

بررسی تیتراز آنتی بادی ضدویروس ابشتاین بار در بیماران مبتلا به لنفوم

هوچکین و مقایسه آن با افراد غیرمبتلا

دکتر شکوه تقی پورظہیر^۱، دکتر سید محمد رضا مرتضویزاده^۲

چکیده

مقدمه: لنفوم هوچکین یک بدخیمی منحصر به فرد با علت ناشناخته می‌باشد و درمان و پیش‌آگهی 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 می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه با هدف تعیین نوع و تیتراز آنتی بادیهای ضدویروس 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 تیتراز IgG و IgM ضد Anti VCA بررسی شد.

نتایج: در مقایسه گروه مورد با شاهد اختلاف معنی داری بین میانگین تیتراز 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 اکثربیت افراد ۹۲٪ (هر دو گروه IgG مثبت بودند ولی میانگین تیتراز 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 تیتراز Anti VCA IgG در بین مبتلایان به هوچکین در مقایسه با افراد عادی می‌تواند بیانگر فعالیت بیش از حد ویروس ابشتاین بار در مبتلایان به هوچکین و نقش آن در ایجاد بیماری و یا فعل شدن آن پس از ابتلای به بیماری باشد.

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

مقدمه

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

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

- ۱- استادیار گروه پاتولوژی
 - ۲- استادیار گروه داخلی - فوق تخصص خون و اکنولوژی
- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

ابزار تحقیق شامل: ۱- دستگاه Elisa . ۲- کیت مخصوص بررسی آنتی بادی ضد ویروس ابشتین بار (Anti VCA- IgG- IgM) با مارک شرکت Randox که بر اساس مشخصات این کیت ، تیتر آنتی بادی کمتر از 9 mmol/lit به عنوان منفی ، تیتر آنتی بادی کمتر از 11 mmol/lit به عنوان مشکوک و تیتر از بیش از 11 mmol/lit به عنوان مثبت تلقی می شود. از لوله های یک بار مصرف درب دار جهت نگهداری سرم بیماران در شرایط مطلوب (دما $^{\circ} 8$ -۰) و ارسال برای آزمایش استفاده گردید.

نتایج

در این تحقیق ۵۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که حداقل سن آنها ۶ سال و حداقل ۸۸ سال و میانگین سنی گروه مورد بررسی 33.82 سال با انحراف استاندارد 17.96 بود. از لحاظ توزیع جنسی در گروه 50 نفره مورد مطالعه 32 نفر (64%) مرد و 18 نفر (36%) زن و از لحاظ فراوانی انواع زیر گروه های لنفوم هوچکین از 50 نفر ، 13 نفر (26%) مبتلا به ندول اسکلروز، 26 نفر (52%) مبتلا به نوع مختلط سلولی ، 8 نفر (16%) مبتلا به نوع با غلبه لنفوسيت و 3 نفر (6%) مبتلا به نوع Lymphocyte Depletion یا کاهش لنفوسيت بودند.

از لحاظ وضعیت درمانی گروه مورد به هنگام مطالعه 21 نفر (42%) تحت درمان قرار داشتند، 28 نفر (56%) دوره درمانی خود را طی کرده بودند و تنها 1 نفر (2%) هنوز تحت درمان قرار نگرفته بودو در مورد مدت ابلا (از زمان تشخیص اولیه تا زمان مطالعه) کمترین میزان 3 ماه و بیشترین آن 168 ماه با میانگین 32.18 ماه بوده است. در مقایسه تیتر آنتی بادی IgM در گروه میانگین تیتر آنتی IgM در گروه موردنظر 61 mmol/lit و گروه شاهد برابر با 63 mmol/lit بود.

- از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی ، مشکوک یا مثبت IgM ، در گروه موردنظر 43 نفر (86%) منفی و 7 نفر (14%) مشکوک و در گروه شاهد 45 نفر (90%) منفی و 5 نفر (10%) مشکوک بودند. در هیچ کدام از دو گروه مورد مثبتی یافت نشد. - در مقایسه تیتر آنتی IgM در دو گروه موردنظر و شاهد بر حسب جنس، در گروه موردنظر مجموع 50 بیمار 32 نفر (46%) مرد با

از جمله توریهای مطرح درباره علت آن عفونت با ویروس ابشتین بار است که با انجام آزمایشات سرولوژی جهت تعیین وجود آنتی بادی ضد آنتی زنهای متعدد این ویروس و با استفاده از تکنیک های PCR و اثبات وجود ژنوم ویروس در سلولهای بافت در گیر می توان فعالیت این ویروس را نشان داد، از آنجا که تشخیص قطعی بیماری هوچکین با استفاده از آزمایش پاتولوژی از نمونه بیopsی گرفته شده از غدد لنفاوی در گیر مسجل می شود^(۳). بر این اساس شاید بتوان با اثبات وجود تیترهای بالای آنتی بادی ضد ویروس ابشتین بار در بیمارانی که تشخیص لنفوم هوچکین در آنها مسجل شده، زمینه ای را برای تحقیقات بعدی فراهم نمود.

روش بررسی

این تحقیق از نوع تحلیلی و به روش مورد - شاهدی (Case - Control) انجام شده است. 50 نفر بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین به عنوان گروه مورد و 50 نفر از جمعیت عادی جامعه با همان شرایط سنی و جنسی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. نمونه های مورد از بیماران هوچکین مراجعه کننده به بیمارستان و مطب های خصوصی که پرونده های آنان در دسترسی بود انتخاب شدند. سپس متناسب با جنس و سن بیماران گروه مورد، از بین جمعیت عادی غیر مبتلا به هوچکین نمونه های گروه شاهد انتخاب گردید.

جهت تعیین نوع و تیتر آنتی بادی های ضد ویروس ابشتین بار Anti EBV IgM, IgG، 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 دما $^{\circ} 8$ -۰ به آزمایشگاه ارسال شد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات بوسیله رایانه و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS صورت گرفت و از آزمون های آماری Fisher, Exact ANOVA و Chi-Square گردید و سطح اعتماد 95% و $P<0.05$ به عنوان معنی دار تلقی گردید.

- از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی ، مشکوک یا مثبت IgM زیر گروههای لنفوی هوجوچکین با توجه به تیتر آن ، در زیر گروه اسکلرولزندولر (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 لنفویت (LP) در ۸ نفر (٪۱۰۰) منفی و در زیر گروه با کاهش لنفویت (LP) هر ۳ نفر (٪۱۰۰) منفی بودند .

- در مقایسه تیتر آن IgG بحسب زیر گروه اسکلرولزندولر (NS) میانگین تیتر آن IgG در زیر گروه اسکلرولزندولر (NS) ۲/۸۷ mmol/lit ، زیر گروه مختلط سلولی (MC) ۲/۷۷ mmol/lit ، زیر گروه با غلبه لنفویت (LD) ۲/۵۰ mmol/lit و در زیر گروه با کاهش لنفویت (LD) ۳/۲۳ mmol/lit بود .

- از لحاظ توزیع فراوانی موارد منفی ، مشکوک یا مثبت IgG در زیر گروههای هوجوچکین با توجه به تیتر آن ، در زیر گروه اسکلرولزندولر (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 لنفویت (LP) هر ۸ نفر (٪۱۰۰) منفی و در زیر گروه با کاهش لنفویت (LD) هر ۳ نفر (٪۱۰۰) منفی بودند .

میانگین IgM ، IgG 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 مادر 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 باشدند .

- در مقایسه تیتر آن IgG بحسب سن در دو گروه ، میانگین تیتر آن 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 تیتر آن IgG در دو گروه مورد و شاهد بحسب جنس ، در گروه مورد از مجموع ۵۰ بیمار ۳۲ نفر (٪۶۴) مرد با میانگین IgG ۰/۹۷ mmol/lit و ۱۸ نفر زن (٪۳۶) با میانگین ۰/۴۴ 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 تیتر آن IgG بحسب زیر گروه هوجوچکین ، میانگین IgM در زیر گروه اسکلرولزندولر (NS) ۰/۶۲ mmol/lit ، زیر گروه مختلط سلولی (MC) ۰/۶۳ mmol/lit و در زیر گروه با غلبه لنفویت (LP) ۰/۵۱ mmol/lit و در زیر گروه با کاهش لنفویت (LD) ۰/۶۶ mmol/lit بود .

جدول ۱ : میانگین تیتر آن IgG بحسب سن در دو گروه مورد و شاهد

حداکثر	حداقل	انحراف معيار	ميانگين (mmol/lit)	درصد	تعداد	پارامترهاي تيتر آن IgG سن (سال)
۵	۰/۷	٪۹۲	۲/۶۵	۴۸	۲۴	گروه مورد
۴/۶	۰/۸	٪۸۹	۲/۹۱	۵۲	۲۶	
۵	۰/۷	٪۹۰	۲/۷۸	۱۰۰	۵۰	
۱/۹	۰/۸	٪۲۷	۱/۳۲	۴۸	۲۴	گروه شاهد
۲/۳	۱/۲	٪۲۸	۱/۶۷	۵۲	۲۶	
۲/۳	۰/۸	٪۳۳	۱/۵۰	۱۰۰	۵۰	

ANOVA TEST (P = 0.001)

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

جنس	پارامترهای تیتر آن IgG	تعداد	درصد	میانگین (mmol/lit)	انحراف معیار	حداکثر	حداقل	حداکثر
گروه مورد	مرد	۳۲	۶۴	۲/۹۷	%۹۳	۵	۰/۸	۰/۸
	زن	۱۸	۳۶	۲/۴۴	%۷۶	۳/۹	۰/۷	۰/۷
	مجموع	۵۰	۱۰۰	۲/۷۸	%۹۰	۵	۰/۷	۰/۷
گروه شاهد	مرد	۳۲	۶۴	۱/۵۱	%۳۴	۲/۳	۰/۸	۰/۸
	زن	۱۸	۳۶	۱/۴۹	%۳۲	۲/۱	۱/۱	۱/۱
	مجموع	۵۰	۱۰۰	۱/۵۰	%۳۳	۲/۳	۰/۸	۰/۸

ANOVA TEST (p = 0.001)

تفاوت میانگین تیتر IgG بین گروه مورد و شاهد بوسیله آزمون ANOVA 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).

در این مطالعه میزان تیتر آن IgM و Anti VCA IgG در ۵۰ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین به عنوان مورد و ۵۰ نفر افراد سالم به عنوان شاهد اندازه گیری گردید.

براساس 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 تیتر آن IgM در این بیماران پایین بود (۵) . با توجه به نتایج آماری این تحقیق مشخص می شود که بین مبتلایان به لنفوم هوچکین با افراد عادی از لحاظ مثبت یا منفی بودن Anit VCA IgG تفاوتی وجود ندارد ولی تفاوت تیتر آن آنتی بادی در بین گروه قابل توجه است . با توجه به اینکه Anti VCA IgG بر خلاف IgM پس از عفونت با ویروس ابشتین بار شروع به افزایش می کند و تا آخر عمر بالا باقی می ماند . با نظر به اختلاف قابل توجه بدست آمده در میانگین تیتر آن IgG در مبتلایان به لنفوم هوچکین و افراد عادی می توان دونظریه را مطرح کرد :

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 تیتر 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 هیچ زمان از مدت مطالعه Anit VCA IgM از سرم بیماران قابل جداسازی نبود (۴) . از لحاظ میانگین تیتر آن IgG در هر یک از دو گروه مورد و شاهد هیچ اختلاف معنی داری بین دو محدوده سنی یافت نشد ، اما در مقایسه با محدوده های سنی مشابه بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت قابل توجهی وجود داشت . میانگین کلی تیتر آن 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 تکنیک های ایمنوھیستوکمیکال مبنی بر یافتن آنتی بادی در بافت های در گیر 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 لنفوسيت و کمترین میزان در زیر گروه با غلبه لنفوسيت دیده شد ولی از لحاظ آماری تفاوت قابل توجهی بین چهار زیر گروه لفونوم هوچکین دیده نشد ($p=0.05$). در مطالعه ای که در سال ۱۹۷۵ توسط Rocchi و همکارانش صورت گرفت در بین انواع زیر گروهها، افراد زیر گروه با کاهش لنفوسيت تیترهای آنتی بادی بالاتری داشتند، در حالی که افراد زیر گروه با غلبه لنفوسيتی تیترهای پایین تری را نشان می دادند^(۱۰) که این نتایج با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش (عدم وجود اختلاف معنی دار از لحاظ منفی یا مثبت بودن آنتی بادی ها بر اساس تعاریف انجام شده) مثبت یا منفی بودن آنتی بادیها نمی تواند به عنوان عامل پیش بینی کننده پرونگنوز بیماران لنفومن هوچکین مطرح گردد. علی رغم این نتیجه با توجه به وجود اختلاف معنی دار از نظر تیتر از دو گروه (مورد - شاهد) و بالاتر بودن تیتر از IgG VCA Anti بیماران نسبت به گروه شاهد می توان از سطح تیتر این آنتی بادی ها به عنوان عامل پیش بینی کننده استفاده نمود.

پیشنهادها

بررسی تیتر آنتی بادی های ضد ویروس ابشتین بار در افراد با لنفادنوتیپاتی یا سایر عالیم بالینی پیشنهاد کننده بیماری هوچکین جهت تقویت تشخیص بالینی اولیه.

تعیین نوع و تیتر آنتی بادی های ضد ویروس ابشتین بار در افرادی که سابقه عفونت با EBV (از جمله منونو کلئوز عفونی) را ذکر می کنند.

بررسی تست های سرولوژیک دیگر جهت تشخیص نوع و تیتر از آنتی بادی های ضد EBV با استفاده از سایر آنتی ژنهای

۱- ویروس ابشتین بار در افرادی که بیماری هوچکین در آنها ایجاد می شود یا پیشرفت می باید از قبل وجود داشته و فعال بوده است و در پاتوژنر بیماری نقش دارد و تیتر از بالای IgG نشان دهنده فعال بودن ویروس ابشتین بار می باشد.

۲- ابتلا به بیماری هوچکین باعث تشدید فعالیت ویروس ابشتین بار شده که در جمعیت عادی بصورت غیرفعال وجود دارد و شاید تیتر از بالای IgG ناشی از تشدید فعالیت پس از ابتلاء به هوچکین باشد. همچنین در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ در دانشگاه آساهیکاوا ژاپن انجام شد بیماری با تیتر از بالای آنتی بادی ضد VCA و EA پس از یک دوره ۷ ساله عالیم بیماری هوچکین را بروز داد در حالی که سایر ارزیابی های ایمنولوژیک وی طبیعی بود^(۶).

نتایج این مطالعات نظریه اول در مورد نقش ویروس ابشتین بار در پاتوژنر لفونوم هوچکین را تقویت می کند. مطالعه ای که در سال ۱۹۸۴ توسط ماسوکی و همکارانش انجام گرفت تیتر آنتی بادی 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 تیتر 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 تامدت ۷ سال مطالعه بالا باقی ماند^(۴). این مطالعات بیشتر نظریه دوم مبنی بر تشدید فعالیت ویروس ابشتین بار پس از ابتلا به بیماری هوچکین را تقویت می کند. در هر دو جنس میانگین تیتر از 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 مطالعه ای که در سال ۱۹۷۵ توسط Gottieb و همکارانش مبنی بر عدم رابطه جنس با تیتر آنتی بادی مطابقت دارد^(۸).

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

علیه ویروس ابشتاین بار در پیش آگهی بیماران و اندازه گیری تیتر آنتی بادیهای ضدویروس قبل و بعد از درمان.

در هر یک از دو گروه مورد و شاهد میانگین تیتر آن 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 محدوده های سنی در گروه مورد به ترتیب نسبت به میانگین کلی IgG و محدوده سنی مشابه در گروه شاهد بالاتر است که در همه موارد $p = 0.001$.

ویروس و مقایسه این روشها در تشخیص سریعتر و دقیقتر غونت EBV فعال.

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 تیترهای آنتی بادیهای ضد EBV از جهت بروز تظاهرات بیماری هوچکین از جمله لنفادنوباتی، تب، تعریق شبانه، کاهش وزن وغیره. بررسی آینده نگر اثرات درمانی

References

- 1- Goldman . Bennet . Cecil , Texbook 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 livinggstone. 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 inpediatrics 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 andclinical symptomatology and immunodeficiency in patients with hodgkin's disease* , Cancer 1979 Dec ;44 (6) :2005-70
- 10- Bosch prin CepR , et al. *Hodgkin disease . Etiopathogenetic role of EBV in Trragona* . Hospital of tortosa , Tarragona , Spain . Med Clin (Baro) 2000 March 25 , 114 (11) : 411-23 .