

سرواپیدمیولوژی عفونت ویروس اپشتین بار در بین گروهی از دانشجویان بدون علامت دانشگاه آزاد اسلامی کازرون

داریوش طیبی^۱ دکتر مختار مختاری^۲ سپهر صالحی^۱ دکتر بهزاد محمدی^۴ محمدرضا ابراهیم‌پور^۴
^۱ مربی گروه زیست‌شناسی، ^۲ استادیار گروه فیزیولوژی، ^۳ استادیار گروه آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی، ^۴ مربی گروه آناتومی، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره دوم تابستان ۸۵ صفحات ۱۵۶-۱۵۱

چکیده

مقدمه: ویروس اپشتین بار (EBV) یک هرپس ویروس است که بیش از ۹۵٪ بالغین را در جهان آلوده کرده است. عفونت معمولاً بدون علامت می‌باشد. اما این ویروس با بیماریهای مختلفی نظیر منونوکلئوز عفونی، کارسینوم فاز و فائزکس، لنفوم بورکیت، مالتیل اسکروزیس و بیماریهای لنفوپرولفراتیو سلول و لنفومهای هوچکینی و غیره‌وچکینی در افراد با سیستم ایمنی ضعیف شده، خصوصاً گیرندگان پیوند در ارتباط است. هدف از این مطالعه بررسی سرواپیدمیولوژیک عفونت EBV در گروهی از دانشجویان بدون علامت دانشگاه آزاد اسلامی کازرون بوده است.

روش کار: در این مطالعه توصیفی، ۹۰ نفر از دانشجویان داوطلب بدون علامت بودند که همگی آنها در سنین بین ۲۵ - ۲۰ سال بودند و به طور تصادفی انتخاب شدند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک جمع‌آوری شد. سپس از این افراد ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و سرم آنها توسط سانتریفوژ جدا گردید. جهت تشخیص آنتی‌بادیهای هتروفلیل، بر روی سرم این افراد آزمایش *Monospot test* به روش هموگلوآگوتیناسیون به وسیله کیت مربوطه انجام شد. همچنین برای تعیین آنتی‌بادیهای *IgM* و *IgG* بر علیه کیسید ویروس (VCA) و *IgG* بر علیه آنتی‌ژنهای هسته‌ای (EBNA) و *Early Antigen (EA)*، آزمایش *ELISA* توسط کیت‌های مربوطه انجام گرفت و *OD* ها در 450mm قرائت گردید. در پایان نتایج مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: نتایج بدست آمده نشان می‌دهد، ۸۰ نفر (۸۸٪) از ۹۰ دانشجوی مورد مطالعه، دارای آنتی‌بادی بر علیه ویروس اپشتین بار بوده و آلودگی قبلی داشته‌اند. تست *VCA(IgG)*، *EBNA(IgG)* و *EA(IgG)* به ترتیب در ۷۹ نفر (۸۷٪)، ۸۰ نفر (۸۸٪) و ۲ نفر (۲٪) مثبت گردید. تست *VCA(IgM)* فقط نزد ۱ مورد (۱٪) و *Monospot test* در ۴ نفر (۴٪) مثبت بود. ۱۰ نفر (۱۱٪) نیز فاقد هر نوع آنتی‌بادی بر علیه EBV بودند. ضمناً تفاوت معنی‌داری بین دانشجویان مختلف از نظر جنسیت، رشته تحصیلی و محل سکونت و میزان آلودگی به ویروس مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: شیوع عفونت EBV در این پژوهش در دانشجویان مورد مطالعه، ۸۸٪ تعیین شد که به مقادیر بدست آمده در سایر مطالعات انجام شده در ایران و دیگر نقاط دنیا خصوصاً کشورهای در حال توسعه نزدیک است.

کلیدواژه‌ها: ویروس - الایزا - دانشجویان - ویروس هرپس ۴

نویسنده مسئول:

داریوش طیبی

گروه زیست‌شناسی - دانشگاه

آزاد اسلامی کازرون

کازرون - ایران

تلفن: +۹۸ ۷۲۱ ۲۲۳۰۵۰۶

پست الکترونیکی:

dtayyebi@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۴/۴/۲۶ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۱/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱۴

EBV دارای یک DNA دو رشته‌ای خطی بوده و

جزء خانواده Herpesviridae و زیر خانواده

ویروس اپشتین بار یا Epstein-Barrvirus (EBV)

در سال ۱۹۶۴ توسط Barr و Epstein شناسایی شد (۱).

به EBV حساس باقی می‌مانند. در کودکان عفونت اولیه EBV اغلب به شکل پنهان و بدون علائم بالینی است ولی در ۳۵ تا ۷۵ درصد نوجوانان و بالغین جوان این ویروس ایجاد منونوکلئوز عفونی می‌کند (۴).

تا سنین میانسالی حدود ۹۵ درصد جمعیت جهان بدون توجه به منطقه جغرافیایی محل زندگی‌شان به EBV آلوده می‌شوند (۴،۷). سیر عفونت به سطح اقتصادی و اجتماعی، منطقه جغرافیایی، زمینه‌های ژنتیکی و سن بیمار در اولین مواجهه با ویروس بستگی دارد (۳).

این ویروس با بیماریهایی همچون منونوکلئوز عفونی (IM)، لنفوم بورکیت، کارسینوم نازوفارنکس (NPC)، Oral hairy leukoplakia، مالتیل اسکروزیس (MS)، بدخیمی سلولهای دندریتیک فولیکولار یا Fdc ها (به علت داشتن CD21) و لنفومهای هوچکینی و غیر هوچکینی در ارتباط است (۱۳،۱۲،۱۱،۱۰،۹،۸،۷،۱). همچنین EBV در X-linked lympho proliferative syndrome، موارد نقص ایمنی و پیوند اعضا مجدداً فعال شده و فعالیت خارج از کنترل آن مشکلات متعددی ایجاد می‌نماید (۱۶-۱۴).

برای تشخیص سرولوژیک عفونت EBV تست‌های متعددی وجود دارد که از آن جمله Monospot test و تست‌های اختصاصی تر و حساس تر ELISA را می‌توان نام برد. در روش ELISA آنتی بادی‌های مختلف بر علیه کپسید ویروس (viral capsid antigen=VCA)، آنتی ژنهای اولیه (early antigen=EA) و آنتی ژنهای هسته‌ای (Epstein-Barr associated nuclear antigen=EBNA) مورد اندازه‌گیری قرار می‌گیرند (۱).

از زمان کشف EBV در سال ۱۹۶۴ تاکنون مطالعات سرواپیدمیولوژیک فراوانی در نقاط مختلف دنیا انجام شده است ولی در کشور ما این مطالعات محدود بوده و کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۴،۱۷). سن وقوع و شیوع عفونت EBV با شرایط بهداشتی و اقتصادی ارتباط تنگاتنگی دارد و خطر بالقوه این عفونت ویروسی در ایجاد بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو در کودکان و جوانان انکارناپذیر است، بطوریکه در کشور در حال توسعه‌ای

(Subfamily) Gamma herpesvirinae است که به آن Human herpes virus-4 (HHV-4) نیز می‌گویند (۲). تماس مستقیم دهانی و آلودگی از طریق بزاق مهمترین راههای انتقال EBV می‌باشند، گرچه آلودگی از طریق انتقال خون، پیوند اعضا و از راه جفت نیز امکان پذیر است (۱،۳). در جوامع غربی و در بالغین جوان ویروس غالباً از طریق بوسیدن منتقل می‌شود ولی در جوامع در حال توسعه انتقال EBV اغلب توسط انگشتان، اسباب بازی و سایر وسایل آلوده به بزاق انجام می‌پذیرد (۴).

EBV حدود ۱۸ ماه پس از منونوکلئوز عفونی در بزاق وجود دارد و در تمام طول عمر نیز به صورت متناوب در بزاق دیده می‌شود (۵). انسان تنها مخزن شناخته شده ویروس است و ۲۰-۱۵ درصد کسانی که قبلاً عفونت را کسب کرده‌اند ویروس را در بزاق خود ترشح می‌کنند، ولی در بزاق افراد مبتلا به ایدز و یا سایر نقایص ایمنی حضور ویروس دایمی می‌باشد (۵،۶). ویروس پس از ورود ابتدا سلول‌های ناحیه اوروفارینکس (Oropharynx) را آلوده می‌کند. سپس سلولهای B زیر مخاطی (submucosal B.cells) آلوده می‌شوند. سلولهای B مزبور شروع به تکثیر کرده و آنتی بادی‌های مختلفی از جمله اتوآنتی بادیها (Rheumatoid factor, IgM Anti-i, Cold agglutinins, Antinuclear antibodies,...) آنتی بادیهای هتروفیل (heterophil antibodies) را تولید می‌کنند (۱).

همانند سایر هرپس ویروس‌ها، EBV نیز می‌تواند به شکل نهفته (latent) باقی بماند و DNA خود را به صورت Episome در سلول B حفظ نماید. فعالیت مجدد (reactivity) بدون علامت شایع است که این مسئله می‌تواند منجر به انتقال ویروس به افراد سالم و آلودگی آنها گردد (۱). مطالعات سرواپیدمیولوژیک در مقیاس جهانی حاکی از انتشار وسیع EBV در مناطق و جوامع مختلف دنیا است و نشان می‌دهد که در کشورهای در حال توسعه اکثر کودکان تا سن ۶ سالگی به این ویروس آلوده می‌شوند و دارای آنتی بادی بر علیه آن می‌باشند، در حالی که در جوامع صنعتی بیش از ۵۰ درصد افراد تا سن بلوغ نسبت

همچون چین شیوع کارسینوم نازوفارنکس در سنین ۴۰-۲۰ سالگی را به فعالیت EBV نسبت می دهند (۴).
لذا با توجه به اهمیت موضوع، ما نیز بر آن شدیم تا میزان عفونت مزبور را در جمعیت جوان دانشجویی که از نقاط مختلف کشور می باشند، تعیین کنیم.

روش کار:

این مطالعه به صورت مقطعی انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه تعداد ۹۰ نفر از دانشجویان داوطلب بدون علامت دانشگاه آزاد اسلامی کازرون و از رشته های مختلف تحصیلی بودند که بطور تصادفی انتخاب شده بودند. در این مطالعه برای محاسبه حجم نمونه از فرمول $N = z^2 pq / d^2$ استفاده شد ($z=1/96, p=0/94, d=0/05$) و برای آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS استفاده گردید. ضمناً جهت برقراری ارتباط بین متغیرها از آزمون χ^2 بهره گیری شد.

این عده شامل ۴۹ نفر مرد (۵۴/۴٪) و ۴۱ نفر زن (۴۵/۶٪) بودند که همگی آنها در سنین بین ۲۵-۲۰ سال (میانگین سنی ۲۲/۸ سال) قرار داشتند. ابتدا پرسشنامه هایی شامل اطلاعات دموگرافیک نظیر نام و نام خانوادگی، سن، محل تولد، محل زندگی و رشته تحصیلی در بین داوطلبان توزیع شد. جزئیات کار برای افراد مذکور توضیح داده شد و رضایت آنها برای انجام آزمایش جلب گردید. پس از اخذ رضایت نامه، از آنان ۵ میلی لیتر خون گرفته شد. پس از جداسازی سرم توسط سانتریفوژ، بلافاصله روی سرم تازه آزمایش Monospot انجام گرفت (با استفاده از کیت شرکت Bionik، ایران) و باقی سرم ها تا زمان انجام آزمایش ELISA در ۲۰-درجه سانتی گراد فریز گردید.

پس از تکمیل نمونه گیری، آزمایش VCA(IgM)، EBNA(IgG) و EA(IgG) به روش ELISA (با استفاده از کیت DIA.PRO - ایتالیا) و دستگاه ELISA Reader Stat Fax 303 انجام گرفت.

در تست VCA(IgM) طبق دستور کیت cut-off محاسبه گردید. افرادی که OD آنها کمتر از cut-off

بود، به عنوان منفی و کسانی که OD آنها بین cut-off و cut off +20% بود به عنوان gray zone و کسانی که OD آنها بالاتر از حد بالای gray zone بود به عنوان مثبت تلقی شدند.

در تست VCA(IgG)، EBNA(IgG) و EA(IgG) با استفاده از کالیبراتورهای کیت و رسم منحنی مربوطه، نتایج بررسی شدند.

نتایج:

نتایج آزمایشات مختلف سرولوژیک در جدول های ۱ و ۲ و نمودارها آمده است.

بر اساس جنسیت، میزان شیوع در مردان (۸۹/۸٪) (۴۴ مورد مثبت از ۴۹ مورد کل) و در زنان (۸۷/۸٪) (۳۶ مورد مثبت از ۴۱ مورد) تعیین شد. ضمناً تفاوت معنی داری بین دانشجویان از لحاظ رشته تحصیلی و محل سکونت با میزان آلودگی به EBV مشاهده نشد.

لازم به ذکر است که در آزمایش VCA(IgM) تعداد ۵ نفر (۵/۶٪) در ناحیه gray zone قرار داشتند. ضمناً تعداد ۱۰ نفر (۱۱/۱٪) را نیز که فاقد هرگونه آنتی بادی بر علیه EBV بودند، می توان به عنوان افراد حساس (susceptible) به عفونت EBV در نظر گرفت.

جدول شماره ۱- پراکندگی نتایج تست های آزمایشگاهی

تست	موارد مثبت	درصد
Monospot	۴	۴/۴٪
VCA (IgM)	۱	۱/۱٪
VCA (IgG)	۷۹	۸۷/۸٪
EBNA (IgG)	۸۰	۸۸/۹٪
EA (IgG)	۲	۲/۲٪

VCA: Viral caspid antigen

EBNA: Epstein-Barr associated unclear antigen

EA: early antigen

جدول شماره ۲- شیوع به تفکیک استان محل زندگی

استان	فارس	خوزستان	تهران	بوشهر	اصفهان
تعداد کل	۵۷	۹	۹	۸	۷
تعداد موارد مثبت (درصد)	۵۱ (٪۸۹)	۸ (٪۸۹)	۸ (٪۸۹)	۷ (٪۸۷)	۶ (٪۸۶)

بحث و نتیجه‌گیری:

برای تشخیص سرولوژیک عفونت EBV آزمایش‌های متعددی وجود دارد، از جمله:

۱- Heterophil Agglutination یا Paul-Bunnelltest: آگلوتیناسیون گلبولهای قرمز گوسفند توسط سرم مبتلایان به EBV می باشد. آنتی بادی های هتروفیل در اوایل عفونت ظاهر می شوند و گاهی تا یک سال نیز باقی می ماند. بعدها Davidson در این تست تغییراتی داد و بر اختصاصیت (specificity) آن افزود (۱،۲).

۲- onospot test: شبیه تست paul-Bunnell است ولی از گلبولهای قرمز اسب استفاده می شود. این تست به علت حساسیت مناسب امروزه نیز کاربرد دارد (۱). این آزمایش مورد استفاده ما نیز قرار گرفت ولی نتایج آن با نتایج تست ELISA همخوانی نداشت و به نظر می رسد که تست مزبور فاقد حساسیت (sensitivity) و اختصاصیت (specificity) مناسب است.

۳- اندازه گیری آنتی بادی علیه آنتی ژنهای کپسید ویروس (VCA):

الف) VCA(IgM): معمولاً در عفونت اولیه یا حاد EBV دیده می شود. ۶-۱ هفته پس از ورود ویروس در سرم ظاهر می شود و در عرض ۶-۱ ماه ناپدید می گردد (۲). ما یک مورد مثبت در این آزمایش داشتیم (با OD ۰/۸۴ در مقایسه با OD منفی ۰/۳۶ و ۰/۶۱ cut off و gray zone بین ۰/۷۳-۰/۶۱) که معلوم شد شخص مزبور حدود یک سال قبل علائم شبیه منونوکلئوز عفونی داشته است که البته تشخیص داده نشده بود.

ب) CA(IgG): وجود آن نشان دهنده عفونت قبلی با EBV است و تا سالها در بدن باقی می ماند (۲).

۴- اندازه گیری آنتی بادی علیه آنتی ژنهای اولیه (EA): وجود آنها معمولاً بیانگر عفونت جدید با EBV است (۲).

۵- اندازه‌گیری آنتی‌بادی علیه آنتی ژنهای هسته‌ای ویروس (EBNA): آخرین آنتی بادهایی هستند که ظاهر می شوند. معمولاً در فاز حاد وجود ندارند و در دوران نقاهت (پس از ۱۲-۳ ماه) ظاهر می شوند و تا سالها باقی می مانند (۱،۲).

گرچه عفونت EBV در تمام جوامع انسانی دیده می‌شود، ولی سن عفونت اولیه در جوامع فقیر و پر جمعیت کمتر می باشد. در آفریقا، آسیای جنوب شرقی و آمریکای لاتین معمولاً ابتلاء در اوایل کودکی (تا سن ۵ سالگی) رخ می دهد و بدون علامت است و منونوکلئوز عفونی بندرت دیده می شود ولی در کشورهای توسعه یافته سن عفونت اولیه بالاتر است و وقوع منونوکلئوز عفونی بیشتر می باشد (۱۸).

معمولاً عفونت پس از ۱۰ سالگی و در بالغین جوان با علائم کلینیکی منونوکلئوز عفونی همراه است. اوایل پاییز و بهار دوره های شیوع بیشتر منونوکلئوز در دانشجویان دانشگاهها می باشد. در جوامع فقیر بیش از ۸۰٪ کودکان ۵ ساله سروپازیتیو هستند در حالی که در جوامع پیشرفته این مقدار ۵۰-۴۰ درصد است (۱).

در کشور چین حدود ۱۰۰٪ کودکان با محدوده سنی ۱۵-۱۰ سال دارای آنتی بادی ضد EBV می باشند و احتمالاً شیوع کار سینوم نازوفارینکس در سنین ۴۰-۲۰ سالگی در مناطق وسیعی از این کشور نیز به همین علت می باشد. این در حالی است که شیوع آنتی بادی ضد EBV در مردم عادی جوامع غربی تا ۳۰ سالگی به میزان ۹۰-۵۰ درصد گزارش شده است (۴).

در مطالعه مقایسه‌ای که در سال ۱۹۸۴ توسط آل‌بویه و همکاران بین کودکان ایرانی و آلمانی انجام شد، میزان موارد مثبت در کودکان ۵-۱ ساله ایرانی (به روش ایمونوفلورسنت) ۷۰٪ گزارش شده است (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری که توسط مدرس و همکاران در سال ۱۳۷۷ در شهر تهران و با آزمایش VCA(IgG) به روش ELISA انجام شد، مشخص گردید که سن وقوع عفونت در کودکان تهرانی پایین است و ۷۰٪ کودکان دختر و پسر تا سن ۶ سالگی به EBV آلوده می‌شوند. ایشان میزان عفونت را تا سن ۲۰ سالگی ۸۰٪

کلی حاکم است. لذا انجام مطالعات اپیدمیولوژیک می‌تواند در برنامه‌ریزی‌ها و سیاست‌گذاری‌های بهداشتی جامعه مورد استفاده قرار گیرد و توجه دوباره و بیش از پیش کادر بهداشتی و درمانی را جلب نماید.

لازم به ذکر است که با توجه به احتمال زیاد فعالیت مجدد (reactivation) ویروس در افراد آلوده و حضور متناوب ویروس در بزاق، شانس سرایت به افراد سرونکاتیو و ایجاد بیماری منونوکلئوز عفونی افزایش می‌یابد. این مسئله در مورد افراد مبتلا به ایدز و سایر نقایص ایمنی که حضور ویروس در بزاق آنها دایمی است، جدی‌تر می‌باشد. باید در نظر داشت که گاهی تفسیر نتایج آزمایشگاهی سخت و پیچیده است و بایستی توسط متخصصین آشنا با EBV و آزمایشات مربوطه که دسترسی به بیمار و تصویر کلینیکی کامل او دارند، انجام گیرد. مثلاً در گروهی از افراد نرمال و بدون علامت، آنتی بادی علیه early antigen برای سالها بعد از عفونت اولیه مثبت باقی می‌ماند (۶).

سیاسگذاری:

بدین وسیله از حوزه محترم معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی کازرون به خاطر حمایت بی‌دریغشان و جناب آقای دکتر عباس بهزاد بهبهانی دانشیار ویروس شناسی دانشکده پیراپزشکی شیراز که در تهیه مقاله از راهنمایی‌های ارزشمندشان استفاده نمودیم تشکر و قدردانی می‌نماییم. همچنین از خانم زهرا جعفرپور و آقایان علی اندرزی و محمدرضا حاتمی (دانشجویان میکروبیولوژی) و تکنیسین محترم آزمایشگاه ایمونولوژی، آقای اسماعیل سهرابی که در این پژوهش یاریمان کردند، تشکر می‌نماییم. ضمناً از تمام دانشجویان عزیزی که داوطلبانه در این مطالعه شرکت نمودند، صمیمانه سپاسگزاریم.

و تا سن ۴۰ سالگی بیش از ۹۰٪ گزارش کرده‌اند. در این مطالعه میزان شیوع آنتی بادی پس از سن ۱۵ سالگی در زنان و مردان تقریباً مشابه بوده است (۴).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ در برزیل روی ۲۸۳ نفر در سنین ۱-۲۱ سال انجام گرفت میزان موارد مثبت VCA(IgG) ۷۱٪ و EBNA(IgG) ۵۴٪ گزارش گردید. در این مطالعه مشخص شد که در خانواده‌هایی که از لحاظ درآمد اقتصادی و سطح تحصیلات مادران پایین هستند، میزان موارد مثبت VCA(IgG) بیشتر بوده و سن ابتلاء نیز پایین‌تر است (۱۸).

در مطالعه دیگری که در جنوب هند انجام گرفت، میزان آنتی بادی از کلاس IgG بر علیه کپسید ویروس (VCA-IgG) تا سن ۴ سالگی بیش از ۹۰٪ گزارش گردید (۱۹). در مطالعه مقایسه‌ای دیگری که بین هنگ کنگ و انگلستان صورت گرفت، مشخص شد که در هنگ کنگ میزان شیوع عفونت EBV بیشتر و سن ابتلاء کمتر می‌باشد، بطوریکه بیش از ۹۰٪ بچه‌های هنگ کنگی تا سن ۸ سالگی به EBV آلوده می‌شوند (۲۰).

در تحقیق دیگری که در سال ۲۰۰۳ در ترکیه انجام گرفت، میزان آنتی بادی از کلاس IgG بر علیه کپسید ویروس (VCA-IgG) ۹۹/۴٪ گزارش گردید و مشخص شد که ارتباط معنی داری بین سطح VCA-IgG و سن، سطح درآمد و زندگی در خانوارهای پرجمعیت وجود دارد ولی با جنسیت ارتباط معنی داری مشاهده نگردید (۲۱).

در تحقیق ما نیز میزان عفونت در سنین ۲۵-۲۰ سالگی (متوسط ۲۲/۸ سال) ۸۸/۹٪ گزارش شد و بین زنان و مردان و مناطق جغرافیایی مختلف محل زندگی آنها تفاوت معنی داری مشاهده نگردید. بنابراین نتایج مذکور با نتایج حاصله در سایر کشورهای در حال توسعه همخوانی دارد.

بی‌شک برای پیشگیری و کاهش میزان بیماریهای مختلف در جامعه و ارتقای سطح بهداشت عمومی، شناخت عوامل ایجادکننده بیماری‌ها و درک اهمیت هر یک از آنها به عنوان نخستین گام عملی مطرح می‌باشد. در مورد EBV و بیماریهای متعددی که توسط این ویروس ایجاد می‌شود نیز این اصل

References

منابع

- Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. New York: W.B. Saunders Co; 2001.

2. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Talaro KP, Talaro A. Foundations in microbiology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
4. مدرس، شهرزاد. عفونت ویروس ایشیتین بار (EBV) در کودکان و بالغین در شهر تهران. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران. ۱۳۷۷. شماره ۳. ص ۱۸۳ - ۱۷۹.
5. Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, Pearsall N, Nester MT. Microbiology: A human perspective, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
6. Sairenji T, Reiser PS, Spiro RC, Humphreys RE. Decreased expression of early antigens in P3HR-1-EBV superinfected Raji cell cultured in EBV-seropositive human sera. *Yonag Acta Medica*. 1996;39:99-107.
7. Morshed K, Polz-Dacewicz M, Szymanski M, Ziaja M, Golabek W. Epstein-Barr virus antibodies in blood serum of patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol*. 2002;56(1):45-48.
8. Pickard A, Chen CJ, Diehl SR, Liu MY, Cheng YJ, Hsu WL, Sun B, et al. Epstein-Barr virus swroreactivity among unaffected individuals within high-risk nasopharyngeal carcinoma families in Taiwan. *Int J Cancer*. 2004;111(1):117-123.
9. Myhr KM, Riise T, Barrett-Conor E, Myrmel H, Vedeler Gronning M, et al. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpes viruses in multiple sclerosis: A population based case-control study from Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:539-542.
10. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernan MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: A prospective study. *JAMA*. 2001;286:3083-3088.
11. Sandlund JT, Gorban ZI, Berard CW, Sixbey J, Razzouk B, Talalayev AG, et al. Large proportion of Epstein-Barr virus-associated small noncleaved cell lymphomas among children with Non-Hodgkin's lymphoma at a single institution in Moscow, Russia. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(5):523-525.
12. Vasef MA, Ubaidaf MA, Khalidi HS, Almasri NM, Al-Abbadi M, Annab HZ. Association between Epstein-Barr virus and classic Hodgkin lymphoma in Jordan: a comparative study with Epstein-Barr virus-associated Hodgkin lymphoma in North Amerian. *Sotuth Med J*. 2004;97(3):273-277.
13. Lindhout E, Lakeman A, Mevissen ML, deGroot C. Functionally active Epstein-Barr virus-transformed follicular dendritic cell-like cell lines. *J Exp Med*. 1994;179(4):1173-1184.
14. Okano M, Gross T. A review of Epstein-Barr virus infection in patients with immunodeficiency disorders. *Am J Med Sci*. 2000;319(6):392-396.
15. Holmes R. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):442-444.
16. Shimasaki N, Mori T, Shimada H, Sugita M, Higuchi M, Mukai M, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after a cord blood stem cell transplantation presenting with pulmonary nodules. *J Pediat Hematol Oncol*. 2004;26(2):124-127.
17. Alebouyeh M, Peller P, Goetz O, Ameri MA. Comparative study of the prevalence of Epstein-Barr virus infections in Iran and Germany. *Montasschr Kindereilkd*. 1984;132(11):850-851.
18. Figueira-Silva CM, Pereira FE. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, state of Espirito santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(5):409-412.
19. Venkitaraman AR, Seigneurin JM, Lenoir GM, John TJ. Infections due to the human herpesvirus in Southern India: a seroepidemiological survey. *Int J Epidemiol*. 1986;15(4):561-566.
20. Kangro HO, Osman HK, Lau YL, Healt RB, Yeung CY, Ng MH. Seroprevalence of antibodies to human herpesvirus in England and Hongking. *J Med Virol*. 1994;43(1):91-96.
21. Ozkan A, Kilic SS, Kalkan A, Ozden M, Demirdag K, Ozdarendeli A. Seropositivity of Epstein-Barr virus in Eastern Anatolian region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003;21(1):49-53.