

# Uzamış Lenfadenopatili Çocuklarda EBV- DNA Saptanması

Şule DURMUŞ\*<sup>ⓧ</sup>, Mustafa ÖNEL\*<sup>ⓧ</sup>, Emin ÜNÜVAR\*\*<sup>ⓧ</sup>, Ali AĞAÇFİDAN\*\*<sup>ⓧ</sup>

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

\*\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZ

**Amaç:** Epstein-Barr virüsü (EBV) yetişkinlerin yaklaşık olarak %90'ında seropozitif olmak üzere dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. Çocukların %90'dan fazlası 6 yaşında bu virüs ile enfekte olmaktadır. Bu çalışmada uzamış lenfadenopatili olan 0-18 yaş grubu çocuklarda, EBV DNA'nın kantitatif olarak saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Kliniği'ne 2014-2015 yılları arasında lenfadenopati yakınması ile başvuran 0-18 yaş grubundaki çocuk hastalardan aydınlatılmış ve ailesi tarafından gönüllü onam veren 100 çocuk çalışmaya alınmıştır. Real Time PCR (RT-PCR) yöntemi için çalışmaya katılan hastalara ait tam kan örneklerinden viral DNA izole edilmiştir.

**Bulgular:** Olguların 33 (%33)'ünde EBVDNA saptanmıştır. Bu pozitif saptanan olguların 17 (%51.5)'si erkek olup, 16 (%48.5)'si kız hasta olarak belirlenmiştir. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde, en yüksek EBV DNA kantitatif değerlerinin 0-6 yaş grubu çocuk hastalarında olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Serolojik testler 0-4 yaş aralığında birinci basamak tetkik olarak yeğlense de çalışmamızdan elde edilen bulgular EBVDNA'nın kantitatif olarak belirlenerek viral yük değerlendirilmesinin tanıda önemli bir yer tutabileceğini düşündürmektedir. EBV'nin onkogenik bir virüs olması nedeniyle ileride gelişebilecek istenmeyen bir klinik tablonun önlenmesi için EBV DNA viral yük değerlendirilmesinin özellikle uzun süreli lenfadenopati yakınması olan çocuk hastalarda yapılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Epstein-Barr virüsü, lenfadenopati, gerçek zamanlı PZR

## ABSTRACT

**Detection of EBV-DNA in Children With Prolonged Lymphadenopathy**

**Objective:** Epstein-Barr virus (EBV) is a common virus all around the world with observed seropositivity of 90% in adult population. More than 90% of the children are infected with this virus before the age of 6. This study aims to determine the quantitative viral load of EBV DNA in children between 0-18 years of age with prolonged lymphadenopathy.

**Material and Methods:** Among the patients with lymphadenopathy symptoms, who were admitted to the Istanbul University, Department of General Pediatrics between the years 2014 and 2015, 100 volunteer children between the age of 0-18 whose informed consents were taken from their parents were included in the study. Viral DNA was isolated from the whole blood samples of the patients for Real Time PCR (RT-PCR) method.

**Results:** EBV DNA was found in 33 (33%) of the patients. Of the patients who were positive for EBV DNA 17 (51.5%) were male while the remaining 16 patients (48.5%) were female. The highest quantitative value of EBV DNA was found in patients between the ages of 0 and 6.

**Conclusion:** Despite serological tests were preferred as the first-line tests between 0-4 years of age, the results of our study suggest that viral load may have an important role in the diagnosis by quantitative determination and assessment of EBV DNA. In order to prevent potentially undesirable clinical manifestations that may arise from EBV which is an oncogenic virus, in later years, it is necessary to keep in mind that evaluation of viral load EBV DNA should be performed in children who have prolonged lymphadenopathy complaints.

**Keywords:** Epstein-Barr virus (EBV), lymphadenopathy, real-time PCR

**Alındığı tarih:** 15.03.2018

**Kabul tarihi:** 09.08.2018

**Yazarların ORCID bilgileri:**

Şule Durmuş ✉ 000-0002-5162-4003, Mustafa Önel 0000-0002-3987-6611, Emin Ünüvar 0000-0003-2685-6483, Ali Ağaçfidan 0000-0002-5470-296X

## GİRİŞ

Epstein-Barr virüs (EBV) herpesviridae gam-maherpesvirinae alt ailesinde bulunan lenfokriptovirüs cinsinin bir üyesidir<sup>(1)</sup>. Enfeksiyonun bulaşmasında çocukluk döneminde sekresyonlarla kontamine gıdaların tüketilmesi, ortak kullanılan bardaklar, ergenlik döneminde ise öpüşme ve yakın temas önem kazanmaktadır. Aile içinde bulaşma da sıklıkla görülen bir tablodur<sup>(2)</sup>. EBV, yetişkinlerin yaklaşık olarak %90'ında seropozitif olmak üzere dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda enfeksiyonlar erken yaşta ortaya çıkmaktadır<sup>(3)</sup>. Çocukların %90'dan fazlası 6 yaşında bu virüs ile enfekte olmaktadır. Erken yaşlarda enfeksiyon asemptomatik veya subklinik olarak görülür. Sanayileşmiş ülkelerde EBV enfeksiyonlarının %50'den fazlası geç adolesan veya genç erişkinlik döneminde görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında enfeksiyon kendini enfeksiyöz mononükleoz (EM) olarak göstermektedir<sup>(4)</sup>. Bu virüs lenfadenopati (LAP)'ye neden olmakta ve klinikte lenf nodu büyüklüğü tablosuyla kendini göstermektedir. Akut enfeksiyonda ilk olarak ortaya çıkan ve üç ay süresince saptanabilen antikör Anti-EBV VCA IgM'dir. Semptomlar başladıktan 4-7 gün sonrasında saptanabilen ve hayat boyu kalıcı olan antikörler ise Anti-EBV VCA IgG'dir. Enfeksiyöz virüs ve viral genom EM hastalığı geçirenlerde ve seropozitif kişilerin büyük bir bölümünde orofarinks örneklerinde saptanabilmektedir<sup>(5)</sup>. Klinik örneklerde EBV DNA, PCR gibi amplifikasyona dayalı testler ile saptanabilmekte ve kantitatif olarak değerlendirilip viral yük belirlenebilmektedir<sup>(6,7)</sup>. Bu çalışmada, uzamış LAP'si olan 0-18 yaş grubu çocuklarda EBV DNA'nın kantitatif olarak saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için EDTA'lı tüplerde gelen tam kan örnekleri çalışma zamanına kadar derin dondurucuda -20°C'de saklanmak üzere 1.5 mL'lik ependorf tüplerine aktarılmıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında EBV DNA kantitatif olarak araştırılmıştır. Real Time PCR (RT-PCR) yöntemi için çalışmaya katılan hastalara ait tam kan örneklerinden viral DNA izole edilmiştir. Tam kan örneklerinden EBV DNA izolasyonu için OIAamp (Qiagen, Almanya) DNA minikit kullanılmıştır.

### Değerlendirme

Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında RT-PCR ile elde edilen ürünlerin analizi için 2 fluoresan boyadan (FAM, JOE) yararlanılmıştır. Reaksiyon gerçekleşirken oluşan fluoresan yoğunluğunun monitörize edilmesiyle PCR ürünlerinin kantitatif olarak saptanması sağlanır. EBV-spesifik sinyaller FAM, internal kontrol-spesifik sinyaller ise JOE kanalında saptanmaktadır. Sonuç olarak, FAM kanalında EBV DNA kantitasyonu belirlenirken, JOE kanalında ise oluşabilecek PCR inhibisyonu belirlenmektedir. Viral DNA miktarının saptanması için eksternal kontrollerin eşik siklusuna (cycle threshold; CT) ve viral DNA konsantrasyonlarına göre standart eğri oluşturularak değerlendirme yapılmıştır.

### Elde edilen sonuçların yorumlanması

1) FAM ve JOE kanallarında sinyal pozitif ise örnekte EBV DNA bulunmaktadır. Buna karşılık çalışılan örnekte yüksek kantitasyonda PCR ürünü söz konusu ise yarışma nedeniyle JOE kanalında internal kontrole ait fluoresan sinyalinde bir azalma veya negatiflik oluşabilmektedir.

- 2) FAM 160 kanalında sinyal negatif, JOE kanalında sinyal pozitif ise değerlendirmeye alınan örnekte EBV DNA bulunmamaktadır.
- 3) Elde edilen sonuçta meydana gelen bir inhibisyon veya DNA izolasyonu aşamasında oluşabilecek olumsuz durumlarda ise FAM ve JOE kanallarında sinyal negatif olarak bulunur.

Çalışmada kullanılan EBV DNA kantitatif kitine ait dinamik ölçüm aralığı 1000 - 1.000.000 kopya/mL arasındadır.

### İstatistik analiz

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY, ABD) programı, 21.0 sürümü ile değerlendirilmiştir. Bulguların türüne göre sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile belirtilmiştir. İstatistiksel testlerden ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek  $p<0.05$  170 istatistiksel anlamlılık olarak tanımlanmıştır.

**Etik onay ve destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni (21.02.2014 tarihli karar No: 04-405) ile yapılmıştır. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 51348).

### BULGULAR

Lenadenopati olan 0-18 yaş arası 100 çocuk hasta çalışma kapsamına dâhil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların 57 (%57)'si erkek, 43 (%43)'ü kız olarak belirlenmiştir. Olguların 33 (%33)'ünde EBV DNA saptanmıştır. Bu pozitif saptanan olguların 17 (%51.5)'si erkek olup, 16 (%48.5)'si kız hasta olarak belir-

lenmiştir. Erkek çocukların 17 (%29.8)'sinde EBV DNA pozitifliği saptanırken, 40 (%70.2)'inde EBV DNA negatif olarak belirlenmiştir. Kız çocukların 16 (%37.2)'sinde EBV DNA pozitifliği saptanırken, 27 (%62.8)'sinde ise EBV DNA negatif olarak belirlenmiştir. Yaş aralıklarında EBV DNA'nın kopya/mL değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Her iki cinsiyet arasında EBV DNA pozitifliği açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ( $p=0.053$ ). Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde en yüksek EBV DNA kantitatif değerlerinin 0-6 yaş grubu erkek çocuk hastalarında, en düşük EBV DNA kantitatif değerlerinin ise 7-12 yaş erkek çocuk hastalarda saptandığı görülmüştür. Kız çocukları açısından değerlendirme yapıldığında en yüksek EBV DNA kantitatif değerlerinin 0-6 yaş grubunda, en düşük EBV DNA değerlerinin erkek hasta grubuna benzer şekilde 7-12 yaş grubunda olduğu saptanmıştır.

**Tablo 1. EBV DNA'nın yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.**

Yaş grubu	Kız	Erkek
0-6	<1.000 - 160.380 kopya/mL	<1.000 - 746.000 kopya/mL
7-12	<1.000 - 8.570 kopya/mL	<1.000 - 2.378 kopya/mL
13-18	<1.000 - 32.800 kopya/mL	<1.000 - 10.082 kopya/mL

### TARTIŞMA

EBV, tüm dünyada yaygın olarak görülebilen ve bazı malign hastalıkların etiolojisinde rol alabilen bir virüsdür. Genellikle asemptomatik geçirilen primer enfeksiyon sonrasında virüs yaşam boyu latent olarak kalabilmekte ve reaktivasyon sonucu farklı şekillerde hastalıklar oluşturabilmektedir. En sık görülen hastalık tablosu ise genç ve yetişkin kişilerde ortaya çıkan EM'dir<sup>(8)</sup>.

Dünya genelinde yetişkin yaş grubunda seropozitiflik oranı %90-95 iken, çocuklarda bu oran

%60-70 olarak saptanmıştır<sup>(9)</sup>. EBV, tükürük ve boğaz salgılarıyla yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşabilme özelliğine sahip bir virüstür<sup>(10)</sup>. Öncelikle oral kavitedeki lenfoepitelyal hücrelere ve B lenfositlere yerleşerek persistan enfeksiyon oluşturur. İki yaş altında asemptomatik olabilen EBV enfeksiyonlarında en sık klinik bulgular ateş, hâlsizlik, boğaz ağrısı, eksudatif tonsillit ve LAP'tır<sup>(9,10)</sup>.

İmmünsüprese ve immünkompetan bireylerde tedavi yöntemlerinin farklı olması nedeniyle EBV enfeksiyonlarının tanısında da bu kişilere uygun yöntemlerin seçimi oldukça önem taşımaktadır<sup>(5)</sup>. Günümüzde immünkompetan bireylerde EBV enfeksiyonu tanısında serolojik profilin gösterilmesi, immünsüprese bireylerde ise EBV DNA'nın kantitatif olarak araştırılması sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır<sup>(11)</sup>.

She ve ark.<sup>(12)</sup> serolojik olarak akut EBV enfeksiyonu olduğu kanıtlanmış hastaların yalnızca %70'inde EBV DNA'nın saptanabildiğini göstermişlerdir. Reaktivasyona bağlı gelişen EBV enfeksiyonlarında ise PCR yöntemi ile EBV DNA'nın sık olarak saptanmadığını belirtmişlerdir. Akut EBV enfeksiyonu olan hastalarda saptanan yüksek viral yükün serolojik profil ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu nedenle de serolojinin akut EBV enfeksiyonu tanısında PCR'dan daha duyarlı ve daha özgül olduğunu belirtmişlerdir.

Zeytinoğlu ve ark.<sup>(13)</sup> farklı tip lenfomalı EBV seropozitif hastaların doku örneklerinde EBER (EBV tarafından kodlanan RNA) ve EBV DNA saptanmasını amaçlayan çalışmalarında, anti-EA pozitif olan hastalarda %36.4, anti-EA negatif olan hastalarda ise %27.8 olarak EBER ve EBV DNA pozitifliği saptamışlardır. Sonuç olarak, primer enfeksiyon dışında bu tip hastalarda ki buna post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) da dahil olmak üzere serolojik testlerin kullanımının tanı açısından bir yarar sağlamadı-

ğını belirtmişlerdir. Bunun yanında HIV/AIDS'li hastalarda görülebilen lenfoproliferatif hastalıklarının tanısında da antikor testlerinin yerinin kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu tip hastalarda EBV tanısında moleküler yöntemlerin kullanılmasının daha yararlı olduğu belirtilmiştir.

EBNA (Ebstein-Barr nükleer antijen) antikorları, EBV enfeksiyonunun başlangıç zamanının belirlenmesinde kullanılır. Enfeksiyöz mononükleozisin etkeni olan EBV virüsü ile karşılandıktan sonraki 6.-8. haftada (konvelesan dönem) pozitifleşir ve ömür boyu pozitif kalır. Çocuklarda veya bağışıklık sistemi yetersiz olan erişkin kişilerde görülen primer EBV enfeksiyonlarında ise EBNA antikorları alışımlışın dışında bazen 8. haftadan sonra saptanabilmektedir. Bu da yeni gelişen EBV enfeksiyonu için yanlış tanı konulmasına sebebiyet verebilmektedir. Ayrıca anneden bebeğe geçen antikorlar da tanıyı güçleştirmektedir.

Chan ve ark.'nın<sup>(14)</sup> yaptıkları bir çalışmada, erken veya akut primer EBV enfeksiyonunda serum örneklerinde EBV DNA'nın saptanmasında PCR'ın duyarlılığını %80, özgüllüğünü %94, pozitif prediktif değerini %95 ve negatif prediktif değerini %79 olarak saptamışlardır. EBNA antikorlarının yokluğunda anti-EBV VCA IgM ve anti-EBV VCA IgG'nin varlığının primer EBV enfeksiyonunun tanısında tek basına güvenilir olmadığını ileri sürmüşler, ayrıca serum örneklerinde EBV DNA PCR yönteminin serolojik testlerle birlikte doğrulama testi olarak kullanılabileceğini ve özellikle bu amaç için kullanılan testlerin serolojik panele katkı yapacağını belirtmişlerdir.

Leung ve ark.<sup>(15)</sup> çalışmalarında, EBV DNA'yı sağlıklı kontrol grubunda %18, hemodiyaliz hastalarında %63, renal transplant alıcılarında %90 ve EM hastalarında %93 oranlarında saptamışlardır. EBV DNA'nın en yüksek viral yük seviyeleri çoğunlukla gençlerin ve çocukların

oluşturduğu EM'li hasta grubunda görülmüştür.

EBV enfeksiyonlarının belirlenmesinde vücut sıvılarında EBV DNA bakılması ve kan örneklerinden EBV serolojisi başlıca kullanılan laboratuvar yöntemleri olduğu ileri sürmüştür. Ancak serolojik testler immünkompetan hastalarda yalnızca akut veya geçirilmiş EBV enfeksiyonlarının konfirmasyonu için uygun görülmektedir. İmmünsüprese hastalarda ise EBV'ye karşı istenilen seviyelerde oluşmayan hümorale yanıtın gelişmesi nedeniyle serolojik testlerin klinik tablonun belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olmadığı belirtilmektedir. Bu hastalarda EBV DNA viral yükünün gösterilmesi, klinik olarak EBV enfeksiyonlarının belirlemesi açısından daha güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışma sonuçlarına göre, yüksek EBV DNA seviyeleri gösteren immünsüpresif hastalarla akut EBV enfeksiyonu olan grup arasında korelasyon olduğu görülmüştür.

Gen ve ark.<sup>(16)</sup> kronik aktif EBV enfeksiyonu (KAEBV) olan 53 çocuk hastayı retrospektif olarak değerlendirmeye almışlardır. Yirmi üç hastada yapılan EBV DNA sonuçları değerlendirildiğinde, dört hasta dışında diğer hastalarda viral yükün fark edilir şekilde arttığı gösterilmiştir. EBV için PCR yönteminin kullanılmasının KAEBV tanısında uygun yöntem olduğu belirtilmektedir. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak KAEBV semptomlarına benzer bir dizi açıklanamayan belirtilerin varlığında EBV DNA viral yükünün belirlenmesinin tanıda uygun bir yöntem olacağını belirtmişlerdir.

Akut EBV enfeksiyonlarında EBV DNA çoğunlukla saptanırken, sağlıklı seropozitif kişilerde ise çok ender olarak belirlenmektedir. Ayrıca EBV DNA viral yükünün miktarının da hastalığın şiddetiyle orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(17)</sup>.

Çalışmamızda, LAP yakınması olan 0-18 yaş

grubu hastalardan tek seferlik olmak üzere alınan tam kan örneklerinde EBV DNA'nın kantitatif olarak saptanması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, yalnızca hastanemiz genel çocuk polikliniğine başvuran hastaların tam kan örneklerinde EBV DNA, PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Kliniğe başvuran 100 çocuk hastanın 33'ünde EBV DNA pozitif olarak bulunmuştur. Erkek çocuk hastaların 17'sinde (%51.5) EBV DNA kantitatif olarak saptanırken, kız çocuk hastaların 16'sında (%48.5) EBV DNA kantitatif olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, 0-6 yaş grubundaki kız ve erkek çocuk hastalarda EBV DNA pozitiflik oranı ve viral yükü diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Sıfır-dört yaş aralığında EBV'ye bağlı tipik EM klinik tablosu görülmeyip spesifik olmayan semptomlar veya asemptomatik klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir<sup>(18)</sup>. Bu yaş döneminde serolojik testler birinci basamak tetkik olarak yeğlense de çalışmamızdan elde edilen bulgular EBV DNA'nın kantitatif olarak belirlenerek viral yük değerlendirilmesinin tanıda önemli bir yer tutabileceğini düşündürmektedir. İmmünsüprese hasta gruplarında serolojik testler negatif sonuçlanabileceği için bu grup hastalarda EBV DNA ve erken ("early") antijen değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yaşla birlikte EBV DNA viral yük değerlerinde görülen azalma immün sistemin olgunlaşması nedeniyle virüse karşı oluşan immün yanıtın artışıyla açıklanabilmektedir. Biz de çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçlarına göre, EBV'nin onkogenik bir virüs olması nedeniyle ileride gelişebilecek istenmeyen bir klinik tablonun önlenmesi için EBV DNA viral yük değerlendirilmesinin özellikle uzun süreli LAP yakınması olan çocuk hastalarda yapılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Linde A, Falk K. Epstein-Barr virüs. In: Murray P, Baron E, Jorgensen J (eds). Klinik Mikrobiyoloji. 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd; 2009:1564-



- 70.
2. Erensoy S, Zeytinoglu A. Epstein-Barr virüs. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2008:1677-8.
  3. Gärtner B, Preiksaitis JK. EBV viral load detection in clinical virology. *J Clin Virol*. 2010;48(2):280:82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.03.016>
  4. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, Chapter 33, 24th Ed, New York, NY, McGraw-Hill, ABD; 2007.
  5. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus-Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). In: Masters BR, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2015:1764-6.
  6. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3381-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004>
  7. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr Virus-related diseases. *J Mol Diagn*. 2001;3:1-10. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60642-3](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60642-3)
  8. Özsoy M, Yılmaz N, Gökalp N. Klinik yakınmaları olan ve olmayan bireylerde Epstein-Barr virus göstergelerinin serolojik olarak araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2001;35(3):465-72.
  9. Çağlar M, Balcı YI, Polat A, Cevahir N, Çölgeçen S. Enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Pam Med J*. 2014;7(3):210-3.
  10. Fidan I, Yuksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında EBV antikorlarının araştırılması. *Infeks Derg*. 2005;19(4):453-6.
  11. Akgüç T. Pediatrik hematoloji-onkoloji kliniği hastalarında immüblot yöntemi ile Epstein-Barr virus serolojisi araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.
  12. She RC, Stevenson J, Phansalkar AR, Hillyard DR, Litwin CM, Petti CA. Limitations PCR testing for diagnosis acute EBV infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(3):333-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.01.014>
  13. Zeytinoglu A, Hekimgil M, Erensoy S, ve ark. Lenfomalı hastaların dokularında EBV-DNA ve RNA sının araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2005;39(4):473-81.
  14. Chan KH, Ng MH, Seto WH, Peiris JS. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in sera of patients with primary EBV infection. *J Clin Microbiol*. 2001;39(11):4152-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.11.4152-4154;2001>
  15. Leung E, Shenton BK, Jackson G, Gould FK, Yap C, Talbot D. Use of real-time PCR to measure Epstein-Barr virus genomes in whole blood. *J Immunol Methods*. 2002;270(2):259-67. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(02\)00333-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(02)00333-2)
  16. Lu G, Xie ZD, Zhao SY, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009 5;122(3):262-6.
  17. Geçgel SK, Ersoy A, Sevinir BB, Sınırtaş M, Göral G. Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının tanısında PCR sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(4):594-606.
  18. Jenson HB. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev*. 2011;32(9):375-83. <https://doi.org/10.1542/pir.32-9-375>