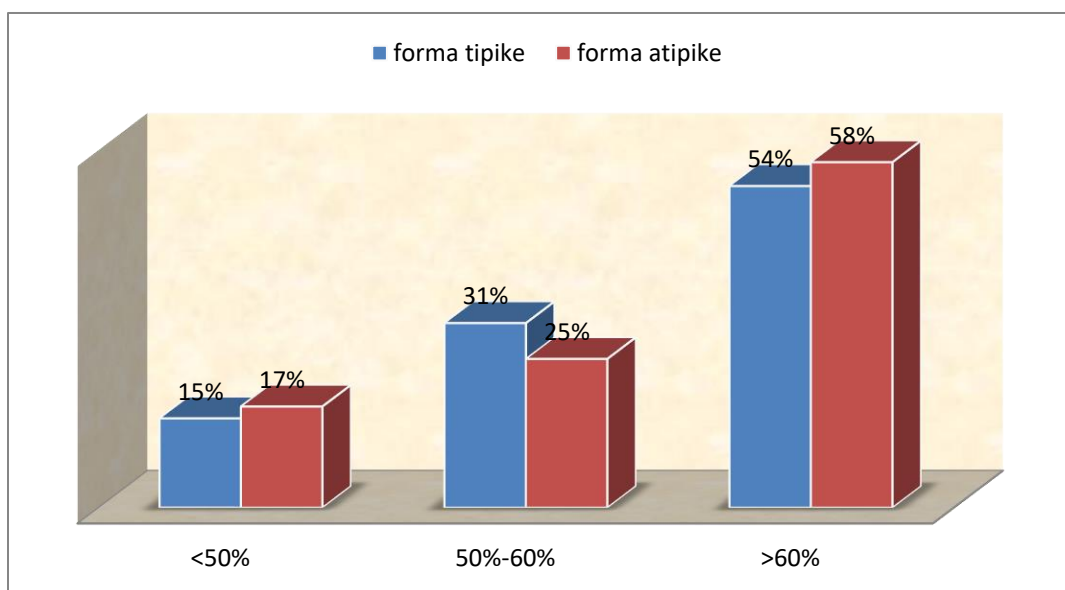
Ky eshte nje tjetër grafik krahasues midis formave klinike tipike(klasike) dhe atipike(jo klasike) te semundjes ku rezultoi: trombocitopeni ne 18% te rasteve ne formen tipike( klasike) dhe 10% te rasteve ne formen atipike(jo klasike), hepatit ne 30% te rasteve ne formen tipike(klasike) dhe ne 29% te rasteve ne formen atipike(jo klasike), grupi IgM>IgG eshte gjetur ne 25% te rasteve ne formen tipike(klasike) dhe 6% te rasteve ne formen atipike(jo klasike), grupi IgM=IgG eshte gjetur ne 12% te rasteve ne formen tipike(klasike) dhe 30% te rasteve ne formen atipike(jo klasike), grupi IgM<IgG eshte gjetur ne 15% te rasteve ne formen tipike(klasike) dhe ne 19% te rasteve ne formen atipike( jo klasike).

**Grafiku27.** Vlerat e leukociteve sipas formave klinike



Ne formen tipike(klasike) 6% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 70% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 24% e rasteve kane vlera te leukociteve >20,000. Ne formen atipike( jo klasike) 18% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 62% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 20% kane vlera te leukociteve >20,000.

**Grafiku 28.** Vlerat e limfociteve sipas formave klinike



Ne formen tipike(klasike) 15% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 31% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 54% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%. Ne formen atipike(jo klasike) 17% e rasteve kane vera te limfociteve <50%, 25% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 58% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%.

### Model Regresioni Linear per formen tipike (klasike) te semundjes

Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
mosha	6,04	2,993	51
d.temp	7,63	3,435	51
d.qendrim	8,08	3,923	51
IgM	50,3624	56,38853	51
IgG	44,836	57,9059	51
leuk	15956,86	4483,448	51
limf	59,24	10,520	51
tromb	235098,0	87971,644	51
	4		
ALT	112,71	118,179	51

Nga tabela e korrelacionit nuk ka dal asnje lidhje e forte midis variablave por modeli i ndertuar i ka te gjithë keta faktore te cilet ndikojne ne formen tipike(klasike) te semundjes ALT, IgG, IgM, Leukocite ,Limfocite trombocite, dite qendrimi me temperature , dite qendrimi ne spital .

Te gjithë faktoret qe kane hyre ne model kane ndikim.

Modeli i regresit linear per formen tipike (klasike) te semundjes

$$\text{Mosha} = 7,67 + 0.126 * \text{D.temperature} + 0.160 * \text{D.qendrimi} + 0.009 * \text{IgM} - 0.044 * \text{limfocite} + 0.01 * \text{Alt}$$

Ky eshte nje model regresi linear i cili shpjegon semundjen ne formen klasike, nga tabela Model summary shikojme qe  $R^2$  eshte 0.284 qe dmth qe ky model shpjegon 28% te semundjes.

Model Summary <sup>b</sup>										
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,533 <sup>a</sup>	,284	,148	2,763	,284	2,083	8	42	,059	,494

a. Predictors: (Constant), ALT, IgG, leuk, d.temp, tromb, IgM, limf, d.qendrim

b. Dependent Variable: mosh

ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	127,216	8	15,902	2,083	,059 <sup>b</sup>
	Residual	320,705	42	7,636		
	Total	447,922	50			

a. Dependent Variable: mosh

b. Predictors: (Constant), ALT, IgG, leuk, d.temp, tromb, IgM, limf, d.qendrim

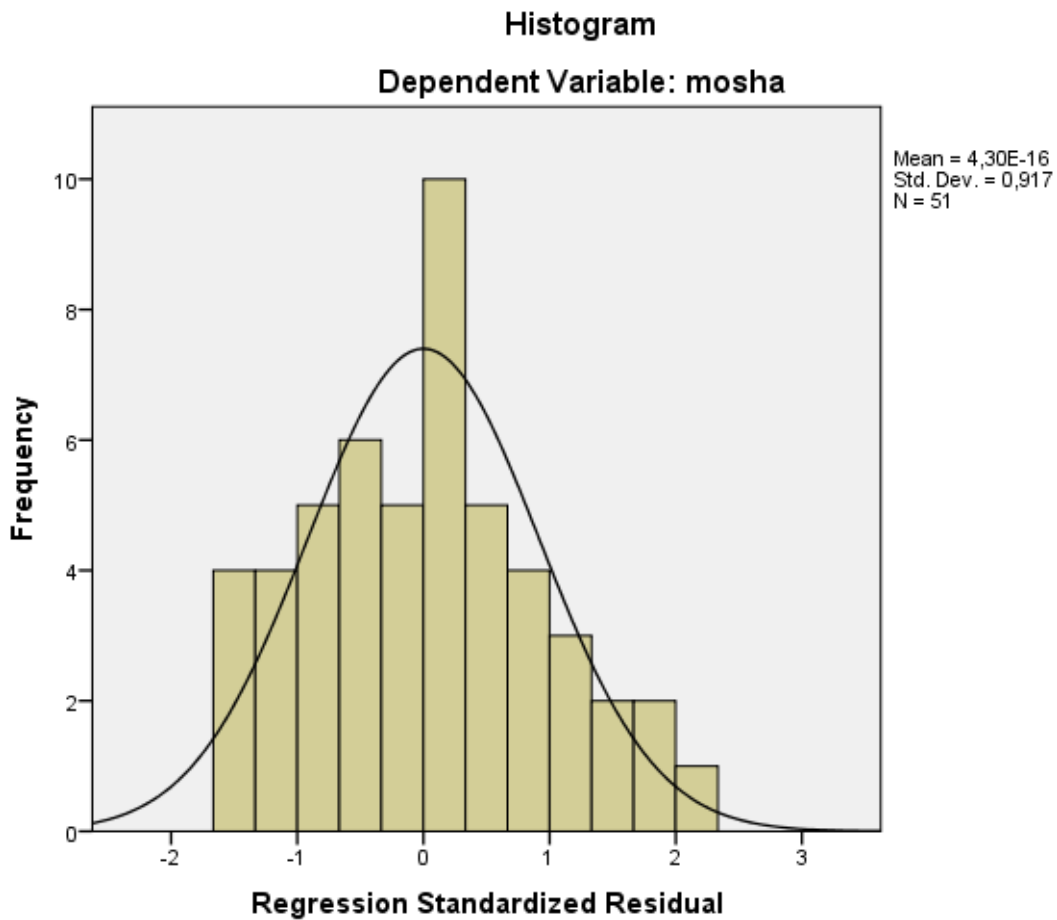
Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant )	7,671	2,701		2,840	,007
	d.temp	,126	,125	,145	1,014	,316
	d.qendrim	,160	,116	,210	1,382	,174
	IgM	,009	,008	,162	1,131	,264
	IgG	-,006	,008	-,116	-,773	,444
	leuk	,000	,000	-,319	-2,133	,039
	limf	-,044	,041	-,156	-1,085	,284
	tromb	3,791E-006	,000	,111	,780	,440
	ALT	,010	,004	,378	2,552	,014

a. Dependent Variable: mosh

Residuals Statistics <sup>a</sup>					
	Minimu m	Maximu m	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	1,32	9,56	6,04	1,595	51
Residual	-4,433	5,589	,000	2,533	51
Std. Predicted Value	-2,959	2,204	,000	1,000	51
Std. Residual	-1,604	2,023	,000	,917	51

a. Dependent Variable: mosha

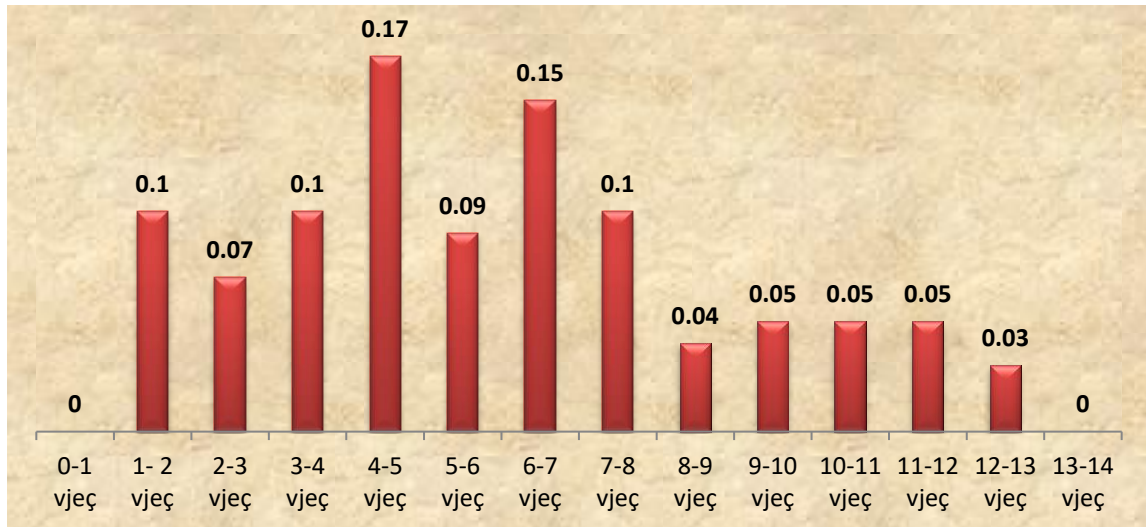
Per formen atipike (jo klasike) te semundjes nuk ndertuam dot ndonje model regresioni linear per te shpjeguar semundjen, te gjithë variablat u eliminuan me perjashtim te ALT.



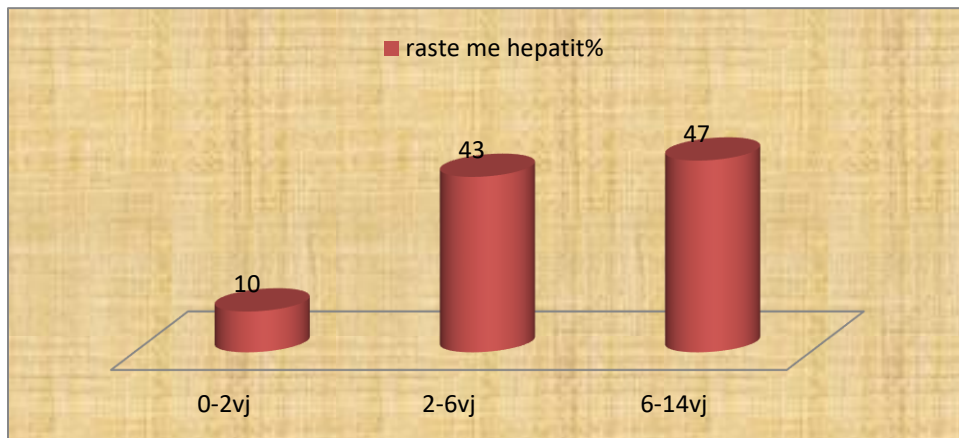
### 3.9 Hepatiti nga EBV

59 femije ose 55% e tyre shfaqin prekje te funksionit hepatic me rritje ALT dhe/ose AST.

**Grafiku 29.** Shperndarja sipas moshes te hepatitit nga EBV

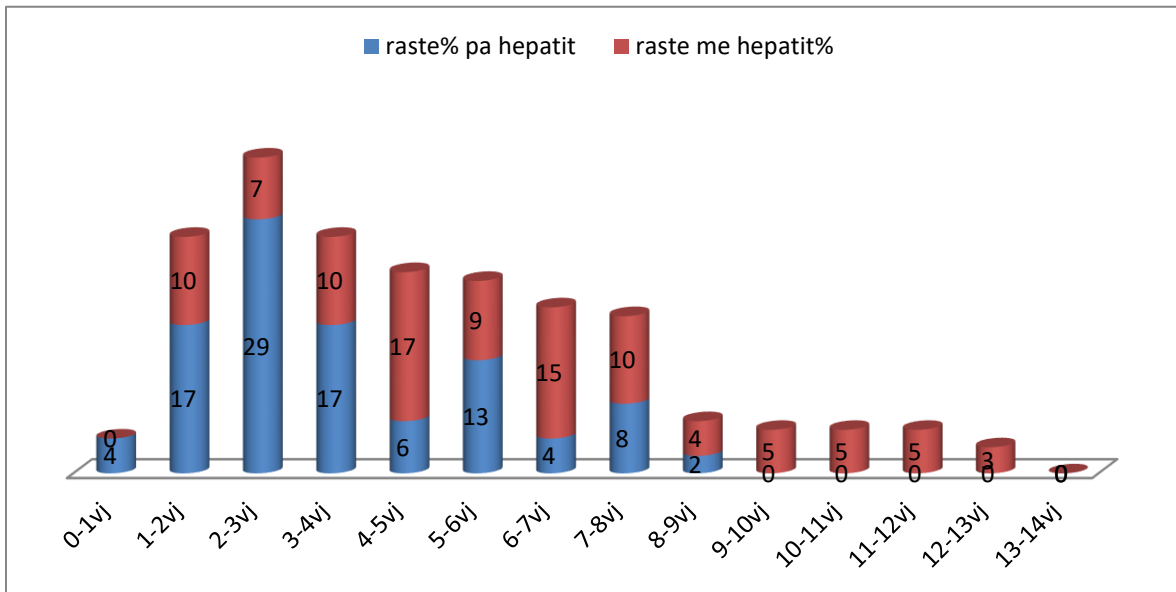


**Grafiku30.** Shperndarja sipas grupmoshave te hepatitit nga EBV

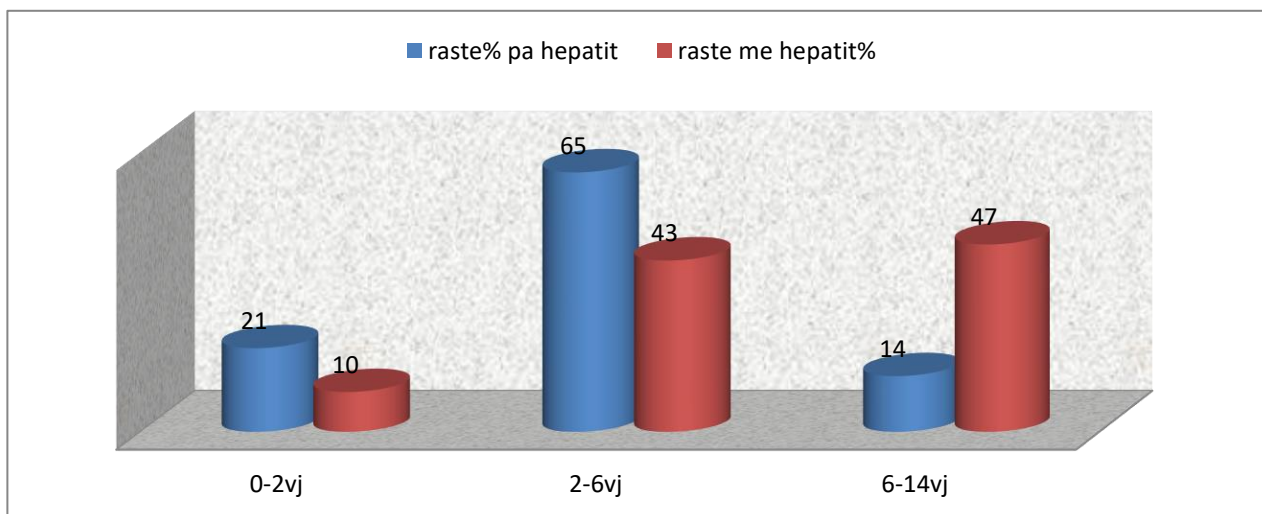


Nga grafiku shohim se 47% te femijeve me hepatit nga EBV i takojne grupmoshes 6-14vjec, 43% grupmoshes 2-6vjec, 10% grupmoshes 0-2vjec.

**Grafiku31.** *Krahasimi sipas moshes i rasteve me dhe pa hepatit*



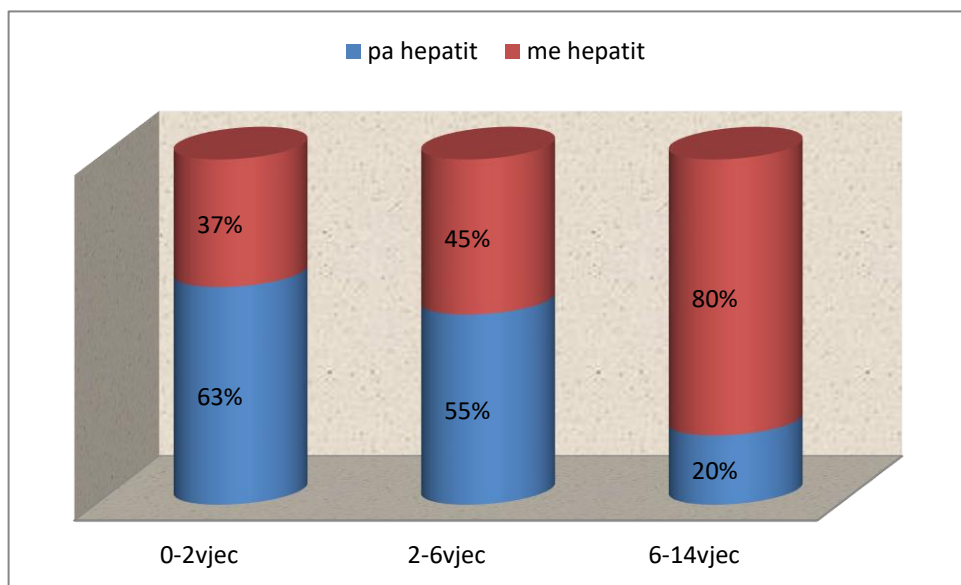
**Grafiku32.** *Krahasimi sipas grupmoshave i rasteve me dhe pa hepatit*



Nga grafiku shohim se 65% e rasteve pa hepatit bejne pjese ne grupmoshen 2-6vjec, 21% bejne pjese ne grupmoshen 0-2 vjec dhe 14% bejne pjese ne grupmoshen 6-14vjec.

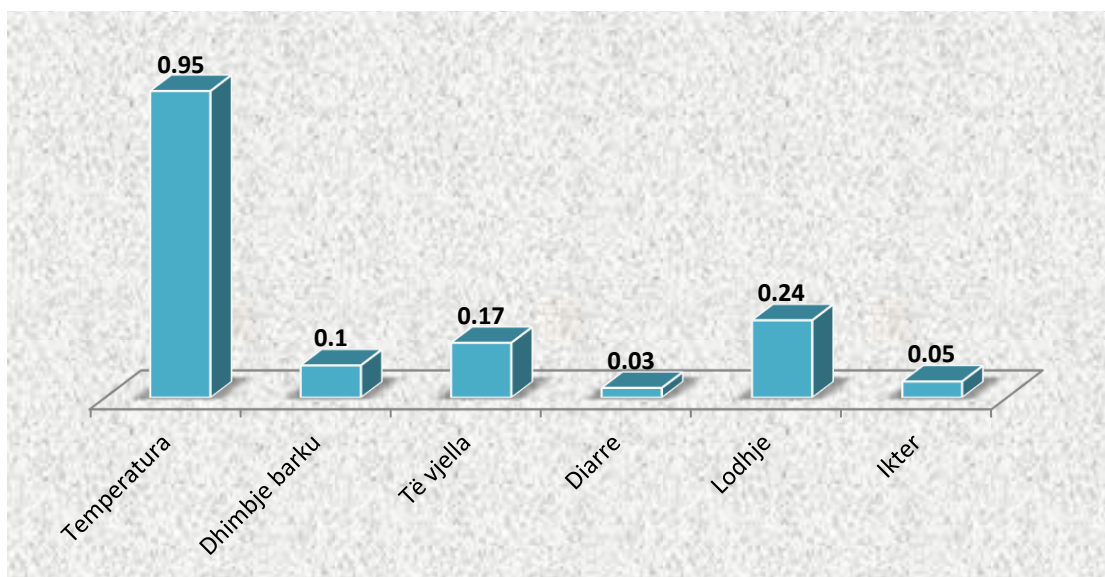


**Grafiku33.** *Krahasimi brenda grupit i rasteve me dhe pa hepatit*



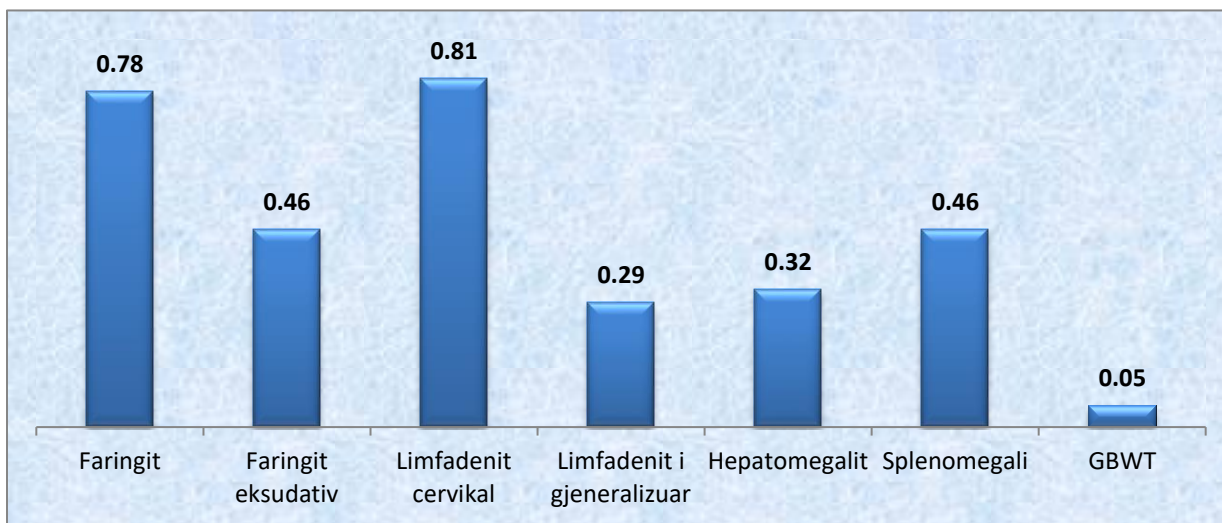
Nga grafiku shohim se 63% e femijeve te moshes 0-2vjec nuk paraqesin ndryshim te funksionit hepatic, 37% e tyre shfaqin rritje te transaminazave ALT dhe /ose AST. 55% e femijeve te moshes 2-6 vjec nuk paraqesin ndryshim te funksionit hepatic, 45% e tyre shfaqin rritje te transaminazave ALT dhe/ose AST. 20% e femijeve te moshes 6-14vjec nuk paraqesin ndryshim te funksionit hepatic, 80% e tyre shfaqin rritje te transaminazave ALT dhe/ose AST.

**Grafiku 34.** *Simptomat e grupit me hepatit nga EBV*



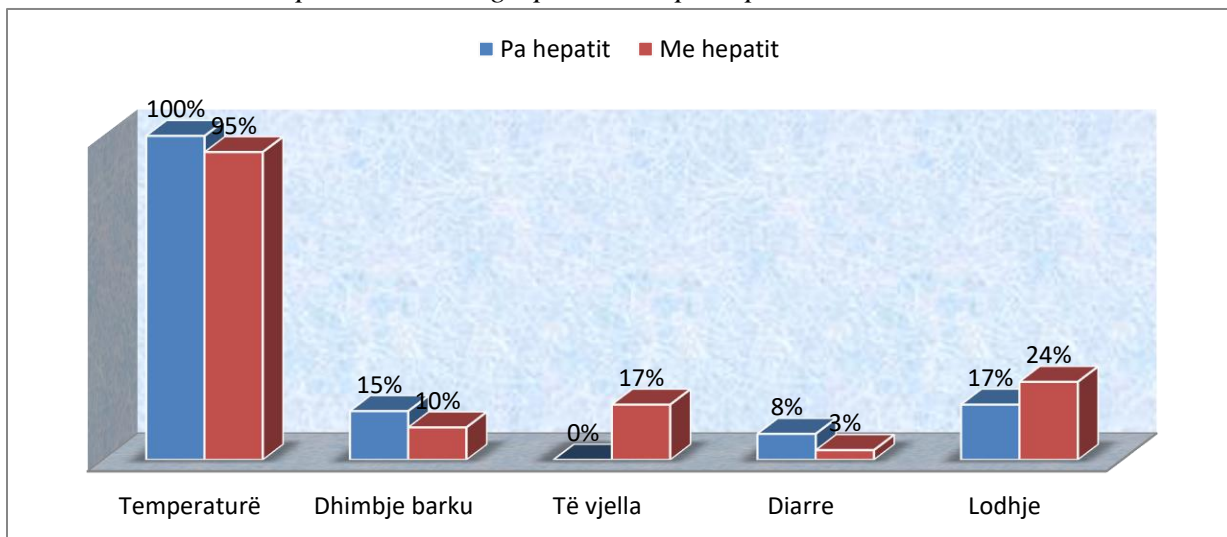
Nga grafiku shohim se simptoma me e shpeshte ne grupin me hepatit eshte temperatura ne 95% te rasteve, lodhja ne 24% te rasteve, te vjella ne 17% te rasteve, dhimbje barku ne 10% te rasteve, ikter ne 5% te rasteve dhe diarreha ne 3% te rasteve.

**Grafiku 35.** Shenjat klinike te grupit me hepatit nga EBV



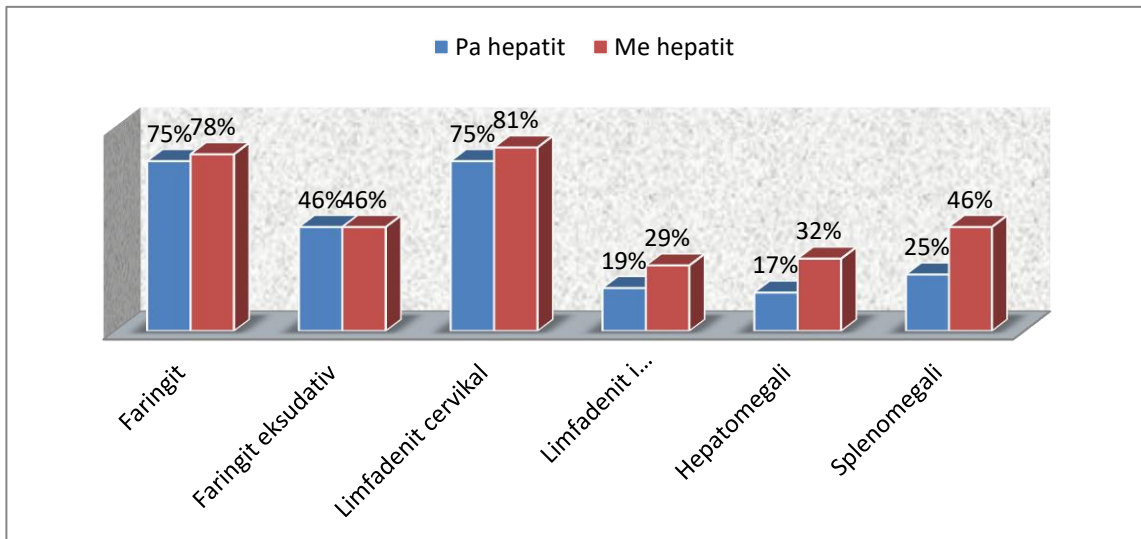
Limfadeniti cervical eshte gjetur ne 81% te rasteve ne grupin me hepatit nga EBV, limfadeniti i gjeneralizuar ne 29% te rasteve, faringiti ne 78% te rasteve, faringiti eksudativ ne 46% te rasteve, splenomegalia ne 46% te rasteve, hepatomegalia ne 32% te rasteve dhe trashja e mureve te kolecistes GWBT ne 5% te rasteve.

**Grafiku36.** Krahasimi i simptomave midis grupit me dhe pa hepatit



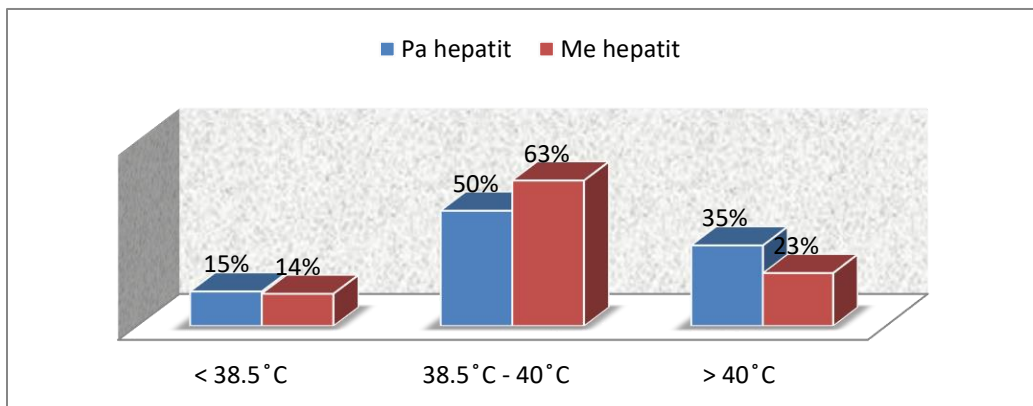
Ne grupin pa hepatit temperatura u gjet ne 100% te rasteve, dhimbja e barkut ne 15%, te vjella 0%, diarreha ne 8% te rasteve, lodhja ne 17% te rasteve.

**Grafiku 37.** *Krahasimi i shenjave klinike ne grupin me dhe pa hepatit*



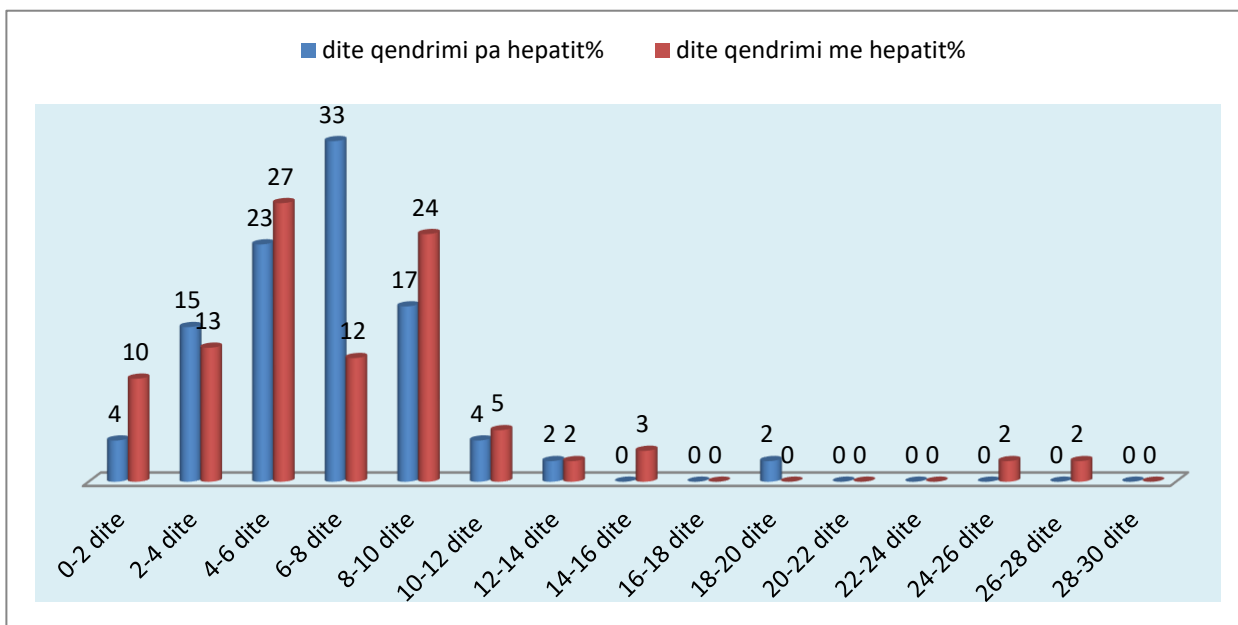
Faringiti u gjet ne 78% te rasteve ne grupin me hepatit dhe ne 75% te rasteve ne grupin pa hepatit, faringiti eksudativ u gjet ne 46% te rasteve ne te dyja grupet, limfadeniti cervical u gjet ne 81% te rasteve ne grupin me hepatit dhe ne 75% te rasteve ne grupin pa hepatit, limfadenit i gjeneralizuar u gjet ne 29% te rasteve ne grupin me hepatit dhe ne 19% te rasteve ne grupin pa hepatit, hepatomegalia u gjet ne 32% te rasteve ne grupin me hepatit dhe ne 17% te rasteve ne grupin pa hepatit, splenomegalia u gjet ne 46% te rasteve ne grupin me hepatit dhe ne 25% te rasteve ne grupin pa hepatit.

**Grafiku38.** *Temperatura ne grupin me dhe pa hepatit*

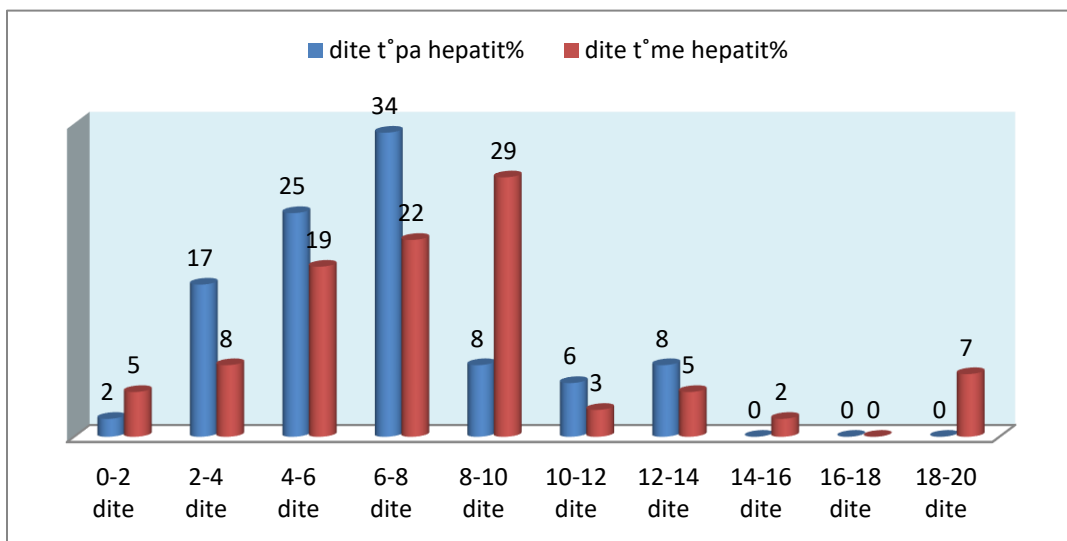


Grupi me hepatit 63% te rasteve i ka ne vlera temperature 38.5°C-40°C, 23% te rasteve i ka ne vlera te temperatures >40°C, 14% te rasteve ne vlera te temperatures<38.5°C. Grupi pa hepatit 50% te rasteve i ka ne vlera te temperatures 38.5°C-40°C, 35% te rasteve ne temperature >40°C dhe 15% te rasteve ne temperature <38.5°C.

**Grafiku39.** Kohezgjatja e hospitalizimit per format me dhe pa hepatit



**Grafiku 40.** Kohezgjatja e temperatures per format me dhe pa hepatit

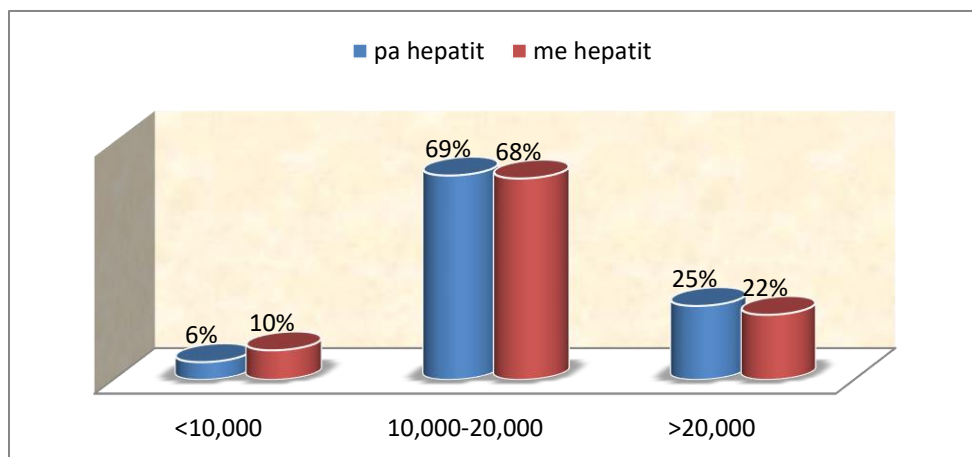


**Tabela14.** Statistike deskriptive e formave me dhe pa hepatit

		Forma me hepatit	Forma pa hepatit
<b>Mosha</b>	Mesatare	6.47	4.1
	Minimale	2	0.8
	Maksimale	13	9
<b>Dite me temperature</b>	Mesatare	8.5	7
	Minimale	0	0
	Maksimale	20	14
<b>Dite qendrimi</b>	Mesatare	7.56	7.16
	Minimale	1	2
	Maksimale	28	20

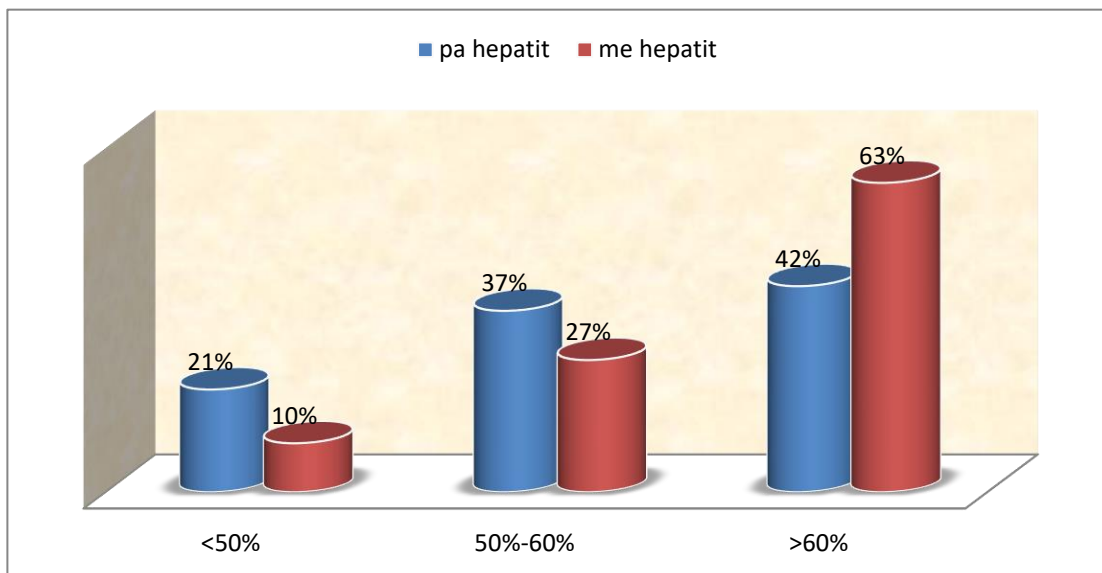
Nga tabela shohim se forma me hepatit e ka moshen mesatare 6.47vjec, moshen minimale 2vjec dhe moshen maksimale 13vjec. Forma pa hepatit e ka moshen mesatare 4.1 vjec, moshen minimale 8 muaj dhe moshen maksimale 9 vjec.

Forma me hepatit e ka mesataren e diteve me tempertature 8.5 dite, minimalen 0 dite dhe maksimalen 20 dite. Forma pa hepatit e ka mesataren e diteve me temperature 7 dite, minimalen 0 dite dhe maksimale 14 dite. Forma me hepatit e ka mesataren e hospitalizimit 7.56 dite, minimalen 1 dite dhe maksimalen 28 dite. Forma pa hepatit e ka mesataren e hospitalizimit 7.16 dite, minimalen 2 dite dhe maksimalen 20 dite.

**Grafiku41.** Vlerat e leukociteve ne format me dhe pa hepatit

Ne formen pa hepatit 6% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 69% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 25% e rasteve kane vlera te leukociteve >20,000. Ne formen me hepatit 10% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 68% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 22% e rasteve kane vlera te leukociteve >20,000.

**Grafiku 42.** Vlerat e limfociteve ne format me dhe pa hepatit



Ne formen pa hepatit 21% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 37% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 42% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%. Ne formen me hepatit 10% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 27% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 63% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%.

**Tabela15.** Vlerat laboratorike te formave me dhe pa hepatit

		Forma me hepatit	Forma pa hepatit
<b>Leukocite</b>	Mesatare	15903	17175
	Minimale	5600	7400
	Maksimale	36000	36500
<b>Limfocite</b>	Mesatare	62.16	56
	Minimale	32.9	20.6
	Maksimale	75.8	75.3
<b>IgM</b>	Mesatare	47.468	37.23
	Minimale	0.1	0.3
	Maksimale	200	200

<b>IgG</b>	Mesatare	45.838	36.8
	Minimale	0.34	0.03
	Maksimale	388.6	134.5

## Model i Regresionit Linear per grupin me Hepatit

Me poshte jane rastet kur ALT>45 qe dmth jane rastet me Hepatit e krahasuar kjo me rastet pa hepatit ku A ≤45, nga tabelat e korrelacionit nuk eshte se del nje lidhje e rendesishme ndermjet Moshë . Dite\_me\_Temperature , Dite\_qendrimi , leukociteve , limfociteve , Trombociteve , IgM,IgG. Per rastetet ku ALT>45 pra rastet me hepatit.

*Moshë = 10.76 - 0,081% dite me temperature + 0,254\* dite.qendrimi - 0,096\**

*Limfocitet + 0.017\*IgM - 0.005\*IgG*

Ky eshte modeli i regresit Linear i zgjedhur R<sup>2</sup>=0.287 qe do te thote se ky model shpjegohet 28% nga koeficientet e future model pra variablat e future ne model. Ky nuk eshte nje model shume i rendesishem.

## Regression

Descriptive Statistics <sup>a</sup>			
	Mean	Std. Deviation	N
Moshë	6,42	2,901	48
Dite_me_Temperature	8,40	4,326	48
Dite_qendrimi	7,38	4,369	48
Leuk	15514,5833	4579,09169	48
Limf	61,3958	8,78282	48
Trombocit	228000,00	100109,727	48
IgM	47,67	44,422	48
IgG	46,42	64,176	48

a. Selecting only cases for which ALT > 45

## Correlations<sup>a</sup>

		Mosha	Dite_me_Temperature	Dite_qendrimi
Pearson Correlation	Mosha	1,000	-,093	,263
	Dite_me_Temperature	-,093	1,000	,060
	Dite_qendrimi	,263	,060	1,000
	Leuk	-,086	,078	,151
	Limf	-,240	,104	,254
	Trombocit	,188	,129	-,095
	IgM	,179	,162	,123
	IgG	,095	,219	,197
Sig. (1-tailed)	Mosha	.	,265	,036
	Dite_me_Temperature	,265	.	,344
	Dite_qendrimi	,036	,344	.
	Leuk	,282	,300	,153
	Limf	,051	,241	,040
	Trombocit	,101	,192	,260
	IgM	,112	,136	,203
	IgG	,260	,067	,089

Correlations <sup>a</sup>					
		Leuk	Limf	Trombocit	IgM
Pearson Correlation	Mosha	-,086	-,240	,188	,179
	Dite_me_Temperature	,078	,104	,129	,162
	Dite_qendrimi	,151	,254	-,095	,123
	Leuk	1,000	,225	,240	,138
	Limf	,225	1,000	-,181	,213
	Trombocit	,240	-,181	1,000	,065
	IgM	,138	,213	,065	1,000
	IgG	-,166	,061	,188	,382



Sig. (1-tailed)	Mosha	,282	,051	,101	,112
	Dite_me_Temperatureeratur e	,300	,241	,192	,136
	Dite_qendrimi	,153	,040	,260	,203
	Leuk	.	,062	,050	,174
	Limf	,062	.	,110	,073
	Trombocit	,050	,110	.	,329
	IgM	,174	,073	,329	.
	IgG	,130	,340	,100	,004

1 IgG, Limf, . Enter  
Dite\_me\_Tem  
peratureeratur  
e, Trombocit,  
Dite\_qendrimi  
, IgM, Leuk<sup>c</sup>

a. Dependent Variable: Mosha  
b. Models are based only on cases for which ALT > 45  
c. All requested variables entered.

Model Summary <sup>b,c</sup>						
Model	Change Statistics					Durbin-Watson Statistic
	R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	ALT > 45 (Selected)
1	,277 <sup>a</sup>	2,194	7	40	,055	,437

Model Summary <sup>b,c</sup>	
Model	Durbin-Watson Statistic
	ALT <= 45 (Unselected)
1	,441 <sup>a</sup>

a. Predictors: (Constant), IgG, Limf, Dite\_me\_Temperatureeratur, Trombocit, Dite\_qendrimi, IgM, Leuk  
b. Unless noted otherwise, statistics are based only on cases for which ALT > 45.  
c. Dependent Variable: Mosha

ANOVA <sup>a,b</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	109,757	7	15,680	2,194	,055 <sup>c</sup>
	Residual	285,909	40	7,148		
	Total	395,667	47			

a. Dependent Variable: Mosha  
 b. Selecting only cases for which ALT > 45  
 c. Predictors: (Constant), IgG, Limf, Dite\_me\_Temperatureerature, Trombocit, Dite\_qendrimi, IgM, Leuk

### Kruskal Wallis Test

Ky test eshte performuar per ALT<45 dhe ALT>45

Shpjegimi i testit K-W : Nqs vlera e p eshte me e vogel se 0.05 atehere dalim ne konkluzionin se ka nje ndryshimte rendesishem ndermjet variablave te grupit te krijuar.

K-W test per ALT<45

Test Statistics <sup>a,b</sup>						
	IgM	IgG	Dite_me_Temperatureerature	Dite_qendrimi	Leuk	Limf
Chi-Square	31,727	23,470	20,066	27,234	25,817	31,380
df	26	26	28	28	28	28
Asymp. Sig.	,202	,606	,862	,506	,583	,300

Test Statistics <sup>a,b</sup>		
	Trombocit	Mosha
Chi-Square	24,922	31,847
df	28	28
Asymp. Sig.	,632	,281

Test Statistics <sup>a,b</sup>						
	IgM	IgG	Dite_me_Tem peratureeratu re	Dite_qendrimi	Leuk	Limf
Chi-Square	46,244	45,847	51,444	43,063	53,926	48,744
df	47	44	51	51	51	51
Asymp. Sig.	,504	,395	,456	,778	,363	,564
a. Kruskal Wallis Test						
b. Grouping Variable: ALT						

K-W test per ALT>45

Test Statistics <sup>a,b</sup>		
	Trombocit	Mosha
Chi-Square	51,979	49,429
df	50	51
Asymp. Sig.	,397	,536
a. Kruskal Wallis Test		
b. Grouping Variable: ALT		

Nga rezultatet e K-W test shohim se vlerat e  $p > 0.05$ , kjo do te thote qe ndryshimet e variablave midis dy grupeve me dhe pa hepatit nuk jane statistikisht te rendesishme.

ANOVA dhe Kruskal Wallis test vleresojne rendesine e diferences ne nje varabel te varur .Ne ANOVA , ne supozojme qe shperndarja e cdo grupi ka nje shperndarje Normale dhe ka perafersisht variance te barabarte ne te gjitha pikat per secilin grup. Gjithsesi ne Kruskal-Wallis Test, ne nuk kemi asnje nga keto supozime. Si cdo test joparametrik, testi i Kruskal-Wallis nuk eshte aq i fuqishem sa ANOVA.

***Sjellja e nje e Testit Kruskal-Wallis Test in Kontroll Hipotezash:***

**Hipoteza Zero :** Hipoteza Zero supozon se bashkesite jane nga e njejta popullat

**Hipoteza Alternative:** Hipoteza Alternative supozon qe bashkesite jane nga popullata te ndryshme.

Testi statistikor Kruskal-Wallis eshte perafersisht nje shperndarje Hi-Katror (chi-square), me  $k-1$  shkalle lirie ku  $n_i$  me e madhe se 5. Nqs vlere e perlllogaritur e testit K-W eshte me e vogel se vlere e Hi –Katror , hipoteza zero nuk mund te hidhet poshte. Nqs testi Kruskal-Wallis eshte me i madh se Hi katrori atehere hidhet poshte hipoteza zero, dhe themi qe bashkesia eshte nga popullata te ndryshme (Grupime te ndryshme)

**Supozime**

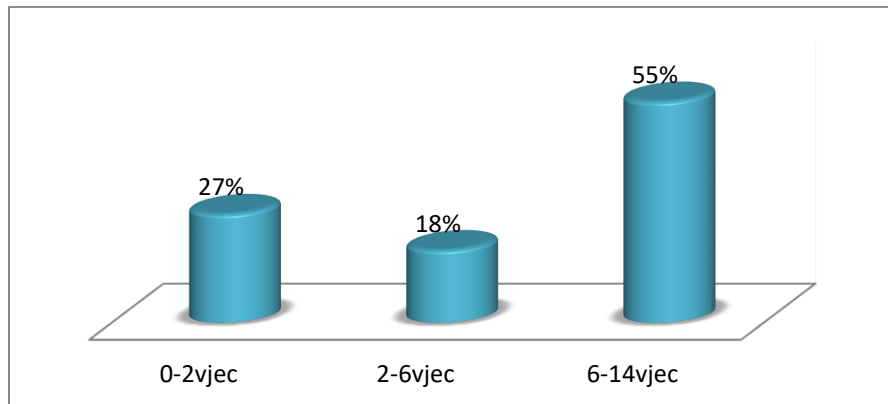
1. Supozojme se kampioni I perzgjedhur nga nje popullate eshte I rastesishem.
2. Supozojme gjithashtu se rastet e cdo grupi jane te pavarura
3. Shkalla e matjes te pakten duhet te jete numer rendor.

**3.10 Format e rendeses klinike**

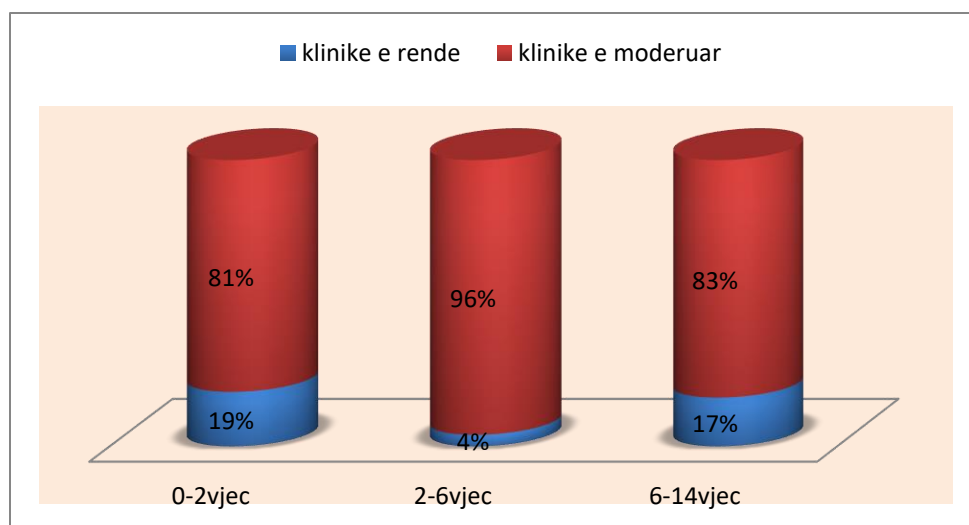
Nga 107 femije 11 femije (10%) shfaqin forme klinike te rende, 96 femije (90%) shfaqin forme klinike te moderuar.

**Grafik43.***Format e rendeses klinike*



**Grafiku44.** Shperndarja sipas grupmohave e formes klinike te rende

Nga grafiku shohim se 55% e rasteve me forme klinike te rende jane ne grupmoshen 6-14vjec, 27% e rasteve jane ne grupmoshen 0-2vjec dhe 18% e rasteve jane ne grupmoshen 2-6vjec.

**Grafiku 45.**Format e rendeses klinike per secilen grupmoshe

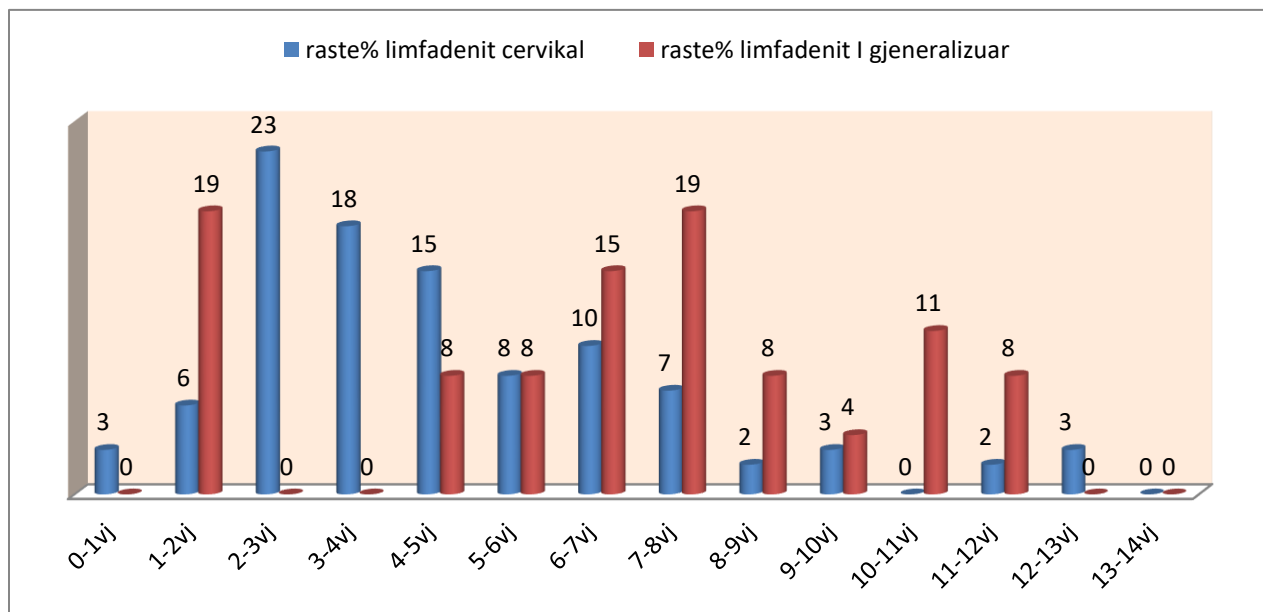
Nga grafiku shohim se 19% e femijeve te grupmoshes 0-2vjec shfaqin klinike te rende dhe 81% klinike te moderuar; 4% e femijeve te grupmoshes 2-6vjec shfaqin klinike te rende dhe 96% klinike te moderuar; 17% e femijeve te grupmoshes 6-14vjec shfaqin klinike te rende dhe 83% klinike te moderuar.

Mesatarja e diteve te qendrimit ne spital per rastet me klinike te rende eshte 10.3 dite.

### 3.11 Format e limfadenopatisë

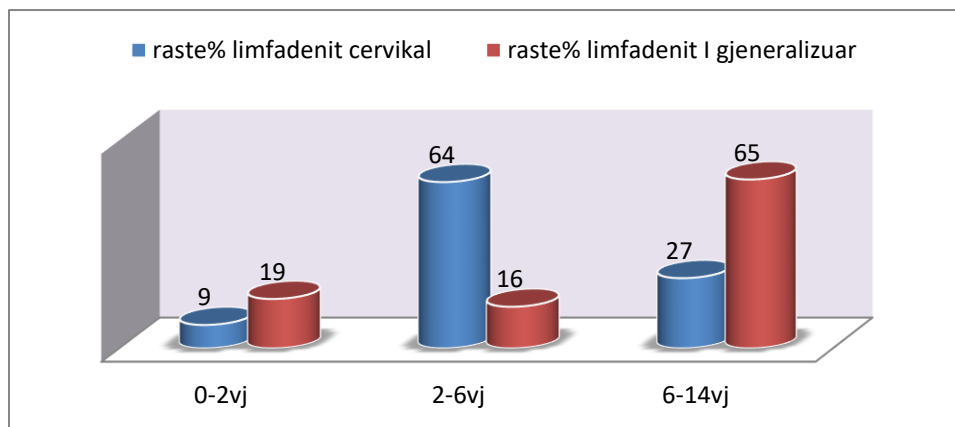
62 femije (57%) e rasteve shfaqin limfadenopati cervikale dhe 26 femije (24%) shfaqin limfadenopati te gjeneralizuar.

**Grafiku 46.** Shperndarja sipas moshave te formave te limfadenopatisë



Limfadeniti cervical e ka pikun e rasteve ne moshen 2-3vjec 23% dhe eshte me karakteristik per moshat e vogla. Limfadeniti i gjeneralizuar ka 2 pike ne moshen 1-2vjec dhe 7-8vjec me 19% te rasteve dhe eshte me karakteristik per mosha me te rritura.

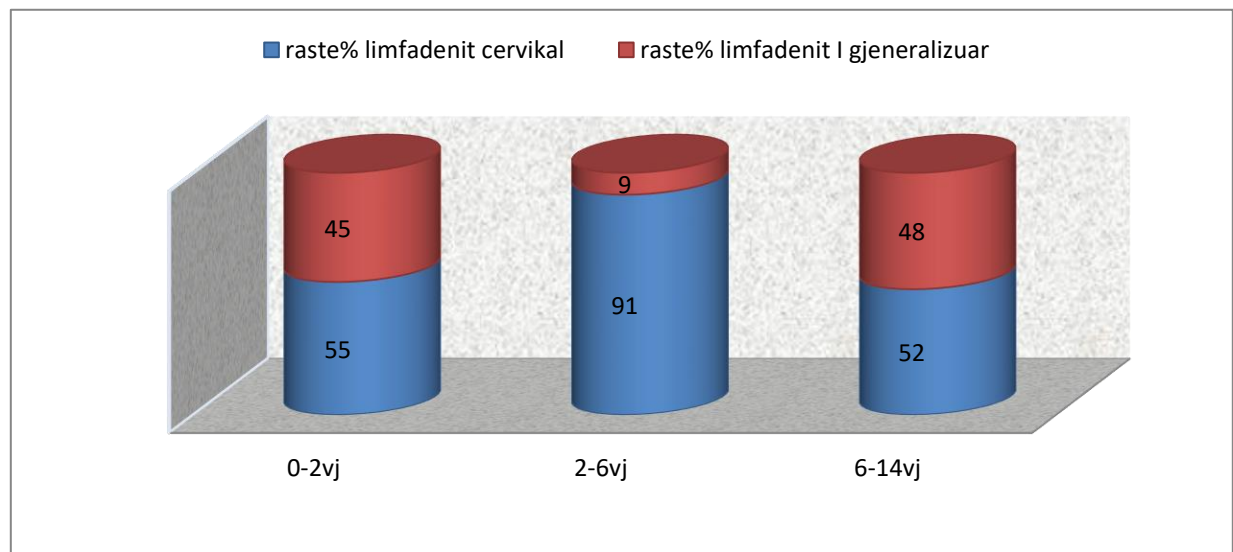
**Grafiku47.**Shperndarja sipas grupmoshave te formave te limfadenopatisë



Forma e limfadenitit cervical i ka 9% te rasteve ne grupmoshen 0-2vjec, 64% te rasteve ne grupmoshen 2-6vjec, dhe 27% te rasteve ne grupmoshen 6-14vjec. Forma e limfadenitit te gjeneralizuar i ka 19% te rasteve ne grupmoshen 0-2vjec, 16% te rasteve ne grupmoshen 2-6vjec, dhe 65% te rasteve ne grupmoshen 6-14vjec. Egziston nje lidhje statistikisht e rendesishme midis moshes dhe limfadenitit te gjeneralizuar.  $p=0,001$ ,  $\chi^2(2)=33,128$

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	
Pearson Chi-Square	33,128 <sup>a</sup>	12	,001	
Likelihood Ratio	39,080	12	,000	
N of Valid Cases	107			

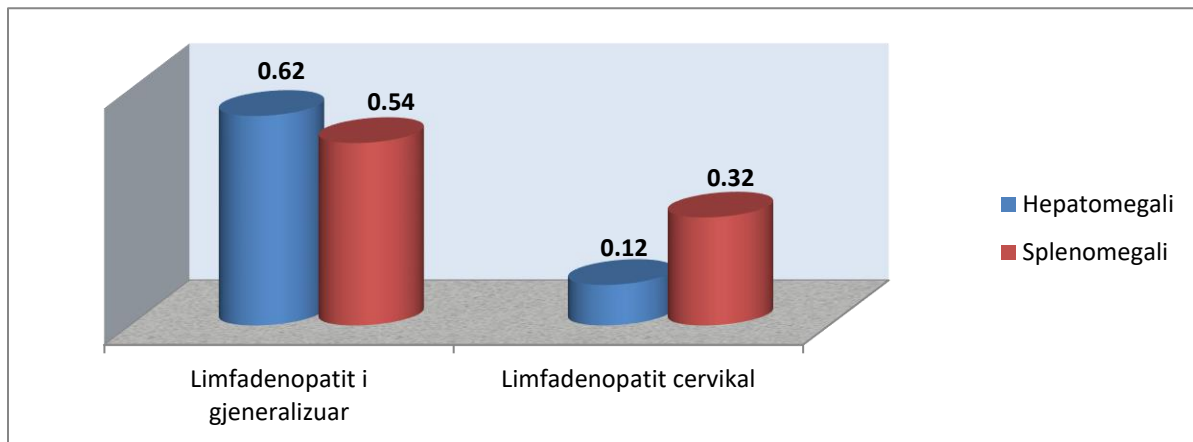
**Grafiku48.** *Format e limfadenitit sipas grupmoshave*



Ne grupmoshen 0-2vjec 55% e rasteve jane limfadenit cervical, 45% e rasteve jane limfadenit i gjeneralizuar. Ne grupmoshen 2-6vjec 91% e rasteve me limfadenit jane te formes cervikale, 9% e rasteve jane limfadenit i gjeneralizuar. Ne grupmoshen 6-14vjec 52% e rasteve jane limfadenit cervical dhe 48% e rasteve jane limfadenit i gjeneralizuar.

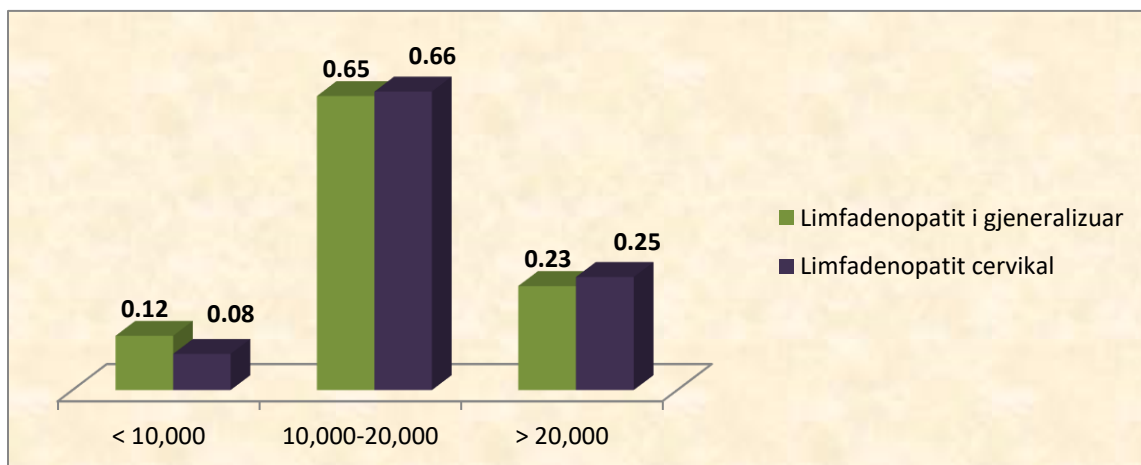
Mosha mesatare per limfadenitin cervikal eshte 5.1vjec, mosha mesatare per limfadenitin e gjeneralizuar eshte 7.1vjec.

**Grafiku 49.** *Krahasim i vlerave te limfadenopatisë*



Ne Mononukleozen Infektive me limfadenopati te gjeneralizuar u gjet hepatomegali ne 62% te rasteve dhe splenomegali ne 54% te tyre. Ne Mononukleozen Infektive me limfadenopati cervikale u gjet hepatomegali ne 12% te rasteve dhe splenomegali ne 32% te rasteve.

**Grafiku 50.** *Vlerat e leukociteve sipas formes se limfadenopatisë*



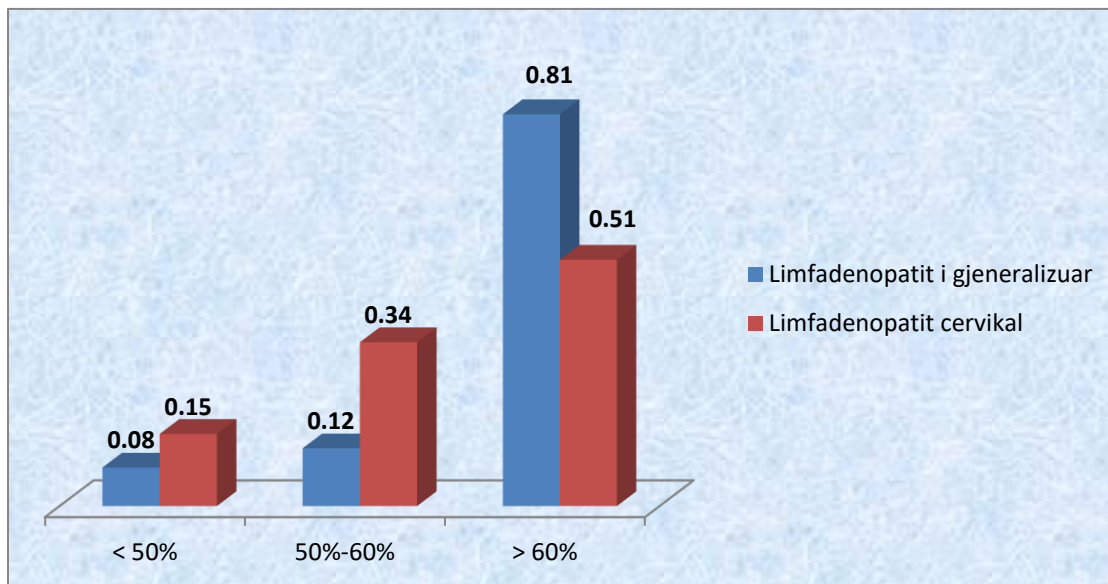
Ne Limfadenopatine e gjeneralizuar 12% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 65% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 23% kane vlera te leukociteve > 20,000. Ne



limfadenopatine cervikale 8% e rasteve kane vlera te leukociteve < 10,000 , 66% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 25% e rasteve kane vlera te leukociteve > 20,000.

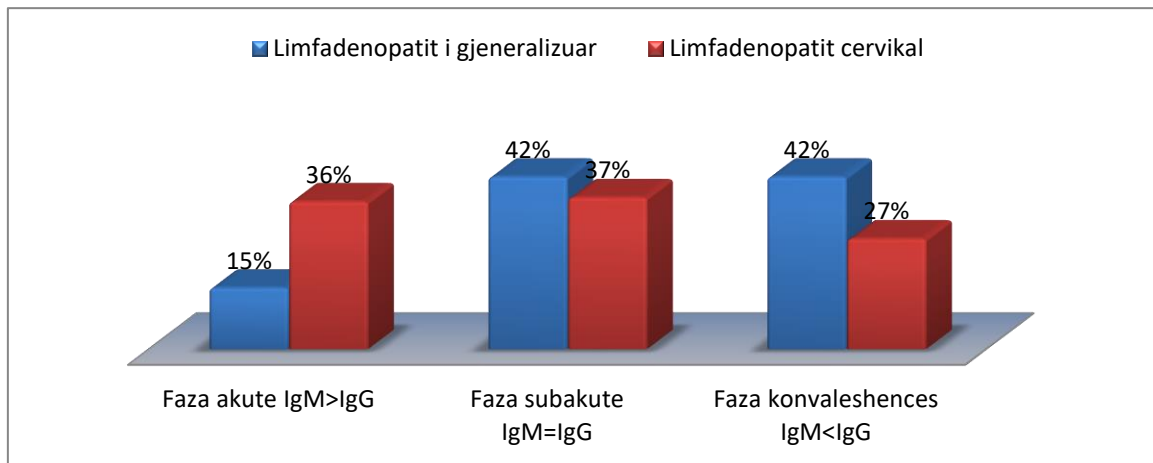
Vlera mesatare e leukociteve ne limfadenitin cervical eshte 16,654cell/ml, mesatarja e leukociteve per limfadenitin e gjeneralizuar eshte 16,456cell/ml.

**Grafiku51.** Vlerat e limfociteve sipas formes se limfadenopatisë



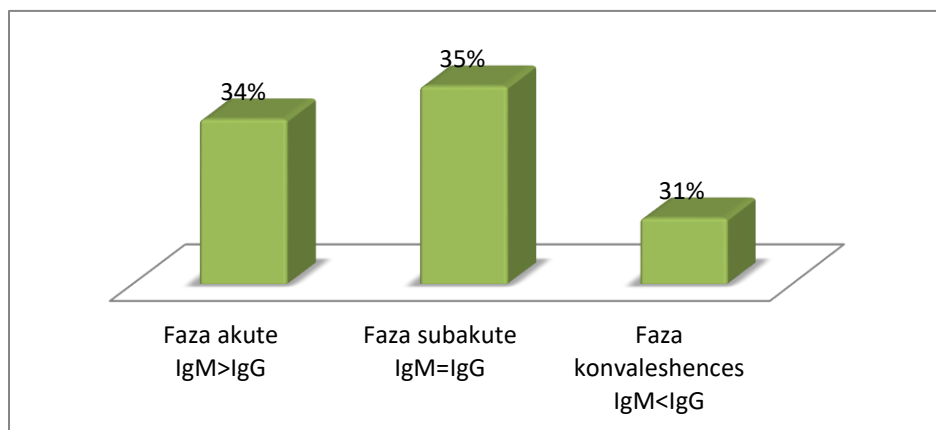
Ne Limfadenopatine e gjeneralizar 81% e rasteve kane vlera te limfociteve > 60%, 12% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 8% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%. Ne limfadenopatine cervikale 51% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%, 34% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 15% kane vlera te limfociteve <50%.

Mesatarja e limfociteve per limfadenitin cervical eshte 59%, mesatarja e limfociteve ne limfadenitin e gjeneralizuar eshte 64%.

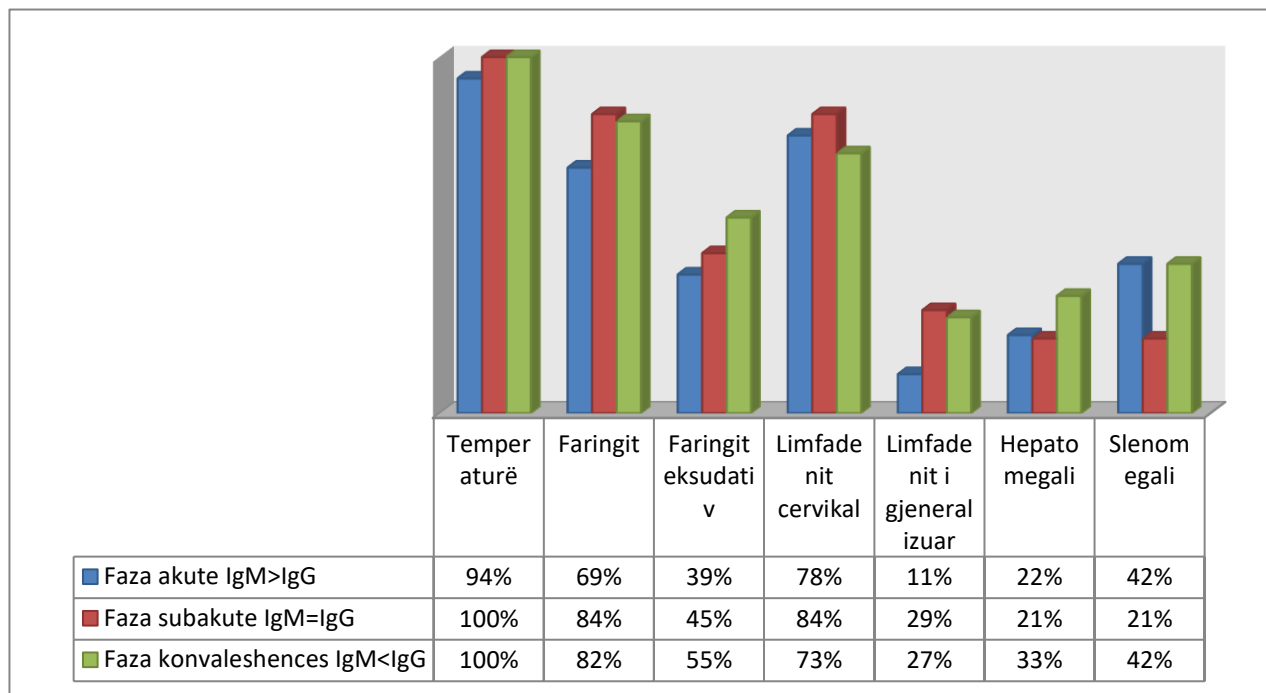
**Grafiku 52.**Format e limfadenopatise ne fazat e semundjes

Limfadeniti i gjeneralizuar 15% te rasteve i kane fazen acute te semundjes IgM> IgG, 42% e rasteve ne fazen subakute IgM= IgG, 42% e rasteve ne fazen e konvaleshences IgM< IgG. Limfadeniti cervical 36% e rasteve i kane fazen acute te semundjes IgM> IgG, 37% e rasteve ne fazen subakute IgM= IgG dhe 27% e rasteve ne fazen e konvaleshences IgM< IgG.

### 3.12 Format klinike sipas fazes se diagnostikimit

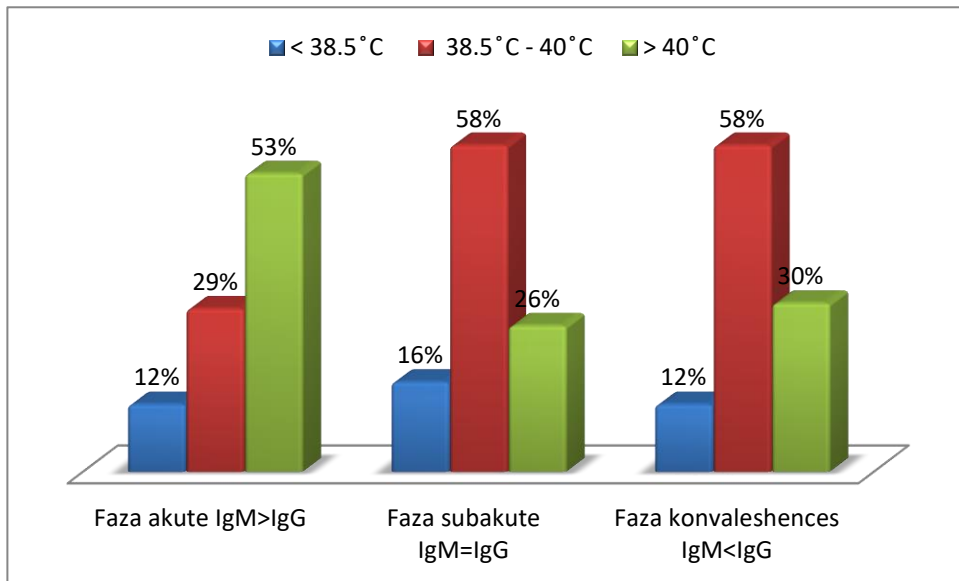
**Grafiku53.**Shperndarja e rasteve sipas fazave te semundjes

**Grafiku54.** Shenjat klinike sipas fazes se semundjes

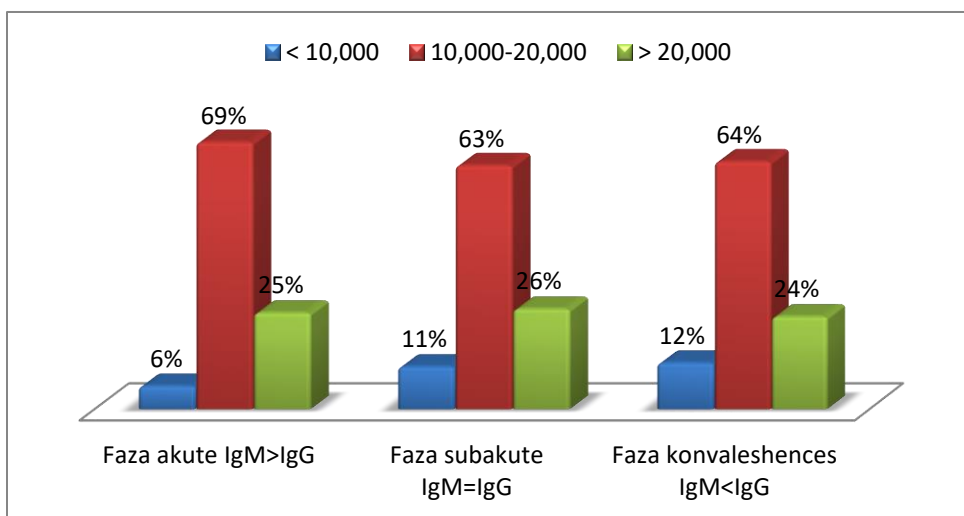


Temperatura u gjet ne 94% ne fazen akute IgM> IgG, ne 100% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 100% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG. Faringiti u gjet ne 69% ne fazen acute IgM> IgG, ne 84% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 82% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG. Faringiti eksudativ u gjet ne 39% ne fazen acute IgM> IgG, ne 45% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 55% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG. Limfadeniti cervical u gjet ne 78% ne fazen akute IgM> IgG, ne 84% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 73% ne fazen e konvaleshences IgM < IgG. Limfadeniti i gjeneralizuar u gjet ne 11% ne fazen akute IgM> IgG, ne 29% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 27% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG.

Hepatomegalia u gjet ne 22% te rasteve ne fazen akute IgM > IgG, ne 21% ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 33% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG. Splenomegalia u gjet ne 42% te rasteve ne fazen akute IgM>IgG, ne 21% te rasteve ne fazen subakute IgM= IgG dhe ne 42% ne fazen e konvaleshences IgM< IgG.

**Grafiku 55.** Temperatura sipas fazave te semundjes

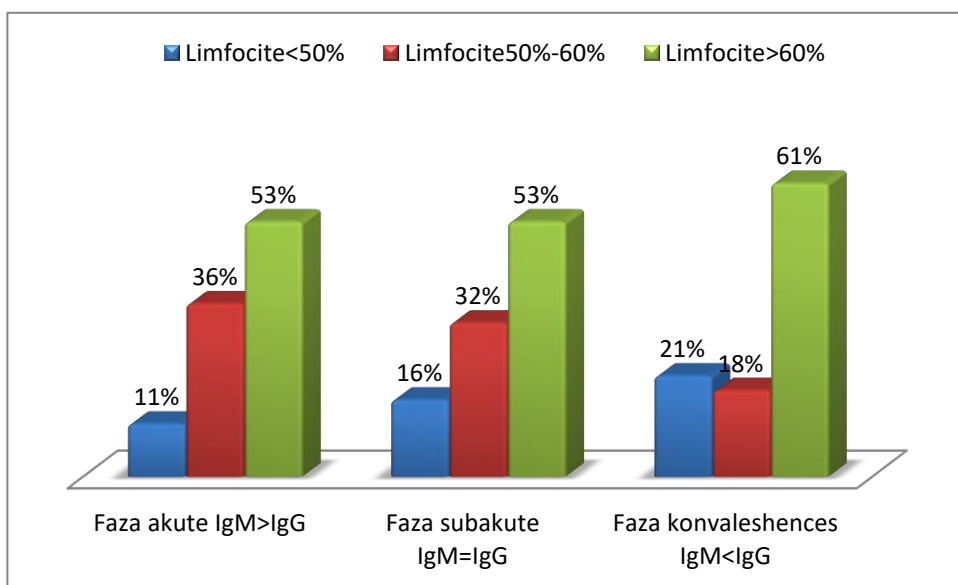
Ne fazen akute IgM> IgG 12% te rasteve kane vlera te temperatures <math>< 38.5^{\circ}\text{C}</math>, 29% kane vlera te temperatures <math>38.5^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}</math> dhe 53% e tyre kane vlera te temperatures <math>> 40^{\circ}\text{C}</math>. Ne fazen subakute IgM= IgG 16% e rasteve kane vlera te temperatures <math>< 38.5^{\circ}\text{C}</math>, 58% e rasteve kane vlera te temperatures <math>38.5^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}</math> dhe 26% e rasteve kane vlera te temperatures <math>> 40^{\circ}\text{C}</math>. Ne fazen e konvaleshences IgM< IgG 12% e rasteve kane vlera te temperatures <math>< 38.5^{\circ}\text{C}</math>, 58% e rasteve kane vlera te temperatures <math>38.5^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}</math> dhe 30% kane vlera te temperatures <math>> 40^{\circ}\text{C}</math>.

**Grafiku56.** Vlerat e leukociteve sipas fazave te semundjes

Ne fazen akute IgM>IgG 6% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 69% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 25% kane vlera te leukociteve >20,000. Ne fazen subakute IgM= IgG 11% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 63% e rasteve kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 26% kane vlera te leukociteve >20,000.

Ne fazen e konvaleshences IgM< IgG 12% e rasteve kane vlera te leukociteve <10,000 , 64% kane vlera te leukociteve 10,000- 20,000 dhe 24% kane vlera te leukociteve >20,000.

**Grafiku57.** Vlerat e limfociteve ne fazat e semundjes



Ne fazen akute IgM> IgG 11% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 36% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 53% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%. Ne fazen subakute IgM= IgG 16% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 32% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%- 60% dhe 53% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%.

Ne fazen e konvaleshences IgM< IgG 21% e rasteve kane vlera te limfociteve <50%, 18% e rasteve kane vlera te limfociteve 50%-60% dhe 61% e rasteve kane vlera te limfociteve >60%.

**Tabela16.Lidhja midis IgM dhe IgG**

Correlations				
			IgM	IgG
Spearman's rho	IgM	Correlation Coefficient	1,000	,063
		Sig. (2-tailed)	.	,547
		N	98	93
	IgG	Correlation Coefficient	,063	1,000
		Sig. (2-tailed)	,547	.
		N	93	93

$r=0,063$  midis IgM dhe IgG nuk ka lidhje  $p > 0,5$ , ndryshimi i njerës vlere nuk ndikon në ndryshimin e tjetres.

### Lidhja ndermjet IgM dhe Limfociteve , Leukociteve

Correlations					
			IgM	Leuk	Limf
Spearman's rho	IgM	Correlation Coefficient	1,000	,101	,203*
		Sig. (2-tailed)	.	,325	,045
		N	98	98	98
	Leuk	Correlation Coefficient	,101	1,000	,224*
		Sig. (2-tailed)	,325	.	,021
		N	98	107	107
	Limf	Correlation Coefficient	,203*	,224*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,045	,021	.
		N	98	107	107

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

- IgM dhe Leukocitet kanë një lidhje të dobët ndermjet tyre sepse koeficienti i korrelacionit është i vogël, do të thotë që vlerat e tyre nuk ndikojnë tek njëra-tjetra.  $r=0,101$  dhe  $p>0,3$  që do të thotë se statistikisht nuk është një lidhje e rëndësishme ndermjet dy variablave.
- IgM dhe Limfocitet kanë një lidhje jo shumë të fortë ndermjet tyre sepse koeficienti i korrelacionit është i vogël, dhe  $p<0,05$  që do të thotë se statistikisht një lidhje e rëndësishme ndermjet dy variablave.

*Nqs vlera e  $p \leq 0,05$  ka nje lidhje statistikisht te rendesishme ndermjet dy variablave. Nqs  $p > 0,05$  nuk kemi nje lidhje statistikisht te rendesishme.*

***Lidja ndermjet IgG dhe Leukociteve dhe Limfociteve***

Correlations					
		IgG	Leuk	Limf	
Spearman's rho	IgG	Correlation Coefficient	1,000	-,161	,031
		Sig. (2-tailed)	.	,123	,768
		N	93	93	93
	Leuk	Correlation Coefficient	-,161	1,000	,224*
		Sig. (2-tailed)	,123	.	,021
		N	93	107	107
	Limf	Correlation Coefficient	,031	,224*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,768	,021	.
		N	93	107	107

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

- IgG dhe Leukocitet nuk kane nje lidhje te rendesishme ndermjet tyre sepse koeficienti i korrelaconit eshte i vogel, do te thote qe vlerat e tyre nuk ndikojne tek njera-tjetra.  $r = -0,161$  dhe  $p \geq 0,1$  qe do te thote se statistikisht nuk ka nje lidhje e rendesishme ndermjet dy variablave.
- IgG dhe Limfocitet nuk kane nje lidhje te rendesishme ndermjet tyre sepse koeficienti i korrelaconit eshte i vogel, do te thote qe vlerat e tyre nuk ndikojne tek njera-tjetra.  $r = 0,031$  dhe  $p \geq 0,8$  qe do te thote se statistikisht nuk ka nje lidhje e rendesishme ndermjet dy variablave.

### 3.12 Ekzantema (rash)

**Tabela17.** Studimi i rasteve me ekzanteme (rash)

<b>STUDIMI I RASTEVE ME EKZANTEMË</b>	
<b>Të dhënat demografike</b>	<b>Numri i pacietëve</b>
<i>Meshkuj</i>	12 (75%)
<i>Femra</i>	4 (25%)
<b>Totali i rasteve:</b>	<b>16</b>
<b>Ndarja sipas moshës</b>	
0-2 vjeç	4 (25%)
2-6 vjeç	9 (56%)
6-14 vjeç	3 (19%)
<b>Ndarja sipas vlerave të temperaturës</b>	
< 38.5 °C	6 (37%)
38.5 °C - 40 °C	7 (44%)
> 40 °C	3 (19%)
<b>Ndarja sipas shenjave klinike</b>	
Faringit	10 (62%)
Faringit eksudativ	4 (25%)
Limfadenit cervikal	9 (56%)
Limfadenit i gjeneralizuar	2 (12%)
Hepatomegali	2 (13%)
Splenomegali	3 (19%)
<b>Vlerat laboratorike të leukociteve</b>	
< 10,000	2 (12%)
10,000-20,000	11 (69%)
> 20,000	3 (19%)
<b>Vlerat laboratorike të limfociteve</b>	
< 50%	2 (12%)
50%-60%	4 (25%)
> 60%	10 (63%)
<b>Titri i antitropave</b>	
IgM > IgG	8 (50%)
IgM = IgG	4 (25%)
IgM < IgG	4 (25%)
<b>Me antibiotik</b>	<b>13 (81)</b>
<b>Pa antibiotik</b>	<b>3</b>



Ne grupmoshen 2-6vjec rezultoi numri me i madh i rasteve 9(56%), e ndjekur nga grupmosha 0-2vjec 4(25%) raste dhe grupmosha 6-14vjec 3(19%) raste.

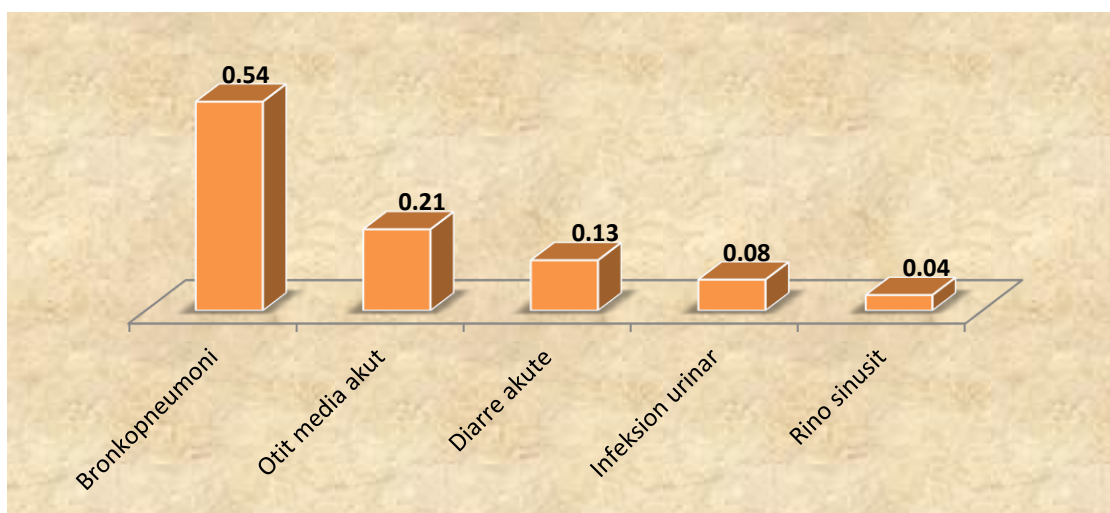
Temperatura rezultoi ne te gjitha rastet, 7(44%) e rasteve ne vlera te moderuara te saj 38.5°C-40°C. Faringiti rezultoi present ne 10(62%) te rasteve, faringiti eksudativ ne 4(25%) te rasteve, limfadenit cervical ne 9(56%) te rasteve, limfadenit i gjeneralizuar ne 2(12%) te rasteve, splenomegali ne 3(19%) te rasteve.

Vlerat e leukociteve variojne 8700- 36600/cells/ml. Ne 11(69%) te rasteve vlerat e leukociteve variojne 10,000cells/ml- 20,000cells/ml. 10(63%) kane limfocitoze >60%. 8(50%) e rasteve prezantohen ne fazen acute (IgM> IgG), 4(25%) e rasteve prezantohen ne fazen subakute (IgM=IgG) dhe 4(25%) ne fazen e konvaleshences (IgM<IgG).

Ne 13(81%) te rasteve rashi eshte shfaqur pas perdorimit te antibiotikeve dhe 3(19%) rashi eshte shfaqur pa lidhje me perdorimin e antibiotikeve. Amoksicilin eshte antibiotiku i perdorur ne 12 raste dhe Ampicilin ne 1 rast. Antibiotiket ishin perdorur ne 54 raste nder te cilet 13 (24%) shfaqen rash. Ne 53 raste nuk ishin perdorur antibiotik nder te cilet 3(6%) shfaqen rash. Amoksicilina u perdor ne 24 paciente 12(50%) e te cileve shfaqen rash.

### 3.13 Semundja shoqeruese

**Grafiku 58.** Semundje shoqeruese



Ne 24 femije ose 22% e tyre u gjenden semundje shoqeruese. 54% e tyre ishin Bronkopneumoni, 21% Otit media akut, 13% Diarre akute, 8% Infeksion urinar dhe 4% Rino-sinusit.

## IV. DISKUTIM

Mononukleoza Infektive akute eshte manifestimi klinik me i zakonte i infektimit per here te pare nga Epstein- Bar virus.

Infeksioni nga Epstein- Bar virus nuk eshte i raportueshem, per kete arsye nuk eshte e ditur frekuenca e sakte e infeksionit primar simptomatik. Sipas Bennett tek “Pediatric Mononucleosis and EBV infection”, ne moshen 5 vjecare rreth 50% e popullsisë ne US jane te infektuar (18). Ne grupet me nivel te ulet socioekonomik, infeksioni nga EBV eshte me i zakonshem, ndodh ne nje moshe me te hershme dhe ka me shume te ngjare te prezantohet me formen akute te Mononukleozes Infektive. Prafersisht 90% e popullsisë ne US eshte e infektuar nga EBV ne moshen 25 vjecare (18, 15). Infeksioni nga EBV nuk ndodh ne epidemi dhe ka transmetueshmeri relativisht te ulet. Ndodh me te njejten frekuence dhe simptomatologji si ne US ne te gjitha vendet e zhvilluara te botes, sindromi akut i Mononukleozes Infektive eshte i pazakonte ne keto vende.

Te gjithë ne si pediater po ndeshemi gjithmone e me shpesh me Mononukleozen Infektive ne punen tone te perditshme, ky eshte dhe fakt historik pasi kjo semundje eshte pershkruar per here te pare nga nje pediater rus Filantovi ne shekullin e 19-te (143).

Prevalenca e Mononukleozes Infektive per periudhen 5 vjecare 2010-2014 te mare ne studim eshte 10 raste per 1000 femije te hospitalizuar me semundje infective. Incidenca e infeksionit nga EBV pritet te jete me e larte pasi nje pjese e madhe e infeksioneve paraqiten me klinike te lehte ose atipike dhe kalojne te padiagnostikuara, nderkohe qe jane hospitalizuar rastet me klinike te rende ose te moderuar.

Mosha mesatare e kampionit tone eshte 4.74vjec, kjo eshte ne trendin e vendeve te zhvilluara ku sic e permendem me lart 50% e popullsisë ne US dhe vendet e tjera te zhvilluara eshte e infektuar ne moshen 5 vjecare (42, 91). Nderkohe ne vendet e pazhvilluara si Afrika 90% e popullsisë eshte e infektuar ne moshen 3 vjecare (91).

Grupmosha me e prekur eshte 2-6vjec 52%, perkon me periudhen e frekuentimit te institucioneve te kujdesit ditor (cerdhe dhe kopesht) ku kontakti eshte i ngushte dhe virusi

transmetohet nga perdorimi i mjeteve perbashketa si lodra etj. Avancimi i metodave diagnostikuese ka bere qe infeksioni te zbulohet dhe ne mosha te vogla, mosha minimale per ne eshte 8 muaj.

Zonat me te prekura nga infeksioni rezultuan ato urbane me 59%, kete diference e shpjegon frekuentimi me i madh i cerdheve dhe kopshteve ne keto zona.

Sipas Bennett EBvirus nuk ka preference per gjinine, por ne studimin tone ka predominim te ndjeshem te meshkujve 65%, kjo mund te shpjegohet me trendin e pergjithshem te infeksioneve virale te cilat prekin me shume meshkujt (18). Dhe ne studime te vendeve te tjera si ne Turqi, Brazil, Meksike, Kine, Kore meshkujt rezultojne me te prekur ne raportin 2:1.

Stina me numrin me te madh te rasteve tek ne eshte Pranvera me 32%, infeksioni nuk ka ndonje preference per stinen.

Larmia ne diagnozat klinike te shtrimit, qe sipas frekuences jane: Infeksion viral, Limfadenopati, Tonsilit purulent, Hepatit viral, Gjendje septike, Gjendje febrile e zgjatur, Suspekt Leishmania visceralis, Bronkopneumoni dhe Celulit periorbital,mbeshtesin faktin qe ne nje pjese te madhe te rasteve tek femijet Monomukleoza Infektive nuk shfaqet me formen klasike te semundjes.

Ne 84% te rasteve simptoma e pare e shfaqur eshte temperature, ne 11% te rasteve simptoma e pare eshte limfadeniti, ne 2% te rasteve simptoma e pare eshte lodhja dhe ne 1% te rasteve ka gene simptome e pare ekzantema(rash), edeme palpebrale dhe kolle.

Simptoma me e shpeshte te femijet e studimit tone eshte temperature ne 97% te rasteve, dhimbje fyti ne 63% te rasteve, lodhje ne 21% te rasteve, veshtiresi ne frymemarje ne 20% te rasteve, dhimbje barku ne 12% te rasteve, te vjella ne 9% te rasteve dhe diarre ne 6% te rasteve. Odumade dhe Balfour ne "Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus", Clinical Microbiology 2011 kane gjetur keto rezultate: temperature 50%, dhimbje fyti 95%, lodhje 90%, veshtiresi ne frymemarje 30%, dhimbje barku 40%: gjykojme se keto ndryshime ne rezultate jane rrjedhoje e diabazonit me te gjere te moshes se mare ne studim deri ne 18 vjec (16). Ne studime te ngjashme ne Turqi, Brazil, Meksike, Kine dhe Kore rezultatet ishin relativisht te ngjashme me tonat.

Frekuenca e shenjave klinike ka qene: limfadenit cervical ne 79% te rasteve, limfadenit i gjeneralizuar ne 24% te rasteve, faringit ne 78% te rasteve, faringit eksudativ ne 46% te rasteve, splenomegali ne 36% te rasteve, hepatomegali ne 25% te rasteve, ekzanteme (rash) ne 15% te rasteve dhe edeme palpebrale ne 6% te rasteve. Ondulare dhe Balfour kane gjetur keto rezultate per shenjat klinike: faringit 100, limfadenit 95%, splenomegali 33%, hepatomegali 25%, rash 5%; jane te peraferta me rezultatet tona.

Dukeqene se temperature eshte simptoma kryesore e semundjes dhe shenje karakterizuese e saj, arrin vlera me te larta dhe ka kohezgjatje me te madhe se shumica e infeksioneve virale te tjera. Kemi bere nje ndarje te saj sipas vlerave dhe rezultatet e perfituara jane: 14% e rasteve kane vlera te temperaturates  $<38.5^{\circ}\text{C}$ , 57% e rasteve kane vlera te temperatures  $38.5^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$  dhe 29% e rasteve kane vlera te temperatures  $>40^{\circ}\text{C}$ . Sipas Bennett temperature arrin vlera te larta ne Mononukleozen Infektive 1/3 e tyre shkon mbi  $40^{\circ}\text{C}$ , qe perputhet dhe me rezultatet tona. Per kohe zgjatjen e saj Bennett referon se zgjidhet per 10-14 dite, kjo rezultoi dhe per studimin tone 95% e rasteve temperature zgjati me pak se 14 dite. U vu re nje lidhje e dobet ne kah te kundert midis leukociteve dhe diteve me temperature me sinjifikance statistikore.

Ngate dhenat laboratorike shohim qe 90% e rasteve kane leukocitoze  $>10,000\text{cell/mL}$ , 66% e rasteve kane vlera te leukociteve  $10,000$ -  $20,000\text{cell/mL}$  dhe 24% e rasteve kane vlera te leukociteve  $>20,000\text{cell/mL}$ . Sipas Bennett vlerat e leukociteve  $10,000$ - $20,000\text{cells/mL}$  gjenden nga 40-70% te rasteve me Mononukleoze Infektive acute, ne javen e dyte te semundjes 10% e rasteve arrijne vlera te leukociteve  $>25,000\text{cells/mL}$ . Vlera mesatare e leukociteve eshte  $16,493\text{cell/mL}$ , vlera minimale eshte  $5,600\text{cell/mL}$  dhe vlera maksimale eshte  $36,500\text{cell/mL}$ . 84% e rasteve kane limfocitoze  $>50\%$  dhe 55% e rasteve kane limfocitoze  $>60\%$ . Vlera mesatare e limfociteve eshte 59.4%, vlera maksimale eshte 75.8% dhe vlera minimale eshte 20.6%. Bennett ne studimet e tij ka gjetur vlera te limfocitozes  $>50\%$  ne 80-90% te rasteve, limfocitoza eshte me e theksuar ne javen e dyte dhe te trete te semundjes dhe zgjat 2-6 jave. Ndermjet leukociteve dhe limfocitve ka nje lidhje positive jo shume te forte pasi koeficienti i korelacionit sipas Spearman eshte i vogel  $r=0.224$  por me sinjifikance statistikore  $p>0.02$ . Ne 59(55%) e rasteve u gjet rritje e transaminazave ALT  $>45\text{U/ml}$  AST  $>45\text{U/ml}$ . Vlerat tona per alterimin e funksionit hepatic jane me te vogla se ne literature, Bennett ne studimet e tij ka gjetur rritje te

transaminazave nga 80-100% te rasteve, Balfour ne 90% te rasteve. Ne 18% te rasteve u gjet trombocitopeni <150,000cell/ml, vlera minimale 49,000cell/ml, vlerat e literatures jane 25-50% te rasteve (15, 16, 18).

Nje pike e rendesishme e studimit tone eshte analizimi i rasteve sipas grupmoshave. Kemi formuar 3 grupe: 0-2 vjec periudha foshnjore, 2-6 vjec periudha parashkollore dhe grupi 6-14 vjec. Numri me i madh i femijeve eshte ne grupmoshen 2-6vjec 52%, 33% ne grupmoshen 6-14 vjec dhe 15% ne grupmoshen 0-2vjec.

Ne grupmoshen 0-2 vjec ne 100% te rasteve ka qene simptome e pare temperature. Ne grupmoshen 2-6vjec ne 88% te rasteve simptome e pare ka qene temperature dhe ne 12% te rasteve simptome e pare ka qene limfadeniti. Ne grupmoshen 6-14 vjec ne 80% te rasteve ka qene temperature simptome e pare, ne 11% te rasteve ka qene limfadeniti simptome e pare, dhe me nga 1 rast(3%) kane qene simptome e pare lodhja, ekzantema (rashi) dhe edema palpebrale.

Simptoma me e shpeshte, qe eshte dhe nje nga karakteristikat e semundjes, temperature u gjet ne 100% te femijeve 0-2vjec, 98% te femijeve 2-6vjec dhe ne 94% te femijeve 6-14vjec. Dhimbja e barkut ka karakterizuar me shume moshen 2-6vjec 11% e rasteve. Te vjellat jane gjetur me shume ne grupmoshat 0-2vjec 13% dhe 6-14vjec 14%. Diarrea ka qene me e shpeshte ne moshen 0-2 vjec 25% e rasteve. Veshtiresia ne frymemareje eshte hasur me shume ne moshen 0-2 vjec 25% me renie graduale me rritjen e moshes. Lodhja eshte hasur kryesisht ne moshen 6-14 vjec 29% e rasteve , dhe 0-2 vjec 25% e rasteve.

Edema palpebrale eshte gjetur kryesisht ne moshen 0-2 vjec 13%.M.q.s. temperature eshte simptoma me e rendesishme jane studiuar dhe vlerat e saj sipas grup moshave: per te treja grupmoshat numri me i madh i rasteve eshte ne vlerat e temperatures 38.5°C-40°C 56% 0-2vjec, 47% 2-6vjec dhe 73% 6-14vjec; per vlera te temperatures >40°C perqendrimi me i madh i rasteve 38% eshte ne moshen 0-2vjec, 32% ne moshen 2-6vjec dhe 21% ne moshen 6-14vjec; vlerat e temperatures <38.5°C jane gjetur ne 6% te femijeve 0-2vjec, 21% te femijeve 2-6vjec dhe ne 6% te femijeve 6-14vjec.

Nder shenjat klinike faringiti eshte gjetur ne 88% te rasteve ne moshen 0-2vjec, 83% ne moshen 6-14 vjec dhe 71% ne moshen 2-6 vjec; faringiti eksudativ eshte gjetur me shume ne moshen 2-6

vjec 50%, 6-14 vjec 43% dhe 0-2 vjec 38%; limfadeniti cervical eshte gjetur me shume ne moshen 6-14 89%, gradualisht ne renie me uljen e moshes 75% ne 2-6 vjec dhe 69% ne 0-2vjec; limfadeniti i gjeneralizuar nuk ndjek te njejtin trend gjendet kryesisht ne moshen 6-14vjec 49%, 31% ne moshen 0-2vjec, dhe 7% ne moshen 2-6vjec; hepatomegalia eshte gjetur kryesisht ne moshen 6-14 vjec 37%, ndiqet nga mosha 0-2vjec 31% dhe me pak ne moshen 2-6 vjec 18%; splenomegalia eshte gjetur kryesisht ne moshen 6-14vjec 46%, gradualisht ne renie me uljen e moshes 2-6 vjec 34% dhe 0-2vjec 19%; ekzantema (rash) eshte gjetur me shume ne grup moshen 0-2vjec 25%, 2-6 vjec 14% dhe 6-14 vjec 11%.

Nga rezultatet laboratorike shohim: leukocitoze  $>10,000$  u gjet ne 94% te rasteve ne grup moshen 0-2vjec, ne 93% te rasteve ne grupmoshen 2-6vjec dhe ne 83% te rasteve ne grupmoshat 6-14vjec, gjithashtu vihet re se ne grupmoshen 0-2vjec mbizoterojne vlera te leukociteve  $>20,000\text{cell/ml}$  56% e rasteve,  $10,000\text{cell/ml}-20,000\text{cell/ml}$  ne 38% te rasteve dhe  $<10,000\text{cell/ml}$  ne 6% te rasteve, ne grupmoshen 2-6vjec 22% e rasteve kane vlera te leukociteve  $>20,000\text{cell/ml}$ , 71% e rasteve kane vlera te leukociteve  $10,000-20,000\text{cell/ml}$  dhe 7% e rasteve kane vlera te leukociteve  $<10,000\text{cell/ml}$ ; limfocitoze  $>50\%$  u gjet ne 94% te rasteve ne grup moshat 0-2vjec, ne 82% te rasteve ne grupin 2-6vjec dhe 83% ne grupin 6-14 vjec; mosha 0-2vjec i ka 56% te rasteve me limfocitoze  $>60\%$ , 38% te rasteve me vlera te limfociteve 50%-60% dhe 6% te rasteve me vlera te limfociteve  $<50\%$ ; mosha 2-6vjec i ka 59% te rasteve me vlera te limfociteve  $>60\%$ , 23% me vlera te limfociteve 50%-60% dhe 18% me vlera te limfociteve  $<50\%$ ; grupmosha 6-14vjec i ka 49% te rasteve me limfocitoze  $>60\%$ , 34% te rasteve me limfocite 50%-60% dhe 17% te rasteve me vlera te limfociteve  $<50\%$ ; trombocitopeni  $<200,000\text{cell/ml}$  u gjet me pak ne moshen 0-2vjec 13% dhe ne numer thujse te barabarte ne moshat 2-6vjec dhe 6-14vjec me 38% dhe 37%; rritje e transaminazave ALT  $>45\text{UI/mL}$  AST  $>45\text{UI/mL}$  u gjet ne 80% te rasteve ne moshen 6-14vjec, 45% e rasteve ne moshen 2-6vjec dhe ne 38% te rasteve ne moshen 0-2vjec.

Nga analiza statistikore u vu re nje lidhja jo shume e forte negative midis vleres se leukociteve dhe moshes koeficienti Spearman ka vlere te vogel negative  $r=-0.291$  me sinjifikance statistikore  $p=0.02$  qe do te thote mosha me te vogla kane vlera me te larta leukocitesh. Nje lidhje e tille nuk u gjet midis moshes dhe limfociteve ato nuk ndikonin te njera tjetra.

Grupmosha 0-2 vjec ka mesataren me te larte te diteve me temperature 8.1dite (4-20dite), me pas vjen grupmosha 6-14vjec me 7.94dite (0-20dite) dhe ne fund grupmosha 2-6vjec me 7.76dite (0-20dite).

Grupmosha 0-2 vjec ka mesataren me te larte te hospitalizimit 9.7dite (3-28dite), me pas vjen grupmosha 6-14vjec me 8.28dite (1-25dite) dhe ne fund grupmosha 2-6vjec me mesataren me te vogel te kohezgjatjes se hospitalizimit 6 dite (1-12 dite).

Nga gjithë kjo analize shohim se ne grupmoshen 0-2 vjec nivelet me te larta te leukocitozes dhe limfocitozes shoqerohen me nivele me te larta te temperatures, kohezgjatje me te madhe te diteve me temperature dhe kohezgjatje me te madhe te hospitalizimit. Pra kjo grupmoshe eshte faktor rendese per semundjen, pas saj vjen grupmosha 6-14vjec dhe klinikisht me lehte duket se e kalon semundjen grupmosha 2-6vjec.

Nje pike tjeter e rendesishme ne studim eshte vleresimi i rasteve sipas paraqitjes se formave klinike. Forma tipike me triaden klasike te semundjes (temperature, faringit, limfadenit) ne 67 (63%) e rasteve dhe forma atipike ne 40 (37%) e rasteve. Gjetja e ketyre formave sipas grupmoshave rezultoi e tille: forma tipike(klasike) 13% te rasteve ne grupmoshen 0-2vjec, 47% te rasteve ne grupmoshen 2-6vjec dhe 40% te rasteve ne grup moshen 6-14vjec; forma atipike(jo klasike) 17% te rasteve i ka ne grupmoshen 0-2vjec, 59% te rasteve ne grupmoshen 2-6 vjec dhe 24 % te rasteve ne grupmoshen 6-14 vjec. Nga keto te dhena shohim se forma atipike (jo klasike) gjendet me shume ne femijet nen 6 vjec. Grup mosha 0-2vjec 56% te rasteve ka te formes tipike (klasike) dhe 44% te rasteve te formes atipike(jo klasike). Grupmosha 2-6 vjec 57% te rasteve i ka te formes tipike (klasike) dhe 43% te rasteve te formes atipike (jo klasike). Grupmosha 6-14 vjec 74% te rasteve i ka te formes tipike (klasike) dhe 26% te rasteve te formes atipike (jo klasike). Mesatarja per formen tipike (klasike) eshte 5.7 vjec dhe per formen atipike (jo klasike) eshte 4.9 vjec.

Nga analizimi i ketyre te dhenave arrijme ne perfundimin se infeksioni nga EBV ne moshe me te rritur ka me shume te ngjare te shfaqe sindromin akut te Mononukleozes Infektive, ndersa ne moshe te vogel mundesite jane te medha qe infeksioni te kaloje ne forme subklinike ose ne forme atipike si ne studimin tone. Henry Balfour i ka dhene shpjegim kesaj dukurie tek "Clinical



Immunology” 2015 me dy menyra (16). E para infeksioni tek adoleshentet transmetohet me ane te puthjes dhe ngarkesa virale e transmetuar ne kete rast eshte me e larte se nga perdorimi i mjeteve te perbashketa tek femijet. E dyta nje pergjigje e kryqezuar ndermjet qelizave T CD8+ te memories specifike per influencen me qelizat T CD8+ te infektuara me EBV, tek te rriturit imunizimi nga influenza virus eshte shume me i madh se tek femijet.

Leukocitoza ka rezultuar me e shprehur ne formen tipike (klasike) te semundjes dhe konfirmon faktin qe eshte faktori kryesor ne shfaqen e plote te kuadrit klinik te Mononukleozes Infektive. 94% e rasteve te formes tipike (klasike) kane leukocitoze >10,000cell/ml krahasuar me 82% te formes atipike (jo klasike), 24% te formes tipike (klasike) kane leukocitoze >20,000cell/ml krahasuar me 20% te formes atipike (jo klasike). Mesatarja e vleres se leukociteve ne formen tipike (klasike) eshte 16,843cell/ml ndersa mesatarja e leukociteve ne formen atipike(jo klasike) eshte 15,730cell/ml. Persa u perket limfociteve vlerat jane pothuajse te njejta midis dy grupeve: limfocitoze >50% ne 85% te rasteve ne formen tipike (klasike) dhe ne 83% ne formen atipike (jo klasike); limfocitoze >60% ne 54% te rasteve ne formen tipike (klasike) dhe ne 58% te rasteve ne formen atipike (jo klasike); mesatarja e limfociteve per formen tipike (klasike) eshte 59.6% dhe per formen atipike (jo klasike) eshte 59.1%.

Trombocitopenia dhe hepatitis kane nje predominim te lehte ne formen tipike (klasike) por pa sinjifikance statistikore; trombocitopeni ne 34% te rasteve ne formen tipike (klasike) dhe 30% te rasteve ne formen atipike (jo klasike); hepatit ne 57% te rasteve ne formen tipike (klasike) dhe ne 52% te rasteve ne formen atipike (jo klasike). 48% e formes tipike (klasike) kane qene ne fazen acute te semundjes (IgM> IgG), 24% ne fazen subakute (IgM=IgG) dhe 28% ne fazen e konvaleshences (IgM<IgG); 10% e formes atipike (jo klasike) kane qene ne fazen acute (IgM>IgG), 55% ne fazen subakute ( IgM=IgG) dhe 35% ne fazen e konvaleshences (IgM<IgG). Kjo do te thote qe forma tipike (klasike) eshte me teper karakteristike e fazes acute te semundjes dhe forma atipike (jo klasike) eshte me teper karakteristike e fazes subakute dhe konvaleshences.

Mesatarja e diteve me temperature per formen tipike (klasike) eshte 7.6 dite dhe per formen atipike (jo klasike) eshte 8.25 dite. Mesatarja e diteve te qendrimit ne spital per formen tipike (klasike) eshte 7.5 dite dhe per formen atipike (jo klasike) eshte 7.1 dite. Persa i perket rendeses klinike nuk ka ndonje dallim ndermjet dy formave.

M.q.s rritja e transaminazave eshte nje fenomen i shpeshte ne Mononukleozen Infektive kemi analizuar rastet me hepatit (me rritje te transaminazave) dhe i kemi krahasuar me rastet pa hepatit. 59 femije (53%) e rasteve shoqerohen me rritje te transaminazave, ne literature keto shifra jane me te larta sic e kemi shpjeguar dhe me siper shkojne deri 90-95%. Sipas Balfour rritja e transaminazave mund te quhet kuader normal i Mononukleozes dhe jo nderlikim i saj, nisur nga frekuenca e larte e gjetjes. Moshat me pikun e rasteve te hepatitit eshte 4-5vjec 17% e rasteve dhe 6-7vjec 15% e rasteve. Forma me hepatit i ka 10% te rasteve ne grupmoshen 0-2vjec, 43% te rasteve ne grupmoshen 2-6vjec dhe 47% te rasteve ne grupmoshen 6-14vjec.

N.q.s analizojme grupmoshat shohim se ne grupmoshen 0-2vjec 63% e rasteve jane pa hepatit dhe 37% e rasteve jane me hepatit; ne grupmoshen 2-6vjec 55% e rasteve jane pa hepatit dhe 45% e rasteve jane me hepatit; ne grupmoshen 6-14vjec 20% e rasteve jane pa hepatit dhe 80% e rasteve jane me hepatit. Moshja mesatare ne grupin me hepatit eshte 6.47vjec (2-13vjec), moshja mesatare ne grupin pa hepatit eshte 4.1vjec (0.8-9vjec), pas moshes 9vjec te gjitha rastet kane gene me hepatit. Nga ta dhenat e mesiperme shohim se hepatitis nga EBV eshte me karakteristik me rritjen e moshes. Dhe ne studime te tjera permendim ketu studimin e femijeve koreane te hospitalizuar me Moninukleoze Infektive botuar ne "Korean Journal of Pediatrics" eshte gjetur nje frekuence me e madhe e hepatitit nga EBV ne moshe me te rritur.

Temperatura ka qene simptoma me e shpeshte ne grupin me hepatit ne 95% te rasteve e ndjekur nga lodhja ne 24% te rasteve, te vjella ne 17%, dhimbje barku ne 10%, ikter ne 5% dhe diarre ne 3% te rasteve. Ne grupin pa hepatit temperature ka qene e pranishme ne 100% te rasteve, lodhja ne 17%, dhimbje barku ne 15% dhe diarre ne 8%. Ne grupin me hepatit numri me i madh i rasteve 63% kane pasur vlera te temperatures 38.5°C- 40°C dhe 23% kane pasur vlera te temperatures >40°C; ne grupin pa hepatit 50% e rasteve kane pasur vlera te temperatures 38.5°C- 40°C dhe 35% kane pasur vlera te temperatures >40°C, pra grupi pa hepatit ka pasur me shume raste me vlera ekstreme te temperatures. Mesatarja e diteve me temperature ne grupin me hepatit eshte 8.5 dite, ndersa mesatarja e diteve me temperature ne grupin pa hepatit eshte 7dite. Mesatarja e diteve te qendrimit ne spital per formen me hepatit eshte 7.56dite, ndersa mesatarja per grupin pa hepatit eshte 7.16 dite.

Nga analizimi i shenjave klinike ne grupin me dhe pa hepatit shohim keto rezultate: faringiti 78% ne grupim me hepatit, 75% ne grupin pa hepatit; faringiti eksudativ 46% ne te dyja grupet; limfadeniti cervikal 81% ne grupin me hepatit, 75% ne grupin pa hepatit; limfadeniti i gjeneralizuar 29% ne grupin me hepatit, 19% ne grupin pa hepatit; hepatomegalia 32% ne grupin me hepatit, 17% ne grupin pa hepatit; splenomegalia ne 46% ne grupin me hepatit, 25% ne grupin pa hepatit. Shohim se kuadri klinik eshte me i shprehur ne grupin me hepatit se ne grupin pa hepatit.

Ndryshimet ndermjet dy grupeve jane te vogla persa u takon vlerave te leukociteve: per vlera <10,000cell/ml 10% jane ne grupin me hepatit, 6% jane ne grupin pa hepatit; per vlera 10,000cell/ml- 20,000cell/ml 68% jane ne grupin me hepatit, 69% jane ne grupin pa hepatit; per vlera >20,000cell/ml 22% jane ne grupin me hepatit, 25% ne grupin pa hepatit. Mesatarja e leukociteve ne grupin me hepatit eshte 15,903cell/ml dhe mesatarja ne grupin pa hepatit eshte 17,175cell/ml.

Ndryshimet ndermjet dy grupeve persa u takon vlerave te limfociteve jane te ndjeshme dhe te rendesishme: per vlera <50% 10% jane ne grupin me hepatit, 21% jane ne grupin pa hepatit; per vlera 50%-60% 27% jane ne grupin me hepatit, 37% jane ne grupin pa hepatit; per vlera >60% 63% jane ne grupin me hepatit, 42% jane ne grupin pa hepatit. Mesatarja e limfociteve per grupin me hepatit eshte 62.16% dhe mesatarja ne grupin pa hepatit eshte 56%. Nga kjo analize arrijme ne perfundimin se kuadri klinik me i shprehur ne grupin me hepatit eshte rrjedhoje e limfocitozes me te shprehur ne kete grup.

M.q.s. limfadeniti eshte shenje klinike e rendesishme e semundjes kemi mare ne shqyrtim dy format e tij te paraqitjes limfadenitin cervikal dhe limfadenitin e gjeneralizuar. Limfadeniti cervikal u gjet ne 61 femije (57%) te rasteve, limfadeniti i gjeneralizuar u gjet ne 26 femije (24%) e rasteve. Limfadeniti cervikal e ka pikun e rasteve ne moshen 2-3vjec (23%) e rasteve. Limfadeniti i gjeneralizuar ka dy kulme ne moshen 1-2vjec dhe 7-8vjec me nga 19% te rasteve. Limfadeniti cervikal e ka numrin me te madh ne grupmoshen 2-6vjec 64% e rasteve, 9% ne moshen 0-2vjec dhe 27% ne grupmoshen 6-14vjec. Limfadeniti i gjeneralizuar e ka numrin me te madh te rasteve ne grupmoshen 6-14vjec 65%, 16% ne grupmoshen 2-6vjec dhe 19% ne grupmoshen 0-2vjec. Po ta shohim nga tjetër kendveshtrim grupmosha 0-2vjec 55% te rasteve e

ka limfadenit cervical dhe 45% limfadenit te gjeneralizuar; grupmosha 2-6vjec 91% te rasteve I ka limfadenit cervical dhe 9% limfadenit te gjeneralizuar; grupmosha 6-14vjec 52% te rasteve i ka limfadenit cervical dhe 48% limfadenit te gjeneralizuar. Mesatarja e moshes per limfadenitin cervical eshte 5.1vjec, ndersa mesatarja e moshes per limfadenitin e gjeneralizuar eshte 7.1vjec. Nga kjo analize arrijme ne perfundimin se limfadeniti cervical eshte karakteristike e moshave te vogla dhe limfadeniti i gjeneralizuar eshta karakteristike e moshave me te rritura.

Ne limfadenitin e gjeneralizuar verehet perqindje e larte e hepatosplenomegalise: hepatomegalia ne 62% te rasteve dhe splenomegalia ne 54% te rasteve. Ne limfadenitin cervical u gjet hepatomegali ne 12% te rasteve dhe splenomegali ne 32% te rasteve.

Ne vlerat e leukociteve nuk kishte ndonje ndryshim midis limfadenitit cervical dhe te gjeneralizuar dhe mesataret ishin te peraferta 16,654cell/ml per limfadenitin cervical dhe 16,450cell/ml per limfadenitin e gjeneralizuar.

Vihet re nje ndryshim midis vlerave te limfociteve: ne limfadenitin e gjeneralizuar 81% e rasteve kane vlere te limfociteve >60%, ne limfadenitin cervical 51% e rasteve kane vlere te limfociteve >60%. Mesatarja e limfociteveper limfadenitin e gjeneralizuar eshte 64%, mesatarja per limfadenitin cervical eshte 59%.

Interesante eshte dhe lidhja e limfadenitit me titrin e antitropave. Limfadeniti cervical e ka numrin me te madh te rasteve ne fazen akute dhe subacute d.m.th ne grupet IgM>IgG dhe IgM=IgG me 36% dhe 37% , dhe numrin me te vogel ne fazen e konvaleshences IgM<IgG 27%. Limfadeniti i gjeneralizuar e ka numrin me te vogel te rasteve ne fazen akute IgM>IgG 15% dhe me te larte ne fazen subakute dhe te konvaleshences IgM=IgG, IgM<IgG me nga 42% te rasteve.

Vlera e antitropave ka rendesi vetem per te diagnostikuar dhe percaktuar fazen e semundjes, nuk ka ndikim te klinika, ndryshimet ne klinike jane pasoje e faktoreve te tjere dhe jane karakteristike per nje faze te caktuar ta semundjes. IgM rritet qe ne fillim arrin pikun ne javen e dyte dhe fillon te bjere gradualisht ndersa semundja futet ne fazen e konvaleshences dhe zhduket ne muajin e dyte ose te trete. IgG mund te filloje te rritet qe ne javen e dyte arrin pikun muajin e dyte dhe te trete pastaj bie gradualisht por persiston gjithë jeten.

Ne kampionin tone prej 107 femijesh u gjenden te treja format me numer pak a shume te njejte. 34% te rasteve ne fazen e akute  $IgM > IgG$ , 35% te rasteve ne fazen subakute  $IgM = IgG$ , dhe 31% te rasteve ne fazen e konvaleshences  $IgM < IgG$ .

Ne krahasimin qe i beme tre fazave u vu re se shenjat klinike (temperature, faringit, faringit eksudativ, limfadenit cervikal, limfadenit i gjeneralizuar, hepatomegali) ishin ne numer lehtesisht me te ulet ne fazen akute (perjashtim beri vetem splenomegalia qe ishte e barabarte ne fazen akute me fazen e konvaleshences). Nuk u vu re ndonje diference midis vlerave te leukociteve ne te treja fazat. Ne vlerat e limfociteve u vu re nje numer me i madh te rasteve me vlera  $>60\%$  ne fazen e konvaleshences. Perqendrimi me i madh i vlerave te temperatures  $>40^{\circ}C$  u vu re ne fazen akute me 53% te rasteve te kesaj faze.

Nga analiza statistikore rezultoi se nuk ka asnje lidhje ndermjet  $IgM$  dhe  $IgG$  vlerat e tyre nuk ndikojne tek njera-tjetra, ky eshte nje rezultat i pritshem pasi antitruapat kane vetem vlere diagnostikuese per fazen e semundjes dhe ne studimin tone rastet jane ne te gjitha fazat e saj rrjedhimisht dhe vlerat e antitruapave kana larmishmeri.  $IgM$  dhe leukocitet kane nje lidhje te dobet midis tyre qe nuk eshte statistikisht e rendesishme.  $IgM$  dhe limfocitet kane nje lidhje jo shume te forte midis tyre dhe eshte statistikisht e rendesishme.

Ekzantema (rashi) u gjet ne 16 femije (15%); 12(75%) meshkuj dhe 4(25%) femra; 4(25%) raste ne grupmoshen 0-2vjec, 9(56%) raste ne grupmoshen 2-6 vjec dhe 3(19%) raste ne grupmoshen 6-14vjec. 8(50%) raste ishin ne fazen akute  $IgM > IgG$ , 4(25%) raste ne fazen subakute  $IgM = IgG$ , 4(25%) raste ne fazen e konvaleshences  $IgM < IgG$ . 13(81%) raste ishin nen mjekim me antibiotike dhe 3(19%) raste pa antibiotik. Antibiotiket u perdoren ne 54 raste nder te cilet 13(24%) shfaqen rash. Ne 53 raste nuk u perdoren antibiotike nder te cilet 3(6%) shfaqen rash. Ekzantema (rashi) i shfaqur gjate fazes acute te Mononukleozes Infektive eshte nje fenomen i njohur mire. Incidenca eshte ne menyre te ndjeshme me e larte te pacientet qe marin mjekim me antibiotik gjate fazes akute te semundjes. Mekanizmi i tij nuk eshte krejtesisht i kuptuar, mund te jete prej shkak te ndryshimeve qe i ben virusi sistemit imunitar ose prej alterimit te metabolizmit te barnave (42, 53, 162).

24 femije (23%) kishin semundje shoqeruese, nga te cilat: 13 bronkopneumoni, 5 otit media, 3 diarre akute, 2 infeksione urinare dhe i rinosinit.

## V. PERFUNDIME

- Mononukleozë Infektive e shkaktuar nga EBV ka një incidencë 1:1000 fëmijë të hospitalizuar, prek të gjitha grupmoshat por mbizotërore është mosha e frekuentimit të institucioneve të kujdesit ditor 2-6vjeç (53%).
- Shenjat kryesore klinike të infeksionit të fëmijet janë: temperatura 97%, limfadenit 79%, faringit 78%. Karakteristike është larmishmeria e paraqitjeve klinike, me forma atipike të cilat kanë klinike të ngjashme me infeksione të tjera virale të kësaj moshe. Forma tipike (klasike) e sëmundjes është me tepër karakteristike e moshave më të rritura.
- Komplikacione të sëmundjes janë: hepatiti nga EBV (53% e rasteve) me rritje të moderuar të transaminazave e cila është tranzitore dhe ulje e lehtë e trombociteve që gjithashtu është tranzitore (18% e rasteve).
- Prognoza e sëmundjes është e mirë, mesatarja e hospitalizimit është 7.3 ditë qëndrimi në spital.

## VI. REKOMANDIME

- Te konsiderohet larmia klinike e semundjes sipas formave dhe grupmoshave.
- Sugjerojme futjen e Mono test (ELISA rapid test) per diagnostikim te shpejt te EBV dhe rapid strep test per diagnose diferenciale me angina streptokoksike.



## VII. BIBLIOGRAFIA

1. **Alfieri, C., F. Ghibu, and J. H. Joncas.** 1984. Lytic, nontransforming Epstein-Barr virus (EBV) from a patient with chronic active EBV infection. *Can. Med. Assoc. J.*131:1249-1252. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
2. **Alfieri, C., et al.** 1996. Epstein-Barr virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's blood and oropharynx. *Blood*87:812-817. [[PubMed](#)]
3. **Ambinder, R. F., and L. Lin.** 2005. Mononucleosis in the laboratory. *J. Infect. Dis.*192:1503-1504. [[PubMed](#)]
4. **Amon, W., and P. J. Farrell.** 2005. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev. Med. Virol.*15:149-156. [[PubMed](#)]
5. **Auwaerter, P. G.** 1999. Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA*281:454-459. [[PubMed](#)]
6. **Auwaerter, P. G.** 2004. Infectious mononucleosis: return to play. *Clin. Sports Med.*23:485-497. [[PubMed](#)]
7. **Babcock, G. J., L. L. Decker, M. Volk, and D. A. Thorley-Lawson.** 1998. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*9:395-404. [[PubMed](#)]
8. **Baldanti, F., et al.** 2000. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. *J. Clin. Microbiol.*38:613-619. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
9. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
10. **Balfour, H. H., Jr.** 2007. Epstein-Barr virus vaccine for the prevention
11. **Balfour, H. H., Jr., et al.** 2007. A virologic pilot study of valacyclovir for infectious mononucleosis. *J. Clin. Virol.*39:16-21. [[PubMed](#)]
12. **Balfour, H. H., Jr., et al.** 2005. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.*192:1505-1512. [[PubMed](#)]
13. **Balfour, H. H., Jr., D. O. Schmeling, H. E. Vezina, C. M. Fietzer, and R. C. Brundage.** 2007. Clinical, viral and antibody kinetics during infectious

- mononucleosis, abstr. 742. Abstr. 45th Annu. Meet. Infect. Dis. Soc. Am., San Diego, CA.
14. **Balfour, H. H., Jr.** 1999. Antiviral drugs. *N. Engl. J. Med.*340:1255-1268. [[PubMed](#)]
  15. **Balfour, H. H., Jr., F. A. Forte, R. B. Simpson, and D. M. Zolov.** 1972. Penicillin-related exanthems in infectious mononucleosis identical to those associated with ampicillin. *Clin. Pediatr. (Philadelphia)*11:417-421. [[PubMed](#)]
  16. **Balfour HH, Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA.** Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013;207:80–88. doi: 10.1093/infdis/jis646. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
  17. **Balfour HH, Jr, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W.** Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis.* 2013;208:1286–1293. doi: 10.1093/infdis/jit321. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
  18. **Ballout, M., et al.** 2007. Real-time quantitative PCR for assessment of antiviral drug effects against Epstein-Barr virus replication and EBV late mRNA expression. *J. Virol. Methods*143:38-44. [[PubMed](#)]
  19. **Bennett. J. N.** 2015. Pediatrics Mononucleosis and Epstein Barr Virus Infection.
  20. **Bhaduri-McIntosh, S., and G. Miller.** 2006. Cells lytically infected with Epstein-Barr virus are detected and separable by immunoglobulins from EBV-seropositive individuals. *J. Virol. Methods*137:103-114. [[PubMed](#)]
  21. **Biglino, A., et al.** 1996. Serum cytokine profiles in acute primary HIV-1 infection and in infectious mononucleosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*78:61-69. [[PubMed](#)]
  22. **Blake, N., et al.** 1997. Human CD8+ T cell responses to EBV EBNA1: HLA class I presentation of the (Gly-Ala)-containing protein requires exogenous processing. *Immunity*7:791-802. [[PubMed](#)]
  23. **Bornkamm, G. W., and W. Hammerschmidt.** 2001. Molecular virology of Epstein-Barr virus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*356:437-459. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

24. **Borza, C. M., and L. M. Hutt-Fletcher.** 2002. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat. Med.*8:594-599. [[PubMed](#)]
25. **Bottino, C., et al.** 2001. NTB-A [correction of GNTB-A], a novel SH2D1A-associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J. Exp. Med.*194:235-246. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
26. **Buck, M., S. Cross, K. Krauer, N. Kienzle, and T. B. Sculley.** 1999. A-type and B-type Epstein-Barr virus differ in their ability to spontaneously enter the lytic cycle. *J. Gen. Virol.*80:441-445. [[PubMed](#)]
27. **Chang, R. S., D. F. Char, J. H. Jones, and S. B. Halstead.** 1979. Incidence of infectious mononucleosis at the Universities of California and Hawaii. *J. Infect. Dis.*140:479-486. [[PubMed](#)]
28. **Chesnokova, L. S., S. L. Nishimura, and L. M. Hutt-Fletcher.** 2009. Fusion of epithelial cells by Epstein-Barr virus proteins is triggered by binding of viral glycoproteins gHgL to integrins alphavbeta6 or alphavbeta8. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*106:20464-20469. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
29. **Coffey, A. J., et al.** 1998. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat. Genet.*20:129-135. [[PubMed](#)]
30. **Cohen, J. I.** 2009. Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr. Transplant.*13:393-396. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
31. **Corsi, M. M., M. Ruscica, D. Passoni, M. G. Scarmozzino, and E. Gulletta.** 2004. High Th1-type cytokine serum levels in patients with infectious mononucleosis. *Acta Virol.*48:263-266. [[PubMed](#)]
32. **Crawford, D. H., et al.** 2006. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin. Infect. Dis.*43:276-282. [[PubMed](#)]
33. **Dan, R., and R. S. Chang.** 1990. A prospective study of primary Epstein-Barr virus infections among university students in Hong Kong. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*42:380-385. [[PubMed](#)]

34. **de-The, G., et al.** 1975. Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study—a review. *IARC Sci. Publ.*1975:3-16. [[PubMed](#)]
35. **Downey, H., and C. A. McKinlay.** 1923. Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch. Intern. Med.*32:82-112.
36. **Ebrahimi, B., B. M. Dutia, D. G. Brownstein, and A. A. Nash.** 2001. Murine gammaherpesvirus-68 infection causes multi-organ fibrosis and alters leukocyte trafficking in interferon-gamma receptor knockout mice. *Am. J. Pathol.*158:2117-2125. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
37. **Eichner, E. R.** 1996. Infectious mononucleosis: recognizing the condition, ‘reactivating’ the patient. *Phys. Sportsmed.*24:49-54. [[PubMed](#)]
38. **Elion, G. B., et al.** 1977. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*74:5716-5720. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
39. **Elliott, S. L., et al.** 2008. Phase I trial of a CD8<sup>+</sup> T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J. Virol.*82:1448-1457. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
40. **Elstrom, R. L., et al.** 2006. Treatment of PTLTD with rituximab or chemotherapy. *Am. J. Transplant.*6:569-576. [[PubMed](#)]
41. **Epstein, M. A., and B. G. Achong.** 1973. The EB virus. *Annu. Rev. Microbiol.*27:413-436. [[PubMed](#)]
42. **Epstein, M. A., B. G. Achong, and Y. M. Barr.** 1964. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*:702-703. [[PubMed](#)]
43. **Evans, A. S.** 1978. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am. J. Med. Sci.*276:325-339. [[PubMed](#)]
44. **Fafi-Kremer, S., et al.** 2005. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.*191:985-989. [[PubMed](#)]
45. **Farrell, P. J.** 2005. Epstein-Barr virus genome, p. 263-287. *In* E. S. Robertson (ed.), *Epstein-Barr virus*. Caister Academic Press, Norfolk, England.
46. **Figueira-Silva, C. M., and F. E. Pereira.** 2004. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*37:409-412. [[PubMed](#)]

47. **Friedrichs, C., J. Neyts, G. Gaspar, E. De Clercq, and P. Wutzler.** 2004. Evaluation of antiviral activity against human herpesvirus 8 (HHV-8) and Epstein-Barr virus (EBV) by a quantitative real-time PCR assay. *Antiviral Res.*62:121-123. [[PubMed](#)]
48. **Gerber, P., J. H. Walsh, E. N. Rosenblum, and R. H. Purcell.** 1969. Association of EB-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lanceti*:593-595. [[PubMed](#)]
49. **Ginsburg, C. M., W. Henle, G. Henle, and C. A. Horwitz.** 1977. Infectious mononucleosis in children. Evaluation of Epstein-Barr virus-specific serological data. *JAMA*237:781-785. [[PubMed](#)]
50. **Goldberg, G. N., et al.** 1981. In utero Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis) infection. *JAMA*246:1579-1581. [[PubMed](#)]
51. **Gotoh, K., et al.** 2008. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.*46:1525-1534. [[PubMed](#)]
52. **Gratama, J. W., et al.** 1988. Eradication of Epstein-Barr virus by allogeneic bone marrow transplantation: implications for sites of viral latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*85:8693-8696. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
53. **Grotto, I., et al.** 2003. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol. Infect.*131:683-689. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
54. **Gulley, M. L.** 2001. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J. Mol. Diagn.*3:1-10. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
55. **Gulley, M. L., and W. Tang.** 2010. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin. Microbiol. Rev.*23:350-366. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
56. **Gustafson, E. A., A. C. Chillemi, D. R. Sage, and J. D. Fingerioth.** 1998. The Epstein-Barr virus thymidine kinase does not phosphorylate ganciclovir or acyclovir and demonstrates a narrow substrate specificity compared to the herpes simplex virus type 1 thymidine kinase. *Antimicrob. Agents Chemother.*42:2923-2931. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

57. **Hadinoto, V., et al.** 2008. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood*111:1420-1427. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
58. **Hallee, T. J., A. S. Evans, J. C. Niederman, C. M. Brooks, and H. Voegtly.** 1974. Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over four years. *Yale J. Biol. Med.*47:182-195. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
59. **Hanto, D. W., et al.** 1981. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res.*41:4253-4261. [[PubMed](#)]
60. **Haque, T., et al.** 2007. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood*110:1123-1131. [[PubMed](#)]
61. **Hayden, R. T., et al.** 2008. Multicenter comparison of different real-time PCR assays for quantitative detection of Epstein-Barr virus. *J. Clin. Microbiol.*46:157-163. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
62. **Henke, C. E., L. T. Kurland, and L. R. Elveback.** 1973. Infectious mononucleosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1969. *Am. J. Epidemiol.*98:483-490. [[PubMed](#)]
63. **Heslop, H. E., B. Savoldo, and C. M. Rooney.** 2004. Cellular therapy of Epstein-Barr-virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*17:401-413. [[PubMed](#)]
64. **Hess, R. D.** 2004. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J. Clin. Microbiol.*42:3381-3387. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
65. **Higgins, C. D., et al.** 2007. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *J. Infect. Dis.*195:474-482. [[PubMed](#)]
66. **Hislop, A. D., et al.** 2010. Impaired Epstein-Barr virus-specific CD8+ T-cell function in X-linked lymphoproliferative disease is restricted to SLAM family-positive B-cell targets. *Blood*116:3249-3257. [[PubMed](#)]

67. **Hislop, A. D., G. S. Taylor, D. Sauce, and A. B. Rickinson.** 2007. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu. Rev. Immunol.*25:587-617. [[PubMed](#)]
68. **Hoagland, R. J.** 1960. The clinical manifestations of infectious mononuc
69. **Hoagland, R. J.** 1955. The transmission of infectious mononucleosis. *Am. J. Med. Sci.*229:262-272. [[PubMed](#)]
70. **Hodson, E. M., et al.** 2005. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*365:2105-2115. [[PubMed](#)]
71. **Hoover, S. E., J. Kawada, W. Wilson, and J. I. Cohen.** 2008. Oropharyngeal shedding of Epstein-Barr virus in the absence of circulating B cells. *J. Infect. Dis.*198:318-323. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
72. **Hornef, M. W., H. J. Wagner, A. Kruse, and H. Kirchner.** 1995. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein-Barr virus infection in vivo. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*2:209-213. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
73. **Horwitz, C. A., et al.** 1981. Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis: report of 32 patients (aged 10-48 months). *Blood*57:933-938. [[PubMed](#)]
74. **Horwitz, C. A., et al.** 1983. Infectious mononucleosis in patients aged 40 to 72 years: report of 27 cases, including 3 without heterophil-antibody responses. *Medicine (Baltimore)*62:256-262. [[PubMed](#)]
75. **Horwitz, C. A., K. McClain, W. Henle, G. Henle, and S. J. Anderson.** 1983. Fatal illness in a 2-week-old infant: diagnosis by detection of Epstein-Barr virus genomes from a lymph node biopsy. *J. Pediatr.*103:752-755. [[PubMed](#)]
76. **Hudnall, S. D., T. Chen, P. Allison, S. K. Tyring, and A. Heath.** 2008. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction. *Transfusion*48:1180-1187. [[PubMed](#)]
77. **Humar, A., et al.** 2006. A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation*81:856-861. [[PubMed](#)]

78. **Israel, B. F., and S. C. Kenney.** 2005. EBV lytic infection, p. 571-611. *In* E. S. Robertson (ed.), Epstein-Barr virus. Caister Academic Press, Norfolk, England.
79. **Jenson, H. B.** 2000. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr. Opin. Pediatr.*12:263-268. [[PubMed](#)]
80. **Jones, J. F., et al.** 1988. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N. Engl. J. Med.*318:733-741. [[PubMed](#)]
81. **Juvonen, E., et al.** 2003. High incidence of PTLD after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. *Bone Marrow Transplant.*32:97-102. [[PubMed](#)]
82. **Kalil, A. C., J. Levitsky, E. Lyden, J. Stoner, and A. G. Freifeld.** 2005. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann. Intern. Med.*143:870-880. [[PubMed](#)]
83. **Kanegane, H., et al.** 1998. A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood*91:2085-2091. [[PubMed](#)]
84. **Kawa-Ha, K., et al.** 1989. CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J. Clin. Invest.*84:51-55. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
85. **Khanna, R., et al.** 1999. Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*96:10391-10396. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
86. **Kieff, E., et al.** 1982. The biology and chemistry of Epstein-Barr virus. *J. Infect. Dis.*146:506-517. [[PubMed](#)]
87. **Kieff, E., et al.** 1985. Biochemistry of latent Epstein-Barr virus infection and associated cell growth transformation. *IARC Sci. Publ.*1985:323-339. [[PubMed](#)]
88. **Kieff, E., and A. B. Rickinson.** 2007. Epstein-Barr virus and its replication, p. 2603-2654. *In* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. M. Martin, B.



- Roizman, and S. E. Straus (ed.), Fields virology, 5th ed., vol. II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
89. **Kikuta, H., et al.** 1988. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature*333:455-457. [[PubMed](#)]
  90. **Kimura, H.** 2006. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev. Med. Virol.*16:251-261. [[PubMed](#)]
  91. **Kimura, H., et al.** 2001. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*98:280-286. [[PubMed](#)]
  92. **Lanier, L. L.** 2008. Evolutionary struggles between NK cells and viruses. *Nat. Rev. Immunol.*8:259-268. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
  93. **Lankester, A. C., et al.** 2005. Allogeneic stem cell transplantation in X-linked lymphoproliferative disease: two cases in one family and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.*36:99-105. [[PubMed](#)]
  94. **Lee, K. S., S. D. Groshong, C. D. Cool, B. K. Kleinschmidt-DeMasters, and L. F. van Dyk.** 2009. Murine gammaherpesvirus 68 infection of IFN $\gamma$  unresponsive mice: a small animal model for gammaherpesvirus-associated B-cell lymphoproliferative disease. *Cancer Res.*69:5481-5489. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
  95. **Lehane, D. E.** 1970. A seroepidemiologic study of infectious mononucleosis. The development of EB virus antibody in a military population. *JAMA*212:2240-2242. [[PubMed](#)]
  96. **Lin, J. C.** 2003. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication in vitro. *Antiviral Res.*59:41-47. [[PubMed](#)]
  97. **Lin, J. C., M. C. Smith, and J. S. Pagano.** 1984. Prolonged inhibitory effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine against replication of Epstein-Barr virus. *J. Virol.*50:50-55. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
  98. **Linde, A., et al.** 1992. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein-Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Infect. Dis.*165:994-1000. [[PubMed](#)]

99. **Loren, A. W., D. L. Porter, E. A. Stadtmauer, and D. E. Tsai.** 2003. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant.*31:145-155. [[PubMed](#)]
100. **Luzuriaga, K., and J. L. Sullivan.** 2010. Infectious mononucleosis. *N. Engl. J. Med.*362:1993-2000. [[PubMed](#)]
101. **Maeda, A., et al.** 1999. Persistently high Epstein-Barr virus (EBV) loads in peripheral blood lymphocytes from patients with chronic active EBV infection. *J. Infect. Dis.*179:1012-1015. [[PubMed](#)]
102. **McKinlay, C. A.** 1935. Infectious mononucleosis. I. Clinical aspects. *JAMA*105:761-764.
103. **Meerbach, A., A. Holy, P. Wutzler, E. De Clercq, and J. Neyts.** 1998. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication. *Antiviral Chem. Chemother.*9:275-282. [[PubMed](#)]
104. **Meerbach, A., P. Wutzler, R. Hafer, F. Zintl, and B. Gruhn.** 2008. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *J. Med. Virol.*80:441-454. [[PubMed](#)]
105. **Meng, Q., et al.** 2010. The Epstein-Barr virus (EBV)-encoded protein kinase, EBV-PK, but not the thymidine kinase (EBV-TK), is required for ganciclovir and acyclovir inhibition of lytic viral production. *J. Virol.*84:4534-4542. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
106. **Moore, K. W., et al.** 1990. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRFI. *Science*248:1230-1234. [[PubMed](#)]
107. **Morra, M., et al.** 2001. X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu. Rev. Immunol.*19:657-682. [[PubMed](#)]
108. **Mosser, D. M., and X. Zhang.** 2008. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol. Rev.*226:205-218. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
109. **Munz, C., J. D. Lunemann, M. T. Getts, and S. D. Miller.** 2009. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat. Rev. Immunol.*9:246-258. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

110. **Munz, C., and A. Moormann.** 2008. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin. Cancer Biol.*18:381-387. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
111. **Nichols, K. E., et al.** 1998. Inactivating mutations in an SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*95:13765-13770. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
112. **Nichols, K. E., et al.** 2005. Regulation of NKT cell development by SAP, the protein defective in XLP. *Nat. Med.*11:340-345. [[PubMed](#)]
113. **Nystad, T. W., and H. Myrmel.** 2007. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J. Clin. Virol.*38:292-297. [[PubMed](#)]
114. **Ohshima, K., et al.** 2008. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol. Int.*58:209-217. [[PubMed](#)]
115. **Okano, M.** 2001. Epstein-Barr virus in patients with immunodeficiency disorders. *Biomed. Pharmacother.*55:353-361. [[PubMed](#)]
116. **Okano, M., et al.** 1991. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.*4:129-135. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
117. **Okano, M., G. M. Thiele, J. R. Davis, H. L. Grierson, and D. T. Purtilo.** 1988. Epstein-Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. *Clin. Microbiol. Rev.*1:300-312. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
118. **Parolini, S., et al.** 2000. X-linked lymphoproliferative disease. 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected cells. *J. Exp. Med.*192:337-346. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
119. **Patel, B. M.** 1967. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*40:910-911. [[PubMed](#)]
120. **Paul, J. R., and W. W. Bunnell.** 1932. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am. J. Med. Sci.*183:90-104.

121. **Paya, C. V., et al.** 1999. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*68:1517-1525. [[PubMed](#)]
122. **Pitetti, R. D., S. Laus, and R. M. Wadowsky.** 2003. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*22:736-739. [[PubMed](#)]
123. **Prabhu, A., M. Warwick, and A. Mathur.** 1996. Decreased levels of circulating IFN-alpha and increased sCD23 in patients with acute infectious mononucleosis. *Viral Immunol.*9:45-50. [[PubMed](#)]
124. **Preiksaitis, J. K., et al.** 2009. Interlaboratory comparison of Epstein-Barr virus viral load assays. *Am. J. Transplant.*9:269-279. [[PubMed](#)]
125. **Purtilo, D. T., et al.** 1977. Hematopathology and pathogenesis of the X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *Am. J. Med.*62:225-233. [[PubMed](#)]
126. **Putukian, M., et al.** 2008. Mononucleosis and athletic participation: an evidence-based subject review. *Clin. J. Sport Med.*18:309-315. [[PubMed](#)]
127. **Qi, H., J. L. Cannons, F. Klauschen, P. L. Schwartzberg, and R. N. Germain.** 2008. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature*455:764-769. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
128. **Rea, T. D., R. L. Ashley, J. E. Russo, and D. S. Buchwald.** 2002. A systematic study of Epstein-Barr virus serologic assays following acute infection. *Am. J. Clin. Pathol.*117:156-161. [[PubMed](#)]
129. **Rea, T. D., J. E. Russo, W. Katon, R. Ashley, and D. S. Buchwald.** 2001. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J. Am. Board Fam. Pract.*14:234-242. [[PubMed](#)]
130. **Rees, L., et al.** 2009. A phase I trial of Epstein-Barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation*88:1025-1029. [[PubMed](#)]
131. **Rickinson, A. B., and E. Kieff.** 2007. Epstein-Barr virus, p. 2655-2700. *In* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. M. Martin, B. Roizman, and S. E.

- Straus (ed.), Fields virology, 5th ed., vol. II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
132. **Rickinson, A. B., L. S. Young, and M. Rowe.** 1987. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J. Virol.*61:1310-1317. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
133. **Robinson, R. G.** 1988. Abdominal complications of infectious mononucleosis. *J. Am. Board Fam. Pract.*1:207-210. [[PubMed](#)]
134. **Romain, C. A., H. H. Balfour, Jr., H. E. Vezina, and C. J. Holman.** 2010. A method for evaluating antiviral drug susceptibility of Epstein-Barr virus. *Virus Adapt. Treat.*2:1-7.
135. **Rowe, D. T., S. Webber, E. M. Schauer, J. Reyes, and M. Green.** 2001. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in the prevention and management of post-transplant lymphoproliferative disease. *Transpl. Infect. Dis.*3:79-87. [[PubMed](#)]
136. **Sample, J., et al.** 1990. Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J. Virol.*64:4084-4092. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
137. **Savoie, A., C. Perpete, L. Carpentier, J. Joncas, and C. Alfieri.** 1994. Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood*83:2715-2722. [[PubMed](#)]
138. **Sayos, J., et al.** 1998. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature*395:462-469. [[PubMed](#)]
139. **Schiller, J. H., et al.** 1990. Biological and clinical effects of the combination of beta- and gamma-interferons administered as a 5-day continuous infusion. *Cancer Res.*50:4588-4594. [[PubMed](#)]
140. **Schuster, V., M. Herold, H. Wachter, and G. Reibnegger.** 1993. Serum concentrations of interferon gamma, interleukin-6 and neopterin in patients with infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases. *Infection*21:210-213. [[PubMed](#)]

141. **Shapiro, R. S., et al.** 1988. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood*71:1234-1243. [[PubMed](#)]
142. **Silins, S. L., et al.** 2001. Asymptomatic primary Epstein-Barr virus infection occurs in the absence of blood T-cell repertoire perturbations despite high levels of systemic viral load. *Blood*98:3739-3744. [[PubMed](#)]
143. **Smith, J. M., L. Corey, P. J. Healey, C. L. Davis, and R. A. McDonald.** 2007. Adolescents are more likely to develop posttransplant lymphoproliferative disorder after primary Epstein-Barr virus infection than younger renal transplant recipients. *Transplantation*83:1423-1428. [[PubMed](#)]
144. **Sokal, E. M., et al.** 2007. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J. Infect. Dis.*196:1749-1753. [[PubMed](#)]
145. **Speck, P., K. M. Haan, and R. Longnecker.** 2000. Epstein-Barr virus entry into cells. *Virology*277:1-5. [[PubMed](#)]
146. **Speck, S. H.** 2005. Regulation of EBV latency-associated gene expression, p. 403-427. *In* E. S. Robertson (ed.), Epstein-Barr virus. Caister Academic Press, Norfolk, England.
147. **Sprunt, T. P., and F. A. Evans.** 1920. Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). *Johns Hopkins Hosp. Bull.*31:410-417.
148. **Stevens, S. J., I. Pronk, and J. M. Middeldorp.** 2001. Toward standardization of Epstein-Barr virus DNA load monitoring: unfractionated whole blood as preferred clinical specimen. *J. Clin. Microbiol.*39:1211-1216. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
149. **Styczynski, J., H. Einsele, L. Gil, and P. Ljungman.** 2009. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl. Infect. Dis.*11:383-392. [[PubMed](#)]
150. **Sumaya, C. V., W. Henle, G. Henle, M. H. Smith, and D. LeBlanc.** 1975. Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community. *J. Infect. Dis.*131:403-408. [[PubMed](#)]

151. **Suzuki, K., et al.** 2004. Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int. J. Oncol.*24:1165-1174. [[PubMed](#)]
152. **Taga, H., K. Taga, F. Wang, J. Chretien, and G. Tosato.** 1995. Human and viral interleukin-10 in acute Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.*171:1347-1350. [[PubMed](#)]
153. **Takimoto, T., et al.** 1989. Differences in the ability of cells to fuse are mediated by strains of Epstein-Barr virus. *Laryngoscope*99:1075-1080. [[PubMed](#)]
154. **Thorley-Lawson, D. A., and A. Gross.** 2004. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N. Engl. J. Med.*350:1328-1337. [[PubMed](#)]
155. **Tsai, D. E., et al.** 2001. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*71:1076-1088. [[PubMed](#)]
156. **Tsurumi, T., M. Fujita, and A. Kudoh.** 2005. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev. Med. Virol.*15:3-15. [[PubMed](#)]
157. **Tugizov, S. M., J. W. Berline, and J. M. Palefsky.** 2003. Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells. *Nat. Med.*9:307-314. [[PubMed](#)]
158. **Van Esser, J. W., et al.** 2001. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*98:972-978. [[PubMed](#)]
159. **Wadowsky, R. M., S. Laus, M. Green, S. A. Webber, and D. Rowe.** 2003. Measurement of Epstein-Barr virus DNA loads in whole blood and plasma by TaqMan PCR and in peripheral blood lymphocytes by competitive PCR. *J. Clin. Microbiol.*41:5245-5249. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
160. **Wagner, H. J., et al.** 2001. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation*72:1012-1019. [[PubMed](#)]

161. **Weck, K. E., et al.** 1997. Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat. Med.*3:1346-1353. [[PubMed](#)]
162. **White, L. R., and P. S. Karofsky.** 1985. Review of the clinical manifestations, laboratory findings, and complications of infectious mononucleosis. *Wis. Med. J.*84:19-25. [[PubMed](#)]
163. **Williams, H., et al.** 2005. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells. *Br. J. Haematol.*129:266-274. [[PubMed](#)]
164. **Wingate, P. J., K. A. McAulay, I. C. Anthony, and D. H. Crawford.** 2009. Regulatory T cell activity in primary and persistent Epstein-Barr virus infection. *J. Med. Virol.*81:870-877. [[PubMed](#)]
165. **Wright-Browne, V., et al.** 1998. Serum cytokine levels in infectious mononucleosis at diagnosis and convalescence. *Leuk. Lymphoma*30:583-589. [[PubMed](#)]
166. **Xiao, J., J. M. Palefsky, R. Herrera, J. Berline, and S. M. Tugizov.** 2009. EBV BMRF-2 facilitates cell-to-cell spread of virus within polarized oral epithelial cells. *Virology*388:335-343. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
167. **Xiao, J., J. M. Palefsky, R. Herrera, and S. M. Tugizov.** 2007. Characterization of the Epstein-Barr virus glycoprotein BMRF-2. *Virology*359:382-396. [[PubMed](#)]
168. **Young, L. S., and A. B. Rickinson.** 2004. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer*4:757-768. [[PubMed](#)]
169. **Zacny, V. L., E. Gershburg, M. G. Davis, K. K. Biron, and J. S. Pagano.** 1999. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a benzimidazole l-riboside: novel antiviral mechanism of 5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-l-ribofuranosyl-1H-benzimidazole. *J. Virol.*73:7271-7277. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
170. **Zimber, U., et al.** 1986. Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus. *Virology*154:56-66. [[PubMed](#)]