

بررسی تیتراژ آنتی بادی ضد ویروس ابشتاین بار در بیماران مبتلا به لنفوم

هوچکین و مقایسه آن با افراد غیر مبتلا

دکتر شکوه تقی پورظهير^۱، دکتر سید محمد رضا مرتضوی زاده^۲

چکیده

مقدمه: لنفوم هوچکین یک بدخیمی منحصر به فرد با علت ناشناخته می باشد و درمان و پیش آگهی بیماری تا حد زیادی به تشخیص سریع آن بستگی دارد. از تئوریهای مطرح در مورد علت این بیماری، عفونت ویروس ابشتاین بار و فعال بودن آن در بدن افراد مبتلا می باشد.

روش بررسی: این مطالعه با هدف تعیین نوع و تیتراژ آنتی بادهای ضد ویروس ابشتاین بار Anti VCA IgM & IgG در مبتلایان به لنفوم هوچکین در مقایسه با جمعیت عادی و رابطه آن با سن، جنس و زیر گروه هوچکین بصورت مورد - شاهد انجام شد. براین اساس یک گروه شامل ۵۰ نفر از مبتلایان به لنفوم هوچکین و یک گروه شامل ۵۰ نفر از مردم عادی با سن و جنس مشابه مورد مطالعه قرار گرفتند و نمونه سرم آنها از نظر مثبت یا منفی بودن و تیتراژ IgG و IgM ضد Anti VCA بررسی شد.

نتایج: در مقایسه گروه مورد با شاهد اختلاف معنی داری بین میانگین تیتراژ IgM بر حسب سن دیده نشد. در مقایسه بین دو گروه هم از این نظر اختلاف معنی داری وجود نداشت و اکثر افراد اعم از مبتلا و غیر مبتلا به هوچکین از لحاظ IgM منفی بودند. در مورد IgG هر چند که از لحاظ مثبت یا منفی بودن تفاوت معنی داری بین مبتلایان به هوچکین و گروه شاهد وجود نداشت و اکثریت افراد (۹۲٪) هر دو گروه IgG مثبت بودند ولی میانگین تیتراژ IgG در گروه مورد، ۲/۷۸ mmol/lit و در گروه شاهد ۱/۵۰ mmol/lit گزارش شد و اختلاف بین دو گروه قابل توجه و از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0.001$).

نتیجه گیری: بالا بودن تیتراژ Anti VCA IgG در بین مبتلایان به هوچکین در مقایسه با افراد عادی می تواند بیانگر فعالیت بیش از حد ویروس ابشتاین بار در مبتلایان به هوچکین و نقش آن در ایجاد بیماری و یا فعال شدن آن پس از ابتلای به بیماری باشد.

واژه های کلیدی: لنفوم هوچکین، ویروس ابشتاین بار، آنتی ژن کسپید ویروسی

مقدمه

لنفوم هوچکین یک بدخیمی لنفو پرولیفراتیو با علت ناشناخته است که تقریباً ۱٪ بدخیمی های جدیداً تشخیص

داده شده در ایالات متحده را تشکیل می دهد^(۱). این بیماری به عنوان اولین نئوپلاسم قابل درمان شناخته شده است آن چنان که نام آن از لنفوم هوچکین به بیماری هوچکین تغییر یافته است. اگر چه این بیماری ممکن است کل سیستم لنفاوی را درگیر کند ولی الگوی تظاهر و گسترش آن معمولاً قابل پیش بینی است. این بیماری از قابلیت درمان بالایی برخوردار است^(۲).

۱- استادیار گروه پاتولوژی

۲- استادیار گروه داخلی - فوق تخصص خون و اتکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

ابزار تحقیق شامل: ۱- دستگاه Elisa. ۲- کیت مخصوص بررسی آنتی‌بادی ضد ویروس ابشتاین بار (Anti VCA- IgM و IgG-) با مارک شرکت Randox که بر اساس مشخصات این کیت، تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از ۰/۹ mmol/lit به عنوان منفی، تیتراژ ۱/۱ mmol/lit - ۰/۹ به عنوان مشکوک و تیتراژ بیش از ۱/۱ mmol/lit به عنوان مثبت تلقی می‌شود. از لوله‌های یک بار مصرف درب‌دار جهت نگهداری سرم بیماران در شرایط مطلوب (دمای ۸° - ۰) و ارسال برای آزمایش استفاده گردید.

نتایج

در این تحقیق ۵۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که حداقل سن آنها ۶ سال و حداکثر ۸۸ سال و میانگین سنی گروه مورد بررسی ۳۳/۸۲ سال با انحراف استاندارد ۱۷/۹۶ بود. از لحاظ توزیع جنسی در گروه ۵۰ نفره مورد مطالعه ۳۲ نفر (۶۴٪) مرد و ۱۸ نفر (۳۶٪) زن و از لحاظ فراوانی انواع زیر گروه‌های لنفوم هوچکین از ۵۰ نفر، ۱۳ نفر (۲۶٪) مبتلا به ندولر اسکروز، ۲۶ نفر (۵۲٪) مبتلا به نوع مختلط سلولی، ۸ نفر (۱۶٪) مبتلا به نوع با غلبه لنفوسیت و ۳ نفر (۶٪) مبتلا به نوع Lymphocyte Depletion یا کاهش لنفوسیت بودند.

از لحاظ وضعیت درمانی گروه مورد به هنگام مطالعه ۲۱ نفر (۴۲٪) تحت درمان قرار داشتند، ۲۸ نفر (۵۶٪) دوره درمانی خود را طی کرده بودند و تنها ۱ نفر (۲٪) هنوز تحت درمان قرار نگرفته بود در مورد مدت ابتلا (از زمان تشخیص اولیه تا زمان مطالعه) کمترین میزان ۳ ماه و بیشترین آن ۱۶۸ ماه با میانگین ۳۲/۱۸ ماه بوده است. در مقایسه تیتراژ IgM در دو گروه، میانگین تیتراژ IgM در گروه مورد ۰/۶۱ mmol/lit و گروه شاهد برابر با ۰/۶۳ mmol/lit بود.

- از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی، مشکوک یا مثبت IgM، در گروه مورد ۴۳ نفر (۸۶٪) منفی و ۷ نفر (۱۴٪) مشکوک و در گروه شاهد ۴۵ نفر (۹۰٪) منفی و ۵ نفر (۱۰٪) مشکوک بودند. در هیچ کدام از دو گروه مورد مثبتی یافت نشد. - در مقایسه تیتراژ IgM در دو گروه مورد و شاهد بر حسب جنس، در گروه مورد از مجموع ۵۰ بیمار ۳۲ نفر (۶۴٪) مرد با

از جمله تئوریهای مطرح درباره علت آن عفونت با ویروس ابشتاین بار است که با انجام آزمایشات سرولوژی جهت تعیین وجود آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژنهای متعدد این ویروس و با استفاده از تکنیک‌های PCR و اثبات وجود ژنوم ویروس در سلولهای بافت در گیر می‌توان فعالیت این ویروس را نشان داد، از آنجا که تشخیص قطعی بیماری هوچکین با استفاده از آزمایش پاتولوژی از نمونه بیوپسی گرفته شده از غدد لنفاوی در گیر مسجل می‌شود^(۳). بر این اساس شاید بتوان با اثبات وجود تیتراژهای بالای آنتی‌بادی ضد ویروس ابشتاین بار در بیمارانی که تشخیص لنفوم هوچکین در آنها مسجل شده، زمینه‌ای را برای تحقیقات بعدی فراهم نمود.

روش بررسی

این تحقیق از نوع تحلیلی و به روش مورد - شاهدهی (Case - Control) انجام شده است. ۵۰ نفر بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین به عنوان گروه مورد و ۵۰ نفر از جمعیت عادی جامعه با همان شرایط سنی و جنسی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. نمونه‌های مورد از بیماران هوچکین مراجعه کننده به بیمارستان و مطب‌های خصوصی که پرونده‌های آنان در دسترس بود انتخاب شدند. سپس متناسب با جنس و سن بیماران گروه مورد، از بین جمعیت عادی غیر مبتلا به هوچکین نمونه‌های گروه شاهد انتخاب گردید.

جهت تعیین نوع و تیتراژ آنتی‌بادیهای ضد ویروس ابشتاین بار Anti EBV IgM, IgG، ۵ سی سی خون از بیماران گرفته و سرم آن در آزمایشگاه جدا شده و پس از ریختن در ظرف یکبار مصرف درب دار و در دمای مناسب (۸° - ۰) به آزمایشگاه ارسال شد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات بوسیله رایانه و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS صورت گرفت و از آزمونهای آماری Chi-Square و ANOVA Test و Fisher, Exact استفاده گردید و سطح اعتماد ۰/۰۵ < P به عنوان معنی‌دار تلقی گردید.

از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی، مشکوک یا مثبت IgM در زیر گروههای لنفوم هوچکین با توجه به تیتراژ آن، در زیر گروه اسکروزندولر (NS) از مجموع ۱۳ نفر، ۹ نفر (۶۹/۲٪) منفی ۴ نفر (۳۰/۸٪) مشکوک، در زیر گروه مختلط سلولی (MC) از مجموع ۲۶ نفر ۲۳ نفر (۸۸/۵٪) منفی و ۳ نفر (۱۱/۵٪) مشکوک، در زیر گروه با غلبه لنفوسیت (LP) در ۸ نفر (۱۰۰٪) منفی و در زیر گروه با کاهش لنفوسیت (LP) هر ۳ نفر (۱۰۰٪) منفی بودند. - در مقایسه تیتراژ IgG بر حسب زیر گروه لنفوم هوچکین، میانگین تیتراژ IgG در زیر گروه اسکروزندولر (NS) ۲/۸۷ mmol/lit، زیر گروه مختلط سلولی (MC) ۲/۷۷ mmol/lit، زیر گروه با غلبه لنفوسیت (LD) ۲/۵۰ mmol/lit و در زیر گروه با کاهش لنفوسیت (LD) ۳/۲۳ mmol/lit بود.

- از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی، مشکوک یا مثبت IgG در زیر گروههای هوچکین با توجه به تیتراژ آن، در زیر گروه اسکروزندولر (NS) از مجموع ۱۳ نفر، ۱ نفر (۷/۷٪) مشکوک و ۱۲ نفر (۹۲/۳٪) مثبت، در زیر گروه مختلط سلولی (MS) از مجموع ۲۶ نفر، ۲ نفر (۷/۷٪) منفی ۱ نفر (۳/۸٪) مشکوک و ۲۳ نفر (۸۸/۵٪) منفی و ۳ نفر (۱۱/۵٪) مشکوک، در زیر گروه با غلبه لنفوسیت (LP) هر ۸ نفر (۱۰۰٪) منفی و در زیر گروه با کاهش لنفوسیت (LD) هر ۳ نفر (۱۰۰٪) منفی بودند.

میانگین IgM، ۰/۶۱ mmol/lit و ۱۸ نفر (۳۶٪) زن با میانگین ۰/۶۰ IgM mmol/lit و در گروه شاهد با الگوی توزیع جنسی مشابه، میانگین IgM در مردان ۰/۶۱ mmol/lit و در زنان ۰/۶۷ mmol/lit بود. بنابراین تفاوت قابل توجهی نداشته و از لحاظ آمار معنی دار نمی باشند.

- در مقایسه تیتراژ IgG بر حسب سن در دو گروه، میانگین تیتراژ IgG در گروه مورد ۲/۷۸ mmol/lit و در گروه شاهد برابر با ۱/۵۰ mmol/lit بود که از نظر آماری معنی دار می باشد (جدول ۱).

- در مقایسه تیتراژ IgG در دو گروه مورد و شاهد بر حسب جنس، در گروه مورد از مجموع ۵۰ بیمار ۳۲ نفر (۶۴٪) مرد با میانگین IgG ۲/۹۷ mmol/lit و ۱۸ نفر زن (۳۶٪) با میانگین ۲/۴۴ mmol/lit و در گروه شاهد با الگوی توزیع جنسی مشابه، میانگین IgG در مردان ۱/۵۰ mmol/lit و در زنان ۱/۴۹ mmol/lit بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است (p=0.001). (جدول ۲)

- در مقایسه تیتراژ IgM بر حسب زیر گروه لنفوم هوچکین، میانگین IgM در زیر گروه اسکروزندولر (NS) ۰/۶۲ mmol/lit، زیر گروه مختلط سلولی (MC) ۰/۶۳ mmol/lit، زیر گروه با غلبه لنفوسیت (LP) ۰/۵۱ mmol/lit و در زیر گروه با کاهش لنفوسیت (LD) ۰/۶۶ mmol/lit بود.

جدول ۱: میانگین تیتراژ IgG بر حسب سن در دو گروه مورد و شاهد

بارامترهای تیتراژ IgG سن (سال)	تعداد	درصد	میانگین (mmol/lit)	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
گروه مورد						
۶-۲۹	۲۴	۴۸	۲/۶۵	٪۹۲	۰/۷	۵
۳۰-۸۸	۲۶	۵۲	۲/۹۱	٪۸۹	۰/۸	۴/۶
مجموع	۵۰	۱۰۰	۲/۷۸	٪۹۰	۰/۷	۵
گروه شاهد						
۶-۲۹	۲۴	۴۸	۱/۳۲	٪۲۷	۰/۸	۱/۹
۳۰-۸۸	۲۶	۵۲	۱/۶۷	٪۲۸	۱/۲	۲/۳
مجموع	۵۰	۱۰۰	۱/۵۰	٪۳۳	۰/۸	۲/۳

ANOVA TEST (P = 0.001)

جدول ۲: میانگین تیتراژ IgG بر حسب جنس در دو گروه مورد و شاهد

حد اکثر	حداقل	انحراف معیار	میانگین (mmol/lit)	درصد	تعداد	پارامترهای تیتراژ IgG	
						جنس	گروه
۵	۰/۸	%۹۳	۲/۹۷	۶۴	۳۲	مرد	گروه مورد
						زن	گروه مورد
						مجموع	گروه مورد
۳/۹	۰/۷	%۷۶	۲/۴۴	۳۶	۱۸	مرد	گروه شاهد
						زن	گروه شاهد
						مجموع	گروه شاهد

ANOVA TEST (p = 0.001)

تفاوت میانگین تیتراژ IgG بین گروه مورد و شاهد بوسیله آزمون ANOVA آزمون گردیده و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است (p=0.001).

بحث

بود که از لحاظ آماری اختلاف بین این دو معنی دار است (p=0.001).

بر اساس مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۶ در دانشگاه هاروارد صورت گرفت ریسک ابتلا به هوچکین در بیمارانی که سطوح بالاتری از انتظار Anit VCA IgG داشتند ۲/۶ برابر افراد عادی بود در حالی که تیتراژ IgM VCA Anit در این بیماران پایین بود^(۵). با توجه به نتایج آماری این تحقیق مشخص می‌شود که بین مبتلایان به لنفوم هوچکین با افراد عادی از لحاظ مثبت یا منفی بودن Anit VCA IgG تفاوتی وجود ندارد ولی تفاوت تیتراژ این آنتی‌بادی در بین گروه قابل توجه است. با توجه به اینکه Anti VCA IgG بر خلاف IgM پس از عفونت با ویروس ابشتاین بار شروع به افزایش می‌کند و تا آخر عمر بالا باقی می‌ماند. با نظر به اختلاف قابل توجه بدست آمده در میانگین تیتراژ IgG در مبتلایان به لنفوم هوچکین و افراد عادی می‌تواند نظریه را مطرح کرد:

در این مطالعه میزان تیتراژ IgM و Anti VCA IgG در ۵۰ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین به عنوان مورد و ۵۰ نفر افراد سالم به عنوان شاهد اندازه‌گیری گردید.

بر اساس نتایج بدست آمده از نظر میانگین IgM هیچ اختلاف معنی داری بین دو محدوده سنی در گروه مورد و شاهد دیده نشد. میانگین کلی تیتراژ IgM در گروه مورد ۰/۶۱ mmol/lit و در گروه شاهد ۰/۶۳ mmol/lit بود که از نظر آماری هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت. در مطالعه مشابهی که توسط Lange و همکارانش در سال ۱۹۸۷ روی بیماران هوچکین انجام داد در هیچ زمان از مدت مطالعه Anit VCA IgM از سرم بیماران قابل جداسازی نبود^(۴). از لحاظ میانگین تیتراژ IgG در هر یک از دو گروه مورد و شاهد هیچ اختلاف معنی داری بین دو محدوده سنی یافت نشد، اما در مقایسه با محدوده‌های سنی مشابه بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت قابل توجهی وجود داشت. میانگین کلی تیتراژ IgG در گروه مورد ۲/۷۸ mmol/lit و در گروه شاهد ۱/۵۰ mmol/lit

در یک مطالعه انجام شده در اسپانیا با استفاده از تکنیک‌های ایمنوهیستوکیماکال مبنی بر یافتن آنتی‌بادی در بافت‌های درگیر نیز تفاوتی بین جنس در گروه مورد مشاهده نشده بود^(۱۰). در مورد میانگین IgG هر چند بیشترین میزان در افراد زیر گروه با کاهش لنفوسیت و کمترین میزان در زیر گروه با غلبه لنفوسیت دیده شد ولی از لحاظ آماری تفاوت قابل توجهی بین چهار زیر گروه لنفوم هوچکین دیده نشد ($p=0/05$). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۷۵ توسط Rocchi و همکارانش صورت گرفت در بین انواع زیر گروه‌ها، افراد زیر گروه با کاهش لنفوسیت تیرهای آنتی‌بادی بالاتری داشتند، در حالی که افراد زیر گروه با غلبه لنفوسیتی تیرهای پایین‌تری را نشان می‌دادند^(۱۰) که این نتایج با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش (عدم وجود اختلاف معنی دار از لحاظ منفی یا مثبت بودن آنتی‌بادی‌ها بر اساس تعاریف انجام شده) مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی‌ها نمی‌تواند به عنوان عامل پیش‌بینی کننده پروگنوز بیماران لنفوم هوچکین مطرح گردد. علی‌رغم این نتیجه با توجه به وجود اختلاف معنی دار از نظر تیتراژ دو گروه (مورد - شاهد) و بالاتر بودن تیتراژ Anti VCA IgG بیماران نسبت به گروه شاهد می‌توان از سطح تیتراژ این آنتی‌بادی‌ها به عنوان عامل پیش‌بینی کننده استفاده نمود.

پیشنهادها

بررسی تیتراژ آنتی‌بادی‌های ضد ویروس ابشتاین بار در افراد با لنفادنوپاتی یا سایر علائم بالینی پیشنهاد کننده بیماری هوچکین جهت تقویت تشخیص بالینی اولیه.

تعیین نوع و تیتراژ آنتی‌بادیهای ضد ویروس ابشتاین بار در افرادی که سابقه عفونت با EBV (از جمله منونوکلئوز عفونی) را ذکر می‌کنند.

بررسی تستهای سرولوژیک دیگر جهت تشخیص نوع و تیتراژ آنتی‌بادیهای ضد EBV با استفاده از سایر آنتی‌ژنهای

۱- ویروس ابشتاین بار در افرادی که بیماری هوچکین در آنها ایجاد می‌شود یا پیشرفت می‌یابد از قبل وجود داشته و فعال بوده است و در پاتوژنز بیماری نقش دارد و تیتراژ بالای IgG نشان‌دهنده فعال بودن ویروس ابشتاین بار می‌باشد.

۲- ابتلا به بیماری هوچکین باعث تشدید فعالیت ویروس ابشتاین بار شده که در جمعیت عادی بصورت غیرفعال وجود دارد و شاید تیتراژ‌های بالای IgG ناشی از تشدید فعالیت پس از ابتلاء به هوچکین باشد. همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در دانشگاه آساهی‌کاوآ ژاپن انجام شد بیماری با تیتراژ بالای آنتی‌بادی ضد VCA و EA پس از یک دوره ۷ ساله علائم بیماری هوچکین را بروز داد در حالی که سایر ارزیابی‌های ایمنولوژیک وی طبیعی بود^(۶).

نتایج این مطالعات نظریه اول در مورد نقش ویروس ابشتاین بار در پاتوژنز لنفوم هوچکین را تقویت می‌کند. مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۴ توسط ماسوکی و همکارانش انجام گرفت تیتراژ آنتی‌بادی IgG ضد VCA در بیماران هوچکینی بالاتر از حد معمول گزارش شد و روند رو به افزایش آن بطور متوسط تا ۶۸ ماه بعد از تشخیص ادامه داشت^(۷). همچنین در مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۷ توسط Lange و همکارانش صورت گرفت میانگین تیتراژ Anti VCA IgG بیماران هوچکینی در موقع تشخیص بیماری با گروه کنترل مشابه بود. و در سیر بیماری نسبت به گروه کنترل به میزان قابل توجهی افزایش پیدا کرد و تا مدت ۷ سال مطالعه بالا باقی ماند^(۴). این مطالعات بیشتر نظریه دوم مبنی بر تشدید فعالیت ویروس ابشتاین بار پس از ابتلا به بیماری هوچکین را تقویت می‌کند. در هر دو جنس میانگین تیتراژ IgG در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0.001$). نتایج بدست آمده در این مطالعه با نتایج مطالعه‌ای که در سال ۱۹۷۵ توسط Gotlieb و همکارانش مبنی بر عدم رابطه جنس با تیتراژ آنتی‌بادی مطابقت دارد^(۸).

در مطالعه Mochanko و همکاران که در سال ۱۹۷۹ صورت گرفت تیتراژ آنتی‌بادی ضد VCA در زیر گروه مختلط سلولی (MC) بطور قابل توجهی بالاتر از سایر گروه‌ها بود^(۹).

علیه ویروس ابشتاین بار در پیش آگهی بیماران و اندازه گیری تیتراژ آنتی‌بادیهای ضد ویروس قبل و بعد از درمان .
در هر یک از دو گروه مورد و شاهد میانگین تیتراژ IgG در محدوده سنی ۳۰-۸۸ سال نسبت به گروهی سنی ۶-۲۹ سال بالاتر است اما اختلاف موجود از لحاظ آماری معنی دار نیست. از طرف دیگر میانگین گلی IgG و همچنین میانگین هر یک از محدوده‌های سنی در گروه مورد به ترتیب نسبت به میانگین کلی IgG و محدوده سنی مشابه در گروه شاهد بالاتر است که در همه موارد $p=0.001$ اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی دار است .

ویروس و مقایسه این روشها در تشخیص سریعتر و دقیقتر عفونت فعال EBV.
انجام مطالعات آینده نگر در سطح وسیعتر با تعداد بیماران بیشتر و بررسی ارزش تستهای سرولوژیک در جهت تقویت تشخیص و همچنین بررسی اثر فعالیت ویروس در ایجاد یا تشدید بیماری و پیش آگهی .
پیگیری افراد با تیتراژهای آنتی‌بادیهای ضد EBV از جهت بروز تظاهرات بیماری هوچکین از جمله لنفادنوپاتی، تب، تعریق شبانه، کاهش وزن و غیره. بررسی آینده‌نگر اثرات درمانی

References

- 1- Goldman . Bennet . Cecil , *Textbook of internal Medicine*. 21th edit. W.B.Saunders Company . USA.2000, Vol 2 .Chap 180 : 970-971 , 975.
- 2- Hoffman R , et al . *Basic principles and practice of Hematology* 3th edit. Churchill livingstone. USA, 2000. Chap 67:1230 - 32 Chap 68:1241-6
- 3- Henry MD. *Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods*. 12 th edit. W.B. Saunders Company . USA 2001, Chap 27 : 593.
- 4- Lange B , et al . *Longitudinal study of EBV antibody titer and excretion in pediatrics with Hodgkin's* . Internatinal Journal of Cancer 1987. Nov 15,22:521-7.
- 5- Mueller N , et al . *Hodgkin,s disease and EBV altered antibody pattern before dignosis . Harvard school of public health*. USA, New England Journal of Medicine, 1989 March 16; 320 (11) : 689-95 .
- 6- Azuma , et al . *Hodgkin disease occuring in a patient with extremely highserum antibody titers to EBV – associated antigens without chronic illness* . Asohikawa Medical College , Hokkaido Japan . Journal of Pediatric Hematology & Oncology 1996 Nov , 18(4) : 387- 91 .
- 7- Masucci G, et al . *Immunological characterization of Hodgkin,s disease and non- Hodgkin,s disease lymphoma patients with high antibody titers against EBV associated antigens* . Cancer Res 1984 Mar . 44(3) : 1288-300 .
- 8- Gotlieb . Stematsky , et al . *Antibodies to EBV in patients with Hodgkin disease and leukemia* . Cancer 1975 Nov, 36(5) : 1640-5 .
- 9- Mochanko K ,et al . *The relation between epstein-barr virus antibodies and clinical symptomatology and immunodeficiency in patients with hodgkin's disease* , Cancer 1979 Dec ;44 (6) :2005-70
- 10- Bosch prin CepR , et al . *Hodgkin disease . Etio pathogenic role of EBV in Trragona . Hospital of tortosa* , Tarragona , Spain . Med Clin (Baro) 2000 March 25 , 114 (11) : 411-23 .