

Viral Hastalıkların Laboratuvar Tanısı

Yrd. Doç. Dr. Banu KAŞKATEPE

- Virüsler basit enfeksiyonlardan, ölümlü sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara kadar geniş bir aralıkta hastalık meydana getirirler. Viral hastalıklarının çoğunun kendiliğinden iyileşen tipte olması, özgül antiviral tedavi protokollerinin sınırlı olması, virüslerin latent ve/veya kronik enfeksiyonlara yol açması gibi nedenler, bu enfeksiyonların tanısında izlenecek yolu da etkilemektedir. Viral enfeksiyonların hızlı ve doğru olarak tanımlanması, optimal hasta yönetimi özellikle salgınlar sırasında büyük önem taşımaktadır.

Laboratuvar metotları ile aşağıdaki sonuçlar elde edilebilir;

- Virüsün hücrelerde oluşturduğu sitopatik etki tanımlanır.
- Viral partiküller saptanır.
- Virüs izole edilir ve çoğaltılır.
- Viral yapılar (protein, enzim, genom vs.) saptanır .
- Hastanın virüse karşı immün yanıtı değerlendirilir.

Örneklerin Toplanması

- İncelenecek uygun örneğin seçimi genellikle zordur. Çünkü birçok virüs aynı klinik hastalığa yol açabilmektedir. Bu durumda hastanın semptomları yanısıra yakın zamanda yaptığı seyahatleri de içeren detaylı öyküsü, mevsim, ön tanı, viral etkenin tanımlanmasında kullanılacak uygun yöntemin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Viral hastalıklarda başarılı tanı, örneklerin uygun olarak alınması ve laboratuvara taşınmasına bağlıdır.

- Bir örneğin alınması ile laboratuvara gönderilmesi arasındaki süre ne kadar kısa olursa virüsün izole edilebilme şansı da o kadar fazla olur. Hangi dönemde ve hangi örneğin alınacağına karar vermek de tanı da önemlidir.
- Virüs izolasyonu için örnekler virüsün en bol olduğu hastalığın akut döneminde toplanmalıdır.

Tablo 47-1 Virüslerin Tanısında Kullanılan Örnekler

Sık Görülen Patojen Virüsler	Kültür İçin Örnekler	Yöntemler ve Açıklamalar
Solunum Yolu İnfluenza virüsü; paramiksovirusler; koronavirus; rinovirus; enterovirus (pikornavirus)	Nazal yıkama, boğaz sürüntüsü, nazal sürüntü, balgam	RT-PCR, ELISA, birkaç etkeni birden saptayan multipleks yöntemler; hücre kültürü
Gastrointestinal Yol Reovirus; rotavirus; adenovirus; Norwalk virus ve diğer kalisivirusler	Dışkı, rektal sürüntü	RT-PCR, ELISA; bu virüslerin kültürü yapılmaz.
Makülopapüler Döküntü Adenovirus; enterovirus (pikornavirus) Kızamıkçık virüsü; kızamık virüsü	Boğaz sürüntüsü, rektal sürüntü İdrar	PCR, RT-PCR RT-PCR, ELISA
Veziküler Döküntü Koksakivirus; ekovirus; HSV; VZV	Vezikül sıvısı, kazıntısı veya sürüntüsü, enterovirusler için dışkı	HSV ve VZV: vezikül kazıntısının histolojik incelemesi (Tzanck yayması), hücre kültürü; HSV tiplendirmesi için PCR, IF
Santral Sinir Sistemi (Aseptik Menenjit, Ensefalit) Enterovirus (pikornavirus) Arbovirusler (örn. togavirusler, bunyavirus)	Dışkı, BOS Kan, BOS; kültür nadiren yapılır	RT-PCR RT-PCR, seroloji; birkaç etkeni birden saptayan multipleks yöntemler
Kuduz virüsü HSV; CMV; kabakulak virüsü; kızamık virüsü	Doku, tükürük, beyin biyopsisi, BOS BOS	Biyopside IF, RT-PCR PCR veya RT-PCR, virüs izolasyonu, antijen testleri
Üriner Sistem Adenovirus; CMV	İdrar	PCR; CMV, belirtili hastalık olmaksızın salınabilir.
Kan HIV; HTLV; hepatit B, C ve D virüsleri, EBV, CMV, Kan HHV-6		Antijen veya antikor saptamak için ELISA; PCR ve RT-PCR; birkaç etkeni birden saptayan multipleks yöntemler

CMV, Sitomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; ELISA, enzim temelli immünolojik katı faz yöntemi; HIV, insan immün yetmezlik virusü; HHV-6; insan herpes virusü 6; HSV, herpes simpleks virus; HTLV, insan T hücre lösemi virusü; IF, immüno Floresan; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; RT-PCR, ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu; VZV, varisella-zoster virusü.

Tablo 8.1. Hastalık dönemleri ile klinik örneklerde virus ve serumda antikor saptanması arasındaki ilişki

<i>Hastalık dönemi</i>	<i>Klinik örneklerde virus varlığı</i>	<i>Saptanabilir özgül antikor oluşumu</i>
Kuluçka (incubation)	Nadiren	Yok
Hazırlık (prodrome)	Bazen	Yok
Başlangıç (onset)	Sıklıkla	Bazen
Akut (acute phase)	Sıklıkla	Sıklıkla
İyileşme (recovery)	Nadiren	Genellikle
Nekahat (convalescence)	Çok nadiren	Genellikle

Viral Enfeksiyonların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

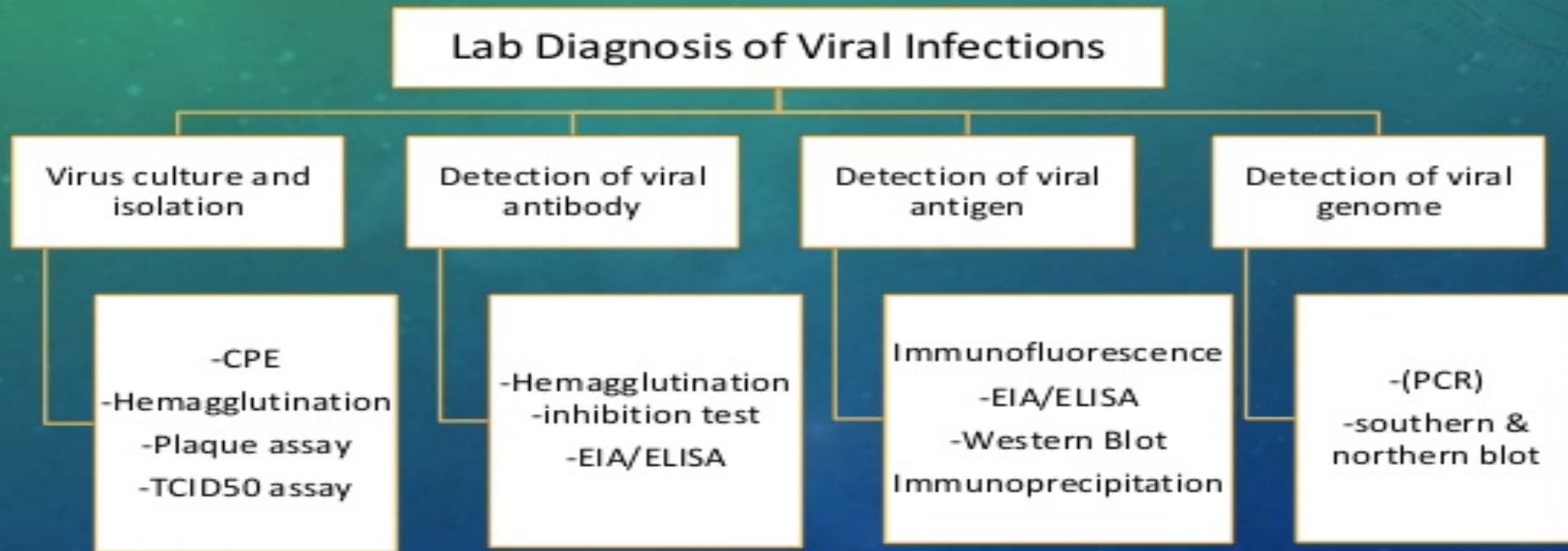
Direkt yöntemler

- Virüsün gösterilmesi

İndirekt yöntemler

- Konakta virüse özgül immün yanıtın gösterilmesi

CLASSIFICATION ACCORDING TO THE PRINCIPLE



Viral Enfeksiyonların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

- Virüsün izolasyonu ve üretilmesi
- Sitolojik İnceleme
- Elektron mikroskopi
- Viral proteinlerin saptanması
- Viral genomların saptanması
- Seroloji (viral antijen varlığının saptanması: direkt yöntemler)
virüse özgül antikorların belirlenmesi, indirekt yöntemler)

1- Virüs İzolasyonu ve Üretilmesi

- Virüsler, hücre kültürlerinde, embriyonlu yumurtada ve deney hayvanlarında üretilebilmektedir. En sık kullanılan yöntem hücre kültürleridir. (Primer hücre kültürleri, diploid hücre kültürleri)
- Bir virüsün tek tabakalı hücre kültüründe oluşturduğu CPE' nin gözlenmesi olası tanısı için kullanılabilir. Kesintanı için diğer testlere ihtiyaç vardır. Hücre kültürlerinde yavaş üreyen ya da belirgin CPE oluşturmayanlar virüsler çoğunlukla serolojik yöntemler ya da viral genom veya proteinlerin saptanması ile tanımlanır.

Embriyonlu yumurta

- Bazı virüslerin primer izolasyonu
- Ag.üretimi (serolojik testler için)
- Aşı hazırlanması

Deney hayvanları

- Viral patogeneze çalışmaları
- İlaç ve aşı çalışmaları

Hücre kültürleri

- İnsan/hayvan kökenli embriyonik/karsinoma dokusu, hayvan dokuları kullanılır.
- Mekanik/enzimatik yöntemlerle hücreler ayrıştırılır.
- Üremeyi destekleyecek özel kültür sıvısı eklenir.
- Hücreler şişe/tüplerde inoküle edilir ve tek tabakalı (“monolayer”) üreme izlenir.
- Klinik örnek eklenerek, virüsün hazırlanan hücrelerde üremesi beklenir.

Hücre kültürlerinden virüs izolasyonu

- Uygun örnek, uygun zamanda, uygun bölgeden alınır...
- Uygun hücre kültürüne ekilir...
- Üreme / virüs varlığı saptanır...
- a. “Sitopatik etki”lerin izlenmesi
- b. Minimal etki – üreme ek yöntemlerle gösterilir
- Üretilen virüs tanımlanır (IFA, moleküler testler...)

ConvexAccess özelliği ile flask
içindeki tüm alanları daha
etkin kullanma



Yuvarlanmayı engelleyen
oluklu kapak tasarımı

Yüksek etkili hava filtresi
ile kontaminasyona karşı
etkin koruma



Flask ve kapak üzerinden
doğrudan yüzey tanımlama



%100 hava basınç testi ile
güvenli iş akışı



2-Sitolojik İnceleme

- Bazı virüsler karakteristik CPE oluşturur. Doku örneği veya hücre kültürlerindeki karakteristik CPE'ler; hücre morfolojisinde değişme, hücre lizisi, vakuol oluşumu, sinsitya ve inklüzyon cisimcikleridir.
- Sinsitya, virüslerin etkisi ile hücrelerin birleşerek oluşturduğu çok çekirdekli dev hücrelerdir. (HSV, VZV, HIV oluşturur.)
- Inklüzyon cisimcikleri ise, replikasyon ürünlerinin veya tüm virüs partiküllerinin hücrede toplandığı bölgelerdir.

Viral İnküzyon cisimcikleri

Hastalık	İsmi	Yerleşimi
Kuduz	Negri	İntrastoplazmik
CMV	Baykuş gözü (owl's eye)	İntranükleer
HSV, VZV	Cowdry A	İntranükleer
Poks virüs	Guarneri	İntrastoplazmik asidofilik İntranükleer bazofilik

- Sitopatik etki oluşturmeyan virüslerde üreme hemadsorbsiyon, heterolog interferans veya indikatör boya ile saptanabilir
- Bununla birlikte kültürde üreyen virüslerin kesin olarak tanımlanması için özgül antikorların kullanıldığı çeşitli testlerden birisi kullanılır.

3- Elektron mikroskopi

- Standart bir klinik laboratuvar yöntemi değildir. Yeterli viral partikülün olduğu örneklerde bazı virüslerin saptanması ve tanımlanmasında kullanılır. Özellikle hücre kültürlerinde üretilmesi zor olan virüslerin klinik örneklerde gösterilmesi amacıyla ya da virüs partiküllerinin morfolojisinin incelenmesinde tercih edilen bir yöntemdir.
- Klinik örnek ince kesitler halinde hazırlanarak ağır metal tuzları ile negatif boyama yöntemi ile boyanır. Örnekte bulunan virüs partiküllerinin yoğunluğuna bağlı olarak yöntemin duyarlılığı değişir. (10^5 - 10^6 olmalı) daha az sayıda olan örneklerde virüse özgül antikörlerin eklenmesi ile viral partiküllerin kümeleşmesi sağlanarak virüsün saptanması kolaylaştırılır. (İmmünoelektron mikroskopi)

4- Viral proteinlerin saptanması

- Bu amaçla en sık kullanılan testler direkt immünofloresans (DFA) ve enzim bağılı immün yöntemler (ELISA) dir. Pratikte uygulama alanları; Nazofarengeal örneklerde solunum virüslerinin (RSV, İnfluenza A ve B, adenovirüsler), Dışkıda rota virüs, kan örneklerinde CMV, serumda HBsAG ve deri kazıntı örneklerinde HSV ve VZV antijenlerinin saptanmasıdır.
- DFA da klinik örne lam üzerine yayılır. Aseton veya metil alkol ile tespit edilir. Virüse özgül floresan ile işaretlenmiş antikora boyanır. Epifloresan mikroskopta floresan veren (parlak yeşil renk) bölgeler pozitif kabul edilir.

5-Viral genomun saptanması

- Klinik örneklerde viral genomun belirli fragmentleri ükleik asit amplifikasyon yöntemleri ile belirlenebilmektedir. Çoğu laboratuvarlarda DNA genomları için PCR, RNA genomları için ters transkriptaz PCR (RT-PCR) gibi genom amplifikasyon yöntemleri virüslerin saptanması ve tanımlanması amacıyla seçilen yöntemlerdir.
- PCR için uygun primerlerin kullanılmasıyla hedef dizi birkaç saat içinde milyonlarca kez çoğaltılabilir. Bu yöntemle hücre kültüründe üremesi zor olan, düşük konsantrasyonda üreyen ya da üretilmesi çok tehlikeli olan virüslerin saptanmasında özellikle önemlidir.

- Bir hastadaki viral genom miktarının kantitasyonu (viral yük) geröek zamanlı (real time) PCR ile yapılabilir. Viral genomun konsantrasyonu genomik DNA' nın PCR amplifikasyonunda başlangıç miktarı ile doğru orantılıdır. Bu test, HIV enfeksiyonu seyrinin izlenmesinde özellikle önem taşır.

6- Viral seroloji

- Serolojik testler invitro antijen-antikor birleşmesi mekanizmasına dayanan immünolojik temelli yöntemler olduğundan bu testlerde temel amaç bilinmeyen bir reaktifi (ör: antikor) bilinen bir reaktif kullanarak (ör:antijen) saptamaktır. İki temel amacı vardır:
- Klinik örneklerde mikroorganizma antijeninin saptanması
- Hasta serumunda etkene özgül antikor varlığının gösterilmesi

Viral Serolojik tanıda kullanılan testler

- Floresan antikor (immün boyama testleri)
- Kompleman fiksasyon
- Hemaglütinasyon inhibisyon
- SPE'nin nötralizasyonu
- İmmünelektron mikroskopi bu amaçla kullanılan yöntemlerdir.

Nötralizasyon Testi

- Vücuda giren infeksiyöz ajanlarına karşı oluşan ve bunların infektivitesini veya infeksiyon yapma yeteneğini ortadan kaldıran antikorlar meydana gelir ki böyle olguya nötralizasyon adı verilir.
- Test sadece virüslere özgü olmayıp toksin ve enzimler için de uygulanabilir. Nötralizan antikorların ortaya konmasında hücre kültürleri ve embriyonlu yumurtalardan yararlanır. Hücrelerde CPE yapan veya embriyonlu yumurtalarda ölümler oluşturan virüsler, kendine karşı oluşmuş antiviral antikorla oda ısısında 30-40 dk. tutulduktan sonra, canlı sistemlere ekildiğinde hücrelerde CPE'ler ve embriyolarda ölümler görülmez (nötralizasyon pozitif) veya bu olgularda, antikorun miktarına göre değişik derecede azalmalar görülür.
- Nötralizasyon testi hem antijenlerin (virüslerin) ve hem de spesifik nötralizan antikorların belirlenmesinde kullanılabilir.

- **Paul-Bunnel Testi**

- İnsanların viral (Epstein-Barr virüsü) bir hastalığı olan infeksiyöz mononukleozisde hastaların yaklaşık %50-80'inin serumu, koyun alyuvarlarını aglutine eder. Bu reaksiyon bir antijen antikor reaksiyondur.

- **İmmunfluoresans Antikor (IFA) Testi**

- Bir antijen-antikor reaksiyonu olan bu testte, spesifik antikorlar fluorokrom bir boya (FITC, Auramine, Rhodamin, vs) ile boyanmıştır. Bir preparatta homolog antijenin bulunduğu durumlarda üzerine boyalı antikor konursa, boyalı antikorlar antijenle birleşir ve UV-ışınları ile donatılmış mikroskop altında sarı-yeşil parlak bir floresans vererek kolayca fark edilirler. Bu test iki tarzda uygulanabilir.

- Direkt İFA testinde, şüpheli antijeni taşıyan materyal sıvı (hücre kültürü, vs) temiz lâm üzerine yayılır ve asetonla fikse edilir. Bunun üzerine, FITC (fluorescein isothiocyanate) ile boyalı bilinen antikolar konulur. Bir süre bekletildikten sonra yıkanır, kurutulur ve UV-ışınları altında mikroskopta incelenir. Eğer preparat üzerinde homolog antijen varsa, boyalı antikorla birleşerek mikroskop altında parıltılı olarak görülecektir (pozitif reaksiyon). Antijen yoksa veya başka bir etken varsa böyle bir birleşme olmayacak, boyalı antikor yıkanma sırasında giderileceğinden mikroskop altında parıltı görülmeyecektir (negatif reaksiyon).

- İndirekt İFA testinde ise, temiz bir lâm üzerine bilinen antijen konarak fikse edilir. Üzerine şüpheli serum ilave edilerek bir süre bekletilir ve yıkanır. Kuruduktan sonra, lâm üzerine, FITC ile boyanmış antiglobulin (antihuman, antibovine, vs) ilave edildikten bir süre sonra yıkanır ve kurutulur. Mikroskop altında muayene edilir. Eğer, şüpheli (boyasız, birinci serum) serumda lâmdaki antijene karşı homolog antikor varsa, antijenle birleşir ve preparat üzerinde kalır. Yıkanınca gitmez. Bunun üzerine boyalı antikor konduğunda, bu ikinci antikor kompleksle birleşerek mikroskop altında sarı yeşil bir parlaklık gösterir (pozitif reaksiyon). Eğer, şüpheli serum da (ilk serum) antikor yoksa (veya serum başka bir etkene ait ise), lâm üzerinde birleşme olmaz ve boyalı antikorda bağlanamayacağından, mikroskop altında fluoresans gözlenemez (negatif reaksiyon).

ELISA

- Konjugatı işaretlemek için enzimlerin kullanıldığı yöntemler ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) olarak adlandırılırlar.
- ELISA ile antijen aranırken hastanın örneğinde bulunan viral antijenler katı fazdaki antikora bağlanır. Ardından teste katı fazdaki antikorla aynı özgüllüğe sahip antiviral antikorlar ve enzimle işaretli AHG eklenir. Eğer antijen katı fazdaki özgül antikora ve eklenen ikinci antiviral antikora bağlanırsa, sonradan eklenen enzimle işaretli AHG de ikinci antiviral antikora bağlanır.
- Son aşamada ortama eklenen kromojenik substrat AHG'ye bağlı durumda bulunan enzimle parçalanır ve oluşan renk değişikliği spektrofotometreyle saptanır.

- **Antijen aranmasında**, bu defa plastik yüzeylere bilinen antikor adsorbe edilir. Bunun üzerine şüpheli (bilinmeyen) antijen konur. Bir süre beklenir ve yıkanır. Sonra, bilinen (aranan), antijene karşı elde edilmiş ve enzimle işaretli antikor ilave edilir. Beklenir ve yıkanır. Sonra enzime uygun kromojen substrat eklenir, bir süre sonra yıkanır. Oluşan renge göre bir değerlendirme yapılır.

- Bu test de, eğer şüpheli materyal içinde, plastik yüzeye bağlanmış olan antikolar için homolog antijen varsa, bunlar antikolar için birleşir ve bir immun kompleks oluşur. Sonradan katılan ve antijene karşı oluşturulmuş ve enzimle bağlanmış spesifik antikor da, bu kompleksteki antijene bağlanır. En son katılan kromojen substratta komplekste var olan enzimle reaksiyona girerek renk verir ve kolorimetrik olarak değerlendirilir (pozitif reaksiyon). Negatif olguda (yani antijen yok veya homolog değilse) renk meydana gelmez. Çünkü, immun kompleks oluşmadığından enzimle işaretli ve antijene spesifik antikor da birleşemez, yıkanınca giderilir. Ortamda enzim olmayınca, substrat reaksiyona giremez aynen kalır ve bu da yıkanınca plastikten çıkar. Böylece renk oluşamaz.

- **Antikor aranmasında**, bilinen antijen plastik yüzeylere (plastik boncuk, plastik tüp, vs) adsorbe edilir. Bunun üzerine şüpheli serum konur. Bir süre sonra yıkanır. Bu defa enzimle işaretli antiglobulin (antihuman, anti bovine, vs) ilave edilir. Bir süre sonra bu da yıkanır ve sonra enzime uygun kromojen substrat katılır. Bekletilir ve yıkanır. Eğer, şüpheli serum (ilk serum), antijene ait homolog antikor taşıyorsa, plastik yüzeyde bir antijen-antikor kompleksi oluşur. Bu kompleks, preparat yıkanınca plastik yüzeyden gitmez. Bunun üzerine, enzimle işaretli ikinci antikor konulunca, bu antikorlar kompleksle birleşir. Bunlar da kompleks üzerinde kalırlar. Enson ilave edilen kromojen substrat, enzimle reaksiyona girerek renk meydana getirir ve bu renk kolorimetrik olarak değerlendirilir (pozitif reaksiyon). Negatif olguda renk meydana gelmez.

Kompleman fiksasyon testi

- Kandaki spesifik antikorların veya bilinmeyen antijenlerin saptanması amacıyla az da olsa kullanılabilir. Bu testte, önce tüplere şüphelenilen serum (titre edilir), sonra bilinen antijen (titre edilmiş) ve bir süre sonra da komplement (taze kobay serumu, çalışır titre de) konur, iyice karıştırılır ve 37°C de 30 dk bekletilir. Bu aşamada, şüpheli serum içinde, antijene karşı homolog antikör varsa antijenle birleşir ve komplement te bu komplekse bağlanır.

- Eğer, antikor yoksa antijenle birleşme olmaz ve komplement te bağlanamaz ve serbest kalır. Bu birinci aşamada, komplementin bağlandığını veya bağlanmadığını anlamak için, tüplere, hemolitik sistem olarak adlandırılan (hemolitik serum + koyun alyuvarları) bir karışım ilave edilir, tüpler iyice karıştırılır ve yine 37°C'de 30 dk induke edilir. Bu sürenin sonunda, alyuvarlarda erime yoksa, komplement birinci aşamada, yani antikor-antijen kompleksinde tutulmuştur. Bu durum şüpheli serumda antikorun varlığını gösterir (pozitif reaksiyon). Eğer, hemoliz varsa, komplement, birinci reaksiyonda tutulamamış ve serbest kalan komplement hemolitik serumun alyuvarlarını eritmesine yol açmıştır (negatif reaksiyon).

Hangi enfeksiyonlarda hangi yöntem

a) Sitolitik enfeksiyonlarda: Hücre kültürlerinde bazı virüsler çok çabuk üreyerek kısa bir süre içinde (30-48 saat) CPE'ler meydana getirirler. Hücrelerde bazı morfolojik değişiklikler gözlenir. Hücreler yaşamını kaybederek yapıştığı cam veya plastik yüzeylerden ayrılır ve kültür sıvısına düşerler. Bu kültür sıvısında virüs bulunacağı gibi infekte hücreler içinde de virüs vardır. Kültür sıvısından ve hücrelerden yapılan boyalı preparatlarda viral partiküller, inklüzyon cisimcikleri, piknozis, dev hücreleri vs mikroskopik değişiklikler de ortaya konur.

- Ayrıca, kültür sıvısından ve infekte hücrelerden elde edilen virüslerden yine canlı sistemlere ekimler yapılarak viral üreme ve titresi kontrol edilir ve oluşan bozukluklar değerlendirilir.

- Virüsün ürediğini veya varlığını saptamada, hemaglutinasyon, hemadsorbsiyon, interferens gibi testler yanı sıra antijen antikor ilişkilerinden de yararlanarak çeşitli konvansiyonel serolojik testler (hemaglutinasyon inhibisyon, hemadsorbsiyon inhibisyon, serum nötralizasyon, komplement fikzasyon, plak inhibisyon, lateks aglütinasyon, agar-jel difüzyon gibi) kullanılabilir. Ayrıca, daha ileri yöntemlerden olan ELISA, RIA, IFA gibi metotlardan da yararlanılabilir. Antijen-antikor reaksiyonlarından olan bu testler bilinen antikor karşısında bilinmeyen antijenin varlığını indirekt olarak ortaya koydukları gibi, bilinen antijenin varlığında, kanda oluşan antikorların ne olduğunun belirlenmesinde de aynı duyarlılıkta kullanılabilirler.

- Viral antijenik maddelerin mikroskopla görüntülenmesinde kullanılan yöntemlerden immunfluoresans ve immunperoksidaz testleri yanı sıra, diğer ileri tekniklerden olan Western blotting, protein dot blot ve in situ immunperoksidaz gibi testlerden de yararlanılabilir.

b) Persistent enfeksiyonlar: Bu tür enfeksiyonlar da hücre kültürlerinde virüs ürediği ve dışarı çıkarıldığı halde hücrelerde bir değişiklik gözlenemez. Virüs hem hücre kültür sıvısında ve hem de hücreler üzerinde ve içinde bulunur. Böyle durumlarda virüs, hücre sıvısından yapılan hemaglutinasyonla, hücreler yapılan hemadsorbsiyon ve enfektivite interferens testleri ile ortaya konabilir. Hücre sıvısındaki virüs ile enfekte hücreleri içinden çıkartılan virüsler birleştirilerek elde edilen virüs suspansiyonlardan indirekt yöntemler kullanarak (serolojik testler) virüsün varlığını ortaya konabilir.

c) Latent enfeksiyonlar: Bu enfeksiyon türünde, hücreler içinde virüs üremez. Ancak, viral genom hücre kromozomuna integre olur. Kromozom ile birlikte replike olur ve kardeş hücrelere de aktarılır.

Böyle durumları ortaya koymada biyoteknolojik yöntemlerden (Southern blotting, Northern blotting, dot blotting) yararlanır.

KAYNAKLAR

- Ustaçelebi, Ő., Us, A.D (2008). Genel Viroloji. Pelikan Kitabevi 2. baskı
- Tıbbi Mikrobiyoloji(Murray's Medical Microbiology Seventh edition). Çeviri edt. A. Dürdal Us., Ahmet Bařustaođlu, Pelikan kitabevi, 2015.
- http://docs.neu.edu.tr/staff/serdar.susever/15%20virulerin%20tanısı_102.pdf
- <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FFF92BF18EBEA041E6>