ORIGINAL ARTICLE

Serologic Evaluation of Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis

Maryam Abdollahi[1],
Mohammadreza Haghshenas[2],
Alireza Rafiei[3],
Mahmoud Abedini[4]

[1] MSc Student in Virology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Molecular & Cell-Biology Research Center, Department of Immunology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 24, 2015 ; Accepted August 1, 2016)

Abstract

Background and purpose: Multiple Sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system that is an auto-immune disease, where the immune system gets confused and attacks the nerve cells, damaging this protective layer of myelin sheath. The prevalence of MS is 52 per 100000 worldwide. The relation between Epstein-Barr virus (EBV) and MS is well understood but studies reported different results. This study aimed at determining any association between IgG and IgG and EBV in patients with MS and healthy controls.

Materials and methods: A case-control study was performed in which serum samples were collected from 45 MS patients (attending Sari Boali-Sina Hospital, Iran, 2014-2015) and 45 control samples. The blood samples were centrifuged and plasma was separated. All samples were tested for anti EBV antibodies using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA).

Results: In this study, 100% of samples from patients with MS were IgG positive and 85% of control samples were IgG positive. We found that 13.3% of MS positive samples were IgM positive but all control samples were IgM negative.

Conclusion: According to our results the rate of positive IgM against EBV-CA in patients with MS was higher than that in normal individuals.

Keywords: multiple sclerosis, Epsteine_Barr Virus، autoimmune disease

J Mazandaran Univ Med Sci 201; 26(140): 71-77 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۰ شهریور سال ۱۳۹۵ (۷۷-۷۱)

ارزیابی سرولوژیک ویروس اپشتین بار در بیماران مالتیپل اسکلروزیس

مریم عبدالهی[۱]
محمدرضا حق شناس[۲]
علیرضا رفیعی[۳]
محمود عابدینی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی پیچیده سیستم عصبی مرکزی است که خود ایمنی علیه میلین در ایجاد این بیماری نقش دارد. میزان شیوع بیماری MS، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر نزدیک به ۵۲ نفر گزارش شده است. وابستگی MS با عفونت اپشتین بار ویروس (EBV) به خوبی مستند شده است ولی در مطالعات انجام شده نتایج متفاوتی گزارش شده است. هدف از این مطالعه تعیین شیوع آنتی‌بادی IgM و IgG علیه آنتی ژن کپسید EBV در سرم افراد مبتلا به MS و مقایسه آن در افراد سالم بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی که در مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا ساری طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ انجام شده است، میزان شیوع آنتی‌بادی IgG و IgM علیه EBV-CA توسط کیت الایزا در ۴۵ بیمار مبتلا به MS و ۴۵ نمونه فرد سالم از نظر بیماری MS به عنوان کنترل ارزیابی و با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه ۱۰۰ درصد نمونه‌های بیماران مبتلا به MS از نظر آنتی‌بادی IgG بر ضد آنتی ژن کپسید EBV مثبت بودند در حالی که ۸۵ درصد از نمونه‌های گروه کنترل از نظر آنتی‌بادی IgG بر ضد آنتی ژن کپسید EBV مثبت بوده‌اند. هم‌چنین ۱۳/۳ درصد نمونه‌های بیماران مبتلا به MS از نظر IgM بر ضد آنتی‌ژن کپسید EBV مثبت بودند در حالی تمام نمونه‌های گروه کنترل از نظر IgM منفی بوده‌اند.

استنتاج: نتایج نشان داد که میزان IgM در نمونه‌های بیماران مبتلا به MS در مقایسه با نمونه‌های افراد غیر بیمار برعلیه پروتئین VCA ویروس EBV بیش‌تر می‌باشد.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، ویروس اپشتین بار، بیماری خود ایمنی

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس(Multiple Sclerosis (MS)) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که در آن غلاف محافظتی میلین که اطراف سلول‌های عصبی را پوشش می‌دهد، تخریب می‌شود که این عمل سبب اختلال عملکرد سلول‌های عصبی فوق و سیستم عصبی می‌شود و در نهایت ممکن است. موجب زوال اعصاب گردد که یک روند غیر قابل برگشت است(۱). علائم بیماری بسته به محل فیبرهای خاص آسیب دیده و شدت آن متفاوت

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۴۶۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: محمدرضا حق شناس: ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: haghshenas2001@yahoo.com

۱. دانشجوی ارشد میکروب شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه میکروب شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۹/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۹/۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۵/۱۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

می‌باشد و هم‌چنین وابسته به میزان صدمه و اعصاب خاصی که تحت تاثیر قرار گرفته است، می‌باشد(۲). علل بیماری MS و مکانیسم شکل‌گیری آن هنوز مشخص نشده است اما در مطالعات و بررسی‌های مختلف عوامل زیادی مانند واکنش‌های خود ایمن، فاکتورهای محیطی، عوامل عفونی، ژنتیکی، سابقه فامیلی و عوامل دیگری در ایجاد بیماری MS مطرح نموده‌اند اما تا کنون هیچ عامل قطعی برای این بیماری مشخص نشده است(۵-۳). میزان ابتلا به بیماری MS در دنیا حدود ۲۳۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود که شیوع آن ۳۳ در یک میلیون نفر برآورد شده است(۶) که میزان آن در زنان ۲ تا ۳ برابر مردان گزارش شده است(۷). میزان بیماری MS در ایران کاملاً مشخص نیست ولی احتمال وجود ۵۷ در یک صدهزار نفر را برآورد می‌کنند که میزان این بیماری در مازندران متوسط به بالا بیان می‌شود(۷). میزان شیوع طبق برآوردهای اخیر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۵۲ نفر در تهران و ۷۳ نفر در اصفهان بیان شده است(۸). با توجه به این که در مراحل اولیه بیماری MS در دوره های عود کننده و بهبود یابنده (Relapsing-Remining) دیده می‌شود(۷) و از طرفی فعال شدن دوره‌های بیماری یک ویژگی بارز هرپس ویروس ها می باشد لذا این موضوع می‌تواند نقش احتمالی آن‌ها را در در ایجاد بیماری MS توجیه نماید(۹). ویروس اپشتین بار (EBV) دارای DNA دو رشته‌ای خطی بوده و جزء خانواده Herpesviridae و زیر خانواده Gamma Herpesvirinae است(۱۰) که در سال ۱۹۶۴ توسط Barr و Epsteina شناسایی شد(۱۱). ویروس پس از ورود ابتدا سلول‌های ناحیه (Oropharynx) اوروفارنکس را آلوده می‌کند سپس سلول‌های B زیر مخاطی (sub-mucosal B cells) آلوده می‌شوند. سلول‌های B مزبور شروع به تکثیر کرده و آنتی‌بادی‌های مختلفی از جمله اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بادی‌های هتروفیل را تولید می‌نمایند. همانند سایر هرپس ویروس‌ها، EBV نیز می‌تواند به صورت مخفی باقی بماند و DNA خود را به صورت Episom در سلول B حفظ نماید. فعالیت مجدد ویروس بدون علامت شایع است که این مسئله می‌تواند منجر به انتقال ویروس به افراد سالم و آلودگی در آن‌ها گردد(۱۱). بررسی‌ها نشان می دهد که تیتر آنتی‌بادی ضد ویروس EBV در افراد مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم بالاتر می‌باشد(۱۲). هم‌چنین با اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgG ضد EBV-CA و EBNA-1 در نمونه‌های خون جمع‌آوری شده با متوسط زمان ۴سال قبل از شروع بیماری، مشخص شد که تیتر این آنتی بادی ها قبل از شروع بیماری بالا می‌باشد(۱۳). منونوکلئوز عفونی که در اثر این ویروس ایجاد می‌شود، با افزایش احتمال ابتلا به MS همراه است(۲). در این میان برخی مطالعات متناقض نیز در ایران وجود دارد که نشان می‌دهد تفاوتی در سطح آنتی‌بادی سرمی علیه EBV بین افراد مبتلا به MS و افراد سالم وجود ندارد(۱۴). همراه بودن بیماری MS و عفونت با ویروس اپشتین بار در بسیاری از مطالعات ثبت شده است(۱۶-۱۴). با این‌حال در ایران مطالعات متناقضی صورت گرفته است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تیتر آنتی‌بادی علیه EBV در بیماران مبتلا به MS بالاتر از گروه کنترل است(۸) در حالی که گزارش انجام شده دیگری، تفاوتی نشان نمی‌دهد(۱۷).

با توجه به تغییرات اخیر در بروز MS در ایران، بررسی عوامل خطر زیست محیطی ممکن است باعث درک بهتر عوامل خطر اصلی شود. بنابراین هدف این مطالعه بررسی شیوع آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد VCA ویروس اپشتین بار در افراد مبتلا به MS و گروه کنترل بوده است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد- شاهدی بود که در آن ۴۵ نفر از بیماران مبتلا به MS مراجعه‌کننده به بخش نورولوژی مرکز آموزش درمانی بوعلی ساری طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ که حاضر به همکاری شده‌اند و ۴۵ نفر افراد سالم که از نظر بیماری فاقد بیماری MS

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه بیماران، نمونه ها شامل ۳۹ زن و ۶ مرد و در گروه کنترل، شامل ۳۸ زن و ۷ مرد بوده اند. بیماران انتخابی به اختلالات خود ایمن دمیلینه شونده غیر از این بیماری مبتلا نبوده‌اند و گروه کنترل شامل افرادی بوده اند که عدم ابتلای آن‌ها به بیماری MS توسط متخصص مغز و اعصاب پس از معاینه بالینی و بر اساس پروتکل مکدونالد تائید شد(۱۸). بیماران MS و افراد سالم از نظر بیماری MS از نظر سن، جنس، نژاد و عدم رابطه فامیلی نسبی ، همسان سازی شدند. از افراد پس از صحبت کردن و آگاهی دادن و اطمینان دادن به این که اطلاعات به صورت محرمانه باقی می‌ماند و در صورت اخذ رضایت شفاهی از آن‌ها، ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر عمل خونگیری انجام شد و با استفاده از کول باکس و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشکده پزشکی منتقل شد . سپس با استفاده از سانتریفیوژ در دور 180g در دمای حدود ۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه جدا شد و تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. در هردو گروه بیمار و کنترل آنتی‌بادی‌های سرمی IgM و IgG بر ضد VCA به روش تست الایزا مورد بررسی قرار گرفتند. تمام نمونه‌های سرمی به منظور حضور آنتی‌بادی IgG و IgM علیه EBV-CA توسط کیت الایزا از شرکت EUROIMMUN و طبق پروتکل خاص ارزیابی و با هم مقایسه گردیدند. در تمامی تست‌های الایزا به همراه نمونه‌های بیمار و کنترل، از نمونه‌های کنترل منفی و کنترل مثبت استفاده شد. در پایان داده‌ها به صورت میانگین، درصد و نمودار گزارش شده‌اند و با استفاده از آزمون t—test و نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ آنالیز نمونه‌ها انجام گردید. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر از مجموع ۹۰ نمونه بیمار و سالم از نظر علائم بالینی MS که به آزمایشگاه تشخیصی گردید، ۴۵ نمونه مربوط به افرادی بوده که دارای علائم بیماری MS بوده و ۴۵ نمونه مربوط به افرادی بوده که فاقد بیماری MS بوده‌اند. در گروه بیماران، نمونه‌ها شامل ۳۹ زن و ۶ مرد با میانگین سنی ۶/۷۳ ± ۳۱/۶۲ سال و در گروه کنترل، شامل ۳۸ زن و ۷ مرد با میانگین سنی ۵/۲۰ ±۲۹/۸۵ سال بود. ۱۰۰ درصد بیماران نمونه‌های مبتلا به MS از نظر آنتی‌بادی IgG بر ضد آنتی‌ژن کپسید EBV مثبت بودند درحالی‌که ۸۵ درصد از نمونه‌های گروه کنترل نسبت به همان آنتی‌بادی مثبت شدند. در این بررسی مشخص شده است که ۱۳/۳ درصد از نمونه‌های بیماران از نظر وجود آنتی‌بادی IgM برضد VCA ویروس EBV مثبت بودند. در حالی که تمام اعضای گروه کنترل نسبت به این آنتی‌بادی منفی شدند. در گروه بیماران، ۴۱ بیمار (۹۱/۱درصد) از دسته فروکش‌کننده، ۱ بیمار (۲/۲ درصد) از دسته پیش‌رونده اولیه و ۳ بیمار (۶/۷ درصد) از دسته پیش رونده ثانویه بودند که نتایج برحسب سیربیماری ونتیجه IgM در جدول شماره ۱ آمده است. نتایج این مطالعه نشان داده است که آنتی‌بادی‌های ضد VCA در افراد بیمار مبتلا به MS به طور معنی‌داری بیش‌تر از افراد سالم از نظر MS بوده‌اند ($p=۰/۰۱$).

جدول شماره ۱: نتایج تست الایزا (IgM) در بیماران مبتلا به MS بر حسب سیر بیماری

نتیجه سیربیماری / تست IgM	پیش رونده اولیه تعداد (درصد)	پیش رونده ثانویه تعداد (درصد)	فروکش کننده تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
IgM مثبت	۰(۰)	۰(۰)	۶(۱۳/۷)	۶(۱۳/۷)
IgM منفی	۱(۲/۲)	۳(۶/۷)	۳۵(۷۸/۸)	۳۹(۸۴/۷)
کل	۱(۲/۲)	۳(۶/۷)	۴۱(۹۱/۱)	۴۵(۱۰۰)

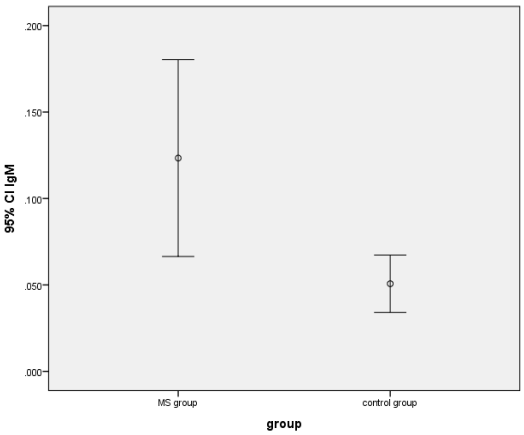
از آزمون تی مستقل دونمونه‌ای درحالت نابرابری واریانس‌ها برای مقایسه میانگین های IgM دردوگروه بیماروکنترل استفاده شد که طبق آن میانگین‌های دو گروه اختلاف معنی‌داری باهم داشتند ($p=۰/۰۱$).

فاصله اطمینان ۹۵درصد برای میانگین IgM در دو گروه بیمار از نظر MS و گروه کنترل در آزمون الایزا نشان داد که به دلیل عدم هم‌پوشانی فواصل اطمینان،

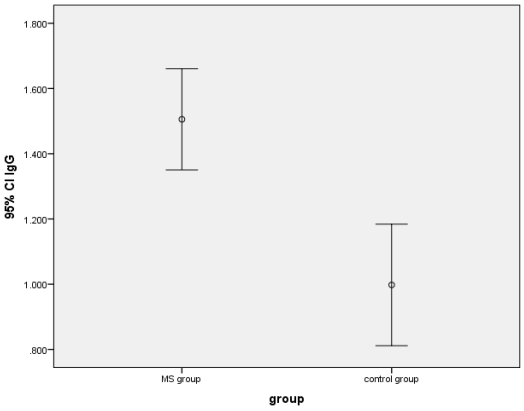
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

میـانگین IgM در دو گـروه بیمـار و کنتـرل اخـتلاف معنی‌داری باهم دارند (نمودار شـماره ۱). در بررسـی بـه عمل آمده و با استفاده ازآزمون تـی مسـتقل دونمونـه‌ای در حالت برابری واریانس‌ها برای مقایسـه میـانگین‌هـای IgG و نتـایج تسـت الایـزای IgG در دو گـروه بیمـاران مبتلا به MS و کنترل، میانگین‌های IgG دردوگروه بیمار و کنترل اختلاف معنی‌داری باهم داشتند (p=۰/۰۰).

فاصله اطمینان ۹۵درصد بـرای میـانگین IgG در دو گروه بیمار از نظر MS و گروه کنتـرل در آزمـون الایـزا نشان داد که به دلیل عدم هم‌پوشانی فواصل اطمینان‌هـا، میـانگین IgG در دو گـروه بیمـار و کنتـرل اخـتلاف معنی‌داری باهم دارند (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: مقایسه میزان IgM در نمونـه هـای بیمـاران مبـتلا بـه MS و گروه کنترل



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین IgG در نمونه های بیماران مبـتلا بـه MS و گروه کنترل

بحث

MS یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که عمدتاً ماده سفید را درگیر می‌کند و با تخریب میلین و ایجاد ساختاری به نام پلاک همراه است که مکانیسـم شـکل‌گیـری MS و علـل پدیدآورنـده آن موضـوع پیچیده‌ای است(۱۹). مطالعات متعدد نشان مـی‌دهنـد کـه میزان آلودگی به ویروس EBV در بیماران مبتلا بـه MS در مقایسه با افراد غیر مبـتلا بـه MS بـالاتر مـی‌باشـد. در مطالعه Mouhieddine و همکاران با عنوان عوامل خطـر MS و ارتباط آن بـا آنتـی‌بـادی ضـد EBV کـه در طـی سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۴ در آمریکا انجام گرفـت، مشـخص شـد کـه جـنس مونـث و سـن بـالا دارای تیتـر بـالاتری ازآنتی‌بادی علیـه آنتـی ژن VCA وجـنس مـذکر دارای تیتر بالاتر آنتی‌بادی علیه EBNA-1 در مقایسه بـا گـروه کنترل می‌باشـند(۱۲). در مطالعـه کرمپـور و همکـاران بـا عنوان بررسی سرولوژیکی EBV در افراد مبـتلا بـه MS که روی ۶۰ بیمار در تهران صورت گرفت، مشخص شد که ۸۲ درصد از افراد سالم و همه مبتلایان به MS از نظر آنتی‌بادی‌های EBV مثبت بوده‌اند(۲۰). در مطالعه خاکی و همکاران با هدف بررسی آنتی‌بادی‌های ضد ویروسـی در بیماران مبتلا به MS روی ۶۱ بیمار مبتلا به MS و ۶۰ نمونه سالم که طـی سـال‌هـای ۲۰۰۹ تـا ۲۰۱۰ در اراک جمع‌آوری و مورد آزمایش قـرار گرفـت ،۱۰۰ در صـد نمونه‌های بیمـار و کنتـرل از نظـر آنتـی‌بـادی IgM ضـد ویروس EBV منفی بودند(۱۷).در مطالعه حاضر میـانگین میزان جذب نـوری آنتـی‌بـادی‌هـای اختصاصـی IgM و IgG ضد VCA درآزمون الایزا در افراد مبتلا به MS بـه طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بـود کـه بیـان گـر تیتر بالای آنتی‌بادی علیـه EBV در بیمـاران MS نسـبت به گروه کنترل می‌باشد. یافته‌های مطالعه حاضر هم راستا بـا گزارشـات Mouhiddine و همکـاران(۱۲)، Pfuhl و همکاران(۲۱) و کرم پـور و همکـاران(۲۰) مبنـی برمثبـت بودن آنتی‌بادی‌های ضد EBV در بیماران مبتلا به MS و حضور عفونـت در ایـن افـراد و خـلاف یافتـه خـاکی و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

همکاران(۱۷) مبنی بر عدم حضور آنتی‌بادی ضدEBV بود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که استان مازندران از نظر شیوع بیماری MS، یک منطقه با ریسک بالا می‌باشد و با توجه به وجود تناقض در بررسی‌ها لذا به نظر می‌رسد که برای اطمینان بیش‌تر نیاز به تحقیقات بیش‌تر باشد. عفونت EBV باعث آلودگی پایدار در لنفوسیت‌های B می‌گردد و لنفوسیت‌های T برای تمام عمر، لنفوسیت‌های B آلوده را تحت نظر دارند ولی حضور سلول‌های T پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های EBV اساساً بیماری زا نیست چون آن‌ها به شکل غیر فعال در بیش‌تر بالغین سالمِ EBV مثبت حضور دارند. بیماری‌زایی بالقوه این سلول‌ها احتمالاً نیاز به فعال‌سازی از طریق تقلید مولکولی دارد و یک توالی پنتا پپتید در EBNA یافت شده است که توالی آن با یک اپی توپ از پروتئین پایه‌ای میلین که از اجزای اصلی غشای میلین است،شباهت دارد(۲۳،۲۲). هم‌چنین در مطالعه‌ای کاهش معنی‌داری از وخامت بیماری در بیماران در دوره‌های عود و بهبودی که با آسیکلوویر درمان شده‌اند،گزارش شده است. بنابراین در صورتی که نقش EBV در بیماری‌زایی MS کاملاً مشخص شود، استفاده از دارویی که از تکثیر EBV جلوگیری کند و یا استفاده از واکسن موثر و ایمن علیه EBV بایستی از بروز MS جلوگیری کند(۲۵،۲۴).

در مطالعه حاضر میزان تیتر آنتی بادی در آزمون الایزا در بیماران MS بالاتر از افراد گروه کنترل بود که بیان‌گر تیتر بالای آنتی‌بادی علیه EBV در بیماران MS نسبت به گروه کنترل می‌باشد. در نتیجه می‌توان پیشنهاد نمود که وجود تیتر بالای آنتی‌بادی علیه EBV و هم‌چنین شیوع بالای آن در بیماران MS احتمالاً بیان‌گر ارتباط ویروس EBV و بیماری MS می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد میکروب‌شناسی خانم مریم عبدالهی و با شماره طرح (۱۴۶۸) بوده است. از همکاری همه بیماران MS و غیر بیمار MS که در اهداء نمونه کمک کردن و هم‌چنین از همکاران بخش نورولوژی سرکارخانم دکتر کریمی، آقای دکتر چراغ مکانی و سایر همکاران به خاطر انتخاب بیمار و عمل نمونه‌گیری و رئیس محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری به خاطر حمایت مالی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Pravica V, Markovic M, Cupic M, Savic E, Popadic D, Drulovic J, et al. Multiple sclerosis: individualized disease susceptibility and therapy response. Biomark Med 2013; 7(1): 59-71.
2. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. Lancet Neurol 2010; 9(7): 727-739.
3. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. Curr Neuropharmacol 2011; 9(3): 409-416.
4. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev 2010; 9(5): A387-394.
5. Pakseresht M, Shobeyri S, Rafiei A, Amjadi O, Abedini M. The Role of Infectious Agents on Pathogenesis of Multiple Sclerosis. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(122): 456-474.
6. MS international Federation (MSI). Atlas OF MS 2013. Geneve: World Health Organization; 2013.
7. Abedidni M, Habibi Saravi R, Zarvani A, Farahmand M. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Mazandaran. J Mazandaran Univ Med Sci 2008; 18(66): 82-86.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

8. Etemadifar M, Abtahi S-H, Akbari M, Murray RT, Ramagopalan SV, Fereidan-Esfahani M. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: an update. Mult Scler 2013; 20(8): 1145-1147.
9. Christensen T. The Role of EBV in MS Pathogenesis. Int MS J 2006; 13(2): 52-57.
10. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
11. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunderds; 2001.
12. Mouhieddine TH, Darwish H, Fawaz L, Yamout B, Tamim H, Khoury SJ. Risk factors for multiple sclerosis and associations with anti-EBV antibody titers. Clin Immunol 2015; 158(1): 59-66.
13. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus JAMA 2003; 289(12): 1533-1536.
14. Reidl M, Khalil M, Berger T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. J Neuro immunol 2006; 180(1-2): 50-62.
15. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein–Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. JAMA 2005; 293(20): 2496-2500.
16. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein–Barr virus and risk of multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 67(6): 824-830.
17. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, Rafiei M, Payani M-A, Ghaznavi-Rad E, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. Neurosci Riyadh 2011; 16(3): 224-228.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69(2): 292-302.
19. Pravica V, Popadic D, Savic E, Markovic M, Drulovic J, Mostarica-Stojkovic M. Single nucleotide polymorphisms in multiple sclerosis: disease susceptibility and treatment response biomarkers. Immunol Res 2012; 52(1-2): 42-52.
20. Karampoor S, Zahednasab H, Ataei Pirkouh A, Monavari H, Ramagopalan S, Keyvan H. Serostatus of Epstein–Barr virus in Iranian MS patients. Acta Neurol Belg 2016; 116(1): 43-46.
21. Pfuhl C, Oechtering J, Rasche L, Gie RM, Behrens JR, Wakonig K, et al. Association of serum Epstein-Barr nuclear antigen-1 antibodies and intrathecal immunoglobulin synthesis in early multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2015; 285: 156-160.
22. Lunemann JD, Munz C. EBV in MS: guilty by association? Trends Immunol 2009; 30(6): 243-248.
23. Christensen T. The role of EBV in MS pathogenesis. Int MS J 2006; 13(2): 52-57.
24. Lycke J, Svennerholm B, Hjelmquist E, Frisén L, Badr G, Andersson M, et al. Acyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized, placebocontrolled, double-blind study. J Neurol.1996; 243(3): 214-224.
25. Taherkhani R, Farshadpour F, MirjaliliA, Amirinejad R. Determination of the association between Epstein-Barr virus (EBV) infection and Multiple sclerosis (MS) disease. Iran South Med J 2014; 17(4): 666-675.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]