

Romatoid Artritli Hastalarda Parvovirus B19 Antikorlarının Sıklığının Araştırılması

Investigation of Parvovirus B19 Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis

¹Hatice Türk Dağı, ²Mehmet Özdemir, ³Metin Doğan, ⁴Osman Tüfekçi, ⁵Seher Küçüksaraç, ²Bülent Baysal

¹Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Konya

²Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Konya

³Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Cihanbeyli/Konya

⁴Özel Farabi Hastanesi, Fizik Tedavi Kliniği, Konya

⁵Karaman Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi Kliniği, Karaman

Özet

Viruslarla infekte hastalarda artrit semptomlar sık görülür. Parvovirus B19 herhangi bir eklemi etkileyebilir ve artrite yol açabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkili artropatinin juvenil artrit veya romatoid artrit (RA) tanı kriterlerini taklit ettiği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı romatoid artritli hastalarda parvovirus B19 enfeksiyonunun sıklığını belirlemektir. Amerikan Romatoloji Derneği'nin tanı kriterlerine göre RA tanısı alan 114 hasta ve 46 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bu hastalarda Parvovirus B19 antikorları, Enzim Immunoassay yöntemiyle Ridascreen parvovirus IgM ve IgG kiti ile saptandı. Parvovirus B19 IgM akut artropati tanısı alan 114 hastanın 15'inde (%13.2), 46 sağlıklı kontrol grubunun 6'sında (%13) tespit edildi. Parvovirus B19 IgG, RA'lı 114 hastanın 85 (%74.5)'inde ve kontrol grubunun 29(%63)'unda pozitif olarak belirlendi. Romatoid artritli hastalarda parvovirus B19 enfeksiyonunun sıklığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgular ışığında Parvovirus B19, RA'nın etiyolojisinde sadece yardımcı veya ilişkili faktör olabilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, parvovirus B19, antikor

Abstract

Arthritic symptoms are frequent in patients infected with viruses. Parvovirus B19 may affect any joint and cause arthritis. It was reported that arthropathy associated with B19 infections resembles the diagnostic criteria of rheumatoid arthritis (RA) or juvenile arthritis. This study was aimed to determine the frequency of human parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. 114 patients diagnosed RA according to criteria of American College of Rheumatology and 46 healthy people were included in control group in this study. Parvovirus B19 antibodies were detected by Enzyme Immunoassay method by Ridascreen parvovirus IgM and IgG kits. Parvovirus B19 IgM was detected in 15 of 114 (13.2%) patients with acute arthropathy and 6 of 46 (13%) healthy control group. Parvovirus B19 IgG was determined in 85 of 114 (74.5%) patients with RA and 29 of 46 (63%) control group. The frequency of parvovirus B19 infection in patients with RA as compared with control groups was not statistically significant. So parvovirus B19 might be only a contributing and/or associated factor with RA etiology.

Key words: Rheumatoid arthritis, parvovirus B19, antibody

GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi belli olmayan, temel olarak eklemleri etkilemekle birlikte sistemik etkilere de yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %1 oranındadır. Hastalık sadece morbiditeyi değil mortaliteyi de arttırmaktadır (1). RA'nın etyopatogenezinde birçok enfeksiyöz ajanın rolü olabileceği öne sürülmüştür. Parvovirus B19, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, rubella en sık suçlanan ajanlardır (2). Viral ajanlara bağlı artrit veya artropati sıklıkla akut, ateşli, sistemik hastalık belirtisi ve bulgularıyla birlikte olmakta ve birlikte gerilemektedir. Virüsler direkt sinoviyumu etkileyerek veya indirekt olarak konak immün cevap ile ilişkili olarak artrite sebep olur ve çoğunda patogenez tam olarak anlaşılabilmiştir (3). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen viral artrit nedeni parvovirus B19'dur. Çocuklarda B19 enfeksiyonu yüksek ateş, döküntü, baş ağrısı ve halsizlikle seyretmektedir (Eritema İnfeksiyozum). Artrit çocukların az bir kısmında oluşmaktadır ve asimimetrikdir. Erişkinlerde B19 enfeksiyonu, influenza benzeri bir klinik yapar, poliartralji ve eklem inflamasyonu tabloya eklenir. Artrit veya özellikle artralji daha çok kadınlarda (%60) görülmektedir (4).

En sık bulgu akut başlangıçlı, simetrik, periferik artropatidir. Artrit tek başına olabilir ya da enfeksiyonun diğer bulguları ile birlikte görülür. Eklem ağrısı, eklem sertliği ve değişik derecelerdeki eklem şişliği başlıca yakınmalardır. En sık metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, diz eklemleri, el bilek eklemleri, ayak bilek eklemleri tutulur (5). Eklem ağrısı iş gücü kaybı yaratacak şiddette değildir. Eklem değişiklikleri genelde kendi kendini sınırlayıcı tarzdadır ve iki hafta içinde düzeldir. Hastaların %5-10'unda iki aya kadar uzayabilir ve tam düzelme sonrası tekrarlayabilir. Parvovirus B19 eklemlerde sekel bırakmaz, ancak romatoid faktör negatif olmakla birlikte bazı olgular, Amerikan Romatizma Derneği'nin romatoid artrit kriterleri ile uyumluluk gösterir. Eklem sıvısı analizinde birçok olguda mononükleer hücre egemenliğinde beyaz küre artışı (3000-6000 hücre/mm³) izlenmiştir. Artritin başlangıcından iki hafta sonra alınan sinoviyal membran biyopsilerinde nonspesifik değişiklikler gözlenir (6). Parvovirus B19'un yapısal olmayan (non-structural protein NS1) proteinine karşı gelişen IgG tipindeki antikorların hastalarda görülen artrit ve artropati ile ilgili olduğu düşünülmektedir (7). Bu çalışmanın amacı RA hastalarının serumlarında Parvovirus B19 IgG ve IgM antikor düzeylerini araştırarak parvovirus B19 enfeksiyonunun sıklığını belirlemektir.

Yazışma Adresi: Mehmet Özdemir, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya

e-posta: mehmetozdem@yahoo.com

Geliş Tarihi: 13.07.2011 Yayına Kabul Tarihi: 06.10.2011

GEREÇ ve YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, Amerikan Romatoloji Derneği'nin tanı kriterlerine göre RA tanısı alan 114 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü 46 kişi çalışmaya alındı. Toplam 2 ml venöz kan alınarak 3000 devir/dakika hızla 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışma zamanına kadar -70 °C'de saklandı. Parvovirus B19 antikorları, Enzyme Immunoassay (EIA) yöntemi ile çalışıldı. Rekombinant viral kapsid antijenlerinin (VP1 ve VP2) kullanıldığı Ridascreen (R-Biopharm AG/Almanya) parvovirus IgG (K 6021, duyarlılık; %91.3, özgüllük; %100) ve parvovirus IgM (K6031 duyarlılık; %84.4, özgüllük; %95.5) kiti kullanıldı. Test sonuçları spektrofotometrede 450 nm'lik dalga boyunda okundu. Test prospektüsündeki tabloya göre sonuçlar pozitif, borderline ve negatif olarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 13.1 paket programında Student t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 49.4±4.2 ve 45.8± 3.8'di. Parvovirus B19 IgM akut artropatili 114 hastanın 15'inde (%13.2), 46 sağlıklı kontrol grubunun 6'sında (%13) tespit edildi. Parvovirus B19 IgG RA'lı 114 hastanın 85'inde (%74.5) ve kontrol grubunun 29'unda pozitif (%63) bulundu (Tablo1). Çalışma ve kontrol gruplarının pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (t=0.47).

TARTIŞMA

Virüs ilişkili artritlerde muhtemel patofizyolojik mekanizmalar arasında; konak immün sisteminin özgül veya özgül olmayan yollarla virüs tarafından değiştirilmesi, viral enfeksiyonun yeni veya bol miktarda otoantijen oluşmasına neden olması, viral antijenin otoantijene benzemesi, virüsün hedef hücredeki gen ekspresyonuna etkide bulunması nedeniyle sinovyal enflamasyona neden olması sayılabilir (8). Parvovirus B19 enfeksiyonu giderek artan sıklıkta gözlenmekte olup çeşitli klinik tablolarda patojen olarak saptanmaktadır. Virüsün artrit, döküntü, yorgunluk ve glomerülonefrit gibi çeşitli klinik tablolarının patogenezinde bağışıklık sistemi sorumlu tutulmaktadır. B19 enfeksiyonu ile ilişkili otoantikör üretiminin giderek arttığı bildirilmektedir(9).

Romatoid artrit patogenezinde parvovirus B19'un rolü tartışmalıdır. Birçok çalışmada RA hastalarında parvovirus B19 IgM sıklığı araştırılmış, genellikle %2-6 oranları arasında olduğu bulunmuştur (10,11). Murai ve ark.(12) akut inflamatuvar artritli olan 67 hastanın 12'sinde (%18) parvovirus B19 DNA'sı ve parvovirus B19 IgM antikorunu saptamışlardır. Oğuz ve ark.(13) akut artropati ile gelen vakaların %21.6'sında parvovirus IgM antikorlarının pozitif olduğunu ve bunların %18.6'sının juvenil romatoid artrite ilerlediğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada bir çocukta eroziv eklem destrüksiyonu gösterilmiştir. Angelini ve ark.(14) tarafından

yapılan bir çalışmada, parvovirus B19 IgG antikorları RA tanısı alan 35 çocukta %45.7, 93 kişiden oluşan kontrol grubunda ise %24.7 oranında tespit edilmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada idiyopatik juvenil artritli çocuklarda parvovirus B19 IgG seroprevalansı aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (15). Kamanlı ve ark.(16) RA hastalarında B19 IgM pozitifliğini %20.7, sağlıklı kontrol grubunda %6.3 olarak bulurken, reaktif artritli grupta ise IgM pozitifliği saptamamışlardır. B19 IgG pozitifliğini RA'lı hastalarda %89.7, reaktif artritli hasta grubunda %87.5 ve sağlıklı kontrol grubunda ise %71.9 olarak bildirmişlerdir. Parvovirus B19 IgG ve IgM antikorlarının bulunma sıklığı yönünden RA'lı hastalar ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışkan ve ark.(17) yaptığı çalışmada akut sinovital 20 erişkin hastanın üçünün serumunda parvovirus B19 IgG, IgM ve sinoviyal sıvılarında viral DNA pozitif bulunmuştur. Ayrıca takiplerinde 2 vakanın RA tanısı aldığı görülmüştür. 31 RA hastasının sekizinde parvovirus B19 IgG ve sinoviyal sıvılarında viral DNA, dördünde parvovirus B19 IgM tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları kronik inflamatuvar eklem patolojilerinde parvovirusun etken faktör olabileceğini akla getirmektedir. Elazığ'da yapılan bir çalışmada RF pozitif olan hastaların 8 (%16)'inde B19 IgM pozitif olarak saptanırken kontrol grubunda pozitiflik gözlenmemiştir. Hasta grubunda anti-HPV B19 IgM pozitiflik oranı kontrol grubundan yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p> 0.05). Hasta ve kontrol grubu arasında anti-HPV B19 IgG pozitifliği yönünden de anlamlı farklılık bulunmamıştır (p> 0.05). RF pozitif olan hastalarda Romatoid artritli hastalar ile romatoid artritli olmayan hastalar karşılaştırıldığında, HPV B19 IgM ve IgG antikor pozitifliği bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p> 0.05)(18). Solak ve arkadaşları (19) parvovirus B19 IgM pozitifliğini, RA grubunda 7 (%11.3), Osteoartrit (OA) grubunda 4 (%13.8) hastada tespit etmişlerdir. Parvovirus B19 IgG pozitifliği, RA grubunda 29 (%46.8), OA grubunda 17 (%58.6) hastada saptamışlardır. RA'lı hastalar ile OA hastaları arasında B19 IgM ve IgG antikorlarının sıklığı yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda parvovirus B19 IgM ,RA'lı hastaların %13.2'sinde, sağlıklı kontrol grubunun %13'ünde tespit edilmiştir. Parvovirus B19 IgG RA'lı hastaların %74.5'inde ve kontrol grubunun %63'ünde belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HPV B19'un RA'e neden olması ile ilgili literatürde farklı bilgiler vardır. Bu farklılığın nedeni olarak RA hastalığının bulgularının farklı olması, değişik çalışmalarda aritritin ortaya çıkması ile örneklerin alınması arasında geçen sürenin farklı olması, değişik etnik kökenli kişilerde virüse karşı konakçı yanıtındaki muhtemel farklılıklar, virüsün ve proteinlerinin bilinmeyen biyolojik etkileri, HPV B19 enfeksiyonuna ek olarak diğer enfeksiyöz tetikleyicilerin olma olasılığı, çalışılan hasta ve kontrol grup sayılarındaki farklar ve bu alanda prospektif çalışma eksikliği sayılabilir.

Tablo 1. Romatoid artritli hastalarda ve kontrol grubunda parvovirus antikorlarının varlığı ve yüzdesi

Parvovirus antikorları		Negatif, n(%)	Borderline, n(%)	Pozitif, n(%)	Toplam
RA	IgM	89 (78)	10 (8.8)	15 (13.2)	114
	IgG	17 (15)	12 (10.5)	85 (74.5)	114
Kontrol	IgM	34 (74)	6 (13)	6 (13)	46
	IgG	11 (24)	6 (13)	29 (63)	46
Toplam		151 (47.2)	31 (9.7)	138 (43.1)	320

Sonuç olarak artralji yakınması olan ve RA tanısı alan hastalarda, parvovirüs B19 enfeksiyonu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığından, Parvovirüs B19'un, RA'nın etiyolojisinde sadece yardımcı veya ilişkili bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Gümüüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası 1999: 269-79.
- Kavuncu V. Romatoid artrit etyopatogenezi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. Özel sayı. 1998; 66-8.
- Ohl CA. Infectious arthritis of native joints. In: Mandell G, Benett J, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1311-22.
- Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24: 375-401.
- Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. Joint Bone Spine 2003;70:6-11.
- White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. Lancet 1985;1:419-21.
- Jones LP, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of antibodies to human Parvovirus B19 nonstructural protein in persons with various clinical outcomes following B19 infection. J Infect Dis 1999;180:500-4.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Eng J Med 2004; 350: 586-597.
- Lunardi C, Tiso M, Borgato L, Nanni L, Millo R, De Sandre G et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties. Eur J İmmünol 1998; 28: 936-48.
- Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones, Puttick AH, Jacoby RK. Human parvovirus infection in an early rheumatoid and inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 1986; 45: 832-8.
- Nikkari S, Lukkainen R, Mottonen T, Meurman O, Hannonen P, Skurnik M, et al. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1994; 53: 106-11.
- Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, Ishii T, Shibata S, Muryoi T, et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. Ann Rheum Dis 1999;58(2):130-2.
- Oğuz F, Akdeniz C, Ünüvar E, Küçükbaşmacı O, Sidal M. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. J Paediatr Child Health 2002; 38: 358-62.
- Angelini F, Cancrini C, Colavita M, Panei P, Concato C, Romiti ML, Chini L. Role of parvovirus B19 infection in juvenile chronic arthritis. Is more investigation needed? Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 684.
- Weissbrich B, Süß-Fröhlich Y, Girschick HJ. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Research & Therapy 2007; 9:R82
- Kamanlı A, Calaşyer İ, Kaya A. Romatoid artritli hastalarda Human Parvovirus B19 IgG ve IgM antikör düzeyleri. Romatizma 2001;16(3):138-42.
- Çalışkan R, Masatlıoğlu S, Aslan M, ark. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. Rheumatol Int 2005; 26: 7-11
- Akbulut HH, Özden M, Çelik İ, Koca SS, Bulut V. Romatoid Faktör Pozitifliği ile Parvovirüs B19 Seropozitifliği Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27:654-7.
- Solak Ö, Altındış M, Toktaş H, DüNDAR Ü, Köken R, Türel A, Tunç N, Kavuncu V. Romatoid Artritli Hastalarda Human Parvovirüs B19'un Serolojik ve Moleküler Tanısı. Turk J Rheumatol 2009; 24: 17-20