flora

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE

FLORA 2018;23(3):102-107 • doi: 10.5578/flora.66867

0-18 Yaş Grubunda Epstein-Barr Virüsü (EBV)'nün Serolojik Tanısında ELISA ve IFA Testlerinin Karşılaştırılması

Comparison of ELISA and IFA Tests for Serological Diagnosis of Epstein-Barr Virus (EBV) in 0-18 Year Age Group

Fatma GÜMÜŞER[1]

[1] İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: *Dünyada yaygın bulunan ve genellikle asemptomatik seyreden Epstein-Barr virüsü (EBV) infeksiyonlarının tanısı, günümüzde sayıları artmakta olan immünsüpresif hastaların varlığı sebebiyle daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada, EBV VCA IgG ölçümü açısından IFA referans alınarak ELISA yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün araştırılması amaçlanmıştır.*

Materyal ve Metod: *Mart 2003-Haziran 2003 tarihleri arasında hastanemiz polikliniklerine boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati ve ateş şikayetleri ve bulgularıyla başvuran (n= 65) veya bu şikayet ve bulgulara sahip olmayıp diğer sebeplerle polikliniğe gelmiş olan (n= 35) 0-18 yaş aralığında 100 çocuk çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalarda EBV VCA IgG varlığı değerlendirilmiştir. EBV VCA IgG parametresi açısından IFA referans alınarak ELISA yönteminin özgüllük ve duyarlılığı ile testlerin uyumluluğu araştırılmıştır.*

Bulgular: *EBV VCA IgG, IFA yöntemiyle 83 (%83), ELISA yöntemiyle 74 (%74) olguda pozitif bulunmuştur. On olgu IFA ile pozitif bulunduğu halde ELISA ile negatif, bir olgu ise ELISA ile pozitif olduğu halde IFA ile negatif saptanmıştır. IFA yöntemi referans olarak alındığında; ELISA yönteminin duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 olarak belirlenmiştir.*

Sonuç: *Bu çalışmanın bulguları EBV VCA IgG açısından her iki yöntemin birbiriyle uyumlu olduğuna işaret etmektedir. ELISA, EBV VCA IgG testi için IFA yerine kullanılabilecek uygun bir alternatif olarak görünmektedir.*

Anahtar Kelimel*er: Epstein-Barr virüsü; Enzyme-linked immunosorbent assay; İmmünfloresan assay; Viral kapsid antijeni; İmmünglobulin G*

Geliş Tarihi/Received: 07/03/2018 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27/04/2018

SUMMARY

Comparison of ELISA and IFA Tests for Serological Diagnosis of Epstein-Barr Virus (EBV) in 0-18 Year Age Group

Fatma GÜMÜŞER[1]

[1] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey

Introduction: *EBV infection is a common condition usually characterized by an asymptomatic course. Its diagnosis is gaining importance due to the increasing number of immunosuppressive patients. This study aimed to investigate the sensitivity and specificity of ELISA test in detection of EBV VCA IgG when IFA is considered the reference standard. In addition, the agreement between the two tests was examined.*

Materials and Methods: *A total of 100 children admitting to the outpatient clinics between March and June 2003 were included in this study. Sixty-five had sore throat, cervical lymphadenopathy and fever whereas 35 were children without these signs and symptoms who admitted for other reasons. Patients were evaluated for the presence of EBV VCA IgG. The specificity and sensitivity of ELISA method were estimated in reference to IFA, and the agreement between the two methods was examined.*

Results: *EBV VCA IgG was positive in 83 (83%) cases and 74 (74%) cases using IFA and ELISA methods, respectively. In 10 cases, EBV VCA IgG was positive on IFA examination, whereas negative with ELISA. In one case with positive ELISA test, serology was negative with IFA examination. Thus, when IFA method was taken the reference, ELISA method had 88% and 94% sensitivity and specificity in detecting EBV VCA IgG, respectively.*

Conclusion: *Findings of this study indicates that the two methods are in agreement for detecting EBV VCA IgG positivity. ELISA appears to be an alternative for IFA for the assessment of EBV VCA IgG serology.*

Key Words: *Epstein-Barr virus; Enzyme-linked immunosorbent assay; Immunofluorescent assay; Viral capsid antigen; Immunoglobulin G*

GİRİŞ

İnfeksiyöz mononükleoz hastalığının etkeni olan Epstein-Barr virüsü (EBV), 1964 yılında Orta Afrikalı çocukların çene bölgelerinde tümör etkenlerinin araştırılması sırasında saptanmıştır[1]. Tüm dünyada yaygın olarak bulunan virüsün sebep olduğu infeksiyonlar genellikle asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik infeksiyonlarda başlıca belirtiler ateş, farenjit, lenfadenopati ve splenomegalidir. Ancak bu klinik belirtilerin infeksiyöz mononükleoza özgü olmaması nedeniyle laboratuvar tanısı daha da önemli hale gelmektedir.

Heterofil antikorların araştırılmasının, sık kullanılan bir test olmasına rağmen, özgüllük ve duyarlılığı ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinin olması ya da hastanın genç olması bu testin duyarlılığını olumsuz yönde etkilemektedir[2,3]. Hastalığın ilk haftasında yalancı pozitiflik %25'lere kadar yükselmekte, 12 yaşın altında hastalığın ancak %25-50'si tespit edilebilmektedir[2,3]. Dolayısıyla, heterofil antikorların araştırılması günümüzde yerini önemli oranda EBV'nin spesifik antikorlarının araştırılmasına bırakmıştır[4]. Heterofil antikorların negatif ancak klinik tablonun infeksiyöz mononükleoza benzediği olgularda EBV'ye özgü viral kapsid antijeni (VCA), erken antijen (EA) ve Epstein-Barr nükleer antijeni (EBNA) adı verilen antijenlere karşı oluşan spesifik immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G

(IgG) sınıfı antikorlar ayrı ayrı belirlenerek klinik tanı yönlendirilmektedir[5-7]. Son yıllarda sayıları giderek artan immün sistemi baskılanmış hastalarda EBV infeksiyonlarının önem kazanması EBV spesifik testlerin de öneminin artmasına sebep olmuştur[1]. Ayrıca transplant alıcıları veya onkoloji hastaları gibi özellikle immün sistemi baskılanmış hasta gruplarında EBV reaktivasyonunun belirlenmesi önem taşımaktadır[8-11].

EBV'nin dört antijen kompleksine karşı oluşan antikorlar belirlenerek infeksiyonun serolojik tanısı konmuş ve dönemi belirlenmiş olur. Bu antijenler; VCA, EA'nın difüz komponenti (EA/D), EA'nın restriktif komponenti (EA/R) ve EBNA'dır. Akut infeksiyonda EBV VCA IgG, IgM ve EA antikorları pozitif, EBNA antikorları negatiftir. Akut dönemin başlamasından dört hafta sonra VCA IgM kaybolur, VCA IgG ise ömür boyu serumda pozitif tespit edilir. Anti-VCA IgG ve EBNA yaşam boyu kalıcıdır ve kronik virüs taşıyıcılığının bir göstergesidir[12]. Serolojik testlerle elde edilen tartışmalı sonuçların VCA IgG avidite, floresan antikor testleri ve moleküler yöntemlerle birlikte yorumlanması önerilmektedir[8,13-15].

EBV'ye karşı oluşan antikorlar konvansiyonel olarak IFA ile ölçülür. EBV infeksiyonunun serolojik tanısında IFA "altın standart" olarak kabul edilmektedir[16,17]. Spesifik EBV antikorlarının belirlenmesinde EBV ile infekte hücrelerde IFA'nın kullanılması referans yöntemdir[18]. Ancak nonspesifik immünfloresan boyanma, standardizasyondaki güçlükler, deneyimli eleman gerektirmesi ve sonuçların yorumunun subjektif olması IFA yönteminin dezavantajlarıdır[19,20]. Çok sayıda serumun daha pratik şekilde değerlendirilebildiği ELISA yönteminin IFA'ya göre duyarlılığının ve özgüllüğünün belirlenmesi bu sebeple önem taşımaktadır.

Bu çalışmada EBV VCA IgG değerlendirmesi açısından IFA ölçümleri referans alınarak ELISA yönteminin özgüllük ve duyarlılığının, ayrıca bu iki testin uyumluluğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Mart 2003-Haziran 2003 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine 0-18 yaş aralığında, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati ve ateş şikayet ve bulgularıyla başvuran ardışık 65 çocuk ile bahsedilen şikayet ve bulguları olmayan, polikliniğe başka sebeplerle başvurmuş olan ardışık 35 çocuk (kontrol grubu) olmak üzere toplam 100 çocuk çalışmaya alındı ve rutin olarak alınan kan örnekleri analizlerde kullanıldı. Alınan kanların serumları aynı gün ayrılarak, çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Örnekler monospot test kullanılarak heterofil antikorlar yönünden, ELISA ve IFA yöntemleri kullanılarak spesifik EBV VCA IgG antikorlarının varlığı açısından değerlendirildi. Çalışmada, İnfeksiyöz Mononükleoz Lateks Test (Teco Diagnostic, USA), ELISA IgG (Equipar Diagnostic, Italy) ve IFA IgG (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika Gmbh, Luebeck, Germany) kullanıldı.

EBV VCA IgG parametresi açısından IFA referans alınarak ELISA yönteminin özgüllük ve duyarlılığı ile iki testin birbiriyle uyumluluğu belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler, SPSS for Windows 10.0 programıyla yapıldı. Student's t-testi, ki-kare testi ve Mc nemar ki-kare testi kullanıldı. Sonuç $p< 0.05$ ise farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 0-18 yıl arasında değişmekte olan 100 olgunun kronolojik yaş ortalaması 7.1 ± 4.7 yıl idi. Olguların 36'sı kız, 64'ü erkekti. Altmış beş olgu boğaz ağrısı, ateş ve servikal lenfadenopati gibi semptomların varlığı nedeniyle semptom pozitif grubu oluşturmuştu. Boğaz ağrısı, ateş ve servikal lenfadenopati gibi şikayet ve bulguları olmayan 35 olgu ise semptom negatif (kontrol) grubu oluşturmuştu. Semptom pozitif grubun 19'u kız, 46'sı erkek; semptom negatif grubun 17'si kız, 18'i erkekti. Semptom pozitif grubun yaş ortalaması 8.0 ± 5.0 yıl, semptom negatif grubun yaş ortalaması 6.3 ± 4.3 yıl idi ($p> 0.05$).

Yaş gruplarına göre semptom pozitif çocuklarda EBV VCA IgG pozitifliğinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Kategorik yaş grupları arasında IgG seropozitifliği açısından iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p> 0.05$).

IFA yöntemiyle 83 (%83) olguda, ELISA yöntemiyle 74 (%74) olguda EBV VCA IgG pozitif bulunmuştur. On olgu IFA ile pozitif bulunduğu halde ELISA ile negatif, bir olgu ise ELISA ile

Tablo 1. Yaş gruplarına göre semptom pozitif çocuklarda EBV VCA IgG pozitifliği

Yaş grubu	IFA pozitif	ELISA pozitif
0-2	7 (%63.6)	6 (%54.5)
3-5	14 (%87.5)	12 (%75.0)
6-12	27 (%93.1)	24 (%82.8)
> 12	6 (%75.0)	5 (%62.5)

EBV: Epstein-Barr virüsü, VCA: Viral kapsid antijeni, IgG: İmmünglobulin G.

pozitif olduğu halde IFA ile negatif saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar ışığında IFA yöntemine göre ELISA yönteminin duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 bulunmuş, iki test arasındaki uyum %89 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

EBV infeksiyonları farklı sosyoekonomik gruplarda farklı yaşlarda kazanılmakta, bu durum klinik prezentasyonu etkileyebilmektedir[21]. Türkiye'den bildirilen çeşitli seroprevalans çalışmalarında, çeşitli yaş gruplarında pozitiflik oranı en düşük %70, en yüksek %99.4 olarak bildirilmiştir[22-25]. Bizim çalışmamızda ise yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak IFA ile %83, ELISA ile %74 pozitiflik oranı bulunmuştur.

Dünya genelinde de VCA IgG için yapılan pek çok araştırmada yüksek seropozitiflik oranları ortaya konulmuştur[17,26]. Beader ve arkadaşlarının çalışmasında EBV IgG pozitiflik oranı %91.4 olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oran belirgin olarak daha fazladır. Dokuz yaşın altında %59.6 olan oran, 30-39 yaş arasında %98.3'e yükselmekte, ileriki yaşlarda ise stabil kalmaktadır[27].

Chan ve arkadaşlarının Hong Kong'da yaptıkları bir çalışmada, ilk iki yaştaki EBV VCA IgG pozitiflik oranı %60 olarak saptanmıştır[28]. Bizim çalışmamızda ise bu yaş grubunda IFA ile %63.6, ELISA ile %54.5 oranında pozitiflik saptanmış ve sonuç Chan ve arkadaşlarının sonucu ile uyumlu bulunmuştur.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise dört yaş altı IgG pozitiflik oranı %50 bulunmuş, oranın daha sonraki yaşlarda azaldığı, 15-24 yaş aralığında tekrar artış göstererek %81'e ulaştığı ve bu dönemden sonra yaşla birlikte yavaşça arttığı, cinsiyete göre antikor sıklığının ise değişmediği tespit edilmiştir[29]. Bizim çalışmamızda da EBV IgG pozitifliği açısından cinsiyetler arasında farklılık bulunmamış, en yüksek pozitiflik oranı 6-12 yaş arasında (IFA ile %93.1, ELISA ile %82.8) saptanmıştır ki bu İngiltere'ye göre ülkemizde EBV ile karşılaşma yaşının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Ferres ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları bir çalışmada, iki yaşındaki sağlıklı çocuklarda prevalans oranı sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda %50, yüksek olanlarda %5.9, toplamda %76.7 olarak saptanmıştır. Her iki grubun 20 yaşındaki bireylerinde ise seroprevalans %90 olarak bulunmuştur. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki kişilerde EBV ile karşılaşmanın daha ileri yaşlara kaydığını belirtmişlerdir[30]. Bizim çalışmamızda ise ilk iki yaştaki oran Ferres'in çalışmasındaki sosyoekonomik düzeyi düşük grup ile benzer bulunurken, Ferres'in 20 yaş grubunda ulaştığı orana (IFA ile %87.5) neredeyse 2-5 yaş aralığında ulaşılmıştır.

Haque ve arkadaşlarının bir çalışmasında IFA ve ELISA arasında %97 oranında uyumluluk saptanırken, ELISA IFA'ya göre daha az duyarlı bulunmuştur[19]. Luka ve arkadaşlarının çalışmasında ise ELISA'nın IFA'ya göre daha az duyarlı olduğu, Dolken ve arkadaşlarının çalışmasında ise ELISA'nın IFA'dan daha duyarlı olduğu bulunmuştur[31,32]. Feber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EBV VCA IgG, ELISA ve IFA ile ölçülerek iki yöntem arasındaki uyuma bakılmış, ELISA'nın VCA IgG için %95 oranında IFA ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. IFA'ya göre ELISA'nın EBV VCA IgG için duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %97.8 olarak saptanmıştır[33].

Debyser ve arkadaşlarının IFA'yı altın standart olarak aldığı bir çalışmada ELISA testlerinin, EBV VCA IgG için duyarlılığı %99, özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur[34]. Fung ve arkadaşlarının çalışmasında ise ELISA ve IFA'nın VCA IgG için %79 uyum gösterdiği belirlenmiştir[17]. Feyzioğlu ve arkadaşlarının IFA'yı referans alarak yaptıkları çalışmada EBV VCA IgG için ELISA testinin duyarlılığı %61.5, özgüllüğü %53 olarak saptanmıştır[23]. Genel olarak bakıldığında, VCA IgG ELISA testinin IFA sonuçlarıyla karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda duyarlılık en az %82, özgüllük ise en az %92 olarak bulunmuştur[9,18,33]. Fey-

zioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, %61.5 ve %53 gibi düşük değerler elde edilmiştir[23]. Ancak bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda ise, IFA referans alınarak ELISA'nın duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 bulunmuş, iki test arasındaki uyum %89 olarak saptanmıştır. Ayrıca, ELISA performansının ticari kitler arasında farklılıklar gösterdiği de çeşitli çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır[9,35].

SONUÇ

Konvansiyonel ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntem olmasına rağmen IFA'yı özellikle çok sayıda serumun çalışılmasında pratik bir yöntem olarak kabul etmek zordur. Çok sayıda serumun kullanıldığı seroepidemiyolojik çalışmalarda, EBV VCA IgG testi için ELISA, IFA yerine kullanılabilecek uygun bir alternatif olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Ağaçfidan A, Bozacı M, Badur S. Epstein-Barr virusu infeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik yöntemlerin değerlendirilmesi. Klimik Derg 1991;3:133-5.*
2. *Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology. J Clin Microbiol 1994;32:259-61.*
3. *Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. Prim Care 1975;2:295-307.*
4. *Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Am Fam Physician 2004;70:1279-87.*
5. *Gallo D, Walen KH, Riggs JL. Improved immunofluorescence antigens for detection of immunoglobulin M antibodies to Epstein-Barr viral capsid antigen and antibodies to Epstein-Barr virus nuclear antigen. J Clin Microbiol 1982;15:243-8.*
6. *Garnlund DJ, Levine PH, Fuccillo DA. Enzyme immunoassay for detection of antibody to Epstein-Barr virus-specific early antigen. J Clin Microbiol 1979;10:747-51.*
7. *Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtilo DT. Epstein-Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. Clin Microbiol Rev 1988;1:300-12.*
8. *Nystad TW, Myrmel H. 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 2007;38:292-7.*
9. *Gartner BC, Hess RD, Bandt D, Kruse A, Rethwilm A, Roemer K, et al. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. Clin Diagn Lab Immunol 2003;10:78-82.*
10. *Ozcay F, Arslan H, Bilezikci B, Sevmis S, Moray G, Haberal M. The role of valacyclovir on Epstein-Barr virus viral loads in pediatric liver transplantation patients. Transplant Proc 2009;41:2878-80.*
11. *Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr virus: clinical diagnostics. Methods Mol Biol 2017;1532:33-55.*
12. *Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. Pediatrics 1985;75:1011-9.*
13. *Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. J Clin Microbiol 2004;42:3381-7.*
14. *Sener AG, Afsar I, Pinar E. Evaluation of Epstein-Barr virus antibodies, anti-VCA avidity by immunofluorescence and immunoblot assays for assessment of Epstein-Barr virus immunologic state. J Virol Methods 2009;159:300-2.*
15. *Altuglu I, Aksoy A, Zeytinoglu A, Orman M. Evaluation of immunoblot-based assay for detecting Epstein-Barr virus viral capsid antibodies. Mikrobiyol Bul 2010;44:231-6.*
16. *Shooley RT. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1599-612.*
17. *Fung MK, Mordarski KT, Bader SA, Gronowski AM. Evaluation of the Wampole Laboratories ELISA-based assay for Epstein-Barr virus serology. Clin Chim Acta 2002;319:43-8.*
18. *Debyser Z, Reynders M, Goubau P, Desmyter J. Comparative evaluation of three ELISA techniques and an indirect immunofluorescence assay for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection. Clin Diagn Virol 1997;8:71-81.*
19. *Haque T, Iliadou P, Hossain A, Crawford DH. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in Bangladesh. J Med Virol 1996;48:17-21.*
20. *Hotchin NA, Crawford DH. The diagnosis of Epstein-Barr virus associated disease. In: Morgan-Capner P (ed). Current Topics in Clinical Virology. London: Laversham Press, 1991:115-40.*
21. *Wang PS, Evans AS. Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in sera from a group of children in the People's Republic of China. J Infect Dis 1986;153:150-2.*
22. *Fidan I, Yüksel S, Imir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2005;19:453-6.*
23. *Feyzioğlu B, Özdemir M, Baykan M, Baysal B. Epstein-Barr virüs infeksiyonunun tanısında indirekt immünofloresan ve ELISA tanı metodlarının karşılaştırılması. Selçuk Üniv Tıp Derg 2011;27:77-82.*
24. *Soylu M, Zeytinoğlu A, Altuğlu I. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda enzim işaretli floresan test ile elde edilen Epstein-Barr virüsü serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesi. Ege Journal of Medicine 2014;53:119-23.*

25. *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;21:49-53.*

26. *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;37:409-12.*

27. *Beader N, Kolaric B, Slacanac D, Tabain I, Vilibic-Cavlek T. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus in different population groups in Croatia. Isr Med Assoc J 2018;20:86-90.*

28. *Chan KH, Tam JS, Peiris JS, Seto WH, Ng MH. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy. J Clin Virol 2001;21:57-62.*

29. *Pereira MS, Blake JM, Macrae AD. EB virus antibody at different ages. Br Med J 1969;4:526-7.*

30. *Ferres M, Prado P, Ovalle J, Fuentes R, Villarroel L, Ferreccio C, et al. Seroprevalence of Epstein Barr virus infection in a healthy population of Santiago de Chile. Rev Med Chil 1995;123:1447-52.*

31. *Luka J, Chase RC, Pearson GR. A sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) against the major EBV-associated antigens. I. Correlation between ELISA and immunofluorescence titers using purified antigens. J Immunol Methods 1984;67:145-56.*

32. *Dolken G, Weitzmann U, Boldt C, Bitzer M, Brugger W, Lohr GW. Enzyme-linked immunosorbent assay for IgG antibodies to Epstein-Barr virus-associated early antigens and viral capsid antigen. J Immunol Methods 1984;67:225-33.*

33. *Farber I, Hinderer W, Rothe M, Lang D, Sonneborn HH, Wutzler P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection by novel ELISAs based on recombinant capsid antigens p23 and p18. J Med Virol 2001;63:271-6.*

34. *Hinderer W, Lang D, Rothe M, Vornhagen R, Sonneborn HH, Wolf H. Serodiagnosis of Epstein-Barr virus infection by using recombinant viral capsid antigen fragments and autologous gene fusion. J Clin Microbiol 1999;37:3239-44.*

35. *Buisson M, Fleurent B, Mak M, Morand P, Chan L, Ng A, et al. Novel immunoblot assay using four recombinant antigens for diagnosis of Epstein-Barr virus primary infection and reactivation. J Clin Microbiol 1999;37:2709-14.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Fatma GÜMÜŞER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta: fatmasargin2002@yahoo.com