

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE BEHÇET SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNDE HERPESVİRUSLARIN VE PARVOVİRUS B19'UN ROLÜ

THE ROLE OF HERPESVIRIDAE AND PARVOVIRUS B19 IN THE ETIOLOGY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND BEHÇET'S SYNDROME

Ebru SÖZEN¹, Ayşen BAYRAM¹, Ahmet Mesut ONAT², İclal BALCI¹

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Romatoloji Bilim Dalı

Anahtar Sözcükler: Ankilozan spondilit, Behçet sendromu, Herpes viruslar, Parvovirus B19

Keywords: Ankylosing spondylitis, Behçet's syndrome, Herpes viruses, Parvovirus B19

Geliş: 17 Nisan 2008

Kabul: 21 Mayıs 2008

ÖZET

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların patogeneğinde viral ajanların rolü tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, İnsan Herpes Virusları ailesinden Herpes Simpleks Virus tip1 (HSV-1) ve tip2 (HSV-2), Epstein-Barr Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes Virus-6 (HHV-6) ile Human Parvovirus B19'un ankilozan spondilit (AS) ve Behçet sendromunun (BS) etiolojisindeki rollerini araştırmaktır. Ekim 2005-Haziran 2007 tarihleri arasında Romatoloji Kliniği'nde yeni tanı koyulan 83 AS ile 50 BS hastası çalışmaya alınırken, sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Serum örneklerinde HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'a ait IgG tipi antikorların varlığı mikro-enzim immunoassay (mikro-ELISA) yöntemiyle araştırıldı. Antikor pozitifliği açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Araştırılan tüm virüslere ait antikor pozitifliği, AS'li hastalarda BS bulunan hastalara göre daha fazlaydı, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmamızın sonuçlarına göre, AS ve BS'nin etiolojisinde HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'un rolü bulunabileceği görüşü desteklenmemiştir.

SUMMARY

The role of viral agents in the pathogenesis of inflammatory rheumatismal diseases is under debate. The purpose of this study was to investigate the role of the viruses Herpes Simplex Virus type1 (HSV-1) and type2 (HSV-2), Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), and Human Herpes Virus-6 (HHV-6), and Human Parvovirus B19 in ankylosing spondylitis (AS) and Behçet's syndrome (BS). Between October 2005 and June 2007, 83 AS and 50 BS patients who were newly diagnosed at the Rheumatology Clinic were included into the study. Fifty individuals were selected as the control group. The presence of antibodies against the viruses HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6, and Parvovirus B19 was examined by microenzyme immunoassay (micro-ELISA) method. There was no statistically significant difference between the patients and the control group ($p>0.05$). Antibody positivity of each viral agent was found more in AS patients than in BS patients, however this difference was not statistically significant ($p>0.05$). According to the results of this study, the consumption that HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 and Parvovirus B19 have role in the etiology of AS and BS has not been supported.

GİRİŞ

Etiolojisinden oto-immün mekanizmaların sorumlu bulunduğu inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogeneğinde viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalar geçmişte ol-

duğu gibi günümüzde de popüleritesini korumaktadır (1). Oldukça önemli kanıtlar, bazı romatizmal hastalıkların patogeneğinde virüslerin önemli çevresel faktörler olabileceğini göstermektedir (2).

Ankilozan spondilit (AS) nedeni bilinmeyen, ağırlıklı olarak aksiyel iskeletin etkilendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ayrıca periferik eklemler de bu hastalıktan etkilenebilir (3). Ankilozan spondilitin immünogenetiğiyle ilgili pek çok gelişme kaydedilmiş olmasına rağmen, etiolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Bu nedenle tedaviler yetersiz kalmaktadır (4).

Behçet sendromu (BS), Asya ve Akdeniz ırkındaki genç erkeklerde sıklıkla görülen, tekrarlayan üveit atakları ile karakterize, genellikle ağız içi ve genital bölge ülserleri ile kendini gösteren oto-immün bir hastalıktır (5). Etiyolojisi tanımlanmamıştır; fakat genetik, çevresel, viral, bakteriyel ve immünolojik faktörler hastalığa neden olan etkenler olarak ileri sürülmektedir (6).

Bu çalışmada, Herpesviridae ailesinden Herpes Simpleks Virus Tip-1 (HSV-1), Herpes Simpleks Virus Tip-2 (HSV-2), Epstein-Barr Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes Virus-6 (HHV-6) ile Parvovirus B19'un romatizmal hastalıklardan AS ve BS'nin etiolojisiindeki rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2005 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapıldı. Belirtilen tarihler arasında Şahinbey Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran 83 ankilozan spondilit (AS) ile 50 Behçet sendromu (BS) hastası çalışma grubunu oluşturmak üzere seçildi. Çalışmada kontrol grubu olarak, Şahinbey Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne yukarıda belirtilen süreler arasında başvuran ve spesifik olmayan kas ya da eklem ağrısı şikayetleri bulunan 50 hasta seçildi. Kontrol grubunda bulunan hastaların yapılan muayene ve incelemelerinde herhangi bir patoloji veya altta yatan hastalıkları olmadığı saptandı.

Serumlarda bulunan antikor miktarları HSV 1 IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), HSV 2 IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), EBV IgG (Captia EBNA-1 Trinity Biotech, Jamestown, New York, ABD), CMV IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), HHV 6 IgG (Biotrin International, Ltd. Co, Dublin, İrlanda), ve Parvovirus B19 IgG (Dx Select, FOCUS Diagnostics, Cypress, Kaliforniya, ABD) kitleri kullanılarak belirlendi. Her bir viral etkene ait antikor pozitiflik oranları AS'li ve BS'li hastalar arasında, ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Scientific Package for

Social Sciences) 13.0 istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel değerler Pearson's Chi-Square testi ile yorumlandı ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarına ait serumlarda viral etkenlere ait antikorların varlığı mikro-ELİSA yöntemiyle saptandı. Toplam 183 serumun 176'sında (%96.2) HSV-1 IgG ve HSV-2 IgG, 158'inde (%86.3) EBV IgG, 161'inde (%88.0) CMV IgG, 135'inde (%73.8) HHV-6 IgG ve 36'sında (%19.7) Parvovirus B19 IgG'nin pozitif olduğu saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarında yukarıdaki viral etkenlere ait seropozitiflik ve seronegatiflik oranlarının sayı ve % olarak dağılımı Tablo 1'de görüldüğü gibidir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında viral ajanlara ait IgG'lerin dağılımı

	Hasta grubu				Kontrol grubu	
	Ankilozan spondilit		Behçet hastalığı		Sayı	%
Virus	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HSV-1	81	97.6	47	94	48	96
HSV-2	80	96.4	48	96	48	96
EBV	72	86.7	39	78	47	94
CMV	75	90.4	45	90	41	82
HHV-6	63	75.9	36	72	36	72
Parvovirus B19	19	22.9	8	16	9	18

HSV-1: Herpes simpleks virus tip-1, HSV-2: Herpes simpleks virus tip-2, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: Sitomegalovirus, HHV-6: Human Herpes Virus-6

TARTIŞMA

Spondiloartropatilerin etiolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık (HLA B27), infeksiyon ve çevresel etkenlerdir (7). Ankilozan spondilit, etiyojisi bilinmeyen, esas olarak aksiyel iskeleti etkileyen, ilerleyici ve inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. İmmunogenetiğiyle ilgili pek çok gelişme kaydedilmiş olmasına rağmen, etiyojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir (4).

Behçet sendromu nökslerle seyreden, inflamatuvar, tekrarlayan oral aftlarla beraber genital ülser, göz ve deri lezyonları, nörovasküler bulgular ve artrit gibi sistemik belirtilerin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Geçmişten günümüze BS'de viral etiyojisi açısından hepatit virüslerinden, Parvovirus B19'a kadar çok sayıda virüs araştırılmıştır (8).

Duftner ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada, AS'li hastalarda farklı HLA-B27 subtipleri, aynı EBV peptitlerini gösterdiği için AS patogenezinde EBV'nin olası bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Schirmer ve ark. (10) tarafından yapılan benzer bir çalışmada da aynı sonuçlara dikkat çekilmektedir. Bu araştırmada elde edilen sonuçlara göre, AS hastalığının patogenezinde EBV'nin ve çalışmaya alınan diğer virusların rolü olabileceği görüşü desteklenmemektedir.

Tojo ve ark. (11), Herpesvirüsler ve BS arasındaki ilişkiye yönelik olarak yaptıkları çalışmada, lezyonlu doku örneklerinde HSV-1, HSV-2, HHV-6 ve HHV-7 DNA'larını PCR yöntemini kullanarak araştırmışlar ve çalışma sonuçlarına göre HSV-1 ve/veya HSV-2 DNA'sının varlığı ile BS arasında bir bağlantı olabileceği, bununla birlikte HHV-6 ve HHV-7'nin BS patogenezinde rol almadığı sonucuna varmışlardır, fakat HSV-1 ve HSV-2 DNA'sının BS dışı lezyonlarda da saptanması üzerine HSV-1 ve/veya HSV-2'nin BS patogenezi ile direkt ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Studd ve ark. (12), periferik kan lökositlerinden PCR yöntemiyle yaptıkları çalışmada; HSV-1 DNA'sını ve anti-HSV-1 antikorlarını BS'li olgularda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar, bununla birlikte, BS olan hastalarda oral ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde virusa spesifik DNA'yı tespit saptayamamışlardır.

Sohn ve ark. (13)'nin fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 258 fareye HSV-1 inoküle edildikten sonra 86 (%33.3) farenin öldüğü, 77'sinin (%29.8) BS'ye benzer semptomlar gösterdiği ve 95'inin (%36.8) sağlıklı veya sadece tek bir semptomunun olduğu saptanmıştır. Bu deneklerde saptanan BS benzeri semptomların, BS tanısında önemli olan ülser, üveit ve artrit gibi belirtilere benzediği görülerek, HSV-1 infeksiyonunun hastalığın multisistemik tutulum özelliğini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Sanchez ve ark. (14)'nin BS ve virüsler arasındaki olası bir ilişkiyi değerlendirmek üzere İspanya'da yaptıkları bir çalışmada; HSV-1 ve CMV antikorlarına ELISA yöntemiyle bakılmış ve anti HSV-1 antikorları BS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuş, buna karşılık, CMV pozitifliğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Lee ve ark. (15), rekürren aftöz ülserlerin CMV ile bağlantılı olduğunu düşünerek BS'de olası CMV rolünü araştırmak için indirekt immunofloresan yöntemiyle bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada CMV IgG ve IgA antikor yanıtı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuş-

tur (p=0.0001). Sun ve ark. (16) rekürren aftöz ülserli ve BS'li olgularda preülseratif oral aftöz lezyonlardan PCR ve *in situ* hibridizasyon yöntemleri ile yaptıkları çalışmada, pre-ülseratif oral aftöz lezyonların %38.5'unda CMV DNA'sını saptanmıştır ve bu bulgulara göre CMV'nin rekürren aftöz ülser ve BS'nin bazı olgularında etiyolojik bir ajan olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Başkan ve ark. (17), BS'li hastaların deri lezyonlarında Parvovirus B19 varlığını inceleyip, sağlıklı kontrollerin deri örnekleriyle karşılaştırmış ve patogenezdaki rolünü araştırmışlar. Yapılan çalışma sonucunda Parvovirus B19 DNA'sının özellikle BS'nin sağlam, nonülseratif deri lezyonlarında bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar bu çalışmayı sınırlayan etkenlerin, incelenen olguların az sayıda olması ve Parvovirus B19'un gerçek kaynağının saptanmaması olarak belirtmişlerdir (17).

Kiraz ve ark. (18), 41 Behçet hastası ile ELISA yöntemi kullanarak serumda Parvovirus B19'a karşı antikor araştırdıkları çalışmalarında, altı (%15.7) hastanın serumunda anti-B19 IgM antikorlarının var olduğunu ve kontrol grubunda IgM antikorları için hiç pozitiflik saptanmadığını görmüşlerdir. Çalışmada elde edilen bulguların, BS'nin patogenezinde Parvovirus B19 infeksiyonunun rolünü çok kuvvetli desteklemediğini, BS'nin artiküler ve vasküler belirtileriyle hiçbir pozitif korelasyon olmadığını ve altı hastadaki akut infeksiyona ait serolojik bulguların tamamen tesadüf sonucu ortaya çıkmış olabileceği sonucuna varmışlardır (18).

Bu çalışmada, AS ve BS ile çalışmaya alınan virüsler arasındaki ilişki incelendiğinde, AS'li hasta grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Çalışmaya alınan tüm virüslere ait antikor pozitifliği AS'li hastalarda BS'li hasta grubuna göre daha fazlaydı, ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Bu farkın çalışmada incelenen AS'li hasta sayısının BS'li hastalardan daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Elde edilen veriler ile AS ve BS'nin etiyolojilerinde çalışmaya alınan virüslerin rolü yoktur gibi kesin ifadelerin kullanılması doğru görünmemektedir. Yukarıda sözü edilen virüslerin AS ve BS'nin etiyolojilerindeki rollerinin daha iyi anlaşılması için, çok merkezli ve daha geniş hasta grubunu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu virüslere ait diğer antikorların da saptanması ve ileri araştırma yöntemlerinin kullanılması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışma, toplumumuzda sık görülen romatizmal hastalıklardan AS ve BS'nin etiyolojilerinin aydınlatılması açısından önemli veriler sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Ersoy Y, Ersoy Y, Oflu B ve ark.** İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda Epstein-Barr ve cytomegalovirus antikor pozitifliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* **2000**; 7: 141-3.
2. **Perl A.** Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* **1999**; 58: 454-61.
3. **Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH.** Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. *Ann Rheum Dis* **2000**; 59: 571-3.
4. **Gürçay E, Ekşioğlu E, Yüzer S, Bal A, Çakıcı A.** Ankilozan spondilitli hastalarda ilaç uyumunu ve uyumsuzluğunu etkileyen faktörler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* **2006**; 52: 163-7.
5. **Şahin MA, Öz K, Akay T ve ark.** Behçet hastalığına bağlı sağ iliak arterden gelişen dev psödoanevrizma. *Damar Cerrahi Dergisi* **2006**; 15: 37-40.
6. **Önder M, Gürer MA.** The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *JEADV* **2001**; 15: 126-36.
7. **Şendur ÖF, Aydeniz A.** Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* **2001**; 2: 31-5.
8. **Doğanavşargil E, Keser G.** Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi* **2005**; 1: 80-91.
9. **Duftner C, Goldberger C, Falkenbach A, et al.** Prevalence, clinical relevance and characterization of circulating cytotoxic CD4+CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* **2003**; 5: 292-300.
10. **Schirmer M, Goldberger C, Wurzner R, et al.** Circulating cytotoxic CD8+ CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res* **2002**; 4: 71-6.
11. **Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, et al.** Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Dermato-Venereologica* **2003**; 83: 124-7.
12. **Studd M, McCance DJ, Lehner T.** Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* **1991**; 34: 39-43.
13. **Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S.** Behçet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* **1998**; 8: 21-3.
14. **Sanchez RJ, Castillo PMJ, Torronteras SR, et al.** Type I herpes virus, HLA phenotype and Behçet disease. *Med Clin (Barc)* **1992**; 98: 366-8.
15. **Lee EB, Kwon YJ, Shin KC, et al.** Decreased serum level of antibody against human cytomegalovirus in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* **2005**; 25: 33-6.
16. **Sun A, Chang JG, Kao CL, et al.** Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* **1996**; 25: 212-8.
17. **Başkan EB, Yılmaz E, Sarıcaoğlu H, et al.** Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* **2007**; 32: 186-90.
18. **Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Çalgüneri M.** Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* **1996**; 14: 71-3.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Ayşen BAYRAM
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
27310 GAZİANTEP
e-posta: aysenbayram@hotmail.com