

İNFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA EPSTEIN-BARR VE CYTOMEGALOVIRUS ANTİKOR POZİTİFLİĞİ⁺

Yüksel ERSOY*
Yasemin ERSOY**
Banış OTLU***
İrfan KARATUTLU*
Zühal ALTAY*
Emine SÖNMEZ**
İ. Halil ÖZEROL****

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Turgut Özal Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp
ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
MALATYA

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Turgut Özal Tıp Merkezi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, MALATYA

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Turgut Özal Tıp Merkezi, Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, MALATYA

+ 27-30 Eylül 2000 tarihleri arasında
Kiriş / ANTALYA'da düzenlenen
Romatizma Araştırma Savaş Derneği
Geleneksel Sempozyumunda poster
olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yüksel ERSOY
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
44069 MALATYA
Tel: 0 - 422 - 341 06 60 / 36 02
Fax: 0 - 422 - 341 07 29
E-mail: ftr@inonu.edu.tr

Amaç: Etiyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalar popülaritesini korumaktadır. Bu nedenle inflamatuvar romatizmal hastalıklardan olan romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) olgularının serumlarında Epstein-Barr Virus (EBV) ve Cytomegalovirus (CMV) antikor pozitifliklerinin saptanması amacı ile bu çalışma planlandı.

Materyal ve metod: Hastanemiz FTR departmanı polikliniklerine başvurup klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonrası 38'i RA ve 36'sı AS tanısı konmuş 74 olgudan oluşan hasta grubu ile, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 41 sağlıklı bireyin oluşturduğu kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki olguların serumlarında; EBV-VCA IgG ve IgM ile CMV IgG, IgM ve IgA antikorlarının pozitifliği ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: RA'li olgularda CMV IgA pozitifliğinde kontrol grubuna göre ($p=0.031$), EBV-VCA IgM pozitifliğinde ise hem AS hem de kontrol grubuna göre ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmanın verileri, RA etiopatogenezinde EBV enfeksiyonlarının rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar romatizmal hastalıklar, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, EBV, CMV.

Epstein-barr and cytomegalovirus antibody positivities in inflammatory rheumatic diseases

Objectives: Studies on the role of viruses on pathogenesis of the inflammatory rheumatic diseases for which autoimmune mechanisms have been believed to those play important roles, still have increased popularity. This study has been conducted to explore EBV-VCA and CMV antibody positivities in serum samples of patients with inflammatory rheumatic diseases such as RA and AS.

Material and methods: The patients with RA ($n=38$) and AS ($n=36$) who admitted to outpatient clinics of the department of PM&R and 41 healthy volunteers were been included in this study. Serum EBV-VCA IgG and EBV-VCA IgM, and CMV IgG, IgM, and IgA antibodies were measured by ELISA as positive or negative results.

Results: CMV IgA antibody positivities in patients with RA were higher than the control group; in addition EBV-VCA IgM antibody positivities were higher in the patients with RA than those with AS and healthy volunteers.

Conclusion: These results suggest that EBV infections may play a role in etiopathogenesis of RA.

Key words: Inflammatory rheumatic disease, Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, EBV, CMV.

Gelişiminde genetik ve çevresel etmenlerin sorumlu tutulduğu, etiyojisi tam olarak bilinmeyen romatoid artrit (RA)'in etiopatogenezinde Epstein-Barr virüsü'nün (EBV) sorumlu olabileceği görüşü yaklaşık 15 yıldan uzun bir süredir savunulmaktadır.^{1,2} Çevresel faktörlerden olan infeksiyöz nedenler arasında bazı virüslerin RA ve SLE gibi çeşitli otoimmün romatizmal hastalıkların etiopatogenezinde rol oynayabileceği varsayılmakta olup, bunlara

örnek olarak; *Mycoplasma*'lar, *Parvovirus B19*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes virus 6* ve EBV gösterilebilir.^{2,3}

Otoimmün romatizmal hastalıkların patogenezinde virüslerin rolünün olabileceğini destekleyen pek çok çalışma vardır.²⁻⁴ Virüsler genellikle akut, daha nadir olarak da kronik artrite neden olurlar. Bu viral artrit sendromlarının tanısında, klinik bulguların

yanısıra laboratuvar yöntemleri ile ilgili virüse ait antikorların veya nükleik asitlerin tespiti önemli bulgudur.⁴ RA'li olgularda EBV antijenlerine karşı gelişen antikor pozitifliğinde yüksek oranlar bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵

Etiyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalarda zıt görüşü savunan araştırmacılar da bulunmaktadır. Bu nedenle inflamatuvar romatizmal hastalıklardan olan RA ve AS olgularının serumlarında EBV Viral Capsid Antijenleri (EBV-VCA) ve CMV antijenlerine karşı gelişmiş antikor pozitifliklerinin saptanması amacı ile bu çalışma planlandı.

MATERYAL VE METOT

Hastanemiz FTR departmanı polikliniklerine başvurmuş, klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonrası ARA kriterlerine göre RA⁶ ve Modifiye New York kriterlerine göre AS⁷ tanısı almış sırası ile 38 ve 36 olmak üzere toplam 74 olgudan oluşan hasta grubu ile, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 41 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Her üç gruptaki olgulardan venöz kan alındı ve bekletilmeden 5000 rpm'de santrifüj edilerek serumları -20°C'de korumaya alındı. Tüm serumlar aynı zamanda çalışılarak; EBV-VCA IgG (Zeus Scientific, Inc™ ELISA kiti ile) ve EBV-VCA IgM (Zeus Scientific, Inc™ ELISA kiti ile) ile CMV IgG (Organon™ ELISA kiti ile), CMV IgM (CloneSystems, Biochem Immunosystems, Italia S.P.A.™ ELISA kiti ile) ve CMV IgA (Meddens Diagnostics B.V.™ ELISA kiti ile) pozitiflikleri ELISA yöntemi ile tespit edildi.

Elde edilen veriler SPSS 10.0 istatistik paket programında, parametrik inceleme yöntemlerinden olan bağımsız örneklerde *t* testi kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

Ortalama yaşlar; 25'i kadın 13'ü erkek RA'li olgularda 42.3±12.4 yıl, 10'u kadın 26'sı erkek AS'li olgularda 39.8±16.6 yıl ve 20'si kadın 21'i erkek olan kontrol grubunda 40.8±13.5 yıl olarak tespit edildi.

CMV ve EBV-VCA antikor pozitifliklerinin gruplara göre dağılımı tabloda gösterilmiştir. RA'li olgularda CMV IgA pozitifliğinde kontrol grubuna göre (p=0.031), EBV IgM pozitifliğinde ise hem AS hem de kontrol grubuna göre (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi.

TARTIŞMA

Etkeni EBV olan infeksiyöz mononükleozis yönünden sağlıklı bireylerin %95'inde pozitif serolojik sonuçlar elde edilmesi, bu rahatsızlığın çoğunlukla bireylerde şikayete ve klinik bulgulara sebep olmaksızın sessiz olarak geçirmekte olduğunu göstermektedir.²

RA'li olgularla kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; EBV antijenlerine karşı gelişen antikor pozitifliklerinin yüksek oranda saptandığını bildiren çalışmaların yanısıra,^{5,8} zıt sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.⁹⁻¹¹

RA'li olgularda EBV'nin etiopatogenezde direkt olarak sebep olan etken olduğuna dair yeterli kanıt henüz bulunamamıştır.¹² Bu olgularda immün sistemdeki disregülasyona bağlı olarak yüksek titrelerde antikor tespit edildiği ve etkenin bir sebep değil de, bu etkiye bağlı bir sonuç olma olasılığının da bulunduğu konusunda görüşler vardır.² EBV'ne ait protein yapısındaki bazı bileşenlerin normal insandaki bazı protein yapılarla benzerlik gösterdiği saptanmış olup, bundan dolayı yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda bu çapraz reaksiyona bağlı olarak pozitif sonuçlar elde

Tablo 1. CMV ve EBV antikor pozitifliklerinin gruplara göre dağılımı.

Gruplar	n	CMV pozitifliği			EBV-VCA pozitifliği	
		IgG (%)	IgM (%)	IgA (%)	IgG (%)	IgM (%)
RA	38	34 (89.5)	6 (15.8)	5 (13.2)	35 (92.1)	10 (26.3)
AS	36	34 (94.4)	4 (11.1)	2 (5.6)	34 (94.4)	0
Kontrol	41	36 (87.8)	2 (4.9)	0	38 (92.7)	0
Toplam	115	104 (91.3)	12 (11.4)	7 (6.1)	107 (93.0)	10 (8.7)

edildiği görüşü, moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.^{5,13} Buna rağmen, EBV'nin RA etiyopatogenezindeki çeşitli basamaklarda önemli rol oynayabileceği görüşü halen güncelliğini korumaktadır¹⁴. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, EBV antijenlerine karşı olan T hücre cevabındaki değişmelerin hastalık tablosunun şiddetlenmesine ve progressif hal almasına yol açabileceği hipotezini destekleyen çalışma sonuçları elde edilmiştir.^{1,2}

RA'li olgularda CMV IgA pozitifliğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkın ($p=0.031$) tespit edilmiş olması, RA'li olgularda erken veya henüz geçirilmekte olan enfeksiyonun işareti olarak yorumlanabilmektedir. Yine RA'li olgularda EBV-VCA IgM pozitifliğinin hem AS hem de kontrol grubuna göre ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olması akut enfeksiyonu düşündürmektedir.

Romatizmal hastalıkların etiyopatogenezinde virüslerin rolünü konu alan araştırmaların sürdürülmesi, bugün için hala gizemini koruyan bazı hastalıkların tanı ve tedavisi için umut verici gelişmeler sağlayacaktır.⁴

Bu çalışmanın verileri, RA etiyopatogenezinde EBV enfeksiyonlarının rol oynayabileceği veya direkt sebep olarak sorumlu olmasa da immün sistemdeki disregülasyonun bir sonucu olarak

karşımıza çıkmakta olan yüksek EBV titrasyonları ile ilgili görüşleri desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Toussiot E, Wendling D, Tiberghien P, Luka J, Roudier J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virus glycoprotein Gp110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 533-8.
2. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 497-9.
3. Stahl HD, Hubner B, Seidl B, Liebert UG, van der Heijden IM, Wilbrink B, Kraan MC, Emmrich F, Tak PP. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 342-6.
4. Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 454-61.
5. Fox RI, Luppi M, Pisa P, Kang HI. Potential role of Epstein-Barr virus in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1992; 32:18-24: 18-24.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, . The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
7. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 242-9.
8. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, Koch S, Zacher J, Sell S, Einsele H, Muller CA. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1485-96.
9. Mousavi-Jazi M, Bostrom L, Lovmark C, Linde A, Brytting M, Sundqvist VA. Infrequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 623-8.
10. Edinger JW, Bonneville M, Scotet E, Houssaint E, Schumacher HR, Posnett DN. EBV gene expression not altered in rheumatoid synovia despite the presence of EBV antigen-specific T cell clones. *J Immunol* 1999; 162: 3694-701.
11. Fox RI, Chilton T, Scott S, Benton L, Howell FV, Vaughan JH. Potential role of Epstein-Barr virus in Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13: 275-92.
12. Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T, Aigner T, Herbst H. Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 151-4.
13. Lotz M, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: cellular and molecular aspects. *Rheumatol Int* 1989; 9: 147-52.
14. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1218-25.

